

II. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély
feltételeit érintő változtatások indoklása**

Tudományos következtetések

A trimetazidint tartalmazó gyógyszerkészítmények (lásd I. melléklet) tudományos értékelésének általános összefoglalása

Az anyagcserére ható trimetazidin (TMZ) nevű szer az ischaemia ellen hivatott védelmet nyújtani azáltal, hogy fokozza a glükózanyagcserét a zsírsavakéhoz viszonyítva. Hatásmechanizmusa részben a sejtanyagcserére kifejtett hatásának következménye. Azáltal, hogy csökkenti a zsírsav-oxidációt a 3-ketoacil-koenzim-A-tioláz szintjén, előnyben részesíti a glükózoxidációt, ami javítja a sejt energiatartalékainak felhasználását ischaemia esetén. A trimetazidin nem fejt ki hemodinamikai hatást a vérnyomásra vagy a pulzusszámmra.

A trimetazidint tartalmazó gyógyszerkészítmények javallatai: angina pectoris krízis profilaktikus kezelése, a vertigo és a tinnitus kiegészítő tüneti kezelése, valamint a vascularis eredetű látásélesség-csökkenés és látótérzavar kiegészítő kezelése.

A trimetazidint tartalmazó gyógyszerkészítményeket 21 európai uniós tagállamban engedélyezték. Használatukat először Franciaországban engedélyezték 1978-ban, és három különböző gyógyszerformában kaphatók az EU-ban: 20 mg tabletta, 20 mg/ml szájon át alkalmazható oldat és 35 mg módosított hatóanyag leadású (MR, modified release) tabletta.

2011. április 22-én Franciaország felkérte az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottságát (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP), hogy a 2001/83/EK irányelv 31. cikke értelmében adjon véleményt arról, hogy a trimetazidint tartalmazó gyógyszerkészítmények forgalomba hozatali engedélyének fenntartására, módosítására, felfüggesztésére vagy visszavonására van-e szükség, tekintettel a jelentett Parkinson-kór esetek megnövekedett számára.

Megjegyzendő, hogy a betérjesztéshez benyújtott és értékelt valamennyi adat a trimetazidin első engedélyezése óta újonnan áll rendelkezésre.

HATÁSOSSÁG

Angina pectoris

A trimetazidinnel kapcsolatos klinikai tapasztalatok a 70-es évek elejére nyúlnak vissza.

A CHMP figyelembe vette az ezzel a javallattal kapcsolatosan benyújtott valamennyi vizsgálatot. A TRIMPOL-II vizsgálat (2001), a Sellier által végzett vizsgálat (2003) és a VASCO vizsgálatból származó átdolgozott adatok (2011) nyújtottak azonban leginkább olyan bizonyítékokat, amelyek alátámasztották a trimetazidin angina pectoris tünetek kiegészítő kezelésére vonatkozó javallatát. Ezek az adatok alátámasztják a béta-blokkolók mellett kiegészítésként alkalmazott trimetazidin hatásosságát. A CHMP úgy véli továbbá, hogy a Manchanda által végzett két vizsgálat (1997 és 2003), valamint négy további kisebb vizsgálat alátámasztja a trimetazidin hatásosságát a kalciumcsatorna-blokkolók mellett alkalmazott kiegészítő kezelésként.

Egy 426 beteggel végzett randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban (TRIMPOL-II), a napi 100 mg metoprolol (napi kétszeri 50 mg) mellett 12 héten át kiegészítésként alkalmazott trimetazidin (60 mg/nap) statisztikailag szignifikáns mértékben javította a terheléses tesztek paramétereit és a klinikai tüneteket a placebohoz viszonyítva: teljes terhelési időtartam: +20,1 s, $p=0,023$, teljes terhelés: +0,54 MET (metabolikus ekvivalens), $p=0,001$, az 1 mm-es ST-depresszió kialakulásáig eltelt idő: +33,4 s, $p=0,003$, az angina kialakulásáig eltelt idő: +33,9 s, $p<0,001$, anginás rohamok/hét: -0,73, $p=0,014$, és a rövid hatású nitrátfogyasztás/hét: -0,63, $p=0,032$, hemodinamikai változások nélkül.

