

II LISA

Teaduslikud järeldused ning müügiloa tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Trimetasidiini sisaldavate ravimite (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Trimetasidiin on metaboolne aine, mis tagab kaitse isheemia vastu, suurendades glükoosi rasvhapetega seotud ainevahetust. Ravimi toimemehhanism tuleneb osaliselt selle toimest rakuainevahetusele. Rasvhappe oksüdatsiooni vähendamiseks 3-ketoatsüül CoA tiolaasi tasemel soodustab ravim glükoosi oksüdatsiooni, mis parandab rakkude energiavarude kasutamist isheemia korral. Trimetasidiinil puudub hemodünaamiline toime vererõhule või südame löögisagedusele.

Trimetasidiini sisaldavad ravimid on näidustatud stenokardia kriisi ennetavaks raviks, peapöörituse ja tinnituse täiendavaks sümptomaatiliseks raviks ning veresoontest tingitud nägemisteravuse languse ja vaatevälja häirete täiendavaks raviks.

Trimetasidiini sisaldavad ravimid on saanud müügiloa 21 Euroopa Liidu liikmesriigis. Esmalt anti müügiluba Prantsusmaal 1978. aastal ning nimetatud ravimid on ELis saadaval kolmes eri ravimvormis: 20 mg tablett, 20 mg/ml suukaudne lahus ja 35 mg toimeainet modifitseeritud vabastav tablett.

22. aprillil 2011 palus Prantsusmaa avaldada inimravimite komiteel oma arvamust kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikliga 31 selle kohta, kas seoses saagenenud Parkinsoni juhtude teadetega tuleb trimetasidiini sisaldavate ravimite müügiload säilitada senisel kujul, muuta, peatada või tagasi võtta.

Märkima peab seda, et kõik selle esildisega seoses esitatud ja hinnatud andmed on uued, mis on kättesaadavad pärast esmase trimetasidiini müügiloa väljastamist.

EFEKTIIVSUS

Stenokardia

Trimetasidiini kliiniline kogemus ulatub tagasi varastesse 1970. aastatesse.

Inimravimite komitee kaalus kõiki selle näidustuse kohta esitatud uuringuid. Kokkuvõttes olid TRIMPOL-II uuring (2001), Sellieri uuring (2003) ja VASCO uuringu uuendatud andmed (2011) need, mis andsid tõendus põhised andmed trimetasidiini täiendavaks näidustuseks stenokardia haigusnähtudega patsientidele. Nimetatud andmed toetavad trimetasidiini efektiivsust täiendava ravimina beetablokaatorite kõrval. Lisaks sellele ilmnisid kahes Manchanda uuringus (1997 ja 2003) ja neljas muus väiksemas uuringus trimetasidiini efektiivsust toetavad andmed, kui ravimit manustati täiendavalt kaltsiumikanalite blokaatoritele.

426 patsienti hõlmanud randomiseeritud topeltpimedas platseebo-kontrollitud uuringus (TRIMPOL-II) parandas 12 nädala jooksul 100 mg metoproloolile päevas (50 mg kaks korda ööpäevas) lisatud trimetasidiin (60 mg päevas) võrreldes platseeboga statistiliselt olulisel määral testharjutuste tulemusi ja kliinilisi haigusnähte: harjutuste kogukestus +20,1 s, $p = 0,023$, koormustaluvus +0,54 MET, $p = 0,001$, aeg ST-segmendi 1 mm languseni +33,4 s, $p = 0,003$, stenokardia tekkimise aeg +33,9 s, $p < 0,001$, stenokardiahooge nädalas -0,73, $p = 0,014$ ja ilma hemodünaamiliste muutusteta lühitoimeliste nitraatide tarvitamine nädalas -0,63, $p = 0,032$.

