

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización

Conclusiones científicas

Resumen general de la evaluación científica de medicamentos que contienen trimetazidina (ver Anexo I)

La trimetazidina (TMZ) es un agente metabólico cuyo objetivo es la protección frente a la isquemia aumentando el metabolismo de la glucosa con respecto al de los ácidos grasos. Su mecanismo de acción proviene parcialmente de su efecto sobre el metabolismo celular. Al reducir la oxidación de los ácidos grasos a nivel de la 3-cetoacil coenzima A tiolasa, favorece la oxidación de la glucosa, lo que mejora el uso de las reservas energéticas de las células en caso de isquemia. La trimetazidina no actúa sobre la hemodinamia de la tensión arterial ni del ritmo cardíaco.

Los medicamentos que contienen trimetazidina están indicados para el tratamiento profiláctico de las crisis de angina de pecho, para el tratamiento sintomático complementario del vértigo y los acúfenos y para el tratamiento complementario de la pérdida de agudeza visual y las alteraciones del campo visual por problemas vasculares.

Los medicamentos con trimetazidina están autorizados en 21 Estados miembros europeos. Se autorizaron por vez primera en Francia en 1978 y se presentan en tres formas farmacéuticas distintas en la UE: comprimidos de 20 mg, solución oral de 20 mg/ml y comprimidos de 35 mg de liberación modificada (LM).

El 22 de abril de 2011, Francia solicitó al CHMP que emitiera un dictamen de conformidad con el Artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE sobre si la autorización de comercialización para los medicamentos que contienen trimetazidina debía mantenerse, modificarse, suspenderse o retirarse en base al creciente número de informes sobre Parkinson.

Cabe señalar que todos los datos presentados y valorados para este procedimiento de arbitraje son datos nuevos generados desde la primera autorización de trimetazidina.

EFICACIA

Angina de pecho

La experiencia clínica con la trimetazidina se remonta a principios de la década de 1970.

El CHMP consideró todos los estudios presentados para esta indicación. No obstante, el estudio TRIMPOL-II (2001), el estudio de Sellier (2003) y los datos revisados del estudio VASCO (2011) eran los estudios que aportaban pruebas generadas que apoyaban la indicación complementaria de trimetazidina en los pacientes sintomáticos con angina de pecho. Estos datos avalan la eficacia de la trimetazidina como complemento a los betabloqueantes. Además se considera que los dos estudios de Manchanda (1997 y 2003) y otros cuatro estudios menores apoyan la eficacia de trimetazidina como complemento a los bloqueadores de los canales de calcio (BCC).

En un estudio con 426 pacientes aleatorizado, con doble ciego y controlado con placebo (TRIMPOL-II), la trimetazidina (60 mg/día) como complemento del metoprolol 100 mg al día (50 mg dos veces al día) durante 12 semanas mejoró estadísticamente los parámetros en las pruebas de esfuerzo y los síntomas clínicos frente al placebo: Duración total del ejercicio +20,1 s, $p = 0,023$, carga total +0,54 MET, $p = 0,001$, tiempo hasta una disminución de 1 mm en el segmento ST +33,4 s, $p = 0,003$, tiempo hasta el inicio de la angina +33,9 s, $p < 0,001$, ataques de angina/semana -0,73, $p = 0,014$ y consumo de nitratos de efecto inmediato/semana, -0,63, $p = 0,032$, sin cambios hemodinámicos.

En el TRIMPOL-II se demostró que la trimetazidina mejora significativamente la capacidad de esfuerzo y la isquemia de miocardio inducida por esfuerzo cuando complementa al metoprolol. Debe considerarse que el estudio se realizó según el protocolo de Bruce que, como es sabido,

infravalora el efecto del tratamiento farmacológico con respecto al protocolo de Bruce modificado. Por lo tanto, los resultados del estudio pueden considerarse conservadores en lo que respecta a la magnitud del efecto de la trimetazidina. A pesar de que puede considerarse que la metodología que empleó el TAC no cumple totalmente las normas aceptadas actualmente, no parece evidente ningún sesgo importante que afecte a la interpretación de los resultados del estudio y todos los análisis demuestran un efecto beneficioso de la trimetazidina combinada con metoprolol sobre la tolerancia al ejercicio, la isquemia de miocardio y los síntomas clínicos. El análisis post-hoc del estudio en 298 pacientes que recibieron trimetazidina asociada principalmente a metoprolol se considera adecuado y útil para valorar mejor el efecto de la trimetazidina en una población de pacientes que, a menudo, es difícil de tratar con agentes hemodinámicos. Es importante destacar que se confirmó la eficacia en pacientes a la dosis máxima de metoprolol así como en pacientes con angina recurrente.

