



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2012. gada 3. septembris  
EMA/412151/2012 1. red.  
EMA/H/A-31/1305

## Jautājumi un atbildes par trimetazidīnu saturošo zāļu (20 mg tabletes, 35 mg ilgstošas darbības tabletes un 20 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai) lietas pārskatīšanu

Saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu veiktās procedūras iznākums

2012. gada 21. jūnijā Eiropas Zāļu aģentūra pabeidza pārskatīt trimetazidīna drošumu un efektivitāti pēc tam, kad bija radušās bažas par tā efektivitāti un saņemti ziņojumi par kustību traucējumiem, piemēram, parkinsonisma simptomiem, lietojot šīs zāles. Aģentūras Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (CHMP) secināja, ka ieguvumi pacientiem ar stenokardiju aizvien pārsniedz risku, bet ārstēšana ir jāierobežo, lietojot šīs zāles tikai papildus esošai terapijai pacientiem, kuru stāvoklis nav pietiekami kontrolēts ar citām pretstenokardijas zālēm vai kuri nepanes šīs zāles. CHMP secināja, ka simptomātiskai troksņa ausīs, vertigo un redzes lauka defektu ārstēšanai ieguvumi vairs nepārsniedz risku un ka šīs indikācijas turpmāk nedrīkst apstiprināt. Komiteja ieteica arī jaunas kontrindikācijas un brīdinājumus, lai mazinātu un novērstu iespējamo ar šo zāļu lietošanu saistīto kustību traucējumu risku.

### Kas ir trimetazidīns?

Trimetazidīns ir zāles, ko lieto stenokardijas lēkmju profilaksei. Stenokardijas lēkmes raksturo pēkšņas sāpes krūškurvī, žoklī un mugurā fiziskas slodzes laikā samazinātas asiņu pieplūdes dēļ sirdij. Stenokardija parasti ir saistīta ar sirdi apgādājošo asinsvadu (vainagartēriju) sašaurināšanos.

Trimetazidīns ir „metabolisks līdzeklis” – zāles, kas ietekmē metabolismu (vielu sadalīšanās procesu organismā). Uzskata, ka tas pasargā no miokarda išēmijas (samazinātas sirds muskuļa asinsapgādes), palielinot glikozes sadalīšanās ātrumu.

Trimetazidīnu lieto arī, lai ārstētu vertigo (griešanās sajūtas) simptomus un troksni ausīs (džinkstēšanu ausīs), kā arī pavājinātu redzi un redzes lauka defektus (neskaidru vai traucētu redzi), kuru iemesls ir ar asinsvadiem saistītas problēmas.

Trimetazidīnu saturošas zāles ir pieejamas kopš 20. gadsimta 70. gadiem un pašlaik tiek tirgotas Bulgārijā, Kiprā, Čehijas Republikā, Dānijā, Igaunijā, Francijā, Vācijā, Grieķijā, Ungārijā, Īrijā, Itālijā,



Latvijā, Lietuvā, Luksemburgā, Maltā, Polijā, Portugālē, Rumānijā, Slovākijā, Slovēnijā un Spānijā. Tās tirgo ar piešķirto nosaukumu *Vastarel* un citiem tirdzniecības nosaukumiem.

## Kādēļ pārskatīja trimetazidīna lietu?

2011. gada aprīlī Francijas zāļu aģentūra secināja, ka, pamatojoties uz Francijā veikto pierādījumu pārskatīšanu, trimetazidīnu saturošo zāļu risks visu reģistrēto indikāciju gadījumā ir lielāks nekā ieguvumi. Galvenās bažas radīja tas, ka trimetazidīna efektivitāte nebija pārlicinoši pierādīta nevienai no reģistrētajām indikācijām, jo reģistrēto indikāciju atbalstam izmantotajiem pētījumiem bija vairāki metodoloģiski trūkumi un tajos pierādīts tikai neliels ieguvums.

Pēc ziņojumu saņemšanas par Parkinsona sindromu (simptomu grupa, kas ietver trīcēšanu, lēnas kustības un muskuļu stīvumu) un citiem motoriem traucējumiem, piemēram, trīci (trīcēšanu), muskuļu rigiditāti un gaitas traucējumiem, kā arī nemierīgo kāju sindromu (traucējums, kad pacientam rodas nekontrolējama nepieciešamība kustināt ekstremitātes, lai novērstu nepatīkamās, sāpīgās vai neparastās sajūtas ķermenī, parasti naktī) radās arī bažas par trimetazidīnu saturošo zāļu drošumu. Šos simptomus novēroja dažiem pacientiem, kuriem iepriekš anamnēzē nebija Parkinsona sindroma, un daudzos gadījumos simptomi izzuda, pārtraucot trimetazidīna lietošanu.

Neraugoties uz brīdinājumu pastiprināšanu šo zāļu aprakstos, Francijas aģentūrai aizvien saglabājās bažas, ka trimetazidīna ieguvumi neattaisno tā radīto risku. Tādēļ 2011. gada 22. aprīlī tā lūdza *CHMP* sniegt atzinumu par trimetazidīnu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecību un par to, vai šo zāļu reģistrācijas apliecību visā Eiropas Savienībā vajadzētu saglabāt, mainīt, tās darbību apturēt uz laiku vai pilnībā.

## Kādus datus *CHMP* pārskatīja?

*CHMP* pārskatīja klīnisko pētījumu datus, publicēto literatūru, spontānos ziņojumus par blakusparādībām un trimetazidīnu saturošās zāles tirgojošo uzņēmumu iesniegtos datus.

