

Zinātniskie secinājumi

Trimetazidīnu satū

rošu zāļu zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums (skatīt I pielikumu)

Trimetazidīns (*TMZ*) ir metabolisks līdzeklis, kura mērķis ir pasargāt no išēmijas, pastiprinot glikozes metabolismu, attiecināmu uz taukskābēm. Tā darbības mehānismu daļēji veido ietekme uz šūnu metabolismu. Samazinot taukskābju oksidāciju 3-ketoacil-koenzīma A tiolāzes līmenī, tas veicina glikozes oksidāciju, kas uzlabo šūnu enerģijas rezervju izmantošanu išēmijas gadījumā.

Trimetazidīnam nav hemodinamiskas iedarbības uz asinsspiedienu un sirdsdarbību.

Trimetazidīnu saturošas zāles ir indicētas stenokardijas lēkmju profilaksei, reiboņa un trokšņa ausīs simptomātiskai palīgterapijai un vaskulāras izcelsmes pavājināta redzes asuma un redzes lauka traucējumu palīgterapijai.

Trimetazidīnu saturošas zāles ir reģistrētas 21 Eiropas Savienības dalībvalstī. Pirmo reizi tās tika reģistrētas Francijā 1978. gadā. Eiropas Savienībā tās ir pieejamas dažādās zāļu formās: 20 mg tabletes, 20 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai un 35 mg modificētas atbrīvošanās (MA) tabletes.

2011. gada 22. aprīlī saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu Francija pieprasīja sniegt *CHMP* atzinumu, par to, vai trimetazidīnu saturošu zāļu reģistrācijas apliecības ir jāatstāj spēkā, jāmaina, jāaptur vai jāatsauc, pamatojoties uz palielināto ziņojumu skaitu par parkinsonismu.

Jāatzīmē, ka visi iesniegtie un šajā pārvērtēšanā pārskatītie dati ir no jauna pieejami dati kopš trimetazidīna pirmās reģistrācijas.

EFEKTIVITĀTE

Stenokardija

Klīniskā pieredze par trimetazidīnu ir iegūta kopš 20. gadsimta 70. gadu sākuma.

CHMP izvērtēja visus pētījumus, kas iesniegti par šo indikāciju. Tomēr *TRIMPOL-II* pētījums (2001), *Sellier* pētījums (2003) un pārskatītie *VASCO* pētījuma dati (2011) sniedza pierādījumus, kas atbalstīja trimetazidīna indikāciju pievienošanu pacientiem ar simptomātisku stenokardiju. Šie dati atbalstīja trimetazidīna efektivitāti, lietojot palīgterapijā kopā ar beta blokatoriem. Turklāt uzskatīja, ka divi *Manchanda* pētījumi (1997 un 2003) un vēl četri citi nelieli pētījumi atbalsta trimetazidīna efektivitāti, lietojot palīgterapijā kopā ar kalcija kanālu blokatoriem (KKB).

426 pacientiem randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā (*TRIMPOL-II*) trimetazidīns (60 mg dienā) papildus metoprololam 100 mg dienā (50 mg divreiz dienā) 12 nedēļas ilgi ievērojami statistiski uzlaboja slodzes testu rādītājus un klīniskos simptomus salīdzinājumā ar placebo: kopējo slodzes ilgumu +20,1s, $p=0,023$, kopējo darba slodzi +0,54 METs, $p=0,001$, laiku līdz 1-mm ST-segmenta depresijai +33,4 s, $p=0,003$, laiku līdz stenokardijas sākumam +33,9 s, $p<0,001$, stenokardijas lēkmes/nedēļā -0,73, $p=0,014$ un īsas darbības nitrātu patēriņu/nedēļā, -0,63, $p=0,032$, bez hemodinamikas izmaiņām.