El objetivo del estudio Sellier (2003) fue valorar la eficacia de la combinación de trimetazidina LM 70 mg/día en pacientes que padecen angina de pecho que no controlados suficientemente con 50 mg/día de atenolol después de dos meses de tratamiento. Se aleatorizó a 223 pacientes para este estudio con doble ciego, controlado con placebo, en el que se añadió un comprimido de 35 mg de trimetazidina de liberación modificada (dos veces al día) a 50 mg de atenolol (una vez al día) durante 8 semanas y se consiguió un aumento importante (+34,4 s, $p = 0,03$) en el tiempo hasta la disminución de 1 mm en el segmento ST en las pruebas de esfuerzo, en un subgrupo de pacientes ($n = 173$), frente a placebo, 12 horas después de tomar el fármaco. También se demostró una diferencia significativa en el tiempo hasta el inicio de la angina de pecho ($p = 0,049$). No fue posible encontrar diferencias significativas entre los grupos para los demás criterios de valoración secundarios (duración total del ejercicio, carga total y criterios de valoración clínicos).

Para demostrar el beneficio sobre los episodios diarios de angina es importante evaluar adecuadamente la frecuencia inicial de la angina y el uso sublingual de nitratos y calcular el tamaño de la muestra en base al efecto esperado del tratamiento. El estudio Sellier fue un estudio sobre el esfuerzo no diseñado principalmente para evaluar los parámetros clínicos. Se considera que el estudio solo es adecuado para demostrar la eficacia de la trimetazidina con respecto al criterio de valoración principal, el tiempo hasta el inicio de la angina de pecho, ya que no fue posible encontrar diferencias significativas entre grupos para los demás criterios de valoración secundarios (duración total del ejercicio, carga total y criterios de valoración clínicos).

En un estudio realizado con 1962 pacientes aleatorizado, con doble ciego y de tres meses de duración (estudio VASCO, 2011), además del atenolol a 50 mg/d, se probaron dos dosis de trimetazidina (70 mg/d y 140 mg/d) frente a placebo. En la población global, que incluye tanto pacientes asintomáticos como sintomáticos, no se consiguió demostrar que la trimetazidina produjera beneficios, tanto ergométricos (duración total del ejercicio, tiempo hasta el inicio de la disminución de 1 mm en el ST y tiempo hasta el inicio de la angina) como sobre los criterios de valoración clínicos. No obstante, en el subgrupo de pacientes sintomáticos ($n = 1.574$), la trimetazidina (140 mg) mejoró significativamente la duración total del ejercicio (+23,8 s frente a +13,1 s placebo; $p = 0,001$) y el tiempo hasta el inicio de la angina (+46,3 s frente a +32,5 s placebo; $p = 0,005$).

El estudio VASCO se realizó con pacientes sintomáticos y asintomáticos con cardiopatía isquémica crónica. Menos del 50 % de los pacientes incluidos en el estudio VASCO presentaba angina estable crónica a pesar de la probable arteriopatía coronaria. La presencia de angina de pecho estable es un criterio de inclusión fundamental, ya que identifica la población diana para el uso de fármacos antianginosos. De hecho, es bien sabido que los pacientes con arteriopatía coronaria comprobada que son asintomáticos pueden no padecer isquemia inducible y que, en estos pacientes, los tratamientos antianginosos son ineficaces en lo que respecta a mejorar la capacidad de esfuerzo.

En el estudio VASCO se demostró la existencia de una diferencia significativa en el efecto sobre los parámetros ergométricos entre la trimetazidina a la dosis más elevada (140 mg) y el placebo en el grupo de pacientes sintomáticos. El análisis realizado por el TAC ha sido repetido de forma independiente por el Instituto de Sanidad italiano (ISS). Este análisis demostró que, en los pacientes con angina estable crónica, la trimetazidina administrada como complemento al atenolol mejoraba significativamente la tolerancia al esfuerzo ($p < 0,01$), el tiempo hasta una disminución de 1 mm en el segmento ST y el tiempo hasta la angina. Se observó mejoría en el criterio de valoración principal con trimetazidina en el análisis conjunto de los pacientes que recibieron 35 y 70 mg dos veces al día y en el análisis de los pacientes que recibieron o 35 mg dos veces al día o 70 mg dos veces al día.