A TRIMPOL-II vizsgálat igazolta, hogy a metoprolol mellett kiegészítésként alkalmazott trimetazidin szignifikáns mértékben fokozza a terhelési kapacitást és csökkenti a terhelés indukálta szívizom ischaemiát. Megjegyzendő, hogy a vizsgálatban a Bruce-féle protokollt alkalmazták, amely közismerten alulbecsüli a gyógyszerek kezelési hatását a módosított Bruce-féle protokollhoz képest. A vizsgálat eredményei ezért konzervatívnak tekinthetők a trimetazidin hatásának nagyságrendjét tekintve. Bár a forgalomba hozatali engedély jogosultja által követett módszertan nem teljesen tekinthető kompatibilisnek a jelenleg elfogadott szabványokkal, a vizsgálati eredmények értelmezését tekintve nincsen semmilyen nyilvánvaló nagyobb mértékű elfogultság, és valamennyi elemzés a metoprolollal kombinációban alkalmazott trimetazidin jótékony hatását igazolta a terhelhetőség, a szívizom ischaemia és a klinikai tünetek tekintetében. Egy 298 betegen végzett vizsgálat (amelyben a betegek a trimetazidint főként metoprolollal kombinációban kapták) post-hoc elemzése összhangban van ezekkel az eredményekkel, így hasznosnak tekinthető a trimetazidin hatásosságának jobb megítélésére olyan betegek populációjában, akik a hemodinamikai szerekkel gyakorta nehezen kezelhetők. Fontos megemlíteni, hogy a hatásosságot maximális metoprolol adagot kapó, valamint visszatérő anginában szenvedő betegeknél is igazolták.

A Sellier vizsgálat (2003) célja a 70 mg/nap adagban alkalmazott trimetazidin MR hatásosságának meghatározása volt, olyan angina pectoris betegek esetében, akiknél az 50 mg/nap adagban alkalmazott atenolol nem kontrollálta kellő mértékben a tüneteket két hónapos kezelés után sem. Összesen 223 beteget randomizáltak ebben a kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban, amelyben a naponta egyszer alkalmazott 50 mg atenolol kezelést 8 héten át naponta kétszer alkalmazott egyszeri 35 mg módosított hatóanyag leadású trimetazidin tablettával egészítették ki. Bevétele után 12 órával a placebohoz viszonyítva a gyógyszer jelentős mértékben (+34,4 s, $p=0,03$) növelte az 1 mm-es ST-depresszió kialakulásáig eltelt időt a terheléses vizsgálatok során a betegek egyik alcsoportjában ($n = 173$). Szignifikáns eltérés volt igazolható továbbá az angina pectoris kialakulásáig eltelt idő tekintetében is ($p=0,049$). A többi másodlagos végpontot illetően (terhelés teljes időtartama, teljes terhelés és klinikai végpontok) nem volt kimutatható további különbség a csoportok között.

A napi anginás epizódok tekintetében kimutatható jótékony hatás igazolásához fontos meghatározni az anginák kiindulási gyakoriságát és a sublingualis nitrát felhasználást, továbbá a várható kezelési hatás alapján kell kiszámolni a minta méretét. A Sellier-féle vizsgálat a terhelés, és nem elsősorban a klinikai paraméterek meghatározására szolgált. A bizottság megítélése szerint a vizsgálat csak az elsődleges végpont (az angina pectoris kialakulásáig eltelt idő) tekintetében alkalmas a trimetazidin hatásosságának megfelelő igazolására, ugyanis a másodlagos végpontokat illetően (terhelés teljes időtartama, teljes terhelés és klinikai végpontok) nem lehetett kimutatni szignifikáns eltérést a csoportok között.

Egy 1962 betegen végzett három hónapos randomizált, kettős-vak vizsgálatban (VASCO vizsgálat, 2011) napi 50 mg atenolol mellett alkalmazott kétféle trimetazidin dózist (70 mg/nap és 140 mg/nap) teszteltek a placebohoz viszonyítva. A teljes populációt tekintve (a tünetmentes és a tüneteket mutató betegeket is beleértve) a trimetazidin jótékony hatása nem volt igazolható sem az ergometriás (terhelés teljes időtartama, az 1 mm-es ST-depresszió kialakulásáig, illetve az angina megjelenéséig eltelt idő), sem a klinikai végpontokat illetően. A tüneteket mutató betegek alcsoportjában ($n = 1574$) azonban a trimetazidin (140 mg) szignifikáns mértékben javította a terhelés teljes időtartamát (+23,8 s vs. +13,1 s placebo mellett; $p=0,001$) és az angina megjelenéséig eltelt időt (+46,3 s vs. +32,5 s placebo mellett; $p=0,005$).

A VASCO vizsgálatot tünetekkel járó és tünetmentes krónikus ischaemiás szívbetegségben szenvedő betegekkal végezték. A VASCO vizsgálatba bevont betegek kevesebb, mint 50%-ának volt krónikus stabil anginája a feltehetően fennálló szívkoszorúér-betegség ellenére. A stabil angina jelenléte pivotális bevonási kritérium, mivel azonosítja az anginaellenes gyógyszerek célpopulációját. Jól ismert tény, hogy az igazolt szívkoszorúér-betegségben szenvedő tünetmentes

betegek esetében előfordulhat, hogy az ischaemia nem indukálható, és esetükben az antianginás kezelés nem javítja a terhelhetőséget.