TRIMPOL-II pierādīja, ka trimetazidīns, pievienojot to metoprololam, ievērojami uzlabo slodzes spēju un slodzes izraisītu miokarda išēmiju. Jāatzīmē, ka pētījums tika veikts, izmantojot Brūsa (*Bruce*) protokolu, kas, kā zināms, nepietiekami novērtē zāļu terapijas efektu salīdzinājumā ar modificēto Brūsa protokolu. Tādēļ pētījuma rezultātus varētu uzskatīt par konservatīviem attiecībā uz trimetazidīna efekta nozīmīgumu. Kaut gan varētu uzskatīt, ka *MAH* izmantotā metodoloģija varētu

pilnībā neatbilst pašreiz pieņemtajiem standartiem, šķiet, ka nav būtisku trūkumu, kas ietekmētu pētījuma rezultātu interpretāciju, un visas analīzes liecināja, ka trimetazidīns kombinācijā ar metoprololu labvēlīgi ietekmē slodzes toleranci, miokarda išēmiju un klīniskos simptomus. *Post-hoc* analīzē pētījums ar 298 pacientiem, kuri saņēma trimetazidīnu kombinācijā galvenokārt ar metoprololu, ir atbilstošs un ir uzskatāms par noderīgu, lai labāk novērtētu trimetazidīna efektu pacientu populācijā, kurus bieži vien ir grūti ārstēt ar hemodinamiskiem līdzekļiem. Svarīgi, ka efektivitāte tika apstiprināta pacientiem, kuri lietoja metoprolola maksimālo devu, kā arī pacientiem ar recidivējošu stenokardiju.

Sellier pētījuma (2003) mērķis bija novērtēt MA trimetazidīna 70 mg dienā kombinācijas efektivitāti pacientiem ar stenokardiju, kas bija nepietiekami kontrolēta ar 50 mg atenolola dienā, pēc divu mēnešu ārstēšanas. 223 pacienti tika nejaušināti izvēlēti šajā dubultmaskētajā, placebo kontrolētā pētījumā, kurā viena 35 mg trimetazidīna modificētas atbrīvošanās tablete (divreiz dienā) tika pievienota 50 mg atenolam (o.d.) uz astoņām nedēļām un 12 stundas pēc zāļu lietošanas ievērojami palielināja (+34,4s, $p=0,03$) laiku līdz 1 mm ST-segmenta depresijai slodzes testos pacientu apakšgrupā ($n=173$), salīdzinot ar placebo. Būtiska atšķirība tika pierādīta arī attiecībā uz laiku līdz stenokardijas sākumam ($p=0,049$). Netika konstatēta būtiska atšķirība starp grupām attiecībā uz citiem sekundārajiem galauztādījumiem (kopējo slodzes ilgumu, kopējo darba slodzi un klīniskajiem galauztādījumiem).

Lai pierādītu labvēlīgo ietekmi uz stenokardijas epizožu skaitu dienā, svarīgi ir atbilstoši novērtēt stenokardijas rašanos sākumpunktā un sublingvālo nitrātu lietošanu, kā arī aprēķināt parauga lielumu, pamatojoties uz sagaidāmo terapijas efektu. *Sellier* pētījums bija slodzes pētījums, kas primāri nebija izveidots klīnisko parametru novērtēšanai. Uzskatīta, ka pētījums ir atbilstošs tikai, lai parādītu trimetazidīna efektivitāti attiecībā uz primāro galauztādījumu, laiku līdz stenokardijas sākumam, jo netika konstatēta būtiska atšķirība starp grupām attiecībā uz citiem sekundārajiem galauztādījumiem (kopējo slodzes ilgumu, kopējo darba slodzi un klīniskajiem galauztādījumiem).