La eficacia de la trimetazidina también se resumió en un reciente metanálisis de redes que incluyó 358 ensayos clínicos y 27.058 pacientes. Se demostró que la trimetazidina tenía un efecto muy similar al de los agentes antianginosos que no ralentizan el ritmo cardíaco: nicorandil, ranolazina, nitratos de acción prolongada y dihidropiridinas, con menos de unos pocos segundos de diferencia en los parámetros ergométricos de las pruebas de esfuerzo. La eficacia de la trimetazidina está suficientemente demostrada como terapia complementaria a corto y medio plazo (semanas/meses) en el tratamiento de pacientes sintomáticos con angina que no están controlados adecuadamente o que no toleran las terapias antianginosas de primera línea.

El CHMP considera que la indicación revisada es acorde a los datos científicos disponibles actualmente para la trimetazidina como terapia complementaria y está avalada por los ensayos disponibles realizados después de la autorización inicial y que se consideran de una calidad metodológica suficiente, además de por los metanálisis que han llegado a conclusiones similares. Sondeos recientes realizados a pacientes con arteriopatía coronaria han demostrado que la mayoría de los pacientes con angina no reciben una terapia antianginosa adecuada debido a una intolerancia hemodinámica o a una incompetencia cronotrópica. Por lo tanto, la trimetazidina como terapia complementaria puede suponer un fármaco opcional de tratamiento a emplear asociado a los fármacos antianginosos de primera línea, especialmente en los pacientes en los que no se puede lograr un control óptimo de los síntomas con otros fármacos antianginosos en monoterapia debido a intolerancia hemodinámica o a incompetencia cronotrópica.

Otorrinonaringología - Oído, Nariz y Garganta (ORL)

En respuesta a la solicitud del CHMP sobre la repetición de la evaluación de la relación riesgo/beneficio de la trimetazidina (en todas las formas y dosis) en las indicaciones de ORL, se aportaron 9 estudios clínicos (Wayoff, 1984; Sterkers, 2001; Vitte, 2002; Haguenaer, 1980; Kluyskens, 1990; Martini, 1990; Morgon 1990; Coyas 1990 y el estudio coclear francés, 2009, en apoyo de la seguridad dado que no se alcanzó el objetivo de eficacia) o se presentaron como referencias bibliográficas. En la mayoría de estos estudios participaron pacientes que presentaban patologías muy heterogéneas de diversa gravedad sin estratificación anterior de las mismas y con una duración de tratamiento muy limitada (entre 2 y 3 meses) no acorde con lo requerido por estas patologías que necesitan tratamientos a largo plazo.

Entre estos estudios, cinco se realizaron frente a placebo, como el estudio adicional publicado en 1990 por Coyas. En cada estudio generalmente se incluyeron objetivos múltiples (evaluaciones farmacodinámicas o clínicas). También se mezclaban distintas patologías y sintomatologías otorrinonaringológicas de etiologías diferentes, como acúfenos, distintos tipos de vértigo o sordera. Los principales estudios realizados frente a placebo fueron el estudio Wayoff (acúfenos, vértigos, pérdida auditiva) y el estudio Morgon (acúfenos). Son estudios en los que los resultados, a menudo presentados como favorables estadísticamente a la trimetazidina, son controvertidos principalmente por razones metodológicas. Otros dos estudios más recientes se centraron en el

vértigo, pero la naturaleza exploratoria del estudio Sterckers (2001) y las reducidísimas poblaciones participantes (28 pacientes) no hacen factible que los resultados documentados tengan ningún valor demostrativo. Además, el estudio Vitte (2002) presentaba los mismos defectos metodológicos que los estudios Wayoff y Morgon. En los pequeños estudios Sterckers y Vitte se observaron resultados favorables en el «Cuestionario de discapacidad por vértigo». Estos resultados se agruparon sin confirmar el efecto beneficioso. Se realizaron tres estudios frente a betahistina (Haguenauer, 1980; Kluyskens, 1990; Martini, 1990) para demostrar el beneficio clínico de la trimetazidina en el tratamiento del vértigo. Ninguno de estos tres estudios se definió previamente como estudio de no inferioridad. Por lo tanto, los resultados que se presentaron en apoyo de una eficacia similar a la de la trimetazidina no son fiables. Por consiguiente, todos estos elementos derivados de datos posteriores a la autorización no demuestran un beneficio clínico importante para la trimetazidina en pacientes que padecen acúfenos, vértigo o pérdida auditiva.

