



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

3. syyskuuta 2012
EMA/412151/2012 Rev 1
EMA/H/A-31/1305

Kysymyksiä ja vastauksia trimetatsidiinia sisältäviä lääkevalmisteita (20 mg:n tabletit, 35 mg:depottabletti ja 20 mg/ml suun kautta otettava liuos) koskevan arvioinnin tuloksista

Muutetun direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen menettelyn tulokset

Euroopan lääkevirasto sai 21. kesäkuuta 2012 päätökseen arvioinnin trimetatsidiinin turvallisuudesta ja tehosta, kun sen teho oli aiheuttanut huolta ja sitä sisältävistä lääkevalmisteista oli saatu ilmoituksia liikkumishäiriöistä, esimerkiksi Parkinsonin taudin oireista. Viraston lääkevalmistekomitea (CHMP) totesi hyödyn jäävän edelleen riskejä suuremmaksi angina pectoris -potilailla, mutta hoitoa tulisi antaa vain nykyisten hoitojen lisäksi potilaille, joiden angina pectorista muut lääkkeet eivät saa riittävästi hallintaan tai jotka eivät siedä niitä. Lääkevalmistekomitea totesi, että tinnituksen, huimauksen ja näkökenttähäiriöiden oireenmukaisessa hoidossa hyöty ei enää ole riskejä suurempi eikä näitä käyttöaiheita tulisi enää hyväksyä. Lisäksi komitea suositteli uusia vasta-aiheita ja varoituksia tämän lääkevalmisteen käyttöön mahdollisesti liittyvien liikkumishäiriöiden riskin vähentämiseksi ja hallitsemiseksi.

Mitä trimetatsidiini on?

Trimetatsidiini on lääkevalmiste, jota käytetään angina pectoris -kohtausten ehkäisyyn. Kohtauksissa on äkillistä kipua rintakehässä, leuassa ja selässä, joka aiheutuu fyysisestä rasituksesta, kun veren virtaus sydämeen heikkenee. Angina pectorikseen liittyy usein sydämen verisuonten eli sepelvaltimoiden kapeneminen.

Trimetatsidiini on metaboliaan vaikuttava (aineiden hajoamiseen kehossa) aine. Sen uskotaan suojaavan myokardiaaliselta iskemialta (heikentynyt verenkierto sydänlihaksessa) nopeuttamalla glukoosin hajoamista.

Trimetatsidiinia käytetään myös huimauksen ja tinnituksen (korvien soimisen) oireiden hoitoon sekä näön heikkenemisen ja näkökenttähäiriöiden (näön epätarkkuus tai häiriintyminen) hoitoon silloin, kun ne johtuvat verisuoniongelmista.

Trimetatsidiinia sisältäviä lääkevalmisteita on ollut saatavilla 1970-luvulta lähtien, ja niitä on tällä hetkellä markkinoilla Bulgariassa, Espanjassa, Irlannissa, Italiassa, Kreikassa, Kyproksella, Latviassa, Liettuaassa, Luxemburgissa, Maltalla, Puolassa, Portugalissa, Ranskassa, Romaniassa, Saksassa,



Slovakiassa, Sloveniassa, Tanskassa, Tšekin tasavallassa, Unkarissa ja Virossa. Niitä myydään Vastarel-kauppanimen lisäksi ja muilla kauppanimillä.

Miksi trimetatsidiinia arvioitiin?

Ranskan lääkesääntelyvirasto totesi huhtikuussa 2011, että Ranskassa saadun näytön arvioinnin perusteella trimetatsidiinia sisältävien lääkevalmisteiden riskit kaikissa hyväksytyissä käyttöaiheissa ovat suuremmat kuin niiden hyöty. Yksi tärkeimmistä huolenaiheista oli se, ettei trimetatsidiinin tehoa ollut osoitettu luotettavasti minkään hyväksytyyn käyttöaiheeseen osalta, sillä hyväksytyjä käyttöaiheita tukevissa tutkimuksissa oli lukuisia metodologisia heikkouksia ja ilmennyt hyöty oli vain vähäinen.

