

II priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti rinkodaros teisių sąlygas

Mokslinės išvados

Vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra trimetazidino, (žr. I priedą) mokslinio įvertinimo bendroji santrauka

Trimetazidinas yra metabolinė medžiaga, kurios paskirtis – apsaugoti pacientą nuo išemijos, didinant su riebiosiomis rūgštimis susijusį gliukozės metabolizmą. Tokį trimetazidino veikimo mechanizmą iš dalies lemia jo poveikis ląstelių metabolizmui. Mažinant riebiųjų rūgščių oksidaciją 3-ketoacilo kofermento A tiolazės lygmeniu, skatinama gliukozės oksidacija ir tai gerina ląstelių energijos rezervų panaudojimą esant išemijai. Trimetazidinas neturi hemodinaminio poveikio kraujo spaudimui ar širdies plakimo dažniui.

Vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra trimetazidino, skiriami taikant profilaktinį krūtinės anginos krizės gydymą, papildomą simptominių galvos svaigimo ir tinito gydymą bei papildomą regumo sumažėjimo ir regos lauko sutrikimų, sutrikus kraujagyslių veiklai, gydymą.

Vaistinių preparatų su trimetazidinu rinkodaros teisės suteiktos 21 ES valstybėje narėje. Pirmąkart jų rinkodaros teisė suteikta Prancūzijoje 1978 m. ES jie tiekiami trimis skirtingomis farmacinėmis formomis: 20 mg tabletės, 20 mg/ml geriamasis tirpalas ir 35 mg modifikuoto atpalaidavimo (MA) tabletės.

2011 m. balandžio 22 d. Prancūzija paprašė Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komiteto (CHMP) pagal Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnį pateikti savo nuomonę dėl to, ar nereikėtų keisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra trimetazidino, rinkodaros teisės sąlygų, sustabdyti jų rinkodaros teisės galiojimą, jas panaikinti ar palikti, atsižvelgiant į tai, kad pagausėjo pranešimų apie Parkinsono ligą.

Reikėtų atkreipti dėmesį į tai, kad visi šios kreipimosi procedūros metu pateikti ir įvertinti duomenys yra nauji, gauti po to, kai pirmą kartą suteikta trimetazidino rinkodaros teisė.

VEIKSMINGUMAS

Krūtinės angina

Klinikinėje praktikoje trimetazidinas naudojamas nuo praėjusio amžiaus 8-ojo dešimtmečio.

CHMP apsvairstė visus pateiktus su šia indikacija susijusius tyrimus. Tačiau tyrimo TRIMPOL-II (2001), P. Selliero (*Sellier*, 2003) atlikto tyrimo ir peržiūrėti tyrimo VASCO (2011) duomenys surinkti trimetazidiną skiriant kaip papildomą gydymo priemonę simptomiškai gydant krūtinės angina sergančius pacientus. Jie patvirtina su beta blokatoriais vartojamo trimetazidino veiksmingumą. Kaip papildoma gydymo priemonė su kalcio kanalų blokatoriais vartojamo trimetazidino veiksmingumą taip pat patvirtina du C. S. Manchandos (*Manchanda*, 1997; 2003) atlikti ir dar keturi mažesnės apimties tyrimai.

Atsitiktinės atrankos, dvigubai koduotame, placebo kontroliuojamame tyrime TRIMPOL-II su 426 pacientais nustatyta, kad 12 savaičių vartojant po 60 mg trimetazidino ir 100 mg metoprololio per parą (po 50 mg du kartus per parą, BID) statistiškai reikšmingai pagerėja paciento judėjimo parametrai ir klinikiniai simptomai (palyginti su placebo): bendra fizinio krūvio trukmė: +20,1 s, $p=0,023$, bendras fizinis krūvis: +0,54 metabolinių ekvivalentų, $p=0,001$, laikas iki 1-mm ST segmento nusileidimo: +33,4s, $p=0,003$, laikas iki krūtinės anginos pradžios: +33,9s, $p<0,001$, krūtinės anginos priepuolių per savaitę: 0,73, $p=0,014$ ir trumpalaikio poveikio nitratų suvartojimas per savaitę: 0,63, $p=0,032$, be hemodinaminių pokyčių.

Atlikus tyrimą TRIMPOL-II nustatyta, kad gydymą metoprololiu papildžius trimetazidinu, reikšmingai pagerėja gebėjimas fizinį krūvį ir fizinio krūvio sukeltos miokardo išemijos būklė. Reikėtų pastebėti, kad šis tyrimas atliktas pagal *Bruce* protokolą, kurį naudojant paprastai