En conclusión, los datos presentados para la trimetazidina con respecto a las indicaciones en otorrinolaringología apoyan de forma insuficiente la demostración de un beneficio clínico importante para estos pacientes que padecen sintomatología de acúfenos, vértigo o pérdida auditiva que eran el objetivo de las indicaciones terapéuticas en otorrinolaringología como se menciona actualmente en las autorizaciones de comercialización europeas. Los estudios indican la limitada metodología en el campo de la otorrinolaringología y no confirman la actual metodología de investigación que aplica los principios estadísticos básicos de la metodología de los ensayos clínicos. De los diez estudios presentados, nueve no aplican los principios metodológicos esenciales requeridos actualmente para demostrar eficacia. Por tanto, considerando estas carencias metodológicas, el dossier es insuficiente para concluir que la trimetazidina posea beneficio clínico como tratamiento sintomático adyuvante de vértigo, acúfenos o pérdida auditiva.

El CHMP concluyó que la limitación de los datos generados por los ensayos clínicos presentados para la indicación de otorrinolaringología apoya de forma insuficiente la demostración de un beneficio clínico importante de la trimetazidina para los pacientes que padecen acúfenos, vértigo o pérdida auditiva y que no puede respaldarse ni la indicación en otorrinolaringología actualmente registrada ni las indicaciones que se solicitan ahora.

Oftalmología

En respuesta a la solicitud del CHMP sobre la repetición de la evaluación de la relación riesgo/beneficio de la trimetazidina (en todas las formas y dosis) en sus indicaciones oftalmológicas, el paquete de clínica presentado comprende nueve estudios. En ocho de ellos se incluyeron pacientes con patologías muy heterogéneas de diversa gravedad sin estratificación previa de las mismas y duraciones de tratamiento cortas (entre 2 y 6 meses) aunque se sabe que estas patologías progresan lentamente y requieren tratamientos prolongados. Estas enfermedades finalmente conllevan ceguera. La mayoría de los ensayos clínicos oftalmológicos con trimetazidina se han realizado con la presentación de 20 mg pero, en algunos estudios, las dosis diarias utilizadas (20 mg y 40 mg/día) fueron inferiores a las recomendadas en la actual autorización de comercialización (60 mg o 70 mg), lo que también supone una limitación para estos estudios, en concreto para la documentación de la seguridad a la dosis registrada.

Entre estos nueve estudios, tres eran no comparativos (Guillaumat, 1982; Millara, 1988; Nowak, 2007); tres eran comparativos breves (hasta 3 meses) realizados frente a productos empleados en el momento en que se realizaron los estudios, por ejemplo cinnarizina, piridoxilato, que los oftalmólogos no consideran ya terapias de referencia para tratar o prevenir las enfermedades retinianas o el glaucoma; se realizaron dos estudios frente a placebo (Couderc, 1984 y Aron-Rosa, 1988). Finalmente, el estudio más reciente que empleaba una metodología apropiada se presentó únicamente como aval de la seguridad ya que el objetivo de eficacia no se alcanzó (Francia DMRE 2, 2008).

Los estudios clínicos que apoyan el campo oftálmico adolecen de fallos metodológicos muy importantes.

La naturaleza no comparativa de los tres estudios realizados en pacientes con trastornos oculares heterogéneos no permitió concluir la existencia de un beneficio clínico.

Los tres estudios de breve duración (hasta 3 meses) realizados frente a los productos de referencia del momento (por ejemplo cinnarizina, piridoxilato), incluyeron a un número pequeño de pacientes que presentaban patologías muy heterogéneas o mal definidas (n = 19, n = 24 y n = 8 respectivamente para los estudios Cornand (1982), Cordella (1982) y Perdriel (1988)). Además, estos estudios presentan otros defectos: el estudio Cordella (frente a cinnarizina) no incluyó una comparación entre los grupos. Además, no se tuvo en cuenta la multiplicidad de las comparaciones en los análisis estadísticos y los criterios no se presentaron jerárquicamente, de forma que esta comparación no puede tener valor como demostración; y, finalmente, el estudio electrorretinográfico con una monodosis de Perdriel (frente a piridoxilato) empleado en una forma intravenosa inyectable de trimetazidina a 20 mg que no está autorizada.