1962 pacientiem trīs mēnešu ilgā randomizētā, dubultmaskētā pētījumā (*VASCO* pētījumā, 2011) papildus atenolam 50 mg/dienā, tika pārbaudītas divas devas trimetazidīna (70 mg/dienā un 140 mg/ dienā) salīdzinājumā ar placebo. Kopējā populācijā iekļaujot pacientus ar vai bez simptomiem, neizdevās pierādīt trimetazidīna labvēlīgo ietekmi uz ergometriskajiem (kopējo slodzes ilgumu, laiku līdz rodas 1 mm ST un laiku līdz stenokardijas sākumam) un klīniskajiem galauztādījumiem. Tomēr simptomātisku pacientu apakšgrupā ($n= 1574$) trimetazidīns (140 mg) ievērojami uzlaboja kopējo slodzes ilgumu (+23,8 s salīdzinājumā ar +13,1 s placebo; $p=0,001$) laiku līdz stenokardijas sākumam (+46,3 s salīdzinājumā ar +32,5 s placebo; $p=0,005$).

VASCO pētījumu veica pacientiem, kuriem bija hroniska sirds išēmiskā slimība ar vai bez simptomiem. Mazāk nekā 50 % pacientu, kuri bija iekļauti *VASCO* pētījumā, bija hroniska stabila stenokardija, neraugoties uz iespējamo koronāro artēriju slimību. Stabils stenokardijas esamība ir galvenais iekļaušanas kritērijs, jo tas nosaka mērķa populāciju pretstenokardijas zāļu lietošanai. Ir labi zināms, ka pacientiem ar pierādītu koronāro artēriju slimību un bez simptomiem varētu nebūt inducējamās išēmijas un ka šiem pacientiem pretstenokardijas terapija ir neefektīva attiecībā uz slodzes kapacitātes uzlabošanu.

VASCO pētījums pierādīja, ka simptomātisku pacientu grupā ietekme uz ergonomiskajiem parametriem būtiski atšķiras starp trimetazidīna lielāko devu (140 mg) un placebo. *MAH* veikto analīzi neatkarīgi atkārtoja Itālijas Veselības institūts (*ISS*). Šī analīze liecināja, ka pacientiem ar hronisku stabila stenokardiju trimetazidīns, kas tika dots papildus atenolam, ievērojami uzlaboja slodzes toleranci ($p<0,01$), laiku līdz 1 mm ST segmenta depresijai un laiku līdz stenokardijas sākumam. Primārā galauztādījuma uzlabošanās, lietojot trimetazidīnu, tika novērota summārajā analīzē par pacientiem,

kuri saņēma 35 mg un 70 mg divreiz dienā, un analizē par pacientiem, kuri saņēma 35 mg divreiz dienā vai 70 mg divreiz dienā.

Trimetazidīna efektivitāti apkopoja arī tīkla metaanalīzē, iekļaujot 358 klīniskos pētījumus un 27 058 pacientus. Tika pierādīts, ka trimetazidīnam ir ļoti līdzīga ietekme kā stenokardijas līdzekļiem, kas nesamazina sirdsdarbību: nikorandilam, ranolazīnam, ilgstošas darbības nitrātiem un dihidropiridīniem, ar mazāk nekā dažu sekunžu atšķirību slodzes tolerances testa (*ETT*) ergometriskajos parametros. Trimetazidīna efektivitāte ir pietiekami pierādīta kā palīgterapija ilgtermiņa un īstermiņa (nedēļas /mēneši) ārstēšanā simptomātiskiem pacientiem ar stenokardiju, kuriem pirmās līnijas pretstenokardijas terapija nesniedz pietiekamu kontroli vai rada nepanesību.

CHMP uzskata, ka pārskatītās indikācijas atbilst pašlaik pieejamiem zinātniskajiem pierādījumiem par trimetazidīnu kā palīgterapiju, un to atbalsta pētījumi, kas ir kļuvuši pieejami pēc pirmās zāļu reģistrācijas un kuru metodoloģisko kvalitāti uzskata par pietiekamu, kā arī metaanalīze, kas noveda pie tādiem pašiem secinājumiem. Nesen veikta aptauja pacientiem ar koronāro artēriju slimību liecina, ka lielākā daļa pacientu ar stenokardiju nesajem atbilstošu pretstenokardijas terapiju hemodinamiskas nepanesības vai hronotropas mazspējas dēļ. Tādēļ trimetazidīns kā palīgterapija var būt izvēles terapijas līdzeklis, lietojot to kopā ar pirmās līnijas pretstenokardijas zālēm, jo īpaši pacientiem, kuriem hemodinamiskas nepanesības vai hronotropas mazspējas dēļ nav iespējams sasniegt optimālu simptomu kontroli ar citām pretstenokardijas zālēm monoterapijā.