nepakankamai įvertinamas gydomasis vaistų poveikis (palyginti su modifikuotu *Bruce* protokolu). Todėl vertinant trimetazidino poveikio dydį, galima laikytis nuomonės, kad šio tyrimo rezultatai yra konservatyvūs. Nors rinkodaros teisės turėtojo taikytą metodiką galima vertinti kaip ne visiškai atitinkančią šiuo metu priimtus standartus, nenustatyta jokių didelių nukrypimų, kurie trukdytų įvertinti tyrimo rezultatus, be to, visos analizės patvirtina, kad kartu su metoprololiu vartojamas trimetazidinas naudingai veikia mankštos išstveriamumą, miokardo išemiją ir klinikinius simptomus. Tyrimo su 298 pacientais, kurie vartojo trimetazidiną daugiausia kartu su metoprololiu, *post hoc* analizės rezultatai neprieštarauja šiems duomenims ir ji laikoma naudinga siekiant geriau įvertinti trimetazidino poveikį pacientams, kuriuos paprastai sunku gydyti hemodinaminėmis medžiagomis. Svarbu tai, kad patvirtintas trimetazidino veiksmingumas gydant pacientus, kurie vartoja didžiausią metoprololio dozę, ir pacientus, kuriems kartojasi krūtinės angina.

P. P. Selliero atlikto tyrimo (2003) tikslas buvo įvertinti trimetazidino modifikuoto atpalaidavimo tablečių 70 mg per parą dozės veiksmingumą gydant krūtinės angina sergančius pacientus, kuriems nepakanka 50 mg atenololio per parą ligai kontroliuoti, po dviejų gydymo mėnesių. Atsitiktinės atrankos būdu į šį dvigubai koduotą, placebo kontroliuojamą tyrimą įtraukti 223 pacientai; šiame tyrime gydymas 50 mg atenololio (OD) 8 savaites buvo papildomas viena 35 mg trimetazidino modifikuoto atpalaidavimo tablete; atliekant fizinio krūvio testus, praėjus 12 val. nuo vaisto suvartojimo, šį vaistų derinį vartojusių pacientų pogrupyje (n=173) laikas iki 1 mm ST segmento nusileidimo buvo reikšmingai ilgesnis (+34,4 s, p=0,03), nei placebo grupėje. Taip pat nustatytas reikšmingas laiko iki krūtinės anginos pradžios skirtumas (p=0,049). Reikšmingų kitų antrinių kritinių atskaitos taškų (bendros fizinio krūvio trukmės, bendro fizinio krūvio ir klinikinių kritinių atskaitos taškų) skirtumų šiose pacientų grupėse nenustatyta.

Norint įrodyti palankų vaisto poveikį kasdienių krūtinės anginos epizodų požiūriu, svarbu tinkamai įvertinti krūtinės anginos dažnį ir poliežuvių nitratų preparatų vartojimą gydymo pradžioje bei apskaičiuoti imties dydį remiantis numatytu gydymo poveikiu. Klinikinių parametrų vertinimas nebuvo pagrindinis fizinio krūvio pagrįsto P. Selliero tyrimo tikslas. Manoma, kad tyrimas tinkamas tik siekiant įrodyti trimetazidino veiksmingumą pagal pirminį kritinį atskaitos tašką – laiką iki krūtinės anginos pradžios, nes pagal kitus antrinius kritinius atskaitos taškus (bendrą fizinio krūvio trukmę, bendrą fizinį krūvį ir klinikinius kritinius atskaitos taškus) jokių reikšmingų grupių skirtumų nenustatyta.

Trijų mėnesių atsitiktinės atrankos, dvigubai koduotame tyrime su 1 962 pacientais (tyrimas VASCO, 2011) buvo tiriamos dvi trimetazidino dozės (70 ir 140 mg per parą), vartojamos kartu su 50 mg atenololio per parą. Jų poveikis buvo lyginamas su placebo. Nė viename populiacijos pogrupyje, įskaitant simptominius ir besimptomius pacientus, nepavyko įrodyti trimetazidino naudos nei ergometrinių (bendro fizinio krūvio trukmės, laiko iki 1 mm ST segmento nusileidimo ir laiko iki krūtinės anginos pradžios), nei klinikinių kritinių atskaitos taškų požiūriu. Tačiau simptominių pacientų pogrupyje (n=1574) vartojant trimetazidiną (140 mg), reikšmingai pailgėjo bendra fizinio krūvio trukmė ((+23,8 s plg. su +13,1 s placebo grupėje; p=0,001) ir laikas iki krūtinės anginos pradžios (+46,3 s plg. su +32,5 s placebo grupėje; p=0,005).

Tyrimo VASCO dalyvavo simptominiai ir besimptomiai pacientai, kuriems diagnozuota lėtinė išeminė širdies liga. Nepaisant galimos vainikinių arterijų ligos, lėtinė stabili krūtinės angina nustatyta mažiau nei 50 % tyrime VASCO dalyvavusių pacientų. Stabili krūtinės angina yra pagrindinis pacientų įtraukimo į tyrimą kriterijus, nes tai yra tikslinės populiacijos, kuriai skirti vaistai nuo krūtinės anginos, liga. Iš tiesų gerai žinoma, kad besimptomiai pacientai, kuriems patvirtinta vainikinių arterijų ligos diagnozė, gali nesirgti paskatinama išemija ir kad šių pacientų gydymas vaistais nuo krūtinės anginos yra neveiksmingas siekiant pagerinti jų fizinį pajėgumą.