Lisäksi trimetatsidiinia sisältävien lääkevalmisteiden turvallisuus herätti epäilyjä, sillä sen oli raportoitu aiheuttavan Parkinsonin oireyhtymää (muun muassa tärinää, hidasliikkeisyyttä ja lihasjäykkyyttä) ja muita motorisia häiriöitä, kuten vapinaa, lihasjäykkyyttä ja kävelyn vaikeutumista sekä levottomien jalkojen oireyhtymää (sairaus, jossa potilaalla on hallitsematon tarve liikuttaa raajoja epämukavien, kivuliaiden tai omituisten kehon tuntemusten lopettamiseksi, yleensä yöllä). Näitä oireita todettiin joillakin potilailla, joilla ei ollut aiemmin ollut Parkinsonin oireyhtymää, ja usein oireet hävisivät, kun potilaat lakkasivat käyttämästä trimetatsidiinia.

Vaikka näiden lääkevalmisteiden määräämisohjeisiin lisättiin varoituksia, Ranskan lääkesääntelyvirasto ei vakuuttunut siitä, että trimetatsidiinin hyöty olisi sen riskejä suurempi. Siksi se pyysi 22. huhtikuuta 2011 lääkevalmistekomiteaa antamaan lausunnon trimetatsidiinia sisältävien lääkevalmisteiden riski-hyötysuhteesta ja siitä, pitäisikö näiden lääkevalmisteiden myyntilupa säilyttää, pitäisikö sitä muuttaa tai pitäisikö se peruuttaa koko EU:ssa.

Mitä tietoja lääkevalmistekomitea arvioi?

Lääkevalmistekomitea tarkasteli kliinisistä tutkimuksista saatuja tietoja, julkaistua kirjallisuutta, oma-aloitteisia sivuvaikutusilmoituksia ja trimetatsidiinia sisältäviä lääkevalmisteita myyvien yhtiöiden toimittamia tietoja.

Mitkä ovat lääkevalmistekomitean johtopäätökset?

Trimetatsidiinin käytöstä angina pectoriksen hoidossa komitea totesi, että tehon osoittamiseksi tehdyissä tutkimuksissa oli joitakin puutteita ja tutkimukset olivat usein olleet lyhytkestoisia. Vaikka tutkimukset eivät osoittaneet trimetatsidiinin hyödyn ylittävän sen riskejä silloin kun ainoastaan sitä käytetään ensilinjan hoitona, tutkimukset tukivat trimetatsidiinin käyttöä nykyisten hoitojen lisänä potilailla, joiden angina pectorista muut siihen tarkoitettut lääkkeet eivät saa riittävästi hallintaan tai jotka eivät siedä niitä. Trimetatsidiinia koskevan pitkän aikavälin tiedon puuttumisen korjaamiseksi tehdään tutkimus trimetatsidiinin pitkän aikavälin vaikutuksista.

Tutkimukset trimetatsidiinin käytöstä tinnituksen, huimauksen ja näkökenttähäiriöiden hoidossa olivat metodologisesti heikkoja, eivätkä ne osoittaneet trimetatsidiinista olevan kliinistä hyötyä lumelääkkeeseen tai vaihtoehtoisiin lääkkeisiin verrattuna. Lisäksi lääkevalmistekomitea pani merkille, että trimetatsidiinia annetaan usein näiden sairauksien hoidossa iäkkäillä potilailla pidempään ja suurempina annoksina kuin on suositeltu, mikä lisää sivuvaikutusten, kuten kaatumisten, riskiä ja vie pohjan trimetatsidiinin käytöltä näiden sairauksien hoitoon.