Otoloģija – otorinolaringoloģija (ORL)

Atbildot uz *CHMP* prasību atkārtoti izvērtēt trimetazidīna ieguvumu un riska attiecību (visām zāļu formām un devām) ORL indikācijām, deviņi klīniskie pētījumi (*Wayoff*, 1984; *Sterkers*, 2001; *Vitte*, 2002; *Haguenauer*, 1980; *Kluyskens*, 1990; *Martini*, 1990; *Morgon* 1990; *Coyas* 1990 un *France cochlea* pētījums, 2009 sniedza atbalsta datus drošumam, jo efektivitātes mērķi netika sasniegti) tika iesniegti vai norādīti kā literatūras atsauces. Lielākajā daļā šo pētījumu tika iekļauti pacienti ar dažādas smaguma pakāpes ļoti viendabīgām patoloģijām bez šo patoloģiju iepriekšējas stratifikācijas un ar ļoti ierobežotu ārstēšanas ilgumu (no diviem līdz trijiem mēnešiem), neatbilstoši prasītajam, ka šīm patoloģijām nepieciešama ilgstoša ārstēšana.

Piecus no šiem pētījumiem veica, salīdzinot ar placebo, ieskaitot *Coyas* 1990. gadā publicēto pētījumu. Katrs pētījums parasti ietvēra vairākus mērķus (farmakodinamiskos vai klīniskos novērtējumus). Tajos arī tika sajauktas ORL patoloģijas un dažādas etioloģijas simptomatoloģija, piemēram, troksnis ausīs, dažāda veida reibonis vai kurlums. Galvenie pētījumi, ko veica, salīdzinot ar placebo, bija *Wayoff* pētījums (troksnis ausīs, reibonis, dzirdes zudums) un *Morgon* pētījums (troksnis ausīs). Tie bija pētījumi, kuru rezultāti bieži tika sniegti kā statistiski par labu trimetazidīnam, tomēr ir apstrīdami galvenokārt metodoloģisku iemeslu dēļ. Divi nesenāki papildu pētījumi tika koncentrēti uz reiboni, bet *Sterkers* pētījuma (2001) pētnieciskais veids un ļoti nelielā iekļautā populācija (28 pacienti) nesniedz iespēju atzīt ziņotos rezultātus par uzskatāmi svarīgiem. Turklāt *Vitte* pētījumam (2002) bija tie paši metodoloģiskie trūkumi kā *Wayoff* un *Morgon* pētījumiem. Pozitīvus rezultātus no Reiboņa traucējumu saraksta anketas (*Dizziness Handicap Inventory questionnaire*) norādīja nelielie *Sterckers* un *Vitte* pētījumi. Šie rezultāti tika apkopoti, neapstiprinot pozitīvo ietekmi. Trīs pētījumi tika veikti, salīdzinot ar betahistīnu (*Haguenauer*, 1980; *Kluyskens*, 1990; *Martini*, 1990), lai pierādītu trimetazidīna klīnisko ieguvumu, ārstējot reiboni. Neviens no šiem trim pētījumiem iepriekš netika definēts kā līdzvērtības pētījums. Tādēļ rezultāti, kas tika sniegti kā atbalsts trimetazidīna līdzvērtīgai efektivitātei, nav ticami. Līdz ar to visi šie elementi, kas iegūti no pēcreģistrācijas datiem, nelielā mērķa par trimetazidīna būtisku klīnisku ieguvumu pacientiem, kuriem ir troksnis ausīs, reibonis vai dzirdes zudums.