TRIMPOL-II näitas, et trimetasidiin parandab oluliselt harjutuste mahtu ja harjutustest tingitud müokardi isheemiat, kui seda lisatakse metoproloolile. Märkima peab seda, et uuringu korraldamisel kasutati Bruce'i protokolliga, mis teadaolevalt alahindab ravimite toimet võrreldes muudetud Bruce'i protokolliga. Seetõttu võib uuringutulemusi trimetasidiini toime ulatuse suhtes

lugeda konservatiivseteks. Kuigi müügiloa hoidja kasutatud metoodikat võib pidada praegu tunnustatud standarditele mitte täielikult vastavaks, ei ilmne olulisi uuringutulemuste tõlgendamist mõjutavaid kõrvalekaldeid ja kõik analüüsid näitavad metoprolooliga kombineeritud trimetasidiini kasulikku toimet koormustaluvusele, müokardi isheemiale ja kliinilistele haigusnähtudele. Trimetasidiini peamiselt koos metoprolooliga saanud 298 patsiendi uuringu hilisem analüüs on varasemate uuringutega kooskõlas ja kasulikuks peetakse pigem trimetasidiini toime hindamist patsientidel, keda on sageli keeruline hemodünaamikat mõjutavate ravimitega ravida. Tähtis on efektiivsuse tõestamine maksimaalses annuses metoprolooli saanud patsientidel, aga ka korduva stenokardiaga patsientidel.

Sellier'i uuringu (2003) eesmärk oli hinnata modifitseeritult vabaneva trimetasidiini efektiivsust ravimit 70 mg päevas tarvitavatel stenokardiaga patsientidel, kes ei allunud kahe kuu jooksul ravile atenoolooliga annuses 50 mg päevas. Sellesse topeltpimedasse platseebo-kontrollitud uuringusse randomiseeriti 223 patsienti, kellele 8 nädala jooksul manustati lisaks üks kord päevas antud 50 mg atenooloolile ka üks 35 mg trimetasidiini modifitseeritult vabastav tablett kaks korda ööpäevas. Uuringu käigus pikenes 12 tundi pärast ravimi võtmist oluliselt (+34,4 s, $p = 0,03$) koormustestis ST-segmendi 1 mm depressiooni tekke aeg ravimit võtnud patsientide alarühmas ($n = 173$) võrreldes platseeborühmaga. Samuti leiti oluline erinevus stenokardia tekke ajas ($p = 0,049$). Muude teisest tulemusnäitajate (harjutuste kogukestus, koormustaluvus ja kliinilised tulemusnäitajad) osas ei leitud rühmade vahel olulisi erinevusi.

Selleks et näidata ravimi kasulikkust stenokardia päevaste episoodide suhtes, on oluline õigesti hinnata stenokardia tekkimise baastaset ja keelealuste nitraatide kasutamist ning arvutada valimi suurus, lähtudes oodatavast ravitoimest. Sellier'i uuring oli koormusuuring, mille esmane eesmärk ei olnud hinnata kliinilisi parameetreid. Arvatakse, et see uuring näitab õigesti ainult trimetasidiini efektiivsust esmase tulemusnäitaja, stenokardia tekkeaja suhtes, kuna muude teisest tulemusnäitajate (harjutuste kogukestus, koormustaluvus ja kliinilised tulemusnäitajad) suhtes ei leitud rühmade vahel olulisi erinevusi.

Kolm kuud kestnud randomiseeritud topeltpimedas uuringus (VASCO uuring, 2011), milles osales 1962 patsienti, võrreldi lisaks üks kord päevas antud 50 mg atenooloolile manustatud trimetasidiini kahe annuse (70 mg päevas ja 140 mg päevas) efektiivsust võrreldes platseeboga. Üldpopulatsioonis, mis hõlmas nii haigusnähtudeta kui ka haigusnähtudega patsiente, ei näidanud trimetasidiin kasulikkust ei ergomeetriliste (harjutuste kogukestus, aeg ST-segmendi 1 mm languseni ja stenokardia tekkimise aeg) ega kliiniliste tulemusnäitajate suhtes. Samas parandas haigusnähtudega patsientide rühmas ($n = 1574$) trimetasidiin (140 mg) oluliselt harjutuste kogukestust (+23,8 s *versus* +13,1 s platseebo korral; $p = 0,001$) ja stenokardia tekkimise aega (+46,3 s *versus* +32,5 s platseebo korral; $p = 0,005$).

VASCO uuringus osalesid kroonilise südame isheemiatõvega haigusnähtudega ja haigusnähtudeta patsiendid. Vähem kui 50%-l VASCO uuringusse kaasatud patsientidest esines krooniline stabiilne stenokardia, hoolimata võimalikust pärgarterite haigusest. Stabiilse stenokardia olemasolu on peamine kaasamiskriteerium, sest see määratleb stenokardiavastaste ravimite kasutamise sihtrühma. On tõesti hästi teada, et diagnoositud pärgarterite haigusega aga haigusnähtudeta patsientidel ei pruugi esineda esilekutsutavat isheemiat ja neil patsientidel ei paranda stenokardiavastased ravimid koormustaluvust.