## Kādi ir *CHMP* secinājumi?

Attiecībā uz trimetazidīna lietošanu stenokardijas gadījumā Komiteja ņēma vērā, ka pētījumiem, kas veikti tā iedarbības pierādīšanai, ir bijuši zināmi ierobežojumi un nereti tie bijuši īslaicīgi. Lai gan pētījumos nebija pierādīts, ka trimetazidīna ieguvumi attaisno tā radīto risku, lietojot monoterapijas veidā pirmās rindas terapijai, pētījumi atbalstīja trimetazidīna lietošanu papildterapijas veidā esošai terapijai pacientiem, kuru stāvoklis nav pietiekami kontrolēts, lietojot citas pretstenokardijas zāles, vai kuri nepanes šīs zāles. Lai risinātu jautājumu saistībā ar ilgtermiņa datu trūkumu par trimetazidīnu, veiks pētījumu par trimetazidīna ietekmi ilgtermiņā.

Attiecībā uz trimetazidīna lietošanu, lai ārstētu troksni ausīs, vertigo un redzes lauka traucējumus, pētījumos izmantotā metodika bija vāja un tajos neguva pierādījumus trimetazidīna klīniskam ieguvumam salīdzinājumā ar placebo (neīstu ārstēšanas līdzekli) vai alternatīvām zālēm. Turklāt *CHMP* ņēma vērā, ka trimetazidīnu šo traucējumu ārstēšanai gados vecākiem pacientiem nereti lieto ilgāk un lielākā devā, nekā ieteikts, palielinot blakusparādību, piemēram, kritienu, risku, kas runā pret trimetazidīna lietošanu šo traucējumu ārstēšanai.

Atbilstošu drošuma datu analīze liecināja, ka, lietojot trimetazidīnu, nevar izslēgt kustību traucējumu, arī parkinsonisma, iespējamību, lai gan tie nav sastopami bieži un izzūd pēc trimetazidīna lietošanas pārtraukšanas. Tādēļ *CHMP* ieteica zāļu aprakstā iekļaut brīdinājumu par trimetazidīna izraisītu parkinsonismu, tā diagnosticēšanu un ārstēšanu. Komiteja arī ieteica norādīt, ka trimetazidīns ir

kontrindicēts pacientiem ar Parkinsona slimību vai parkinsonisma simptomiem un pacientiem, kuriem ir izteikti pavājināta nieru darbība.

Pamatojoties uz pašlaik pieejamo datu novērtējumu un zinātniskām apspriedēm Komitejā, *CHMP* secināja, ka trimetazidīna ieguvumi, lietojot papildterapijas veidā pacientiem ar stenokardiju, aizvien pārsniedz tā radīto risku, bet ir jāveic izmaiņas zāļu aprakstā, lai nodrošinātu nekaitīgu šo zāļu lietošanu. Attiecībā uz lietošanu trokšņa ausīs, vertigo un redzes lauka defektu ārstēšanai, ieguvumi vairs neattaisno radīto risku, un *CHMP* ieteica šīs indikācijas turpmāk vairs neapstiprināt. Valstu līmenī ārstiem sniegs rakstisku informāciju par trimetazidīna apstiprināto indikāciju izmaiņām.

Sīkāka informācija par visām izmaiņām, kas veiktas ārstiem un pacientiem paredzētajā informācijā, ir pieejama [šeit](#).

## Kādi ir ieteikumi pacientiem?

- Ārstēšana nav steidzami jāmaina, bet ārsti pārskatīs pacientiem veikto ārstēšanu nākamā parastā apmeklējuma laikā.
- Pacientiem, kuri pašlaik lieto trimetazidīnu trokšņa ausīs, vertigo un redzes traucējumu ārstēšanai, jākonsultējas ar ārstu, lai varētu uzsākt alternatīvas terapijas lietošanu.
- Pacientiem, kuri trimetazidīnu pašlaik lieto stenokardijas ārstēšanai, jākonsultējas ar ārstu, lai pārliecinātos, ka tās ir viņu stāvokļa ārstēšanai piemērotākās zāles, un nepieciešamības gadījumā vienotos par alternatīvu terapiju.
- Pacientiem, kuriem ir radušies jautājumi, jākonsultējas ar ārstu vai farmaceitu.

## Kādi ir ieteikumi zāļu parakstītājiem?

- Ārstēšana nav steidzami jāmaina, bet ārstiem būtu jāpārskata pacientiem veiktā ārstēšana nākamā parastā apmeklējuma laikā.
- Zāļu parakstītāji turpmāk nedrīkst parakstīt trimetazidīnu trokšņa ausīs, vertigo un redzes traucējumu ārstēšanai, tā vietā pacientiem jānozīmē piemērota alternatīva terapija.
- Trimetazidīnu drīkst lietot tikai simptomātiskai stenokardijas ārstēšanai un tikai kā papildlīdzekli esošai terapijai pacientiem, kuru stāvoklis nav pietiekami kontrolēts, lietojot citas pretstenokardijas zāles, vai kuri šīs zāles nepanes.
- Zāļu parakstītāji nedrīkst parakstīt trimetazidīnu pacientiem ar Parkinsona slimību vai parkinsonisma simptomiem un pacientiem, kuriem ir izteikti pavājināta nieru darbība. Pacientiem ar vidēji smagu nieru mazspēju un gados vecākiem pacientiem jāsamazina deva.
- Trimetazidīna lietošana pilnībā jāpārtrauc pacientiem, kuriem rodas kustību traucējumi, piemēram, parkinsonisma simptomi. Ja parkinsonisma simptomi saglabājas ilgāk nekā četrus mēnešus pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas, jākonsultējas ar neirologu.

Pamatojoties uz šo atzinumu, Eiropas Komisija pieņēma lēmumu 2012. gada 3. septembrī.