Atlikus tyrimą VASCO, nustatytas reikšmingas didžiausios trimetazidino dozės (140 mg) ir placebo poveikio simptominių pacientų grupės ergometriniais parametrais skirtumas. Rinkodaros teisės turėtojo atlikta analizė pakartoto nepriklausomi Italijos sveikatos institutai. Iš šios analizės matyti,

kad lėtine stabilia krūtinės angina sergančių pacientų, kuriems kartu su atenololiu skirtas trimetazidinas, grupėje reikšmingai pagerėjo fizinio krūvio ištvėriamumas ($p < 0,01$), reikšmingai pailgėjo laikas iki 1 mm ST segmento nusileidimo ir laikas iki krūtinės anginos. Pacientų būklės pagerėjimas pagal pirminį kritinį atskaitos tašką nustatytas atliekant bendrą pacientų, kurie vartojo po 35 ir 70 mg trimetazidino du kartus per parą, duomenų analizę ir atliekant pacientų, kurie vartojo arba po 35 mg du kartus per parą, arba po 70 mg du kartus per parą, duomenų analizę.

Duomenys apie trimetazidino veiksmingumą taip pat apibendrinti neseniai parengtoje tinklo duomenų metaanalizėje, į kurią įtraukti 358 klinikiniai tyrimai ir 27 058 pacientai. Nustatyta, kad trimetazidino poveikis labai panašus į vaistų nuo anginos, kurie nemažina širdies plakimo dažnio – nikorandilo, ranolazino, ilgo veikimo nitratų ir dihidropiridino – poveikį ir skiriasi tik keliomis sekundėmis pagal fizinio krūvio ištvėriamumo testo (angl. *exercise tolerance test*) ergometrinius parametrus. Papildomai vartojamo trimetazidino veiksmingumo – taikant trumpalaikį arba vidutinio ilgumo (kelių savaičių ar mėnesių) trukmės gydymą simptominiams krūtinės angina sergantiems pacientams, kuriems nepakanka pirmos eilės vaistų nuo krūtinės anginos šiai ligai kontroliuoti arba kurie netoleruoja šių vaistų, – įrodymų pakanka.

CHMP laikosi nuomonės, kad patikslinta indikacija atitinka šiuo metu turimus mokslinius trimetazidino veiksmingumo įrodymus, jį vartojant kaip papildomą gydymo priemonę, ir kad ji pagrįsta po pirminės rinkodaros teisės suteikimo pateiktais tyrimais, kurių metodika laikoma pakankamai kokybiška, bei metaanalizėmis, kurias atlikus prieita prie panašių išvadų. Neseniai atliktos pacientų, kuriems diagnozuota vainikinių arterijų liga, apklausos atskleidė, kad daugumai krūtinės angina sergančių pacientų netaikomas tinkamas krūtinės anginos gydymas dėl hemodinaminio netoleravimo arba chronotropinio nepakankamumo. Todėl kaip papildoma gydymo priemonė vartojamas trimetazidinas gali būti naudojamas kaip pasirenkamasis vaistas, kurį galima vartoti kartu su pirmos eilės vaistais nuo krūtinės anginos, ypač tiems pacientams, kuriems dėl hemodinaminio netoleravimo arba chronotropinio nepakankamumo neužtenka kitų vaistų monoterapijos nuo krūtinės anginos optimaliai simptomų kontrolei užtikrinti.

Otologija. Ausis, nosis ir gerklė (ANG)

Reaguojant į CHMP prašymą dėl pakartotinio pagal ANG indikacijas vartojamo (visų formų ir dozių) trimetazidino rizikos ir naudos santykio vertinimo, pateikti devyni klinikiniai tyrimai (*Wayoff*, 1984; *Sterkers*, 2001; *Vitte*, 2002; *Haguenauer*, 1980; *Kluyskens*, 1990; *Martini*, 1990; *Morgon* 1990; *Coyas* 1990 ir Prancūzijoje atliktas vidinės ausies sraigės tyrimas (2009), kuris pateiktas siekiant patvirtinti trimetazidino saugumą, kadangi su veiksmingumu susijusio tikslo pasiekti nepavyko) arba jų bibliografinės nuorodos. Daugumoje šių tyrimų dalyvavo pacientai, kuriems diagnozuotos labai skirtingos įvairaus sunkumo patologijos, tačiau išankstinis šių patologijų sluoksniavimas nebuvo atliktas, be to, šie pacientai buvo gydomi labai trumpai (2–3 mėn.), o tai prieštarauja su šiomis patologijomis susijusiems reikalavimams, nes tokiems pacientams būtinas ilgalaikis gydymas.