VASCO uuring näitas olulist toime erinevust ergomeetrilistele parameetritele suures annuses trimetasidiini (140 mg) ja platseebot tarvitanud haigusnähtudega patsientide rühmade vahel. Müügiloa hoidja tehtud analüüsi kordas sõltumatult Itaalia terviseinstituut (ISS). See analüüs näitas, et kroonilise stabiilse stenokardiaga patsientidele atenooloolile lisaks antud trimetasidiin parandas oluliselt koormustaluvust ($p < 0,01$), aega ST-segmendi 1 mm languseni ja stenokardia

tekkimise aega. Esmase tulemusnäitaja paranemist trimetasidiini toimele leiti 35 ja 70 mg kaks korda ööpäevas saanud patsientide ühendatud andmeanalüüsil ja ravimit 35 mg või 70 mg kaks korda ööpäevas saanud patsientide andmete analüüsidel.

Trimetasidiini efektiivsus summeeriti ka hiljutises võrgustiku metaanalüüsis, mis hõlmas 358 kliinilist uuringut ja 27 058 patsienti. Trimetasidiinil oli väga sarnane toime südame löögisagedust mittealandavate stenokardiavastaste ravimitega, nt nikorandiili, ranolasiini, pikatoimeliste nitraatide ja dihidropüridiiniga, näidates vähem kui mõnesekundilisi erinevusi koormustaluvuse testi ergomeetrilistes parameetrites. Trimetasidiini efektiivsust on piisavalt näidatud lisaravina lühikestes kuni keskmistes ravitsüklites (nädalad/kuud) stenokardiaga haigusnähtudega patsientidel, kes ei allu ravile või ei talu ravi esmavaliku stenokardiavastaste ravimitega.

Inimravimite komitee leiab, et läbi vaadatud näidustus on kooskõlas praegu kättesaadavate teaduslike andmetega trimetasidiini lisaravina kasutamise kohta ja seda toetavad uuringud, mis on saanud kättesaadavaks pärast esimest müügiloa kinnitamist ning mida peetakse metodoloogiliselt piisavalt kvaliteetseteks, aga ka sarnastele tulemustele jõudnud metaanalüüsid. Pärgarterite haigusega patsientidega tehtud hiljutised uuringud on näidanud, et enamik stenokardiaga patsientidest ei saa piisavat stenokardiavastast ravi hemodünaamilise talumatuse või kronotroopse sobimatuse tõttu. Seepärast võib trimetasidiin lisaravina olla valikuline ravim, mida kasutatakse koos esmavaliku stenokardiavastaste ravimitega, eriti patsientidel, kelle haigusnähtude ravi ei anna üksikravimina kasutatavate muude stenokardiavastaste ravimitega optimaalseid tulemusi hemodünaamilise talumatuse või kronotroopse sobimatuse tõttu.

Otoloogia – kõrva-, nina- ja kurguhaigused

Vastuseks inimravimite komitee palvele seoses trimetasidiini (kõik vormid ja annused) kasu-riski suhte ümberhindamisega kõrva-, nina- ja kurguhaiguste näidustustel edastati 9 kliinilist uuringut või tutvustati neid (Wayoff, 1984; Sterkers, 2001; Vitte, 2002; Haguenaer, 1980; Kluyskens, 1990; Martini, 1990; Morgon, 1990; Coyas, 1990 ja France'i kõrvatigu käsitlev uuring, 2009, mis esitati ohutuse toetuseks, sest efektiivsuse kriteerium ei olnud täidetud) teaduskirjanduse viidetena. Enamik neist uuringutest hõlmas patsiente, kellel esinesid väga mitmesugused patoloogiad eri raskusastmetes ja keda ei olnud nende patoloogiate suhtes eelnevalt stratifitseeritud ning kelle ravi oli väga piiratud kestusega (2 ja 3 kuu vahel), mis ei ole kooskõlas nende patoloogiate puhul vajalike pikaajaliste raviperioodidega.