A VASCO vizsgálat jelentős különbséget mutatott ki az ergometriás paraméterekre kifejtett hatást illetően a legmagasabb trimetazidin adag (140 mg) és placebo között a tüneteket mutató betegek csoportjában. A forgalomba hozatali engedély jogosultja által végzett elemzést tőle függetlenül az olasz egészségügyi főintézet (Istituto Superiore de Sanita, ISS) is megismételte. Az elemzés azt igazolta, hogy a krónikus stabil anginában szenvedő betegeknél az atenolol mellett kiegészítésként alkalmazott trimetazidin szignifikáns mértékben javította a terhelhetőséget ($p < 0,01$), az 1 mm-es ST-depresszió kialakulásáig eltelt időt, valamint az angina megjelenéséig eltelt időt. Az elsődleges végpont trimetazidin okozta javulása volt megfigyelhető a naponta kétszer 35, illetve 70 mg adagot kapó betegcsoportok összevont elemzésében, valamint a naponta kétszer 35 mg-ot vagy 70 mg-ot kapó betegcsoportok különálló elemzésében is.

A trimetazidin hatásosságát egy nemrégiben végzett, 358 klinikai vizsgálatra és 27 058 betegre kiterjedő hálózati metaanalízisben is összegezték. A trimetazidinról kimutatták, hogy nagyon hasonló a hatása a pulzusszámot nem csökkentő antianginás szerekéhez (nikorandil, ranolazin, elhúzódo hatású nitrátok és dihidropiridinek), és a terheléses vizsgálat ergometriai paramétereiben csupán néhány másodperces különbség mutatkozik meg. A trimetazidin hatásossága kellő mértékben beigazolódott az olyan anginás tüneteket mutató betegek rövid és középtávú (hetekre/hónapokra kiterjedő) kiegészítő kezelését illetően, akik nem tolerálták az első vonalbeli antianginás kezelést, vagy ez nem kontrollálta megfelelően a tüneteiket.

A CHMP úgy véli, hogy a felülvizsgált javallat összhangban van a trimetazidinnel mint kiegészítő kezeléssel kapcsolatos jelenleg hozzáférhető tudományos bizonyítékokkal, és ezt olyan klinikai vizsgálatok is alátámasztják, amelyek az első forgalomba hozatali engedély kiadása után váltak elérhetővé és megfelelő módszertani minőségűnek ítélték, továbbá olyan metaanalízisek is, amelyek hasonló következtetésekre jutottak. A szívkoszorúér-betegeken végzett legfrissebb felmérések kimutatták, hogy a legtöbb anginás beteg hemodinamikai intolerancia és kronotróp inkompetencia miatt nem részesül megfelelő antianginás kezelésben. Ezért a kiegészítő kezelésként alkalmazott trimetazidin az első vonalbeli antianginás gyógyszerek mellett alkalmazva választható megoldás lehet a kezelésben, főként olyan betegeknél, akiknél hemodinamikai intolerancia és kronotróp inkompetencia miatt a tünetek nem kontrollálhatók optimális mértékben az egyéb, monoterápiában alkalmazott antianginás szerekkel.

Fülészet- Fül-orr-gégészet (FOG)

Válaszként a CHMP által a trimetazidin (valamennyi gyógyszerformájára és adagolására vonatkozó) előny-kockázat profiljának fül-orr-gégészeti javallatokkal kapcsolatos ismételt értékelésére kiadott felkérésre a forgalomba hozatali engedély tulajdonosa 9 klinikai vizsgálatot (Wayoff, 1984; Sterkers, 2001; Vitte, 2002; Haguenaer, 1980; Kluyskens, 1990; Martini, 1990; Morgon 1990; Coyas 1990 és France cochlea vizsgálata, 2009, amelyet csak a biztonságosság alátámasztására mutattak be, mivel a hatásossági célt nem érte el) nyújtott be vagy jelölt meg irodalmi hivatkozásként. A fenti vizsgálatok többségébe nagyon heterogén és különböző súlyosságú kórképekben szenvedő betegeket vontak be anélkül, hogy a kórképeket előzőleg csoportokra bontották volna, a kezelési időtartam pedig meglehetősen korlátozott volt (2 és 3 hónap közötti), ami nincs összhangban az adott kórképek által megkövetelt hosszú távú kezelések szükségességével.