Penkiuose šių tyrimų, įskaitant papildomą 1990 m. paskelbtą A. A. Coyas tyrimą, trimetazidinas buvo lyginamas su placebo. Beveik visi tyrimai turėjo po kelis tikslus (įvertinti farmakodinamines savybes arba atlikti klinikinį vertinimą). Be to, atliekant šiuos tyrimus sykiu tirtos įvairios skirtingos etiologijos ANG patologijos ir simptomologijos, kaip antai tinitas, įvairių rūšių galvos svaigimas arba kurtumas. Pagrindiniai tyrimai, kuriuose trimetazidinas buvo lyginamas su placebo, buvo M. Wayoffo (tinitas, galvos svaigimas ir klausos susilpnėjimas) ir A. Morgon (tinitas) atlikti tyrimai. Šių tyrimų rezultatai, kurie neretai pateikti kaip statistiškai palankūs trimetazidinui, abejotini – daugiausia dėl su metodika susijusių priežasčių. Dar dviejuose naujesniuose tyrimuose daugiausia dėmesio skirta galvos svaigimui, tačiau dėl žvalgomojo O. Sterkerso tyrimo (2001) pobūdžio ir itin mažos pacientų populiacijos (28 pacientai) pateikti rezultatai nėra pakankamai svarūs. E. Vitte

(2002) atliktas tyrimas turėjo tokių pat metodikos trūkumų kaip M. Wayoffo ir A. Morgon tyrimai. Galvos svaigimo sukeliama kliūčių klausimyno (angl. *Dizziness Handicap Inventory questionnaire*) rezultatai buvo palankūs dėl nedidelės O. Sterckerso ir E. Vitte tyrimų apimties. Šie rezultatai sujungti į visumą, nepatvirtinus naudingo vaistinio preparato poveikio. Trijuose tyrimuose trimetazidas buvo lyginamas su betahistinu (*Haguenaer, 1980; Kluyskens, 1990; Martini, 1990*) siekiant įrodyti trimetazidino klinikinę naudą gydant galvos svaigimą. Nė vienas iš šių tyrimų nebuvo iš anksto suplanuotas kaip neprastesnio poveikio patvirtinimo tyrimas. Todėl rezultatai, kurie pateikti kaip duomenys, patvirtinantys panašų trimetazidino poveikį, nėra patikimi. Taigi nė vienas iš šių elementų, nustatytų peržiūrėjus po vaistinių preparatų patvirtinimo gautus duomenis, nepatvirtina atitinkamos trimetazidino klinikinės naudos pacientams, kuriems nustatytas tinitas, galvos svaigimas arba klausos susilpnėjimas.

Taigi, duomenų, kuriuos rinkodaros teisės turėtojas pateikė siekdamas įrodyti atitinkamą pagal ANG indikacijas vartojamo trimetazidino klinikinę naudą pacientams, kuriems pasireiškia tinito, galvos svaigimo arba klausos susilpnėjimo sukeliama simptomai ir kurie buvo dabartinėse ES rinkodaros teisėse nurodytų ANG terapinių indikacijų tikslinė populiacija, nepakanka. Iš pateiktų tyrimų matyti, kad šie tyrimai turi su ANG indikacijomis susijusių metodologinių trūkumų ir neatitinka dabartinės tyrimo metodikos, kurią taikant reikia laikytis pagrindinių statistinių klinikinių tyrimų metodikos principų. Devyniuose iš dešimties pateiktų tyrimų nesilaikyta atitinkamų metodologinių principų, kurių šiuo metu būtina laikytis siekiant įrodyti vaistinio preparato veiksmingumą. Todėl, atsižvelgiant į šiuos metodologinius trūkumus, rinkodaros teisės turėtojo pateikto dokumentų rinkinio nepakanka padaryti išvada, kad trimetazidino klinikinė nauda, taikant adjuvantinį simptominių galvos svaigimo, tinito ar klausos susilpnėjimo gydymą, yra tinkamai įrodyta.

CHMP priėjo prie išvados, kad atlikus pateiktus su ANG indikacija susijusius klinikinius tyrimus, surinkta labai nedaug duomenų ir jų nepakanka atitinkamai klinicinei trimetazidino naudai pacientams, kuriems nustatytas tinitas, galvos svaigimas ar klausos susilpnėjimas, įrodyti, be to, jais negalima patvirtinti nei šiuo metu užregistruotos ANG indikacijos, nei naujų paraiškoje nurodytų indikacijų.

Oftalmologija

Reaguojant į CHMP prašymą dėl pakartotinio pagal oftalmologines indikacijas vartojamo (visų formų ir dozių) trimetazidino rizikos ir naudos santykio vertinimo, pateiktas devynių klinikinių tyrimų rinkinys. Aštuoniuose šių tyrimų dalyvavo pacientai, kuriems diagnozuotos labai skirtingos įvairaus sunkumo patologijos, tačiau išankstinis šių patologijų sluoksniavimas nebuvo atliktas; be to, šie pacientai buvo gydomi trumpai (2–6 mėn.), nors šios patologijos progresuoja lėtai ir esant joms būtinas ilgesnis gydymas. Nuo šių patologijų pacientai galiausiai apanka. Atliekant daugumą pagal oftalmologines indikacijas vartojamo trimetazidino klinikinių tyrimų, vartoti 20 mg stiprumo vaistiniai preparatai, o kai kurių tyrimų metu vaistinių preparatų paros dozės (20 ir 40 mg per parą) buvo mažesnės, nei rekomenduojama dabartinėje rinkodaros teisėje (60 arba 70 mg), o tai yra dar vienas šių tyrimų trūkumas, ypač kai siekiama dokumentuoti užregistruotų dozių saugumą.