El estudio más reciente realizado con trimetazidina a 35 mg en 1999 (Francia, DMRE 2) incluyó un número mayor de pacientes controlados durante de 3 a 5 años. Los resultados de este estudio no subrayan el beneficio clínico de trimetazidina frente a placebo para prevenir la bilateralización de la neovascularización coroidea en pacientes que padecen degeneración macular relacionada con la edad, criterio principal de evaluación elegido para demostrar el beneficio clínico de trimetazidina a 35 mg para ralentizar la progresión de la degeneración macular relacionada con la edad (DMRE).

En base a los datos presentados para las indicaciones oftalmológicas, el CHMP consideró que las pruebas no cumplen los requisitos y criterios para la evaluación de la eficacia que actualmente se requiere en estas patologías. Los datos presentados que comparaban TMZ con placebo o con los otros productos de referencia o en base a cohortes sin comparador no suponen una demostración suficiente de un beneficio clínico importante de la trimetazidina en el tratamiento complementario de pérdida de agudeza visual y alteraciones del campo visual por problemas vasculares. El CHMP concluyó que, tras la evaluación de todos estos estudios, no queda demostrada la eficacia de trimetazidina en la indicación oftalmológica.

SEGURIDAD

En un estudio sobre la prescripción en Francia se demostró que la trimetazidina se prescribía a pacientes en indicaciones cardiovasculares en el 45,3 % de los casos, en indicaciones otorrinonaringológicas en el 30 % de los casos y en indicaciones oftalmológicas en el 0,4 % de los casos. En el 24,3 % de los casos, la indicación era desconocida. Los pacientes con un perfil cardiovascular eran significativamente mayores (media de edad: 74,8 años) que los de perfil oftalmológico y otorrinonaringológico (70,3 años y 63,5 años, respectivamente).

La RAM (reacción adversa medicamentosa) principal grave se refiere al síndrome de Parkinson y síntomas relacionados. Este riesgo se ha identificado en el marco posterior a la comercialización y en la bibliografía en base a: la desaparición positiva de los síntomas del Parkinson tras la supresión únicamente de TMZ, reaparición positiva, prescripción simultánea de fármacos antiparkinsonianos significativamente mayor en el grupo con TMZ frente al grupo de control (estudio IMS) y número significativamente mayor de pacientes que comienzan a tomar fármacos antiparkinsonianos tras la introducción de TMZ frente al grupo de control (estudio IMS).

La población más expuesta en base a los datos de ventas, corresponde a la de los pacientes con edades superiores a los 75 años y recibieron el tratamiento durante periodos muy prolongados principalmente para indicaciones en cardiología.

La tasa de comunicación de síndrome de Parkinson plausiblemente relacionada con la trimetazidina es estable durante los últimos 8 años, a pesar del aumento, desde 2007, del número de informes espontáneos de síndrome de Parkinson y síntomas relacionados.

Es un hecho reconocido que los síntomas extrapiramidales documentados en pacientes que recibieron TMZ tienen una prevalencia baja (incidencia de 0,36/100.000 PA) y generalmente son reversibles tras la suspensión de TMZ. Sin embargo, algunos pacientes presentaron síntomas solo parcialmente reversibles después de la suspensión de la TMZ y, en algunos casos, no puede descartarse la conexión con el uso de TMZ de los síntomas no reversibles.

Considerando todos los datos de que se dispone actualmente, el CHMP concluyó que los medicamentos que contienen trimetazidina deben contraindicarse en los pacientes con enfermedad de Parkinson, síntomas de parkinsonismo, temblores, síndrome de piernas inquietas y otros trastornos del movimiento relacionados. Además, el RCP debe modificarse para incluir una advertencia sobre el parkinsonismo inducido por trimetazidina, su diagnóstico y su tratamiento. Estos cambios se consideran adecuados para tratar el riesgo de síntomas de parkinsonismo y de temblores.