A vizsgálatok közül ötöt placebohoz viszonyítva végeztek, ideértve a Coyas által 1990-ben publikált kiegészítő vizsgálatot is. A vizsgálatok általában több célt foglaltak magukban (farmakodinámiai vagy klinikai értékelések). Ugyanakkor összekeverték a különböző etiológiájú fül-orr-gégészeti kórképeket és tünetegyütteseket, mint pl. a tinnitus, a különféle szédülések vagy a

halláscsökkenések. A placebót alkalmazó főbb vizsgálatok a Wayoff (tinnitus, szédülés, halláscsökkenés) és a Morgon vizsgálat (tinnitus) voltak. Ezek olyan vizsgálatok, amelyekben az eredmények gyakran statisztikailag kedvezőnek mutatkoztak a trimetazidinra nézve, mégis vitathatónak tekinthetők, főként módszertani okok miatt. Két további újabb vizsgálat a szédülésre összpontosított, a Sterkers vizsgálat (2001) feltáró természete és az igen alacsony számú bevont populáció (28 beteg) miatt azonban a jelentett eredmények nem voltak bizonyító erejűek. Továbbá a Vitte vizsgálatban (2002) a Wayoff és Morgon vizsgálatokhoz hasonló módszertani hiányosságok voltak jelen. A kisméretű Sterkers és Vitte vizsgálatok kedvező eredményekre utaltak a szédülés okozta fogyatékoságok kérdőív (Dizziness Handicap Inventory questionnaire) értékelése alapján. Ezeket az eredményeket anélkül vonták össze, hogy igazolták volna a jótékony hatást. Három vizsgálatban betahisztinnel hasonlították össze a trimetazidint (Haguenauer, 1980; Kluyskens, 1990; Martini, 1990) a szédülés kezelésében mérhető klinikai előnyeinek igazolására. A három vizsgálat egyikét sem definiálták előre non-inferioritási vizsgálatként. Ezért azok az eredmények, amelyek a trimetazidinhoz hasonló hatásosságot lennének hivatottak alátámasztani, nem megbízhatóak. A jóváhagyás utáni időszakból származó elemek egyike sem igazolja tehát a trimetazidin releváns klinikai előnyeit tinnitusban, szédülésben vagy halláscsökkenésben szenvedő betegek esetén.

Összefoglalva: a trimetazidin fül-orr-gégészeti javallataival kapcsolatosan benyújtott adatok nem támasztják alá kellőképpen a gyógyszer releváns klinikai előnyeit a jelenlegi európai forgalomba hozatali engedélyekben szereplő fül-orr-gégészeti terápiás javallatok által megcélzott fülzúgásos, szédüléses vagy halláscsökkenéses panaszokat mutató betegek esetében. A tanulmányok korlátozott értékű módszertanra utaltak a fül-orr-gégészet területén, és nem erősítik meg a klinikai vizsgálati módszertan alapvető statisztikai elveit alkalmazó aktuális vizsgálati módszertant. A tíz benyújtott vizsgálat közül kilenc nem alkalmazta a hatásosság igazolására jelenleg megkövetelt releváns módszertani elveket. Ezért, figyelembe véve a módszertani hiányosságokat, a dokumentáció elégtelennek tekinthető azon következtetés levonásához, miszerint a trimetazidin jótékony hatása kellően bizonyított lenne a szédülés, tinnitus vagy halláscsökkenés adjuváns tüneti kezelésében.

A CHMP megállapította, hogy a fül-orr-gégészeti javallatban benyújtott klinikai vizsgálatokból származó korlátozott adatok nem támasztják alá kellőképpen a trimetazidin releváns klinikai előnyeit tinnitusban, szédülésben vagy halláscsökkenésben szenvedő betegek esetében, így sem a jelenleg nyilvántartott fül-orr-gégészeti javallatok, sem az újonnan javasoltak nem támogathatók.

Szemészet

Válaszként a CHMP által a trimetazidin (valamennyi gyógyszerformájára és adagolására vonatkozó) előny-kockázat profiljának szemészeti javallatokkal kapcsolatos ismételt értékelésére kiadott felkérésre, a benyújtott klinikai csomag kilenc klinikai vizsgálatot tartalmazott. Ezek közül nyolc vizsgálatba rendkívül heterogén és különböző súlyosságú kórképekben szenvedő betegeket vontak be anélkül, hogy a kórképeket előzőleg csoportokra bontották volna, a kezelési időtartam pedig meglehetősen korlátozott volt (2 és 6 hónap közötti), miközben köztudott, hogy ezek a megbetegedések lassan progrediálnak és hosszantartó kezelést igényelnek. Ezek a kórképek végül vaksághoz vezetnek. A trimetazidinnal végzett szemészeti klinikai vizsgálatok többsége a 20 mg tablettával végezték, egyes vizsgálatokban azonban az alkalmazott napi adagok (20 mg, illetve 40 mg/nap) alacsonyabbak voltak a jelenleg érvényes forgalomba hozatali engedélyben szereplőknél (60 vagy 70 mg), ami szintén a vizsgálatok egyik korlátozását képviseli, különösen, ami az ajánlott adagolás biztonságosságának dokumentálását illeti.