Nendest uuringutest viie puhul tehti võrdlus platseebo suhtes, sealhulgas Coyas'e poolt 1990. aastal avaldatud täiendav uuring. Üldiselt hõlmas iga uuring mitmeid eesmärke (farmakodünaamilisi või kliinilisi hindamisi). Need hõlmasid ka eri kõrva-, nina- ja kurguhaigusi ja haigusnähte mitmete etioloogiatega, näiteks tinnitus, mitut tüüpi peapööritus või kuulmislangus. Peamised uuringud, kus tehti võrdlus platseeboga, olid Wayoffi uuring (tinnitus, peapööritus, kuulmislangus) ja Morgoni uuring (tinnitus). Need on uuringud, mille sageli statistiliselt trimetasidiini suhtes kallutatud tulemused on vaidlustatavad põhiliselt metodoloogilistel põhjustel. Kaks täiendavat ja hilisemat uuringut keskendusid peapööritusele, aga Sterkersi uuringu (2001) kirjeldav iseloom ja äärmiselt väiksed uuringurühmad (28 patsienti) ei võimalda omistada esitatud tulemustele erilist kaalu. Lisaks sellele oli Vitte uuringul (2002) samad metodoloogilised nõrkused nagu Wayoffi ja Morgoni uuringutel. Väiksed Sterkersi ja Vitte uuringud esitasid soodsaid tulemusi, mis saadi peapöörituse probleemide küsitlusuuringust. Need tulemused ühendati, kuid kasulikule toimele kinnitust ei saadud. Kolm uuringut tehti beetahistiini suhtes (Haguenaer, 1980; Kluyskens, 1990; Martini, 1990), et näidata trimetasidiini kliinilist kasu peapöörituse ravis. Ühtki

nendest kolmest uuringust ei peetud eelnevalt halvemaks uuringuks. Seega tulemused, mis toetasid trimetasidiiniga sarnast efektiivsust, ei ole usaldusväärsed. Seetõttu ei näita kõik need tunnustamise järgselt saadud andmetest tulenevad elemendid trimetasidiini kliinilist kasulikkust tinnituse, peapöörituse või kuulmislangusega patsientide ravis.

Kokkuvõttes ei kinnita trimetasidiini kohta kõrva-, nina- ja kurguhaiguste näidustustega seoses esitatud andmed piisavalt olulist kliinilist kasu nendele patsientidele, kes kannatavad tinnituse, peapöörituse või kuulmislanguse haigusnähtude käes ja kes on praegu Euroopa müügilubades nimetatud kõrva-, nina- ja kurguhaiguste ravinäidustuste sihtrühm. Uuringud viitasid metodoloogilistele piirangutele kõrva-, nina- ja kurguhaiguste valdkonnas ega kinnita olemasolevate uurimismetoodikate vastavust kliiniliste uuringute metoodikate statistilistele põhiprintsiipidele. Kümnest esitatud uuringust üheksa ei järgi efektiivsuse näitamiseks praegu vajalikke asjakohaseid metodoloogilisi printsiipe. Tulenevalt nendest metodoloogilistest puudustest ei ole seetõttu esitatud andmed piisavad järelmaks, et trimetasidiin on rahuldaval viisil näidanud kliinilist kasu abistava sümptomaatilise ravina peapöörituse, tinnituse või kuulmiskao vastu.

Inimravimite komitee järeldas, et kõrva-, nina- ja kurguhaiguste näidustuste suhtes esitatud kliinilistest uuringutest pärinevad piiratud andmed ei näita piisavalt trimetasidiini olulist kliinilist kasu patsientidele, kes kannatavad tinnituse, peapöörituse või kuulmislanguse käes, ning seetõttu ei saa toetada praegu registreeritud või uuesti taotletud kõrva-, nina- ja kurguhaiguste ravinäidustusi.

Oftalmoloogia

Vastuseks inimravimite komitee palvele seoses trimetasidiini (kõik vormid ja annused) kasulikkuse ja riski suhte uuesti hindamisega oftalmoloogilistel näidustustel edastati 9 kliinilist uuringut sisaldav andmekogum. Neist kaheksa uuringut hõlmas patsiente, kellel esinesid väga mitmesugused patoloogiad eri raskusastmetes ja keda ei olnud nende patoloogiate suhtes eelnevalt stratifitseeritud ning kelle ravi oli väga lühikese kestusega (2–6 kuud), samas kui teadaolevalt arenevad need haigused aeglaselt ja vajavad pikaajalist ravi. Need haigused lõpevad pimedusega. Enamikus trimetasidiini kliinilistes oftalmoloogiaalastes uuringutes oli annus 20 mg, aga mõnes uuringus olid kasutatud ööpäevased annused (20 mg ja 40 mg päevas) väiksemad kui kehtivas müügiloas soovitatud (60 mg või 70 mg), mis on ka nende uuringute piirang, eriti registreeritud annustamise ohutuse hindamisel.

