

Liite II

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee trimetatsidiinia sisältäviä lääkevalmisteita (ks. liite I)

Trimetatsidiini on aineenvaihduntaan vaikuttava lääkeaine, jolla estetään iskemiaa lisäämällä rasvahappoihin liittyvää glukoosiaineenvaihduntaa. Lääkeaineen vaikutustapa perustuu osittain sen soluaineenvaihduntaan kohdistuvaan vaikutukseen. Se vähentää rasvahappojen oksidaatiota 3-ketoasyyli-CoA-tiolaasin tasolla, jolloin suositetaan glukoosiaineenvaihduntaa, mikä parantaa solujen energiavarastojen hyödyntämistä iskemian aikana. Trimetatsidiinilla ei ole hemodynaamista vaikutusta verenpaineeseen tai sykkeeseen.

Trimetatsidiinia sisältävien lääkevalmisteiden käyttöaiheina ovat angina pectoris -kriisien ennaltaehkäisy, huimauksen ja tinnituksen oireenmukainen liitännäishoito ja vaskulaarisista syistä johtuvan näön heikentymisen ja näkökentän häiriöiden liitännäishoito.

Trimetatsidiinia sisältävät lääkevalmisteet on hyväksytty 21:ssä EU:n jäsenvaltiossa. Ne hyväksyttiin ensin Ranskassa vuonna 1978, ja niitä on saatavana EU:ssa kolmessa eri lääkemuodossa: 20 mg:n tabletti, 20 mg/ml:n oraaliliuos ja 35 mg:n depottabletti.

Ranska pyysi 22. huhtikuuta 2011 lääkevalmistekomiteaa antamaan direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen lausunnon siitä, pitäisikö trimetatsidiinia sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupa säilyttää, muuttaa, peruuttaa vai evätä lisääntyneiden Parkinsonin tauti -ilmoitusten perusteella.

On huomattava, että kaikki tätä lausuntomenettelyä varten toimitetut ja arvioidut tiedot ovat uusia, trimetatsidiinin ensimmäisen myyntiluvan myöntämisen jälkeen saatuja tietoja.

TEHO

Angina pectoris

Trimetatsidiinista on kerätty kliinistä kokemusta jo 1970-luvun alusta lähtien.

Lääkevalmistekomitea arvioi kaikki tätä käyttöaihetta varten toimitetut tutkimukset. TRIMPOL-II-tutkimus (2001), Sellierin tutkimus (2003) ja VASCO-tutkimuksen (2011) tarkistettut tiedot olivat kuitenkin ne tutkimukset, jotka tukivat trimetatsidiinin käyttöä liitännäishoitona potilailla, joilla on oireileva angina pectoris. Nämä tiedot tukevat trimetatsidiinin tehoa, kun sitä käytetään beetasalpaajien lisänä. Lisäksi kahden Manchandan tutkimuksen (1997 ja 2003) sekä neljän muun suppean tutkimuksen katsotaan tukevan trimetatsidiinin tehoa, kun sitä käytetään kalsiuminsalpaajien lisänä.

Satunnaistetussa, lumekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa, johon osallistui 426 potilasta (TRIMPOL-II), trimetatsidiini (60 mg päivässä) yhdessä metoprololin 100 mg:n päiväannoksen (50 mg kahdesti päivässä) kanssa 12 viikon ajan paransi rasisituskoeparametreja ja kliinisiä oireita tilastollisesti merkitsevästi enemmän kuin lumelääke: rasisituksen kokonaiskesto +20,1 s, $p = 0,023$, kokonaiskuormitus +0,54 MET, $p = 0,001$, aika ST-segmentin 1 mm:n laskuun +33,4 s, $p = 0,003$, aika angiinan alkamiseen +33,9 s, $p < 0,001$, angiinakohtaukset/viikko -0,73, $p = 0,014$ ja lyhytvaikutteisten nitraattien kulutus viikossa -0,63, $p = 0,032$, ilman hemodynaamisia muutoksia.

TRIMPOL-II-tutkimus osoitti, että yhdessä metoprololin kanssa käytettynä trimetatsidiini parantaa merkittävästi fyysistä suorituskykyä ja rasisituksen aiheuttamaa sydänlihaskisemiaa. On otettava huomioon, että tutkimuksessa käytettiin Brucen koejärjestelyä, jossa tunnetusti aliarvioidaan lääkkeiden hoitovaikutusta tarkistettuun Brucen koejärjestelyyn verrattuna. Tästä syystä tutkimuksen tuloksia trimetatsidiinin vaikutuksen suuruudesta voidaan pitää konservatiivisina. Vaikka voidaan katsoa, että myyntiluvan haltijan noudattama tutkimusmenetelmä ei vastaa täysin