A kilenc vizsgálat közül három nem összehasonlító jellegű volt (Guillaumat, 1982; Millara, 1988; Nowak, 2007); három rövid időtartamú (legfeljebb 3 hónapos) összehasonlító vizsgálat volt, amelyben a trimetazidint a vizsgálat idején használatos olyan gyógyszerekkel, pl. cinnarizinnel,

piridoxiláttal hasonlították össze, amelyeket a szemészek többé már nem tekintenek optimális opciónak a retina- vagy glaucomás betegségek kezelésére vagy megelőzésére; két vizsgálatban placebóval végeztek az összehasonlítást (Couderc, 1984 és Aron-Rosa, 1988). Végül, a megfelelő módszertant alkalmazó legfrissebb vizsgálatot csak biztonságossági céllal nyújtották be, ugyanis a hatásossággal kapcsolatos célt nem sikerült elérni (France ARMD 2, 2008).

A szemészeti területre vonatkozó javallatokat alátámasztó klinikai vizsgálatok jelentős módszertani hibákat mutatnak.

A heterogén szemészeti betegségekben szenvedő betegekkel végzett három vizsgálat nem összehasonlítható jellege miatt nem lehetett levonni következtetéseket a klinikai előnyök meglétére vonatkozóan.

Három rövid ideig (legfeljebb 3 hónapig) tartó vizsgálatba, amelyekben az akkoriban aktuális referenciaszerekkel (pl. cinnarizin, piridoxilát) történt az összehasonlítás, heterogén vagy rosszul meghatározott kórképekben szenvedő, kisszámú beteget vontak csak be (19-et a Cornand [1982], 24-et a Cordella [1982] és 8-at a Perdriel [1988] vizsgálatba). Továbbá, a fenti vizsgálatoknak egyéb sajátságos hiányosságaik is voltak: a Cordella vizsgálatban (melyben a cinnarizin volt a komparátor) nem végeztek csoportok közötti összehasonlítást. Nem vették figyelembe továbbá az összehasonlítások sokféleségét a statisztikai elemzések során, a kritériumokat pedig nem hierarchikus sorrendben mutatták be, így ennek az összehasonlításnak nem lehet semmilyen bizonyító értéke. Végül, a piridoxiláttal összehasonlítható egy adagos elektroretinográfiás Perdriel vizsgálatban egy olyan 20 mg-os, intravénásan beadandó trimetazidin gyógyszerformát alkalmaztak, amely nem volt jóváhagyva.

A 35 mg trimetazidinnel végzett legfrissebb, 1999-es vizsgálatot (France, ARMD 2) nagyszámú, 3–5 évig nyomon követett betegcsoporton végezték. A vizsgálatból származó eredmények nem emelték ki a trimetazidin semmilyen klinikai előnyét a placebóhoz viszonyítva a choroidális neovascularisatio megelőzésében időskori makuladegenerációban szenvedő betegeknél, miközben előzőleg ezt választották ki legfőbb értékelési kritériumként a 35 mg trimetazidin adag klinikai előnyeinek bizonyítására az időskori makuladegeneráció progressziójának lelassításában.

A szemészeti javallatokkal kapcsolatosan benyújtott adatok alapján a CHMP úgy vélte, hogy a bizonyítékok nem felelnek meg az ezekben a kórképekben a hatásosság értékelése céljából jelenleg megkövetelt követelményeknek és kritériumoknak. A TMZ-t placebóval vagy a többi referenciakészítménnyel összehasonlítható vagy komparátor nélküli csoportok vizsgálatából származó benyújtott adatok nem bizonyítják kellőképpen a trimetazidin semmilyen releváns klinikai előnyét a vascularis eredetű látásélesség-csökkenés és látótérzavar kiegészítő kezelésére vonatkozóan. A CHMP megállapította, hogy a fenti vizsgálatok értékelését követően nem bizonyítható a trimetazidin hatásossága a szemészeti javallatokban.

BIZTONSÁGOSSÁG

Egy Franciaországban végzett gyógyszerfelírási vizsgálatban kimutatták, hogy a trimetazidint az esetek 45,3%-ában szív- és érrendszeri, 30%-ban fül-orr-gégészeti és 0,4%-ban szemészeti javallatokban írták fel. Az esetek 24,3%-ában a javallat nem volt ismert. A szív- és érrendszeri profilal rendelkező betegek jelentősen idősebbek voltak (átlag életkor: 74,8 év), mint a szemészeti (70,3 év), illetve fül-orr-gégészeti profilú (63,5 év) betegek.