Nendest üheksast uuringust kolm olid mittevõrdlevad uuringud (Guillaumat, 1982; Millara, 1988; Nowak, 2007), kolm olid lühiajalised võrdlusuuringud (kuni 3 kuud), mis tehti võrdluses nende uuringute ajal kasutusel olnud ravimite, nt tsinnarisiini, püridoksülaadiga, mida silmaarstid ei loe enam valikravimiteks võrkkesta haiguste või kae korral või nende ennetamisel, ning kaks uuringut tehti võrreldes platseeboga (Couderc, 1984 ja Aron-Rosa, 1988). Lisaks esitati kõige viimasena ja sobiva metodoloogia alusel tehtud uuring ainult ohutuse eesmärgil, sest efektiivsuse eesmärk ei olnud täidetud (France ARMD 2, 2008).

Oftalmoloogilist valdkonda toetavad kliinilised uuringud on suurte metodoloogiliste puudujääkidega.

Kolm mittevõrdlevat uuringut, mis tehti mitmesuguste silmahaigustega patsientidel, ei võimalda tõendada kliinilist kasulikkust.

Kolm lühiajalist uuringut (kuni 3 kuud), mis tehti võrdluses sel ajal kasutatud võrdlusravimitega (nt tsinnarisiin, püridoksülaat), hõlmasid väikest arvu patsiente, kellel esinesid väga mitmesugused või halvasti määratletud haigused (n = 19, n = 24 ja n = 8 vastavalt Cornandi (1982), Cordella (1982) ja Perdrieli (1988) uuringud). Pealegi oli nendel uuringutel teisi kindlaid puudusi: Cordella uuring

(*versus* tsinnarisiin) ei sisaldanud rühmadevahelisi võrdlusi. Lisaks sellele ei võetud võrdluste mitmekesisust statistilises analüüsis arvesse ja kriteeriumeid ei arvestatud hierarhiliselt ning seetõttu ei ole sel võrdlusel nähtavat väärtust. Lõpuks kasutati Perdrieli üksikannuse elektrotretinograafilises uuringus (*versus* püridoksülaat) süstitava trimetasidiini veenisest 20 mg-st müügiloata ravimvormi.

Kõige viimane 35 mg trimetasidiiniga tehtud uuring algas 1999. aastal (France, ARMD 2) ning selles jälgiti suurt arvu patsiente 3–5 aasta jooksul. Selle uuringu tulemused ei näita võrreldes platseeboga trimetasidiini mingit kliinilist kasu soonkesta neovaskularisatsiooni bilateralisatsiooni ennetamisel patsientidel, kellel esineb ealine makuladegeneratsioon, mis valiti peamiseks hindamiskriteeriumiks 35 mg trimetasidiini annuse kliinilise kasulikkuse tõendamisel seoses ealise makuladegeneratsiooni (ARMD) progresseerumise aeglustamisega.

Oftalmoloogiliste näidustuste jaoks esitatud andmete alusel leidis inimravimite komitee, et nende haiguste korral nõutud praegused efektiivsuse tingimused ja hindamiskriteeriumid ei ole täidetud. Esitatud andmed, milles võrreldakse trimetasidiini platseebo või muu võrdlusravimiga või võrdluseta kohortidel põhinevad andmed ei näita trimetasidiini piisavat kliinilist kasulikkust vaskulaarsetest põhjustest tingitud nägemisteravuse vähenemise ja vaatevälja häirete täiendavas ravis. Inimravimite komitee järeldas, et kõigi nende uuringute hindamise tulemusel ei ole trimetasidiini efektiivsus oftalmoloogilistel näidustuste suhtes tõendatud.