nykyisesti hyväksyttyjä standardeja, tutkimustulosten tulkinnan merkittävää vääristymistä ei ole havaittavissa ja kaikki analyysit osoittavat, että trimetatsidiinin ja metoprololin yhdistetyllä käytöllä on myönteinen vaikutus raskituksen sietokykyyn, sydänlihaskemian ja kliinisiin oireisiin. Vastaavia tuloksia saatiin erään tutkimuksen, jossa 298 potilasta sai trimetatsidiinia yhdessä lähinnä metoprololin kanssa, post hoc -analyysissa, jota pidetään hyödyllisenä keinona arvioida tarkemmin trimetatsidiinin vaikutusta potilaisiin, joiden hoito hemodynaamisilla lääkeaineilla on usein vaikeaa. On merkkejä siltä, että teho vahvistettiin sekä potilailla, jotka saivat enimmäisannoksen metoprololia, että potilailla, joilla on uusiutuva angina.

Sellierin tutkimuksen (2003) tavoitteena oli arvioida tehoa, kun angina pectoris -potilaille, joilla tautia ei saatu riittävästi hallintaan antamalla 50 mg atenololia päivässä kahden kuukauden ajan, annettiin liitännäishoitona 70 mg trimetatsidiinia päivässä depottabletteina. Tähän lumekontrolloituun kaksoissokkotutkimukseen satunnaistettiin 223 potilasta, ja 50 mg:n atenololiannokseen (kerran päivässä) lisättiin 35 mg trimetatsidiinia depottabletteina (kahdesti päivässä) kahdeksan viikon ajaksi. Aika ST-segmentin 1 mm:n laskuun kasvoi merkittävästi lumelääkkeeseen nähden raskutuskokeissa (+34,4 s, $p = 0,03$) potilaiden alaryhmässä ($n = 173$) 12 tuntia lääkkeen annon jälkeen. Merkittävä ero ilmeni myös ajassa angina pectoriksen alkuun ($p = 0,049$). Muissa toissijaisissa päätetapahtumissa (raskuksen kokonaiskesto, kokonaiskuormitus ja kliiniset päätetapahtumat) ei havaittu merkittävää eroa ryhmien välillä.

Jotta myönteinen vaikutus päivittäisiin anginaepisodeihin voidaan osoittaa, angiinan esiintyvyys tutkimuksen alkaessa ja kielen alle annettavien nitraattien käyttö on arvioitava riittävän tarkasti ja otoksen koko on laskettava odotetun hoitovaikutuksen perusteella. Sellierin tutkimus oli raskutustutkimus, jota ei ollut ensisijaisesti suunniteltu kliinisten parametrien arviointia varten. Tämän tutkimuksen katsotaan pystyvän osoittavan ainoastaan trimetatsidiinin tehon ensisijaisen päätetapahtuman (aika angina pectoriksen alkuun) osalta, sillä toissijaisissa päätetapahtumissa (raskuksen kokonaiskesto, kokonaiskuormitus ja kliiniset päätetapahtumat) ei havaittu merkittävää eroa ryhmien välillä.

Kolmen kuukauden satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa, johon osallistui 1 962 potilasta (VASCO-tutkimus, 2011), atenololiannoksen 50 mg/vrk lisäksi annettua kahta trimetatsidiiniannosta (70 mg/vrk ja 140 mg/vrk) verrattiin lumelääkkeeseen. Tutkimuksen perusjoukossa, johon kuuluivat sekä oireettomat että oireilevat potilaat, ei onnistuttu osoittamaan trimetatsidiinin tehoa ergometrisiin päätetapahtumiin (raskuksen kokonaiskesto, aika ST-segmentin 1 mm:n laskuun ja aika angiinan alkamiseen) eikä kliinisiin päätetapahtumiin. Oireilevien potilaiden alaryhmässä ($n = 1 574$) trimetatsidiini (140 mg) paransi kuitenkin merkittävästi raskuksen kokonaiskestoa (+23,8 s, kun lumelääke +13,1 s; $p = 0,001$) ja aikaa angiinan alkuun (+46,3 s, kun lumelääke +32,5 s; $p = 0,005$).

VASCO-tutkimukseen osallistui oireilevia ja oireettomia potilaita, joilla oli krooninen iskeeminen sydänsairaus. Alle puolella VASCO-tutkimuksen potilaista oli krooninen stabiili angina pectoris todennäköisestä sepelvaltimotaudista huolimatta. Stabiili angina pectoris on keskeinen valintaperuste, sillä sen avulla määritetään kohderyhmä angiinalääkkeiden käyttöä varten. On hyvin tiedossa, että potilailla, joilla on todettu sepelvaltimotauti mutta jotka ovat oireettomia, ei välttämättä ole indusoituvaa iskemiaa, ja että näillä potilailla angiinalääkkeet eivät paranna fyysistä suorituskkyä.