Trys šių devynių tyrimų buvo nepalyginamieji tyrimai (*Guillaumat, 1982; Millara, 1988; Nowak, 2007*); trys tyrimai buvo palyginamieji nedidelės (iki 3 mėnesių) trukmės tyrimai, kuriuose trimetazidas lygintas su tuo metu naudojamais preparatais, pvz., cinarizinu, pirdoksilatu, bet kurių šiuo metu oftalmologai nebenaudoja tinklainės ligų ar glaukomos gydymui ar profilaktikai; dviejuose tyrimuose trimetazidas lygintas su placebo (*Couderc, 1984; Aron-Rosa, 1988*). Naujausias tyrimas, kuriame taikyta tinkama metodika, pateiktas tik saugumo tikslais, kadangi su veiksmingumu susijusio tikslo įgyvendinti nepavyko (Prancūzija, tyrimas ARMD 2, 2008).

Su oftalmologinėmis indikacijomis susiję klinikiniai tyrimai turi didelių metodologinių trūkumų.

Trys tyrimai su pacientais, turinčiais įvairių akių veiklos sutrikimų, buvo nepalyginamieji tyrimai, todėl patvirtinti trimetazidino klinikinę naudą nepavyko.

Trijuose nedidelės (iki 3 mėnesių) trukmės tyrimuose trimetazidinas buvo lyginamas su tuo metu vartotais referenciniais preparatais (pvz., cinarizinu, piridoksilatu), juose dalyvavo nedaug pacientų, kuriems nustatytos labai skirtingos arba nepakankamai tiksliai apibrėžtos patologijos (Cornand, 1982: n=19, Cordella, 1982: n=24 ir Perdriel, 1988: n=8). Be to, šie tyrimai turi kitų konkrečių trūkumų: Cordellos (Cordella, 1982) tyrime (trimetazidinas lygintas su cinarizinu) nesulygintos skirtingos pacientų grupės. Be to, atliekant statistines analizes, neatsižvelgta į palyginimų daugialypiškumą, o kriterijai pateikti ne hierarchine tvarka, taigi šis palyginimas neturi jokios įrodomosios vertės; o G. Perdrielio (Perdriel, 1988) vienos dozės elektroretinografijos tyrime (trimetazidinas lygintas su piridoksilatu) naudota nepatvirtinta 20 mg intraveninio trimetazidino preparato dozė.

Naujausias trimetazidino 35 mg dozės tyrimas atliktas 1999 m. (Prancūzija, tyrimas ARMD 2, 2008), jame dalyvavo daugiau pacientų, kurie buvo stebimi 3–5 metus. Šio tyrimo rezultatais nepavyko įrodyti trimetazidino, kuris buvo lyginamas su placebo, klinikinės naudos pacientams, kuriems nustatyta amžinė makulinė degeneracija, išvengti abiejų akių gyslainės neovaskuliarizacijos; tai buvo pagrindinis kriterijus, pasirinktas trimetazidino 35 mg dozės klinicinei naudai siekiant pristabdyti amžinės makulinės degeneracijos progresavimą įrodyti (angl. *age-related macular degeneration*, ARMD).

Atsižvelgdamas į pateiktus duomenis, susijusius su oftalmologinėmis indikacijomis, CHMP laikėsi nuomonės, kad pateikti įrodymai neatitinka šiuo metu nustatytų vaistinio preparato veiksmingumo gydant šias patologijas vertinimo reikalavimų ir kriterijų. Pateiktų duomenų, kuriais remiantis trimetazidinas buvo lyginamas su placebo ar kitais referenciniais preparatais arba buvo atliekami kohortiniai palyginimai be palyginamojo vaisto, nepakanka atitinkamai klinicinei trimetazidino naudai įrodyti taikant papildomą regumo sumažėjimo ir regos lauko sutrikimų, sutrikus kraujagyslių veiklai, gydymą. CHMP priėjo prie išvados, kad atsižvelgiant į visų šių tyrimų vertinimą, pagal oftalmologinę indikaciją vartotino trimetazidino veiksmingumas neįrodytas.

SAUGUMAS

Prancūzijoje atliktas vaistų išrašymo praktikos tyrimas atskleidė, kad pagal širdies ir kraujagyslių sistemos indikacijas trimetazidinas skiriamas pacientams 45,3 % atvejų, pagal ANG indikacijas – 30 %, o pagal oftalmologines indikacijas – 0,4 % atvejų. 24,3 % atvejų indikacija buvo nežinoma. Širdies ir kraujagyslių ligomis sergantys pacientai buvo gerokai vyresni (vidutinis amžius – 74,8 metų), nei pacientai, sergantys oftalmologinėmis ir ANG ligomis (atitinkamai 70,3 ir 63,5 metų).