Visbeidzot, par trimetazidīnu iesniegtie dati attiecībā uz ORL indikācijām nepietiekami atbalsta pierādījumus par būtisku klīnisku ieguvumu pacientiem, kuriem ir troksnis ausīs, reibonis vai dzirdes zudums, ORL terapeitisko indikāciju mērķa simptomi, kā pašlaik norādīts Eiropas reģistrācijas apliecībās. Pētījumi liecina par ierobežotu metodoloģiju ORL jomā un neapstiprina pašreizējo izpēti metodoloģiju, piemērojot klīnisko pētījumu metodoloģijas statistiskos pamatprincipus. No desmit iesniegtajiem pētījumiem deviņi neatbilda svarīgiem metodoloģiskiem principiem, kas pašlaik tiek prasīti, lai pierādītu efektivitāti. Tādēļ, ņemot vērā šos metodoloģiskos trūkumus, dokumentācija ir nepietiekama, lai secinātu, ka apmierinoši ir pierādīta trimetazidīna klīniskā lietderība, izmantojot to kā palīgvielu reiboņa, trokšņa ausīs vai dzirdes zuduma simptomātiskā terapijā.

CHMP nolēma, ka iesniegtie klīnisko pētījumu ierobežotie dati par ORL indikācijām nepietiekami atbalsta trimetazidīna būtisku klīnisku ieguvumu pacientiem, kuriem ir troksnis ausīs, reibonis vai dzirdes zudums, un ka nav iespējams atbalstīt pašreiz reģistrēto ORL indikāciju vai nesen pieprasītās indikācijas.

Oftalmoloģija

Atbildot uz CHMP prasību atkārtoti izvērtēt trimetazidīna ieguvumu un riska attiecību (visām zāļu formām un devām) oftalmoloģiskām indikācijām, tika iesniegta klīniskā dokumentācija par deviņiem pētījumiem. Astoņi no tiem parādīja indikācijas pacientiem ar dažādas smaguma pakāpes ļoti viendabīgām patoloģijām bez šo patoloģiju iepriekšējās stratifikācijas un ar ļoti ierobežotu ārstēšanas ilgumu (no diviem līdz sešiem mēnešiem), un ir zināms, ka šīs patoloģijas progresē lēni un prasa ilgstošu ārstēšanu. Šīs patoloģijas visbeidzot izraisa aklumu. Lielākā daļa trimetazidīna oftalmoloģisko klīnisko pētījumu tika veikti ar 20 mg stiprumu, bet dažos pētījumos izmantotā dienās deva (20 mg un 40 mg dienā) bija mazāka nekā tā, kas ieteikta pašreizējā reģistrācijas apliecībā (60 mg vai 70 mg), kas arī ierobežo šos pētījumus, jo īpaši dokumentējot drošumu reģistrētajai devai.

No šiem deviņiem pētījumiem trīs bija nesalīdzinoši pētījumi (*Guillaumat, 1982; Millara, 1988; Nowak, 2007*); trīs bija īslaicīgi salīdzinoši pētījumi (līdz trijiem mēnešiem), veikti salīdzinājumā ar zālēm, kas tika lietotas šo pētījumu laikā, piemēram, cinnarizīnu, piridoksilātu, ko oftalmologi vairs neuzskata par izvēles terapiju tīklenes slimību vai glaukomas ārstēšanai un profilaksei; divi pētījumi tika veikti salīdzinājumā ar placebo (*Couderc, 1984 un Aron-Rosa, 1988*). Visbeidzot, jaunākais pētījums, izmantojot atbilstošu metodoloģiju, tika iesniegts tikai attiecībā uz drošumu, jo efektivitātes mērķi netika sasniegti (*France ARMD 2, 2008*).

Oftalmoloģijas jomu atbalstošiem klīniskajiem pētījumiem bija būtiski metodoloģiski trūkumi.