A legfőbb azonosított súlyos gyógyszer-mellékhatás a Parkinson-kórhoz és kapcsolódó tünetekhez kapcsolható. Ezt a kockázatot a forgalomba hozatal után és a szakirodalomban azonosították a következők alapján: a Parkinson-kór tünetei meggyógyultak a TMZ adásának kizárólagos leállítását követően (ún. pozitív dechallenge), a tünetek újra jelentkeztek a gyógyszer ismételt adásakor (ún. pozitív rechallenge), a Parkinson-ellenes gyógyszerek felírása jelentősen magasabb arányban fordult elő a TMZ csoportban, mint a kontrollcsoportban (IMS vizsgálat), és szignifikánsan

magasabb volt azon betegek száma, akik a TMZ bevezetése után kezdtek el szedni Parkinson-ellenes gyógyszereket (IMS vizsgálat).

Az értékesítési adatok alapján a mellékhatásoknak leginkább kitett populáció a 75 év fölöttiek csoportja, akik a kezelést nagyon hosszú ideig kapták főként kardiológiai javallat alapján.

A trimetazidinnel összefüggésbe hozható Parkinson-kór jelentési aránya nem változott az utóbbi 8 év alatt annak ellenére, hogy 2007 óta a spontán jelentett Parkinson-kóros és kapcsolódó tünetekkel járó esetek száma növekedett.

A bizottság elismeri, hogy a TMZ kezelésben részesülő betegek körében jelentett extrapiramidális tünetek prevalenciája alacsony (incidencia: 0,36/100 000 betegév), és ezek általában reverzibilisek a TMZ elhagyását követően. Egyes betegeknél azonban a tünetek csak részben bizonyultak reverzibilisnek a TMZ elhagyását követően, és egyes nem reverzibilis tünetekkel járó esetekben a TMZ szerepét nem lehetett kizárni.

Tekintetbe véve a jelenleg rendelkezésre álló valamennyi adatot, a CHMP megállapította, hogy a trimetazidint tartalmazó gyógyszerkészítmények ellenjavallandók Parkinson-kór, parkinsonos tünetek, tremor, nyugtalan láb szindróma és egyéb kapcsolódó mozgászavarok esetén. Továbbá módosítani kell az alkalmazási előírást is, amelynek tartalmaznia kell egy figyelmeztetést a trimetazidin indukálta parkinsonizmusra, valamint annak diagnózisára és kezelésére vonatkozóan. Ezek a változtatások megfelelőnek tekinthetők a parkinsonos tünetek és tremorok kockázatkezelését illetően.

Időskorú betegeknél fokozott lehet a trimetazidin expozíció az időskori vesefunkció-csökkenés miatt. A populáció farmakokinetikai adatai arra utalnak, hogy súlyos nemkívánatos események gyakrabban fordultak elő a magas trimetazidin plazmakoncentrációkat mutató időskorú betegeknél. Az Emeriau farmakokinetikai vizsgálatban magas trimetazidin plazmakoncentrációkat mutattak ki olyan időskorú betegeknél, akik a szokásos, naponta kétszer alkalmazott 35 mg adagot kapták. Ennek megfelelően módosították az alkalmazási előírást, és belefoglalták az időskorú, illetve a mérsékelt vesekárosodásban (kreatinin clearance: [30-60 ml/perc) szenvedő betegekre vonatkozó adagolási tudnivalókat. Ezen kívül megegyezésre jutottak a forgalomba hozatali engedély jogosultjával egy farmakokinetikai vizsgálat elvégzését illetően, amely a károsodott vesefunkció és az életkor által a trimetazidin biztonságossági profiljára kifejtett hatásokat vizsgálná.

Tekintetbe véve a jelenleg rendelkezésre álló valamennyi adatot, a CHMP megállapította, hogy a trimetazidint tartalmazó gyógyszerkészítmények ellenjavallandók a súlyos vesekárosodásban (30 ml/perc alatti kreatinin clearance) szenvedő betegeknél.

A betérjesztési eljárás során kiemelték néhány új lehetséges, nagyon ritka és visszafordítható mellékhatást, ideértve a thrombocytopeniát, az agranulocytosist és a májfunkciózavart, és ezeket belefoglalták a kockázatkezelési tervbe (KKT), illetve megemlítették az alkalmazási előírás ezzel kapcsolatos fejezeteiben is.

A javasolt multicentrikus, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos, hosszú távú klinikai vizsgálat a percutan coronaria intervención átesett betegeknél, illetve az extrapiramidális tünetek trimetazidinnel kezelt betegeknél tapasztalt előfordulási gyakoriságának meghatározására szolgáló prospektív és összehasonlító összevont vizsgálat alkalmasak lehetnek a trimetazidin hosszú távú hatásossági és biztonságossági kérdéseivel kapcsolatos aggályok megoldására.