VASCO-tutkimus osoitti, että trimetatsidiinin suurimman annoksen (140 mg) ja lumelääkkeen vaikutuksessa ergometrisiin parametreihin oli merkittävä ero oireilevien potilaiden ryhmässä. Italian terveystieteiden instituutti (ISS) toisti myyntiluvan haltijan analyysin riippumattomasti. Tämä analyysi osoitti, että kroonisesta stabiilista angina karsivilla potilailla atenololin lisäksi annettu trimetatsidiini paransi merkittävästi raskituksen sietokykyä ($p < 0,01$), aikaa ST-segmentin 1 mm:n laskuun ja aikaa anginaan. Tämä trimetatsidiinin aiheuttama ensisijaisen päätetapahtuman

parannus havaittiin 35 ja 70 mg kahdesti päivässä saavien potilaiden yhdistetyssä analyysissä sekä 35 mg kahdesti päivässä saavien analyysissä ja 70 mg kahdesti päivässä saavien analyysissä.

Trimetatsidiinin tehosta laadittiin yhteenveto myös tuoreessa verkoston meta-analyysissä, joka kattoi 358 kliinistä tutkimusta ja 27 058 potilasta. Trimetatsidiinilla osoitettiin olevan hyvin samankaltainen vaikutus kuin angiinalääkkeillä, jotka eivät laske sykettä eli nikorandiililla, ranolatsiinilla, pitkävaikutteisilla nitraateilla ja dihydropyridiineilla. Rasituskokeen ergometrisissä parametreissa oli alle muutaman sekunnin ero. Trimetatsidiinin teho on osoitettu riittävästi, kun sitä käytetään osana lyhytkestoista tai keskipitkää (viikkoja/kuukausia) yhdistelmähoitoa oireilevilla angiinapotilailla, joiden tautia ei saada riittävästi hallintaan ensisijaisilla angiinalääkkeillä tai joille nämä lääkkeet eivät sovellu.

Lääkevalmistekomitea katsoo, että tarkistettu käyttöaihe vastaa käytettävissä olevia tieteellisiä todisteita trimetatsidiinin käytöstä osana yhdistelmähoitoa, että sitä tukevat ensimmäisen myyntiluvan myöntämisen jälkeiset kokeet ja vastaavia tuloksia tuottaneet meta-analyysit ja että tutkimusmenetelmien laatu on riittävä. Viimeaikaiset sepelvaltimotautipotilaiden tutkimukset ovat osoittaneet, että useimmat angiinapotilaat eivät saa riittävästi angiinalääkitystä hemodynaamisen intoleranssin tai kronotrooppisen inkompetenssin vuoksi. Siksi trimetatsidiinia voidaan käyttää vaihtoehtoisena lääkehoitona yhdessä ensisijaisten angiinalääkkeiden kanssa erityisesti potilailla, joiden oireita ei saada riittävästi hallintaan muilla yksin käytetyillä angiinalääkkeillä hemodynaamisen intoleranssin tai kronotrooppisen inkompetenssin vuoksi.

Korvatautioppi – korva-, nenä- ja kurkkutaudit

Lääkevalmistekomitea pyysi trimetatsidiinin (kaikkien lääkemuotojen ja annosten) hyöty-riskisuhteen uudelleenarviointia korva-, nenä- ja kurkkutauteihin liittyvien käyttöaiheiden osalta, ja pyynnön johdosta toimitettiin tai esitettiin kirjallisuusuutteenä yhdeksän kliinistä tutkimusta (Wayoff, 1984; Sterkers, 2001; Vitte, 2002; Hagenauer, 1980; Kluyskens, 1990; Martini, 1990; Morgon 1990; Coyas 1990 ja ranskalainen simpukkatutkimus, 2009, esitettiin turvallisuuden tueksi, sillä tehoa ei pystytty osoittamaan). Useimpiin näistä tutkimuksista osallistui potilaita, joilla oli hyvin heterogeenisiä, eriasteisia patologioita. Näitä patologioita ei ositettu ennalta, ja hoidon kesto oli hyvin rajallinen (2–3 kuukautta), mikä ei vastaa näiden patologioiden vaatimaa pitkäaikaista hoitoa.