Trīs pētījumu nesalīdzinošais veids, kas tika veikti pacientiem ar neviendabīgiem oftalmoloģiskiem traucējumiem, neļāva secināt, ka pastāv klīnisks ieguvums.

Trīs īslaicīgos (līdz trijiem mēnešiem) pētījumos, ko veica, salīdzinot ar vienlaikus lietotām references zālēm, piemēram, cinnarizīnu un piridoksilātu, iekļāva nelielu skaitu pacientu, kuri pārstāvēja ļoti neviendabīgas vai slikti definētas patoloģijas ($n=19$, $n=24$ un $n=8$ attiecībā uz *Cornand (1982)*, *Cordella (1982)* un *Perdriel (1988)* pētījumiem). Turklāt šiem pētījumiem bija citi specifiski trūkumi: *Cordella* pētījumā (salīdzinot ar cinnarizīnu) nebija iekļauts starpgrupu salīdzinājums. Turklāt salīdzinājumu dažādība netika ņemta vērā statistiskajā analizē, un kritēriji netika sniegti hierarhiski, tādēļ šim salīdzinājumam nav pierādošas vērtības; un visbeidzot, *Perdriel* vienas devas elektroretinogrāfiskajā pētījumā (salīdzinot ar piridoksilātu) tika izmantota trimetazidīna intravenozi injicējamā forma pa 20 mg, kas nav reģistrēta.

Visjaunākais pētījums ar 35 mg trimetazidīna tika veikts 1999. gadā (*France, ARMD 2*) un attiecās uz lielāku skaitu pacientu, kurus novēroja trīs līdz piecus gadus. Šā pētījuma rezultāti neatspoguļoja

trimetazidīna klīnisko ieguvumu salīdzinājumā ar placebo, lietojot horoidālas neovaskularizācijas profilaksei pacientiem ar vecuma izraisītu makulas deģenerāciju, izraugoties galveno novērtēšanas kritēriju, lai pārrādītu 35 mg trimetazidīna klīnisko ieguvumu, palēninot vecuma izraisītas makulas deģenerācijas (*ARMD*) progresēšanu.

Pamatojoties uz datiem, kas iesniegti par oftalmoloģiskām indikācijām, *CHMP* uzskatīja, ka pierādījumi pilnībā neatbilst prasībām un kritērijiem, kas pašlaik nepieciešami, lai novērtētu efektivitāti attiecībā uz šīm patoloģijām. Iesniegtie dati, kas salīdzina *TMZ* ar placebo vai citām references zālēm vai pamatojas uz grupām bez salīdzinājuma, sniedz nepietiekamus pierādījumus par trimetazidīna būtisku klīnisku ieguvumu vaskulāras izcelsmes pavājināta redzes asuma un redzes lauka traucējumu palīgterapijā. *CHMP* nolēma, ka pēc visu šo pētījumu izvērtēšanas trimetazidīna efektivitāte oftalmoloģisku indikāciju gadījumā nav pierādīta.

DROŠUMS

Zāļu parakstīšanas pētījums Francijā liecināja, ka trimetazidīns tika izrakstīts pacientiem ar kardiovaskulārām indikācijām 45,3 % gadījumu, ar ORL indikācijām – 30 % gadījumu un ar oftalmoloģiskām indikācijām – 0,4 % gadījumu. 24,3 % gadījumu indikācijas nebija zināmas. Pacienti ar kardiovaskulārām indikācijām bija ievērojami vecāki (vidējais vecums: 74,8 gadi) nekā ar oftalmoloģiskām un ORL indikācijām (attiecīgi 70,3 gadi un 63,5 gadi).