A CHMP előírta továbbá egy PASS vizsgálat elvégzését a fontos, potenciális és azonosított kockázatok, különösen a parkinsonizmus vizsgálatára, továbbá egy gyógyszer-felhasználási vizsgálat lefolytatását is, amelyben azt ellenőriznék, hogy a betérjesztési eljárás eredményeként életbe léptetett kockázatminimalizáló intézkedések hatékonyak-e.

Általános következtetések

Összességében a CHMP megállapította, hogy az újonnan rendelkezésre álló adatok értékelését követően a trimetazidin előnyei továbbra is meghaladják a kockázatokat az angina pectoris betegeknek, a kezelést azonban a már meglévő terápiák kiegészítésére kell korlátozni olyan betegek esetében, akik nem tolerálják az angina pectorisban alkalmazott egyéb gyógyszereket, vagy ezek nem kontrollálják megfelelően a tüneteiket. Az új javasolt megfogalmazás az angina pectoris javallat esetében összhangban van a rendelkezésre álló értékelt hatásossági és biztonságossági adatokkal. A másik két indikációt (a tinnitus és a vertigo, illetve a látótérzavarok tüneti kezelését) illetően a CHMP megállapította, hogy az újonnan rendelkezésre álló biztonságossági adatok és a rendkívül korlátozott hatásosság fényében a szokásos alkalmazási feltételek mellett az előnyök többé már nem haladják meg a kockázatokat, és ezért ezeket a terápiás javallatokat törölni kell az alkalmazási előírásból.

Az alkalmazási előírásba belevették a mérsékel károsodott vesekárosodásban (kreatinin clearance: [30–60] ml/perc) szenvedő betegeknek alkalmazandó adagot is. Időskorú betegeknek fokozott lehet a trimetazidin expozíció az időskori vesefunkció-csökkenés miatt. Időskorú betegeknek óvatosan kell végezni a dózistitrlást. Figyelembe véve a jelenleg rendelkezésre álló valamennyi adatot a CHMP megállapította, hogy a trimetazidin ellenjavallandó Parkinson-kór, parkinsonos tünetek, tremor, nyugtalan láb szindróma és egyéb kapcsolódó mozgászavarok esetén, továbbá súlyos vesekárosodásban (30 ml/perc alatti kreatinin clearance) szenvedő betegek esetében.

A CHMP egyetértett azzal, hogy a trimetazidin parkinsonos tüneteket (tremor, akinesia, hypertonia) okozhat vagy ronthatja azokat, és ezt rendszeresen meg kell vizsgálni, különösen időskorú betegek esetében. Kétséges esetekben a beteget neurológushoz kell küldeni megfelelő kivizsgálás céljából. Az olyan mozgászavarok megjelenése esetén, mint pl. a parkinsonos tünetek, a nyugtalan láb szindróma, a tremor és a járási bizonytalanság, a trimetazidint véglegesen meg kell vonni a betegtől. Ilyen esetek ritkán fordulnak elő, és rendszerint reverzibilisek a kezelés elhagyása után. A meggyógyuló betegek többségénél a tünetek a trimetazidin elhagyását követően négy hónapon belül megszűntek. Ha a parkinsonos tünetek a gyógyszer abbahagyása után több mint négy hónappal is fennállnak, ki kell kérni egy neurológus véleményét. Óvatosan kell eljárni a trimetazidin felírása kapcsán olyan betegeknek, akiknél fokozott expozícióra lehet számítani a mérsékelt vesekárosodás miatt, illetve 75 évesnél idősebb betegek esetében.

A CHMP támogatja az egészségügyi szakembereknek szóló tájékoztató közlemény (DHPC) megjelenítését is a jelen felülvizsgálat eredményének közzétevése céljából.

A CHMP egyetért továbbá egy vizsgálati protokoll elkészítésével, amely a vizsgálathoz felmérné, hogy milyen hatást fejt ki a károsodott vesefunkció és az életkor a trimetazidin farmakokinetikájára. Megegyeztek továbbá egy engedélyezést követő biztonságossági vizsgálat (PASS, Post-Authorisation Safety Study) vizsgálat elvégzéséről, amely a fontos, potenciális és azonosított kockázatok, és különösen a parkinsonizmus vizsgálatára terjedne ki, továbbá egy gyógyszer-felhasználási vizsgálat lefolytatásáról is, amelyben ellenőriznék a felíró orvosok együttműködését a forgalomba hozatali engedély változtatásainak jóváhagyását követően fennálló korlátozott javallatok tekintetében.