OHUTUS

Prantsusmaal tehtud ravimi määramise uuring näitas, et patsientidele määrati trimetasidiini kardiovaskulaarsetel näidustustel 45,3% juhtudest, kõrva-, nina- ja kurguhaiguste näidustustel 30% juhtudest ja oftalmoloogilistel näidustustel 0,4% juhtudest. Näidustus oli teadmata 24,3% juhtudest. Kardiovaskulaarse profiiliga patsiendid olid oluliselt vanemad (keskmine vanus 74,8 aastat) kui oftalmoloogilise ja kõrva-, nina- ja kurguhaiguste profiiliga patsiendid (vastavalt 70,3 ja 63,5 aastat).

Ravimi peamised kindlaks tehtud rasked kõrvalnähud on seotud Parkinsoni sündroomi ja vastavate haigusnähtudega. See risk on kindlaks tehtud müügijärgselt ja teaduskirjanduses, mis põhineb Parkinsoni sümptomite katkemisel pärast trimetasidiini võtmise lõpetamist, sümptomite taastekkel ja Parkinsoni tõve ravimite oluliselt arvukamal väljakirjutamisel trimetasidiini rühmas võrreldes kontrollrühmaga (IMS uuring) ning võrreldes kontrollrühmaga märkimisväärselt suuremal arvul patsientidel, kes alustavad Parkinsoni tõve ravimite võtmist pärast trimetasidiiniravi alustamist (IMS uuring).

Müügiandmete alusel on kõige enam ravimi kasutajaid üle 75-aastaste patsientide seas, kes said ravi pika aja jooksul peamiselt kardioloogilistel näidustustel.

Olenemata alates 2007. aastast sazenenud teadetest Parkinsoni sündroomi ja selle sümptomite kohta, ei ole arvatavasti trimetasidiiniga seotud Parkinsoni sündroomist teatamise hulk viimase 8 aasta jooksul suurenenud.

On tõsi, et trimetasidiini kasutataval patsientidel esineb ekstrapüramidaalseid sümptomeid vähe (sagedus 0,36/100 000 juhtu aastas) ja trimetasidiini võtmise katkestamisel need üldiselt pöörduvad. Siiski on mõnel patsiendil haigusnähud pärast trimetasidiini võtmise katkestamist ainult osaliselt pöörduvad ja seega ei saa mõnel juhul trimetasidiini seoseid pöördumatute haigusnähtudega välistada.

Arvestades kõiki praegu olemasolevaid andmeid, jõudis inimravimite komitee järeldusele, et

trimetasidiini sisaldavad ravimid peavad olema vastunäidustatud patsientidele, kellel esineb Parkinsoni tõbi, selle tõve sümptomid, värinad, rahutute jalgade sündroom ja teised liigutustega seotud häired. Lisaks tuleb ravimi omaduste kokkuvõttesse lisada hoiatus trimetasidiiniga seotud parkinsonismi, selle diagnoosimise ja ravi kohta. Need muudatused on piisavad parkinsonismi sümptomite ja värinate riskide maandamiseks.

Eakatel patsientidel võib trimetasidiini mõju suurenedas seoses east sõltuva neerufunktsiooni vähenemisega. Populatsiooni farmakokineetika andmed viitavad, et rasked kõrvalnähud esinesid sagedamini neil ravitavatel eakatel patsientidel, kellel oli trimetasidiini suur plasmakontsentratsioon. Emeriaü' farmakokineetiline uuring näitas trimetasidiini suuri plasmakontsentratsioone eakatel patsientidel, kes võtsid tavalist annust 35 mg kaks korda ööpäevas. Seoses sellega lisati ravimi omaduste kokkuvõttesse annustamise teave eakate ja mõõduka neerukahjustustega patsientide jaoks (kreatiniini kliirens [30–60] ml/min). Lisaks sellele lepitü müügiloa hoidjaga kokku farmakokineetilise uuringu tegemises, et uurida neerukahjustuse ja vanuse mõju trimetasidiini ohutusprofiilile.

Arvestades kõiki praegu olemasolevaid andmeid, järeldas inimravimite komitee, et trimetasidiini sisaldavad ravimid peavad olema raske neerukahjustusega patsientidele (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) vastunäidustatud.

Esildismenetluse käigus toodi välja mõni uus võimalik väga harva esinev ja pöörduv kõrvalnäht, sealhulgas trombotsütopeenia, agranulotsütoos ja maksa talitlushäire, ning need lisati riskijuhtimise kavasse ja muudeti ka vastavaid löike ravimi omaduste kokkuvõttes.