Galvenā konstatētā nopietnā *ADR* bija saistīta ar Parkinsona sindromu un ar to saistītiem simptomiem. Šis risks tika konstatēts pēcreģistrācijas datus un literatūras pamatojumā: Parkinsona simptomu pozitīva mazināšanās tikai pēc *TMZ* pārtraukšanas, pozitīva mazināšanās, ievērojami lielāka pretparkinsonisma zāļu parakstīšana *TMZ* grupā salīdzinājumā ar kontroles grupu (*IMS* pētījums) un ievērojami lielāks skaits pacientu, kas sāka pretparkinsonisma zāļu lietošanu pēc *TMZ* uzsākšanas, salīdzinājumā ar kontroles grupu (*IMS* pētījums).

Pamatojoties uz pārdošanas datiem, visvairāk skartā populācija ir pacienti, kas vecāki par 75 gadiem, un viņi saņēma ārstēšanu ļoti ilgu laiku, galvenokārt sakarā ar kardioloģiskām indikācijām.

Ziņojumu biežums par Parkinsona sindromu, kas ticami saistīts ar trimetazidīnu, pēdējo astoņu gadu laikā ir stabils, neraugoties uz to, ka kopš 2007. gada pieauga spontāno ziņojumu skaits par Parkinsona sindromu un ar to saistītiem simptomiem.

Ir atzīts, ka par ekstrapiramidāliem simptomiem pacientiem, kuri saņem *TMZ*, ir ziņots reti (biežums ir 0,36/100 000 gadā) un tie parasti izzūd pēc *TMZ* pārtraukšanas. Tomēr dažiem pacientiem bija simptomi, kas tikai daļēji izzuda pēc *TMZ* pārtraukšanas, un saistībā ar *TMZ* dažos gadījumos nevar izslēgt neatgriezeniskus simptomus.

Izvērtējot visus pieejamos datus, *CHMP* nolēma, ka trimetazidīnu saturošas zāles ir kontrindicētas pacientiem ar Parkinsona slimību, parkinsonisma simptomiem, trīci, nemierīgo kāju sindromu un citiem līdzīgiem kustību traucējumiem. Turklāt zāļu apraksts jāpapildina, iekļaujot tajā brīdinājumu par trimetazidīna izraisītu parkinsonismu, tā diagnosticēšanu un ārstēšanu. Šīs izmaiņas jāņem vērā, lai atbilstoši kontrolētu parkinsonisma simptomu un trīces risku.

Gados vecākiem pacientiem var būt pastiprināta trimetazidīna iedarbība sakarā ar pavājinātu nieru darbību vecuma dēļ. Populācijas farmakokinētikas dati liecina, ka nopietnas nevēlamas blakusparādības biežāk radās ārstētiem vecākiem pacientiem ar augstu trimetazidīna koncentrāciju plazmā. *Emeriau* FK pētījumā ir konstatēta augsta trimetazidīna koncentrācija plazmā veciem cilvēkiem, kuri saņēma parasto devu pa 35 mg divreiz dienā. Attiecīgi jāpapildina ZA, iekļaujot informāciju par devām gados vecākiem pacientiem un pacientiem ar vidējas pakāpes nieru mazspēju

(kreatinīna klīrenss [30-60] ml/min). Turklāt ar *MAH* tika saskaņots farmakokinētikas pētījums, lai izpētītu nieru mazspējas un vecuma ietekmi uz trimetazidīna drošuma profilu.

Izvērtējos visus pieejamos datus, *CHMP* nolēma, ka trimetazidīnu saturošas zāles ir kontrindicētas pacientiem ar smagu nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min).

Pārskatīšanas procedūras gaitā tika uzsvērts, ka izceltas dažas jaunas iespējamās, ļoti retas un pārejošas blakusparādības, tostarp trombocitopēnija, agranulocitoze un aknu darbības traucējumi, un tās iekļautas riska pārvaldības plānā (*RMP*) un atspoguļotas attiecīgajos ZA apakšpunktos.

Ieteiktais daudzcentru, nejaušinātais, dubultmaskētais, placebo kontrolētais ilgtermiņa pētījums par pacientiem pēc perkutānās koronārās intervences (*PCI*), un prospektīvs un salīdzinošs grupu pētījums, lai novērtētu EPS biežumu pacientiem, kuri saņem trimetazidīnu, varētu atbilstoši kļiedēt bažas par trimetazidīna efektivitāti un drošumu.