Nustatyta pagrindinė rimta nepageidaujama reakcija į vaistą susijusi su Parkinsono sindromu ir susijusiais simptomais. Ši rizika nustatyta po vaistinių preparatų su trimetazidinu pateikimo rinkai ir peržiūrėjus literatūroje paskelbtus duomenis: nustojus vartoti tik trimetazidiną, pacientams nustatytas Parkinsono ligos simptomų palengvėjimas, po pakartotinio provokacinio tyrimo, šie simptomai pasunkėjo, trimetazidino grupėje nustatyta gerokai daugiau pacientų, kuriems išrašoma vaistų nuo Parkinsono ligos, nei kontrolinio vaisto grupėje (tyrimas IMS) ir trimetazidino grupėje yra gerokai daugiau nei kontrolinėje grupėje pacientų, kurie pradėjo vartoti vaistus nuo Parkinsono ligos po to, kai pradėjo vartoti trimetazidiną (tyrimas IMS).

Remiantis pardavimo duomenimis, daugiausiai šių vaistinių preparatų vartoja vyresni kaip 75 metų pacientai; gydymas šiais vaistiniais preparatais skiriamas daugiausia pagal kardiologines indikacijas ir taikomas labai ilgą laiką.

Pranešimų apie Parkinsono sindromo atvejus, kurie, tikėtina, susiję su trimetazidinu, skaičius išlieka maždaug toks pat 8 metus, tačiau nuo 2007 m. daugėja spontaninių pranešimų apie Parkinsono sindromą ir susijusius simptomus.

Pripažįstama, kad ekstrapiramidinių simptomų, apie kuriuos pranešama, dažnis trimetazidiną vartojančių pacientų populiacijoje nėra didelis (0,36 iš 100 000 per metus) ir kad nustojus vartoti trimetazidiną, paprastai šie simptomai išnyksta. Tačiau kai kuriems pacientams pasireiškė simptomai, kurie nutraukus gydymą trimetazidinu, palengvėjo tik iš dalies, be to, nustatyta atvejų, kai simptomai nutraukus gydymą trimetazidinu nepalengvėjo, tačiau ryšio su trimetazidinu galimybės negalima atmesti.

Atsižvelgdamas į visus šiuo metu turimus duomenis, komitetas priėjo prie išvados, kad į vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra trimetazidino, kontraindikacijų sąrašą reikėtų įtraukti Parkinsono ligą, Parkinsono ligai būdingus simptomus, tremorą, neramių kojų sindromą ir kitus susijusius judėjimo sutrikimus. Be to, reikia iš dalies pakeisti preparato charakteristikų santrauką ir į ją įtraukti įspėjimą dėl trimetazidino sukeliama parkinsonizmo, jo diagnozavimo ir gydymo. Manoma, kad šių pakeitimų pakanka Parkinsono ligai būdingų simptomų ir tremoro rizikai valdyti.

Vyresnio amžiaus pacientams gali susidaryti didesnė trimetazidino ekspozicija dėl su amžiumi susijusio inkstų veiklos susilpnėjimo. Iš populiacinių farmakokinetinių duomenų matyti, kad rimti nepageidaujami reiškiniai dažniau pasireiškia gydomiems vyresnio amžiaus pacientams, kurių kraujo plazmoje nustatyta didelė trimetazidino koncentracija. J. P. Emeriau atliktame farmakokinetiniame tyrime didelė trimetazidino koncentracija kraujo plazmoje nustatyta vyresnio amžiaus pacientams, kurie vartojo įprastą 35 mg dozę du kartus per parą. Atsižvelgiant į šiuos duomenis, iš dalies pakeista preparato charakteristikų santrauka siekiant į ją įtraukti informaciją apie trimetazidino dozavimą vyresnio amžiaus pacientams ir pacientams, turintiems vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimų (kai kreatinino klirensas < 30 ml/min). Be to, su rinkodaros teisės turėtoju nutarta atlikti farmakokinetinį tyrimą, kuriuo bus siekiama iširti sutrikusios inkstų veiklos ir amžiaus įtaką trimetazidino saugumo charakteristikoms.

Atsižvelgdamas į visus šiuo metu turimus duomenis, komitetas priėjo prie išvados, kad į vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra trimetazidino, kontraindikacijų sąrašą reikėtų įtraukti sunkius inkstų veiklos sutrikimus (kai kreatinino klirensas < 30 ml/min).

Kreipimosi procedūros metu atkreiptas dėmesys į kai kuriuos galimus, labai retus ir grįžtamus nepageidaujamus reiškinius, įskaitant trombocitopeniją, agranulocitozę ir kepenų veiklos sutrikimą; šie nepageidaujami reiškiniai įtraukti į rizikos valdymo planą, o informacija apie juos pateikiama susijusiuose preparato charakteristikų santraukos skyriuose.

Pasiūlytas daugiacentris, atsitiktinės atrankos, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas ilgalaikis tyrimas, kuriuo numatoma įvertinti trimetazidino poveikį pacientams po perkutaninės koronarinės intervencijos, ir perspektyvinis palyginamasis kohortinis tyrimas, kuriuo numatoma įvertinti ekstrapiramidinių simptomų dažnį trimetazidiną vartojančių pacientų populiacijoje, gali padėti išspręsti rūpestį keliančius klausimus, susijusius su ilgalaikiu trimetazidino veiksmingumu ir saugumu.