Előny–kockázat profil

Ezért a bizottság megállapította, hogy a trimetazidint tartalmazó gyógyszerkészítmények előny-kockázat profilja az olyan stabil anginás betegek kiegészítő tüneti kezelésében, akik nem tolerálják az első vonalbeli antianginás kezelést, vagy ez nem kontrollálja megfelelően a tüneteiket, továbbá is pozitív a szokásos alkalmazási feltételek mellett, amennyiben betartják a termék tájékoztató korlátozásait, figyelmeztetéseit és változtatásait, valamint elvégzik a megegyezés szerinti kiegészítő farmakovigilancia tevékenységeket, illetve foganatosítják a kockázatminimalizáló intézkedéseket. A másik két indikációt (a tinnitus és a vertigo, illetve a látótérzavarok tüneti

kezelését) illetően a CHMP megállapította, hogy az újonnan rendelkezésre álló biztonságossági adatok és a rendkívül korlátozott hatásosság fényében a szokásos alkalmazási feltételek mellett az előnyök többé már nem haladják meg a kockázatokat, és ezért ezeket a terápiás javallatokat törölni kell az alkalmazási előírásból.

A forgalomba hozatali engedély feltételeit érintő változtatások indoklása

Mivel

- A bizottság megfontolta a 2001/83/EK irányelv 31. cikkelye szerinti beterjesztést;
- A bizottság áttekintette a rendelkezésre álló, klinikai vizsgálatokból, szakirodalomból és a forgalomba hozatal utáni tapasztalatokból származó, a trimetazidint tartalmazó gyógyszerkészítmények biztonságosságára, különösen a Parkinson-kórra és kapcsolódó eseményekre vonatkozó benyújtott adatokat. A bizottság megállapította, hogy a trimetazidin alkalmazása Parkinson-kór és kapcsolódó tünetek előfordulásával társul.
- A bizottság figyelembe vette az angina pectoris rohamok profilaktikus kezelésére, a vertigo és a tinnitus járulékos tüneti kezelésére, valamint a vascularis eredetű látásélesség-csökkenés és látótérzavar járulékos kezelésére vonatkozó javallatokkal kapcsolatosan benyújtott kumulatív hatásossági és biztonságossági adatokat is.
- A bizottság azon a véleményen van, hogy a trimetazidin kezelés előnyei továbbra is meghaladják a kockázatokat az angina pectoris betegeknél, a kezelést azonban a már meglévő terápiák kiegészítésére kell korlátozni az olyan betegek esetében, akik nem tolerálják az angina pectorisban alkalmazott egyéb gyógyszereket, vagy ezek nem kontrollálják megfelelően a tüneteiket.
- A tinnitus és a vertigo, illetve a látótérzavarok tüneti kezelését illető javallatokkal kapcsolatban a CHMP megállapította, hogy az újonnan rendelkezésre álló biztonságossági adatok és a rendkívül korlátozott hatásosság fényében a szokásos alkalmazási feltételek mellett az előnyök többé már nem haladják meg a kockázatokat, és ezért ezeket a terápiás javallatokat el kell távolítani az alkalmazási előírásból.
- Figyelembe véve a jelenleg rendelkezésre álló valamennyi adatot, a bizottság megállapította, hogy a trimetazidin ellenjavallandó Parkinson-kór, parkinsonos tünetek, tremor, nyugtalan láb szindróma és egyéb kapcsolódó mozgászavarok esetén, továbbá súlyos vesekárosodásban (30 ml/perc alatti kreatinin clearance) szenvedő betegek esetében.
- A bizottság azt is felvetette, hogy a trimetazidin parkinsonos tüneteket (tremor, akinesia, hypertonia) okozhat vagy ronthatja azokat. Az olyan mozgászavarok megjelenése esetén, mint pl. parkinsonos tünetek, nyugtalan láb szindróma, tremor és a járási bizonytalanság, a trimetazidint véglegesen meg kell vonni a betegtől. Ilyen esetek ritkán fordulnak elő, és rendszerint reverzibilisek a kezelés elhagyása után. Óvatosan kell eljárni a trimetazidin felírása kapcsán olyan betegeknél, akiknél fokozott expozícióra lehet számítani, pl. a mérsékelten vesekárosodásban szenvedő, 75 évesnél idősebb betegek esetében.

A bizottság ezért arra a következtetésre jutott, hogy a trimetazidint tartalmazó gyógyszerkészítmények előny-kockázat profilja továbbra is pozitív a szokásos felhasználási feltételek mellett, amennyiben betartják a termékinformáció korlátozásait, figyelmeztetéseit és egyéb változtatásait, valamint elvégzik a megegyezés szerinti kiegészítő farmakovigilancia tevékenységeket, illetve foganatosítják a kockázatminimalizáló intézkedéseket, de csak az olyan stabil anginás betegek kiegészítő tüneti kezeléseként, akik nem tolerálják az első vonalbeli antianginás gyógyszereket, vagy ezek nem kontrollálják megfelelően a tüneteiket.