Los pacientes ancianos pueden sufrir una mayor exposición a la trimetazidina debido a la menor función renal relacionada con la edad. Los datos farmacocinéticos poblacionales indican que los acontecimientos adversos graves fueron más frecuentes en los pacientes ancianos tratados con concentraciones plasmáticas elevadas de trimetazidina. En el estudio FC de Emeriau se ha demostrado la presencia de concentraciones plasmáticas elevadas de trimetazidina en pacientes ancianos que recibían la dosis habitual de 35 mg dos veces al día. Por consiguiente, se ha modificado el RCP para que incluya información sobre las dosis en ancianos y en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina [30-60] ml/min). Además, se acordó con el TAC realizar un estudio farmacocinético para investigar el efecto de la insuficiencia renal y la edad sobre el perfil de seguridad de la trimetazidina.

Considerando todos los datos de que se dispone actualmente, el CHMP concluyó que los medicamentos que contienen trimetazidina deben contraindicarse en los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).

Durante el procedimiento de arbitraje se destacaron algunos efectos adversos muy raros y reversibles, como trombocitopenia, agranulocitosis y disfunción hepática, que se han incluido en el plan de gestión de riesgos (PGR) y se han reflejado en las secciones pertinentes del RCP.

Los estudios propuestos, uno multicéntrico, aleatorizado, con doble ciego y controlado con placebo a largo plazo en pacientes después de una intervención coronaria percutánea (ICP) y el estudio prospectivo y de cohortes comparativas para evaluar la prevalencia de SEP en pacientes que recibieron trimetazidina pueden ser adecuados para resolver las reservas sobre la eficacia y seguridad a largo plazo de la trimetazidina.

El CHMP ha solicitado un estudio PASS para responder a todos los riesgos importantes, potenciales e identificados, en particular el parkinsonismo, y un estudio de utilización del fármaco para controlar si las medidas de minimización del riesgo implementadas como resultado del procedimiento de arbitraje son eficaces.

Conclusión general

En general, el CHMP concluyó que, después de evaluar los datos nuevos disponibles, los beneficios siguen siendo superiores a los riesgos en pacientes con angina de pecho, pero que debe restringirse el tratamiento para utilizar como complemento de los tratamientos existentes en pacientes que no se controlan adecuadamente o que no toleran otros medicamentos para la angina

de pecho. El nuevo texto propuesto en la indicación de angina de pecho es acorde a los datos disponibles sobre eficacia y seguridad. Para las otras dos indicaciones de tratamiento sintomático de acúfenos, vértigo y de alteraciones del campo visual, el CHMP concluyó que, en vista de los nuevos datos de seguridad disponibles y de lo muy limitado de la eficacia, los beneficios ya no superan los riesgos en condiciones normales de uso y, por lo tanto, estas indicaciones terapéuticas deben eliminarse.

En los pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina [30-60] ml/min) se ha añadido la dosis recomendada en el RCP. Los pacientes ancianos pueden sufrir una mayor exposición a la trimetazidina debido a la menor función renal relacionada con la edad. Las dosis en los pacientes ancianos deben ajustarse con precaución. Considerando todos los datos de que se dispone actualmente, el CHMP concluyó que la trimetazidina debe contraindicarse en los pacientes con enfermedad de Parkinson, síntomas de parkinsonismo, temblores, síndrome de piernas inquietas, y otros trastornos del movimiento relacionados, así como en los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).

El CHMP acordó que la trimetazidina puede provocar o empeorar los síntomas del parkinsonismo (temblor, acinesia, hipertonía) y debe investigarse de forma regular, especialmente en los pacientes ancianos. En los casos dudosos, debe derivarse a los pacientes a un neurólogo para que realice las investigaciones pertinentes. Si aparecen trastornos del movimiento como síntomas de parkinsonismo, síndrome de piernas inquietas, temblores, inestabilidad ambulatoria se debe suspender la trimetazidina de forma definitiva. Estos casos tienen una prevalencia baja y habitualmente son reversibles cuando se suspende el tratamiento. En la mayoría de los pacientes que se recuperaron, los síntomas desaparecieron en los cuatro meses posteriores a la suspensión de la trimetazidina. Si los síntomas de parkinsonismo persisten durante más de cuatro meses después de la suspensión del fármaco, debe consultarse a un neurólogo. Se deben tomar precauciones a la hora de prescribir trimetazidina a pacientes en los que pueda preverse una mayor exposición debido a una insuficiencia renal moderada o en los pacientes ancianos de más de 75 años.