Keskeisten turvallisuustietojen analyysi osoitti, että liikkumishäiriöitä, Parkinsonin oireyhtymä mukaan lukien, ei voida sulkea pois trimetatsidiinin käytön yhteydessä, vaikka ne eivät olekaan yleisiä ja vaikka ne loppuvatkin trimetatsidiinin käytön päätyttyä. Näin ollen lääkevalmistekomitea suositteli, että tuotetietoihin sisällytetään varoitus trimetatsidiinin aiheuttamasta parkinsonismista, sen

diagnosoinnista ja sen hallinnasta. Komitea suositteli, että trimetatsidiinin vasta-aiheisiin lisätään sen käyttö potilailla, joilla on Parkinsonin tauti tai sen kaltaisia oireita, ja potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta.

Saatavilla olevien tietojen arvioinnin ja komiteassa käytyjen tieteellisten keskustelujen perusteella lääkevalmistekomitea totesi, että trimetatsidiinin hyöty on edelleen sen riskejä suurempi, kun sitä käytetään lisähoitona potilailla, joilla on angina pectoris. Tuotetietoja on kuitenkin muutettava, jotta varmistetaan kyseisten lääkevalmisteiden turvallinen käyttö. Tinnituksen, huimauksen ja näkökenttähäiriöiden hoidossa hyöty ei ole riskejä suurempi, joten lääkevalmistekomitea suositteli, ettei näitä käyttöaiheita enää hyväksyttäisi. Lääkäreille jaetaan kansallisella tasolla kirjallinen tiedote, jossa heille kerrotaan muutoksista trimetatsidiinin hyväksytyissä käyttöaiheissa.

Lääkäreille ja potilaille tarkoitetut muutetut tiedot ovat [tässä](#).

Mitkä ovat suositukset potilaille?

- Hoitoa ei tarvitse muuttaa kiireellisesti, mutta lääkärit arvioivat potilaan hoitoa seuraavan sovitun tapaamisen yhteydessä.
- Potilaiden, jotka saavat parhaillaan trimetatsidiinia tinnitukseen, huimaukseen ja näkökenttähäiriöihin, tulisi kääntyä lääkärinsä puoleen ja vaihtaa asianmukaiseen vaihtoehtoiseen hoitoon.
- Potilaiden, jotka saavat trimetatsidiinia parhaillaan angina pectorikseen, tulisi kääntyä lääkärinsä puoleen ja varmistaa, että hoito sopii parhaiten heidän tilaansa, tai tarvittaessa siirtyä vaihtoehtoiseen hoitoon.
- Potilaat voivat keskustella heitä askarruttavista kysymyksistä lääkärinsä tai apteekkihenkilökunnan kanssa.

Mitkä ovat suositukset lääkäreille?

- Hoitoa ei tarvitse muuttaa kiireellisesti, mutta lääkäreiden tulisi arvioida potilaidensa hoitoa seuraavan sovitun tapaamisen yhteydessä.
- Lääkäreiden ei pitäisi enää määrätä trimetatsidiinia tinnitukseen, huimaukseen eikä näkökenttähäiriöihin, ja heidän tulisi siirtyä potilaiden hoidossa asianmukaiseen vaihtoehtoon.
- Trimetatsidiinia tulisi käyttää ainoastaan angina pectoriksen oireenmukaiseen hoitoon ja ainoastaan nykyisen hoidon lisänä potilailla, joilla muut angina pectoriksen hoitoon tarkoitetut lääkkeet eivät riitä tai jotka eivät siedä niitä.
- Lääkärit eivät saa määrätä trimetatsidiinia potilaille, joilla on Parkinsonin tauti tai sen kaltaisia oireita, eikä potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta. Potilailla, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta, ja iäkkäillä potilailla, annosta pitäisi pienentää.
- Trimetatsidiinin käyttö pitäisi lopettaa pysyvästi potilailla, joille on kehittynyt liikkumishäiriöitä, kuten Parkinsonin taudin kaltaisia oireita. Jos tällaiset oireet jatkuvat yli neljä kuukautta käytön lopettamisen jälkeen, tulisi pyytää lausunto neurologilta.

Euroopan komissio teki tästä lausunnosta päätöksen 3. syyskuuta 2012.