Lumelääkevertailu tehtiin viidessä näistä tutkimuksista, mukaan lukien Coyasin vuonna 1990 julkaistu lisätutkimus. Tutkimuksissa oli yleensä monta tavoitetta (farmakodynaamisia tai kliinisiä arvioita). Niissä oli myös joukko erilaisia korva-, nenä- ja kurkkutauteihin liittyviä patologioita ja eri syistä johtuvia symptomatologioita, kuten tinnitus, erilaiset huimaukset ja kuurous. Pääasialliset tutkimukset, joissa tehtiin vertailu lumelääkkeeseen, olivat Wayoff-tutkimus (tinnitus, pyörrytys, kuulonheikkenemä) ja Morgon-tutkimus (tinnitus). Näiden tutkimusten tuloksissa trimetatsidiini esitetään usein tilastollisesti edullisessa valossa, ja ne ovat kiistanalaisia lähinnä metodologisista syistä. Kaksi tuoreempaa lisätutkimusta keskittyi heitehuimaukseen, mutta ilmoitetuille tuloksille ei voida antaa todistuksellista painoarvoa, sillä Sterkersin tutkimus (2001) oli kokeellinen ja osallistujamäärä oli erittäin rajallinen (28 potilasta). Lisäksi Vitten tutkimuksessa (2002) oli samat metodologiset puutteet kuin Wayoffin ja Morgonin tutkimuksissa. Sterckersin ja Vitten suppeiden tutkimusten tasapainoa koskevan itsearviointikyselyn ("Dizziness Handicap Inventory questionnaire") tulokset olivat myönteisiä. Nämä tulokset yhdistettiin myönteistä vaikutusta vahvistamatta. Kolmessa tutkimuksessa trimetatsidiinia verrattiin beetahistiiniin (Hagenauer, 1980; Kluyskens, 1990; Martini, 1990), ja tarkoituksena oli osoittaa trimetatsidiinin kliininen hyöty heitehuimauksen hoidossa. Yhtäkään näistä kolmesta tutkimuksesta ei määritetty ennalta samantehoisuustutkimukseksi. Siksi tulokset, jotka esitettiin trimetatsidiinin vastaavan tehon tueksi, eivät ole luotettavia. Niinpä mikään näistä myyntiluvan myöntämisen jälkeen saaduista

tiedoista ei osoita, että trimetatsidiinista olisi kliinistä hyötyä potilaille, joilla on tinnitusta, huimausta tai kuulonheikkenemistä.

Korva-, nenä- ja kurkkutauteihin liittyviä käyttöaiheita varten toimitetut tiedot trimetatsidiinista eivät osoita riittävällä tavalla, että valmisteesta olisi kliinisesti merkitsevää hyötyä tinnituksen, huimauksen tai kuulonheikkenemisen oireista kärsiville potilaille, jotka mainitaan voimassaolevissa eurooppalaisissa myyntiluvissa käyttöaiheiksi korva-, nenä- ja kurkkutautien osalta. Ominaisuudet viittaavat tutkimusmenetelmien rajallisuuteen korva-, nenä- ja kurkkutautien saralla eivätkä vastaa nykyisiä tutkimusmenetelmiä, joissa tilastollisia peruseriaatteita sovelletaan kliinisiin tutkimuksiin. Kymmenestä toimitetusta tutkimuksesta yhdeksässä ei sovelleta nykyisiä tehon osoittamiseen vaadittavia metodologisia periaatteita. Kun nämä metodologiset puutteet otetaan huomioon, aineistosta ei voida tehdä sitä johtopäätöstä, että trimetatsidiinin kliininen hyöty huimauksen, tinnituksen tai kuulonheikkenemän oireenmukaisessa liitännäishoidossa on osoitettu tyydyttävästi.

Lääkevalmistekomitea katsoi, että korva-, nenä- ja kurkkutauteihin liittyvien käyttöaiheiden tueksi toimitettujen kliinisten tutkimusten rajalliset tiedot eivät tue riittävästi trimetatsidiinin kliinistä hyötyä tinnituksesta, huimauksesta tai kuulonheikkenemisestä kärsiville potilaille ja että nykyistä korva-, nenä- ja kurkkutauteihin liittyvää käyttöaihetta tai uusia esitettyjä käyttöaiheita ei voida tukea.

Silmätautioppi

Lääkevalmistekomitea pyysi trimetatsidiinin (kaikkien lääkemuotojen ja annosten) hyöty-riskisuhteen uudelleenarviointia silmätautioppiin liittyvien käyttöaiheiden osalta, ja pyynnön perusteella toimitetut kliiniset tiedot koostuvat yhdeksästä tutkimuksesta. Kahdeksaan tutkimukseen osallistui potilaita, joilla oli hyvin heterogeenisiä eriasteisia patologioita, joita ei ollut ositettu ennalta, ja hoidon kestot olivat lyhyitä (2–6 kuukautta), vaikka nämä patologiat etenevät tunnetusti hyvin hitaasti ja vaativat pitkäaikaista hoitoa. Kyseiset patologiat johtavat lopulta sokeutumiseen. Useimmissa trimetatsidiinin silmätautiopillisissa kliinisissä tutkimuksissa käytettiin 20 mg:n vahvuutta, mutta joissakin tutkimuksissa käytetyt päiväannokset (20 mg ja 40 mg/vrk) olivat pienempiä kuin nykyisessä myyntiluvassa suositellut (60 mg tai 70 mg), joka oli myös rajana näissä tutkimuksissa ja varsinkin rekisteröidyn annoksen turvallisuuden dokumentoinnissa).