El CHMP aprobó el envío de una comunicación directa a los profesionales sanitarios (DHPC) para informar sobre el resultado de la revisión actual.

Para que se realice el estudio, el CHMP también acordó el protocolo de un estudio para evaluar el efecto de la insuficiencia renal y la edad sobre la farmacocinética de la trimetazidina, así como un estudio de seguridad posterior a la autorización (estudio PASS) para abordar todos los riesgos importantes, potenciales e identificados, en particular el parkinsonismo y un estudio de utilización del fármaco para verificar el cumplimiento por parte de los encargados de la prescripción de la indicación restringida tras los cambios en la autorización de comercialización.

Relación riesgo/beneficio

Por lo tanto, el Comité concluyó que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen trimetazidina como terapia complementaria para el tratamiento sintomático de los pacientes con angina de pecho estable no controlados adecuadamente o que no toleran las terapias antianginosas de primera línea, sigue siendo positiva en condiciones normales de uso, sujeta a las restricciones, advertencias, cambios en la información del producto, actividades adicionales de farmacovigilancia y medidas de minimización del riesgo acordadas. Para las otras dos indicaciones de tratamiento sintomático de acúfenos, vértigo y de alteraciones del campo visual, el CHMP concluyó que, en vista de los nuevos datos de seguridad disponibles y de lo muy limitado de la eficacia, los beneficios ya no superan los riesgos en condiciones normales de uso y, por lo tanto, estas indicaciones terapéuticas deben eliminarse.

Motivos para la modificación de las condiciones de la autorización de comercialización

Considerando que:

- El Comité consideró el procedimiento de arbitraje conforme al Artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE;
- El Comité revisó todos los datos presentados disponibles de estudios clínicos, bibliografía publicada y de la experiencia posterior a la comercialización sobre la seguridad de los medicamentos que contienen trimetazidinas, en particular con respecto al síndrome de Parkinson y acontecimientos relacionados. El Comité concluyó que la trimetazidina se asocia a la aparición de síndrome de Parkinson y síntomas relacionados.
- El Comité también consideró los datos cada vez mayores sobre eficacia y seguridad presentados para las indicaciones del tratamiento profiláctico de los ataques de angina de pecho, tratamiento sintomático complementario de vértigo y acúfenos y tratamiento complementario de pérdida de agudeza visual y alteraciones del campo visual por problemas vasculares.
- El Comité dictaminó que los beneficios siguen siendo superiores a los riesgos en pacientes con angina de pecho, pero que debe restringirse el tratamiento para utilizar como complemento de los tratamientos existentes en pacientes no controlados adecuadamente o que no toleran otros medicamentos para la angina de pecho.
- Para las indicaciones de tratamiento sintomático de acúfenos, vértigo y de alteraciones del campo visual, el CHMP concluyó que, en vista de los nuevos datos de seguridad disponibles y de lo muy limitado de la eficacia, los beneficios ya no superan los riesgos en condiciones normales de uso y, por lo tanto, estas indicaciones terapéuticas deben eliminarse.
- Considerando todos los datos sobre seguridad de que se dispone actualmente, el Comité concluyó que la trimetazidina deben contraindicarse en los pacientes con enfermedad de Parkinson, síntomas de parkinsonismo, temblores, síndrome de piernas inquietas, y otros trastornos del movimiento relacionados así como en los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).
- El Comité también indicó que la trimetazidina puede provocar o empeorar los síntomas de parkinsonismo (temblor, acinesia, hipertonía). Si aparecen trastornos del movimiento como síntomas de parkinsonismo, síndrome de piernas inquietas, temblores, inestabilidad ambulatoria se debe suspender la trimetazidina de forma definitiva. Estos casos presentan una prevalencia baja y habitualmente es reversible cuando se suspende el tratamiento. Se deben tomar precauciones a la hora de prescribir trimetazidina a pacientes en los que pueda preverse una mayor exposición como los que padecen una insuficiencia renal moderada y los pacientes ancianos de más de 75 años.

El Comité, por lo tanto, concluyó que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen trimetazidina sigue siendo positiva en condiciones normales de uso, sujeta a las restricciones, advertencias, cambios en la información sobre el producto, actividades adicionales de farmacovigilancia y medidas de minimización del riesgo acordadas, únicamente como terapia complementaria para el tratamiento sintomático de pacientes con angina de pecho estable no controlados adecuadamente o que no toleran las terapias antianginosas de primera línea.