CHMP paprašė atlikti tyrimą PASS, kuriuo būtų įvertinti visi svarbūs, galimi ir nustatyti nepageidaujami reiškiniai, visų pirma parkinsonizmas, ir vaistų naudojimo tyrimą, kuriuo būtų patikrinta, ar rizikos mažinimo priemonės, kurios įgyvendintos užbaigus kreipimosi procedūrą, yra veiksmingos.

Bendroji išvada

Apskritai, CHMP priėjo prie išvados, kad įvertinus naujus turimus duomenis, vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra trimetazidino, teikiama nauda tebėra didesnė už jų keliamą riziką krūtinės angina sergantiems pacientams, tačiau gydymą šiais vaistiniais preparatais reikėtų apriboti ir juos skirti tik kaip papildomą priemonę kitais vaistais nuo krūtinės anginos jau gydomiems pacientams, kuriems nepakanka tų vaistų šiai ligai kontroliuoti arba kurie netoleruoja tų vaistų. Pasiūlyta nauja krūtinės anginos indikacijos formuluoatė neprieštarauja turimiems įvertintiems veiksmingumo ir saugumo duomenims. Dėl kitų dviejų – tinito, galvos svaigimo ir regos lauko sutrikimų simptominio gydymo – indikacijų, CHMP priėjo prie išvados, kad atsižvelgiant į naujus turimus saugumo duomenis ir labai nedidelį įprastomis vartojimo sąlygomis vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra trimetazidino, veiksmingumą taikant gydymą pagal šias indikacijas, jų teikiama nauda nebėra didesnė už jų keliamą riziką, todėl šias terapines indikacijas reikėtų išbraukti.

Preparato charakteristikų santrauka papildyta pacientams, kurie turi vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimų (kai kreatinino klirensas – 30–60 ml/min), rekomenduojama vaistinių preparatų doze. Vyresnio amžiaus pacientams gali susidaryti didesnė trimetazidino ekspozicija dėl su amžiumi susijusio inkstų veiklos susilpnėjimo. Vyresnio amžiaus pacientams reikėtų atsargiai titruoti šių vaistinių preparatų dozę. Atsižvelgdamas į visus šiuo metu turimus duomenis, komitetas priėjo prie išvados, kad į vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra trimetazidino, kontraindikacijų sąrašą reikėtų įtraukti Parkinsono ligą, Parkinsono ligai būdingus simptomus, tremorą, neramių kojų sindromą ir kitus susijusius judėjimo sutrikimus, taip pat sunkius inkstų veiklos sutrikimus (kai kreatinino klirensas < 30 ml/min).

CHMP sutiko, kad trimetazidinas gali paskatinti arba pasunkinti Parkinsono ligai būdingus simptomus (tremorą, akineziją, hipertonią), ir tai reikia nuolat tirti, ypač vyresnio amžiaus pacientų populiacijoje. Išskilus abejonių, pacientus reikia nusiųsti pas neurologą, kad šis atliktų atitinkamus tyrimus. Pasireiškus judėjimo sutrikimams, kaip antai Parkinsono ligai būdingiems simptomams, neramių kojų sindromui, tremorui, eisenos nestabilumui, reikia visiškai nutraukti gydymą trimetazidinu. Tokie atvejai reti; paprastai šie reiškiniai išnyksta nutraukus gydymą. Daugumai pacientų, kurie pasveiko, prieš tai pasireiškę simptomai išnyko per keturis mėnesius nuo gydymo nutraukimo. Jeigu parkinsonizmo simptomai išlieka ilgiau kaip keturis mėnesius nuo gydymo šiais vaistais nutraukimo, reikia pasikonsultuoti su neurologu. Atsargumo priemonių reikia imtis išrašant trimetazidiną pacientams, kurių organizme gali susidaryti didesnė vaisto ekspozicija dėl vidutinio sunkumo inkstų sutrikimų, arba vyresniems kaip 75 metų pacientams.

CHMP patvirtino pranešimą, t. y. tiesioginį pranešimą sveikatos priežiūros specialistams (angl. *Direct Healthcare Professional Communication, DHPC*), kuriuo jie bus informuoti apie šios peržiūros rezultatus.

CHMP taip pat pritarė numatomo tyrimo, kuriuo bus siekiama įvertinti sutrikusios inkstų veiklos ir amžiaus įtaką trimetazidino farmakokinetinėms savybėms, protokolui. Taip pat pritarė poregistraciniam saugumo tyrimui (angl. *Post-Authorisation Safety study, PASS*), kuriuo bus vertinami visi svarbūs, galimi ir nustatyti nepageidaujami reiškiniai, visų pirma parkinsonizmas, ir vaistų naudojimo tyrimui, kuriuo bus tikrinama, kaip vaistus skiriantys gydytojai taiko pakeitus rinkodaros teisės sąlygas apribotą indikaciją.