Ettepanek teha mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime platseebo-kontrollitud pikaajaline uuring perkutaanse koronaarse interventsiiooni läbinud patsientidel ning prospektiivne ja võrdlev kohortuuring eesmärgiga hinnata ekstrapüramidaalsete sümptomite levimust patsientidel, kes võtsid trimetasidiini, võib olla piisav, et lahendada trimetasidiini pikaajalise efektiivsuse ja ohutuse probleemid.

Inimravimite komitee nõudis müügiloa andmisele järgneva ohutusuuringu tegemist, et välja selgitada kõik olulised, võimalikud ja tuvastatud riskid, eriti parkinsonismi suhtes, ning ravimi kasutamise uuringu korraldamist, et jälgida esildismenetluse tulemusel kehtestatud riskijuhtimismeetmete efektiivsust.

Üldjäreldus

Kokkuvõttes järeldas inimravimite komitee pärast uute kättesaadavate andmete hindamist, et ravimi kasulikkus stenokardiaga patsientidele on jätkuvalt suurem kui riskid, aga ravi peab piirduma olemasolevatele ravimitele täiendava ravina patsientide korral, kelle haigus teiste stenokardia ravimitega ei allu piisavalt ravile või kes neid ravimeid ei talu. Stenokardia näidustuse uus sõnastuse ettepanek on kooskõlas kättesaadavate efektiivsuse ja ohutuse andmete hindamisega. Ülejäänud kahe näidustuse, tinnituse, peapöörituse ja vaatevälja häirete sümptomaatilise ravi suhtes järeldas inimravimite komitee, et tulenevalt uutest kättesaadavatest ohutusandmetest ja väga piiratud efektiivsusest ei ületa tavapäraste kasutustingimuste korral kasulikkus riske ning seetõttu tuleb need näidustused eemaldada.

Mõõduka neerukahjustusega patsientide korral (kreatiniini kliirens [30–60] ml/min) lisati ravimi omaduste kokkuvõttesse soovitatav annus. Eakatel patsientidel võib trimetasidiini mõju suurenedas seoses east sõltuva neerufunktsiooni vähenemisega. Eakate patsientide annuse tiitrimisel peab olema ettevaatlik. Arvestades kõiki praegu olemasolevaid andmeid, järeldas inimravimite komitee, et trimetasidiin on vastunäidustatud patsientidele, kellel on Parkinsoni tõbi, parkinsonismi nähud,

värinad, rahutute jalgade sündroom ja teised liigutustega seotud häired, ning samuti raske neerukahjustusega patsientidele (kreatiniini kliirens < 30 ml/min).

Inimravimite komitee nõustus, et trimetasidiin võib põhjustada või halvendada parkinsonismi nähtusid (värin, liikumatus, hüpertoonia), mida tuleb regulaarselt jälgida, eriti eakatel patsientidel. Kahtlastel juhtudel tuleb patsiendid vajalike uuringute tegemiseks neuroloogi juurde suunata. Liigutushäirete tekkimisel, nagu parkinsonismi nähud, rahutute jalgade sündroom, värinad, kõnnaku ebastabiilsus, tuleb trimetasidiini kasutamine kohe lõpetada. Selliste juhtumite levimus on väike ja need on ravi lõpetamisel tavaliselt pöörduvad. Enamikul paranenud patsientidest kadusid haigusnähud nelja kuu jooksul pärast trimetasidiiniravi lõpetamist. Kui parkinsonismi nähud esinevad kauem kui neli kuud pärast ravimi kasutamise lõpetamist, tuleb küsida ka neuroloogi arvamust. Ettevaatlik tuleb olla trimetasidiini määramisel patsientidele, kellel võib eeldada toime tugevnemist seoses mõõduka neerukahjustusega, ja üle 75-aastastel eakatel patsientidel.

Inimravimite komitee kinnitas tervishoiutöötajate teatise, et teatada käesoleva ülevaate tulemustest.

Samuti leppis inimravimite komitee kokku uuringuprotokolli osas, hindamaks korraldatavas uuringus neerukahjustuse ja vanuse mõju trimetasidiini farmakokineetikale. Veel lepidi kokku müügiloa andmisele järgneva ohutusuuringu tegemises, et selgitada välja kõik olulised, võimalikud ja tuvastatud riskid, eriti parkinsonismi suhtes, ning ravimi kasutamise uuringu korraldamises, et veenduda ravimi määramise vastavuses seoses piiratud näidustustega pärast müügiloa muutmist.