Näistä yhdeksästä tutkimuksesta kolme ei ollut vertailututkimuksia (Guillaumat, 1982; Millara, 1988; Nowak, 2007), kolme oli lyhytkestoista (enintään 3 kk) vertailututkimusta, joissa valmistetta verrattiin tutkimusajankohtana käytettyihin valmisteisiin (esim. sinnaritsiini, piridioksilaatti), joita silmätautien erikoislääkärit eivät enää pidä parhaina mahdollisina verkkokalvon sairauksien tai glaukooman hoitokeinoina, ja kahdessa käytettiin lumelääkevertailua (Couderc, 1984, ja Aron-Rosa, 1988). Viimeisin tutkimus, jossa käytetyt tutkimusmenetelmät olivat asianmukaisia, toimitettiin ainoastaan turvallisuustarkoituksiin, sillä tehoa ei pystytty osoittamaan (Ranska, ARMD 2, 2008).

Silmätautiopillisia käyttöaiheita tukevissa kliinisissä tutkimuksissa on vakavia metodologisia puutteita.

Kolmessa tutkimuksessa, jossa ei käytetty vertailua ja joihin osallistui monista erilaisista silmätautisairauksista kärsiviä potilaita, ei voitu tehdä johtopäätöstä kliinisestä hyödystä.

Kolmeen lyhytkestoiseen tutkimukseen (enintään 3 kk), joissa vertailussa käytettiin tutkimusenaikaisia valmisteita (esim. sinnaritsiini, piridioksilaatti), osallistui pieni joukko potilaita, joilla oli hyvin heterogeenisiä tai heikosti määritettyjä patologioita: Cornand (1982), n = 19, Cordella (1982), n = 24 ja Perdriel (1988), n = 8. Lisäksi näissä tutkimuksissa oli muitakin heikkouksia: Cordellan tutkimuksessa (vertailuvalmiste sinnaritsiini) ei tehty ryhmien välistä vertailua. Lisäksi vertailujen kerrannaisuutta ei huomioitu tilastollisissa analyyseissä eikä kriteereitä

esitetty hierarkkisessa järjestyksessä, joten tällä vertailulla ei ole todistuksellista painoarvoa, ja Perdielin yhden annoksen elektroretinografisessa tutkimuksessa (vertailuvalmiste piridioksilaaatti) käytettiin laskimoon injisoitavaa 20 mg:n suuruista annosta trimetatsidiinia, jolle ei ole myönnetty myyntilupaa.

Uusimassa 35 mg:n suuruista trimetatsidiiniannosta koskevassa tutkimuksessa vuodelta 1999 (Ranska, ARMD 2) oli suurempi määrä potilaita, joita seurattiin 3–5 vuotta. Tämän tutkimuksen tuloksissa trimetatsidiinista ei käynyt ilmi minkäänlaista kliinistä hyötyä lumelääkkeeseen verrattuna, kun sitä käytettiin silmän suonikalvon uudissuonittumisen bilateralisaation ehkäisyyn potilailla, joilla on silmänpohjan ikärappeuma. Tämä oli valittu ensisijaiseksi arviointikriteeriksi pyrittäessä osoittamaan 35 mg:n suuruisen trimetatsidiiniannoksen kliininen hyöty silmänpohjan ikärappeuman (ARMD) etenemisen hidastamisessa.

Lääkevalmistekomitea katsoi silmätautioppiin liittyviä käyttöaiheita varten toimitettujen tietojen perusteella, että todisteet eivät täytä näiden patologioiden nykyisiä tehon arvioinnin vaatimuksia ja kriteerejä. Toimitetut tiedot, joissa trimetatsidiinia verrattiin lumelääkkeeseen tai muihin vertailuvalmisteisiin tai jotka perustuivat kohortteihin ilman vertailuvalmistetta, eivät riitä osoittamaan trimetatsidiinin kliinistä hyötyä huimauksen ja tinnituksen oireenmukaisena liitännäishoitona. Arvioituaan kaikki nämä tutkimukset lääkevalmistekomitea katsoi, että trimetatsidiinin tehoa ei ole todistettu silmätautiopillisessa käyttöaiheessa.

TURVALLISUUS

Ranskassa tehty lääkemääräystutkimus osoitti, että trimetatsidiinia määrättiin potilaille kardiovaskulaarisiin käyttöaiheisiin 45,3 prosentissa tapauksista, korva-, nenä- ja kurkkutauteihin liittyviin käyttöaiheisiin 30 prosentissa tapauksista ja silmätautiopillisiin käyttöaiheisiin 0,4 prosentissa tapauksista. Käyttöaihe oli tuntematon 24,3 prosentissa tapauksista. Potilaat, joilla oli kardiovaskulaarinen profiili, olivat merkittävästi vanhempia (keski-ikä 74,8 vuotta) kuin ne, joilla oli silmätautiopillinen (70,3 vuotta) tai korva-, nenä- ja kurkkutautiopillinen (63,5 vuotta) profiili.