Naudos ir rizikos santykis

Todėl komitetas priėjo prie išvados, kad įprastomis vartojimo sąlygomis vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra trimetazidino, naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, kai šie vaistiniai preparatai skiriami kaip papildoma gydymo priemonė simptomiškai gydant stabilia krūtinės angina sergančius pacientus, kuriems nepakanka pirmos eilės vaistų nuo krūtinės anginos šiai ligai kontroliuoti arba kurie jų netoleruoja, tačiau turi būti nustatyti apribojimai, preparato informaciniuose dokumentuose nurodyti įspėjimai, padaryti šių dokumentų pakeitimai, vykdoma

papildoma su farmakologiniu budrumu susijusi veikla ir įgyvendintos rizikos mažinimo priemonės, dėl kurių sutarta. Dėl kitų dviejų – tinito, galvos svaigimo ir regos lauko sutrikimų simptominio gydymo – indikacijų, CHMP priėjo prie išvados, kad atsižvelgiant į naujus turimus saugumo duomenis ir labai nedidelį įprastomis vartojimo sąlygomis vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra trimetazidino, veiksmingumą taikant gydymą pagal šias indikacijas, jų teikiama nauda nebėra didesnė už jų keliamą riziką, todėl šias terapines indikacijas reikia išbraukti.

Pagrindas keisti rinkodaros teisės sąlygas

Kadangi

- komitetas apsvaustė kreipimąsi pagal Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnį;
- komitetas peržiūrėjo visus pateiktus turimus duomenis apie vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra trimetazidino, saugumą, visų pirma susijusius su Parkinsono sindromu ir susijusiais reiškiniais, kurie surinkti atliekant klinikinius tyrimus bei peržiūrėjus literatūroje paskelbtus tyrimus ir po vaistinių preparatų pateikimo rinkai sukauptą patirtį. Komitetas priėjo prie išvados, kad trimetazidinas susijęs su Parkinsono sindromo ir susijusių simptomų atsiradimu;
- komitetas taip pat apsvaustė pateiktus kumuliacinius veiksmingumo ir saugumo duomenis, susijusius su krūtinės anginos priepuolių profilaktinio gydymo, galvos svaigimo ir tinito papildomo simptominio gydymo bei regumo sumažėjimo ir regos lauko sutrikimų, sutrikus kraujagyslių veiklai, papildomo gydymo indikacijomis;
- komitetas laikosi nuomonės, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra trimetazidino, teikiama nauda tebėra didesnė už jų keliamą riziką krūtinės angina sergantiems pacientams, tačiau gydymą šiais vaistiniais preparatais reikėtų apriboti ir juos skirti tik kaip papildomą priemonę kitais vaistais nuo krūtinės anginos jau gydomiems pacientams, kuriems nepakanka tų vaistų šiai ligai kontroliuoti arba kurie netoleruoja tų vaistų;
- dėl tinito, galvos svaigimo ir regos lauko sutrikimų simptominio gydymo, CHMP priėjo prie išvados, kad atsižvelgiant į naujus turimus saugumo duomenis ir labai nedidelį įprastomis vartojimo sąlygomis vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra trimetazidino, veiksmingumą taikant gydymą pagal šias indikacijas, jų teikiama nauda nebėra didesnė už keliamą riziką, todėl šias terapines indikacijas reikia išbraukti;
- atsižvelgdamas į visus šiuo metu turimus saugumo duomenis, komitetas priėjo prie išvados, kad į vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra trimetazidino, kontraindikacijų sąrašą reikėtų įtraukti Parkinsono ligą, Parkinsono ligai būdingus simptomus, tremorą, neramių kojų sindromą ir kitus susijusius judėjimo sutrikimus, taip pat sunkius inkstų veiklos sutrikimus (kai kreatinino klirensas < 30 ml/min);
- komitetas taip pat teigė, kad trimetazidinas gali sukelti arba pasunkinti Parkinsono ligai būdingus simptomus (tremorą, akineziją, hipertonią). Pasireiškus judėjimo sutrikimams, kaip antai Parkinsono ligai būdingiems simptomams, neramių kojų sindromui, tremorui, eisenos nestabilumui, reikia visiškai nutraukti gydymą trimetazidinu. Tokie atvejai reti; paprastai šie reiškiniai išnyksta nutraukus gydymą. Atsargumo priemonių reikia imtis išrašant trimetazidiną pacientams, kurių organizme gali susidaryti didesnė vaisto ekspozicija, pvz., vidutinio sunkumo inkstų sutrikimų turintiems ir vyresniems kaip 75 metų pacientams;

todėl komitetas priėjo prie išvados, kad įprastomis vartojimo sąlygomis vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra trimetazidino, naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas tik kai šie vaistiniai preparatai skiriami kaip papildoma gydymo priemonė simptomiškai gydant stabilia

krūtinės angina sergančius pacientus, kuriems nepakanka pirmos eilės vaistų nuo krūtinės anginos šiai ligai kontroliuoti arba kurie jų netoleruoja, tačiau turi būti nustatyti apribojimai, preparato informaciniuose dokumentuose nurodyti įspėjimai, padaryti šių dokumentų pakeitimai, vykdoma papildoma su farmakologiniu budrumu susijusi veikla ir įgyvendintos rizikos mažinimo priemonės, dėl kurių sutarta.