Kasulikkuse ja riski suhe

Kokkuvõttes järeldas inimravimite komitee, et trimetasidiini sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe stabiilse stenokardiaga patsientidel, kelle haigus ei allu ravile või kes ei talu ravi esmavaliku stenokardiavastaste ravimitega, on sümptomaatilisel ravil täiendava ravimina tavapäraste kasutustingimuste korral endiselt soodne, kui kohaldatakse kokkulepitud piiranguid, hoiatusi, tooteinfo muudatusi, täiendavaid ravimiohutuse järelevalve toiminguid ja riskijuhtimismeetmeid. Ülejäänud kahe näidustuse, tinnituse, peapöörituse ja vaatevälja häirete sümptomaatilise ravi suhtes järeldas inimravimite komitee, et tulenevalt uutest kättesaadavatest ohutusandmetest ja väga piiratud efektiivsusest ei ületa tavapäraste kasutustingimuste korral kasulikkus riske ning seetõttu tuleb need näidustused eemaldada.

Müügiloa tingimuste muutmise alused

Arvestades, et

- inimravimite komitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohast esildist;
- inimravimite komitee vaatas läbi kõik esitatud kättesaadavad andmed kliinilistest uuringutest, avaldatud teaduskirjandusest ja turustamisjärgsetest kogemustest trimetasidiini sisaldavate ravimite ohutuse kohta, eriti Parkinsoni sündroomi ja sellega seotud juhtude kohta. Komitee järeldas, et trimetasidiin on seotud Parkinsoni sündroomi ja sellega seotud sümptomite tekkega;
- komitee arvestas ka kumulatiivse efektiivsuse ja ohutuse andmeid, mis esitati stenokardiahoogusid ennetava ravi, peapöörituse ja tinnituse täiendava sümptomaatilise ravi ning vaskulaarsetel põhjustel tekkinud nägemisteravuse languse ja vaatevälja häirete täiendava ravi näidustuste kohta;
- komitee on arvamusel, et stenokardiaga patsientidel on ravimi kasulikkus jätkuvalt suurem kui riskid, aga ravi peab piirduma olemasolevatele ravimitele täiendava ravina, kui

patsiendi haigus ei allu ravile või patsient ei talu teisi stenokardia ravimeid;

- tinnituse, peapöörituse ja vaatevälja häirete sümptomaatilise ravi näidustuste suhtes järeldas inimravimite komitee, et tulenevalt uutest kättesaadavatest ohutusandmetest ja väga piiratud efektiivsusest ei ületa tavapäraste kasutustingimuste korral kasulikkus riske ning seetõttu tuleb need näidustused eemaldada;
- arvestades kõiki praegu olemasolevaid ohutusandmeid, järeldas komitee, et trimetasidiin peab olema vastunäidustatud patsientidele, kellel on Parkinsoni tõbi, parkinsonismi nähud, värinad, rahutute jalgade sündroom ja teised liigutustega seotud häired, ning samuti raske neerukahjustusega patsientidele (kreatiniini kliirens < 30 ml/min);
- lisaks teatas komitee, et trimetasidiin võib põhjustada või halvendada parkinsonismi nähtusid (värin, liikumatus, hüpertoonia). Liigutushäirete tekkimisel, nagu parkinsonismi nähud, rahutute jalgade sündroom, värinad, kõnnaku ebastabiilsus, tuleb trimetasidiini kasutamine kohe lõpetada. Selliste juhtumite levimus on väike ja need on ravi lõpetamisel tavaliselt pöörduvad. Ettevaatlik tuleb olla trimetasidiini määramisel patsientidele, kellel võib eeldada toime tugevnemist, näiteks seoses mööduka neerukahjustusega ja üle 75-aastastel eakatel patsientidel.

Kokkuvõttes järeldas inimravimite komitee, et trimetasidiini sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe stabiilse stenokardiaga patsientidel, kelle haigus ei allu ravile või kes ei talu ravi esmavaliku stenokardiavastaste ravimitega, on sümptomaatilisel ravil täiendava ravimina tavapäraste kasutustingimuste korral endiselt soodne, kui kohaldatakse kokkulepitud piiranguid, hoiatusi, tooteinfo muudatusi, täiendavaid ravimiohutuse järelevalve toiminguid ja riskijuhtimismeetmeid.