Pääasiallinen tunnistettu vakava haittavaikutus liittyy Parkinsonin oireyhtymään ja siihen kuului oireisiin. Tämä riski on tunnistettu markkinoille tulon jälkeen ja kirjallisuudessa seuraavien tietojen perusteella: Parkinsonin taudin oireiden loppuminen pelkän trimetatsidiinin käytön lopettamisen jälkeen, haittavaikutusten uusiutuminen lääkkeen käytön uudelleenaloittamisen jälkeen, Parkinson-lääkkeiden merkittävästi yleisempi määrääminen trimetatsidiiniryhmässä kuin vertailuryhmässä (IMS-tutkimus) ja merkittävästi suurempi joukko potilaita, jotka aloittavat Parkinson-lääkkeiden käytön trimetatsidiinin käytön jälkeen, kuin vertailuryhmässä (IMS-tutkimus).

Myyntitietojen perusteella eniten altistuva ryhmä ovat yli 75-vuotiaat, jotka saivat hyvin pitkäaikaista hoitoa lähinnä sydämeen liittyviin käyttöaiheisiin.

Todennäköisesti trimetatsidiiniin liittyvää Parkinsonin oireyhtymää koskevien haittavaikutusilmoitusten määrä on pysynyt vakaana viimeiset kahdeksan vuotta, vaikka spontaanit ilmoitukset Parkinsonin oireyhtymästä ja siihen liittyvistä oireista ovat lisääntyneet vuodesta 2007 lähtien.

Tosin trimetatsidiinia saavista potilaista ilmoitetaan harvoin ekstrapyramidaalisia oireita (ilmaantuvuus 0,36/100 000 potilasvuotta), ja oireet yleensä korjautuvat trimetatsidiinin käytön lopettamisen jälkeen. Joillakin potilailla oireet korjautuivat kuitenkin vain osittain trimetatsidiinin käytön lopettamisen jälkeen, eikä yhteyttä trimetatsidiiniin voida sulkea pois joissakin tapauksissa, joissa oireet eivät parantuneet.

Kaikkien saatavilla olevien tietojen perusteella lääkevalmistekomitea katsoi, että trimetatsidiinia sisältävien valmisteiden käytön tulee olla vasta-aiheista potilailla, joilla on Parkinsonin tauti, parkinsonismin oireita, vapinaa, levottomien jalkojen oireyhtymä tai muita tähän liittyviä

liikehäiriöitä. Lisäksi valmisteyhteenvedoon on lisättävä varoitus trimetatsidiinin aiheuttamasta parkinsonismista, sen diagnoosista ja hoidosta. Näiden muutosten katsotaan riittävän Parkinsonin taudin oireiden ja vapinan riskin hallintaan.

Altistus trimetatsidiinille saattaa kasvaa vanhuksilla iästä johtuvan munuaisten toiminnan heikentymisen vuoksi. Väestön farmakokineettiset tiedot osoittavat, että vakavia haittavaikutuksia oli enemmän hoidetuilla vanhuspotilailla, joilla oli suuri trimetatsidiinipitoisuus plasmassa. Emeriaun farmakokineettinen tutkimus osoitti, että trimetatsidiinipitoisuus plasmassa oli suuri vanhoilla potilailla, jotka saivat tavallisen 35 mg:n annoksen kahdesti päivässä. Valmisteyhteenvedoa on muutettu siten, että siihen on lisätty annostiedot vanhuksille ja keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville (kreatiniinipuhdistuma 30–60 ml/min). Lisäksi myyntiluvan haltijan kanssa sovittiin farmakokineettisestä tutkimuksesta, jossa tarkastellaan munuaisten toiminnan heikkenemisen ja iän vaikutusta trimetatsidiinin turvallisuusprofiiliin.

Kun kaikki saatavilla olevat tiedot otetaan huomioon, lääkevalmistekomitea katsoi, että trimetatsidiinia sisältävien valmisteiden käytön tulee olla vasta-aiheista potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min).

Lausuntomenettelyn aikana tuotiin esiin uusia mahdollisia, hyvin harvinaisia ja palautuvia haittavaikutuksia, kuten trombosytopenia, jyväsolutokato ja maksan toimintahäiriö. Ne on lisätty riskinhallintasuunnitelmaan, ja niihin viitataan valmisteyhteenvedon asianmukaisissa kohdissa.

Ehdotettu pitkäkestoinen satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumelääkekontrolloitu monikeskustutkimus, jolla arvioidaan valmisteen käyttöä potilailla perkutaanisen sepelvaltimotoimenpiteen jälkeen, ja prospektiivinen ja vertaileva kohorttitutkimus ekstrapyramidaalioireiden esiintyvyydestä trimetatsidiinia saavilla potilailla voivat riittää ratkaisemaan trimetatsidiinin pitkäaikaista tehoa ja turvallisuutta koskevat huolenaiheet.

Lääkevalmistekomitea on pyytänyt PASS-tutkimusta, jossa käsitellään kaikkia tärkeitä, mahdollisia ja tunnistettuja riskejä ja erityisesti Parkinsonia, sekä lääkkeen käyttötutkimusta, jossa seurataan, ovatko lausuntomenettelyn perusteella toteutetut riskejä vähentävät toimet tehokkaita.

Johtopäätökset

Arvioituaan uudet tiedot lääkevalmistekomitea katsoi, että hyödyt ovat edelleen riskejä suuremmat angina pectoris -potilailla, mutta hoito on rajoitettava yhdistelmähoidoksi nykyisten lääkkeiden kanssa potilailla, joilla tautia ei saada riittävästi hallintaan muilla angina pectoris -lääkkeillä tai joille nämä lääkkeet eivät sovellu. Angina pectoris -käyttöaiheen uusi ehdotettu sanamuoto vastaa arvioituja saatavilla olevia teho- ja turvallisuustietoja. Muiden kahden – tinnituksen, huimauksen ja näkökentän häiriöiden oireenmukaiseen hoitoon liittyvän – käyttöaiheen osalta lääkevalmistekomitea katsoi uusien turvallisuustietojen ja erittäin rajallisten tehotietojen perusteella, että hyödyt eivät enää ole riskejä suuremmat tavanomaisissa käyttöolosuhteissa, joten nämä käyttöaiheet on poistettava.

Valmisteyhteenvedoon on lisätty keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia (kreatiniinipuhdistuma 30–60 ml/min) potilaita koskeva suositeltu annos. Altistus trimetatsidiinille saattaa kasvaa vanhuksilla iästä johtuvan munuaisten toiminnan heikentymisen vuoksi. Vanhusten osalta annostitruuksessa on noudatettava varovaisuutta. Lääkevalmistekomitea katsoi kaikkien saatavilla olevien tietojen perusteella, että trimetatsidiinin käytön tulee olla vasta-aiheista potilailla, joilla on Parkinsonin tauti, parkinsonismin oireita, vapinaa, levottomien jalkojen oireyhtymä tai muita tähän liittyviä liikehäiriöitä, sekä potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min).

Lääkevalmistekomitea totesi, että trimetatsidiini voi aiheuttaa tai pahentaa Parkinsonin taudin oireita (vapinaa, akinesiaa, hypertoniaa), joita on arvioitava säännöllisesti varsinkin vanhuksilla. Epäselvissä tapauksissa potilaat on lähetettävä neurologille asianmukaisia tutkimuksia varten. Jos potilaalla ilmenee liikehäiriöitä, kuten Parkinsonin taudin oireita, levottomien jalkojen oireyhtymää, vapinaa tai kävelyn epävarmuutta, trimetatsidiinin käyttö on ehdottomasti lopettava. Näiden tapausten esiintyvyys on hyvin vähäistä, ja yleensä oireet parantuvat, kun hoito lopetetaan. Enemmistöllä parantuneista potilaista oireet loppuivat neljän kuukauden kuluessa trimetatsidiinihoidon lopettamisesta. Jos Parkinsonin taudin oireet jatkuvat yli neljä kuukautta lääkkeen käytön lopettamisen jälkeen, on pyydettävä neurologin lausunto. On noudatettava varovaisuutta, kun trimetatsidiinia määrätään potilaille, joilla altistuksen odotetaan lisääntyvän (keskivaikea munuaisten vajaatoiminta, yli 75-vuotiaat).

Lääkevalmistekomitea hyväksyi suoraan terveydenhuollon ammattilaisille osoitettavan kirjeen (DHPC), jolla tiedotetaan tämän arvioinnin tuloksesta.

Lääkevalmistekomitea hyväksyi myös tutkimussuunnitelman toteutettavasta tutkimuksesta, jossa arvioidaan munuaisten toiminnan heikkenemisen ja iän vaikutusta trimetatsidiinin farmakokinetiikkaan. Lisäksi sovittiin myyntiluvan myöntämisen jälkeisestä turvallisuustutkimuksesta (PASS), jossa käsitellään kaikkia tärkeitä, mahdollisia ja tunnistettuja riskejä ja erityisesti Parkinsonia, sekä lääkkeen käyttötutkimuksesta, jossa seurataan, noudattavatko lääkevalmisteen määrääjät rajoitettua käyttöaihetta myyntiluvan muutosten jälkeen.

Riskien ja hyötyjen arviointi

Lääkevalmistekomitea katsoi, että trimetatsidiinia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde on edelleen myönteinen tavanomaisissa käyttöolosuhteissa, kun sitä käytetään stabiilin angina pectoriksen oireenmukaiseen liitännäishoitoon potilailla, joiden tautia ei saada riittävästi hallintaan ensisijaisilla angiinalääkkeillä tai joille nämä lääkkeet eivät sovellu, edellyttäen, että valmistetietoihin lisätään sovitut rajoitukset, varoitukset ja muutokset ja että sovitut lääketurvatoiminnan lisätoimenpiteitä ja riskien pienentämiseen tähtääviä toimia noudatetaan. Muiden kahden – tinnituksen, huimauksen ja näkökentän häiriöiden oireenmukaiseen hoitoon liittyvän – käyttöaiheen osalta lääkevalmistekomitea katsoi uusien turvallisuustietojen ja erittäin rajallisten tehotietojen perusteella, että hyödyt eivät enää ole riskejä suuremmat tavanomaisissa käyttöolosuhteissa, joten nämä käyttöaiheet on poistettava.

Perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle

Ottaen huomioon, että

- lääkevalmistekomitea käsitteli direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen lausuntopyynnön
- lääkevalmistekomitea arvioi kaikki tiedot kliinisistä tutkimuksista, julkaistusta kirjallisuudesta ja markkinoille tulon jälkeisestä kokemuksesta, jotka sille toimitettiin trimetatsidiinia sisältävien lääkevalmisteiden turvallisuudesta, ja kiinnitti erityistä huomioita Parkinsonin oireyhtymään ja siihen liittyviin tapahtumiin. Lääkevalmistekomitea katsoi, että trimetatsidiini liittyy Parkinsonin oireyhtymän ja siihen liittyvien oireiden ilmenemiseen
- lääkevalmistekomitea tarkasteli myös kumulatiivisia teho- ja turvallisuustietoja, jotka toimitettiin angina pectoris -kohtausten ennaltaehkäisystä, huimauksen ja tinnituksen oireenmukaisesta liitännäishoidosta sekä vaskulaarisista syistä johtuvan näön heikentymisen ja näkökentän häiriöiden liitännäishoidosta

- lääkevalmistekomitea katsoo, että hyödyt ovat edelleen riskejä suuremmat angina pectoris -potilailla, mutta hoito on rajoitettava osaksi yhdistelmähoitoa nykyisten hoitojen kanssa potilailla, joilla tautia ei saada riittävästi hallintaan muilla angina pectoris -lääkkeillä tai joille nämä lääkkeet eivät sovellu
- tinnituksen, huimauksen ja näkökentän häiriöiden oireenmukaiseen hoitoon liittyvien käyttöaiheiden osalta lääkevalmistekomitea katsoi uusien turvallisuustietojen ja erittäin rajallisten tehotietojen perusteella, että hyödyt eivät enää ole riskejä suuremmat tavanomaisissa käyttöolosuhteissa, joten nämä käyttöaiheet on poistettava
- lääkevalmistekomitea katsoi kaikkien saatavilla olevien turvallisuustietojen perusteella, että trimetatsidiinin käytön tulee olla vasta-aiheista potilailla, joilla on Parkinsonin tauti, parkinsonismin oireita, vapinaa, levottomien jalkojen oireyhtymä tai muita tähän liittyviä liikehäiriöitä, sekä potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min)
- lääkevalmistekomitea totesi myös, että trimetatsidiini voi aiheuttaa tai pahentaa parkinsonismin oireita (vapinaa, akinesiaa, hypertoniaa). Jos potilaalla ilmenee liikehäiriöitä, kuten parkinsonioireita, levottomien jalkojen oireyhtymää, vapinaa tai kävelyn epävarmuutta, trimetatsidiinin käyttö on ehdottomasti lopettava. Näiden tapausten esiintyvyys on hyvin vähäistä, ja oireet parantuvat yleensä, kun hoito lopetetaan. On noudatettava varovaisuutta, kun trimetatsidiinia määrätään potilaille, joilla altistuksen odotetaan kohonneen esimerkiksi keskivaikean munuaisten vajaatoiminnan tai yli 75 vuoden iän vuoksi

lääkevalmistekomitea katsoi, että trimetatsidiinia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa tavanomaisissa käyttöolosuhteissa, kun sitä käytetään stabiilin angina pectoriksen oireenmukaiseen liitännäishoitoon potilailla, joiden tautia ei saada riittävästi hallintaan ensisijaisilla angiinalääkkeillä tai joille nämä lääkkeet eivät sovellu, edellyttäen, että valmistetietoihin lisätään sovitut rajoitukset, varoitukset ja muutokset ja että lääketurvatoiminnan lisätoimenpiteitä ja riskien pienentämiseen tähtääviä toimia noudatetaan.