CHMP pieprasīja veikt *PASS* pētījumu attiecībā uz visiem svarīgajiem, iespējamajiem un konstatētajiem riskiem, jo īpaši parkinsonismu, un zāļu izmantošanas pētījumu, lai novērotu, vai pārskatīšanas procedūras rezultātā ieviestie riska samazināšanas pasākumi ir efektīvi.

Vispārējais secinājums

CHMP nolēma, ka pēc jauno pieejamo datu izvērtēšanas ieguvumi joprojām atsvēr risku pacientiem ar stenokardiju, bet ka terapija jāierobežo līdz palīgterapijai līdztekus esošajai ārstēšanai pacientiem, kuriem citas zāles pret stenokardiju nesniedz pietiekamu kontroli vai rada nepanesību. Ieteiktais jaunais stenokardijas indikāciju formulējums atbilst izvērtētajiem pieejamiem efektivitātes un drošuma datiem. Par divām pārējām indikācijām reiboņa un trokšņa ausīs un redzes lauka traucējumu simptomātiskai ārstēšanai, *CHMP* nolēma, ka, ņemot vērā nesen pieejamos drošuma datus un ļoti ierobežotos efektivitātes datus, ieguvumi vairs neatsver risku normālas lietošanas apstākļos, tādēļ šīs terapeitiskās indikācijas jāsvītro.

Pacientiem ar vidējas pakāpes nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss [30-60] ml/min) ieteicamā deva ir pievienota ZA. Gados vecākiem pacientiem var būt pastiprināta trimetazidīna iedarbība saistībā ar pavājinātu nieru darbību vecuma dēļ. Gados vecākiem pacientiem deva jātitrē piesardzīgi. Izvērtējot visus pašlaik pieejamos datus, *CHMP* nolēma, ka trimetazidīnu saturošas zāles ir kontrindicētas pacientiem ar Parkinsona slimību, parkinsonisma simptomiem, trīci, nemierīgo kāju sindromu un citiem līdzīgiem kustību traucējumiem, kā arī pacientiem ar smagu nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min).

CHMP uzskatīja, ka trimetazidīns var izraisīt vai pastiprināt parkinsonisma simptomus (trīci, akinēziju, hipertonusu), kas regulāri jāizmeklē, jo īpaši gados vecākiem pacientiem. Šaubu gadījumā, pacientiem jāvērsas pie neirologa, lai veiktu atbilstošus izmeklējumus. Ja rodas kustību traucējumi, piemēram, parkinsonisma simptomi, nemierīgo kāju sindroms, trīce, nestabila gaita, noteikti jāpārtrauc trimetazidīna lietošana. Šādi gadījumi rodas reti un parasti izzūd pēc terapijas pārtraukšanas. Lielākajai daļai atveseļojušos pacientu simptomi izzuda četrus mēnešu laikā pēc trimetazidīna lietošanas pārtraukšanas. Ja parkinsonisma simptomi saglabājas ilgāk nekā četrus mēnešus pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas, nepieciešams neirologa slēdziens. Jāievēro piesardzība, parakstot trimetazidīnu pacientiem, kuriem ir sagaidāma pastiprināta iedarbība, vidējas pakāpes nieru mazspējas dēļ, vai vecākiem pacientiem pēc 75 gadu vecuma.

CHMP apstiprināja paziņojumu veselības aprūpes speciālistiem (PVAS), lai informētu par pašreizējās izvērtēšanas rezultātiem.

CHMP saskaņoja arī pētījuma protokolu, lai novērtētu nieru mazspējas un vecuma ietekmi uz trimetazidīna farmakokinētiku pētījumam, kas tiks veikts. Pēcreģistrācijas drošuma pētījums (*PASS* pētījums) attiecībā uz visiem svarīgajiem, iespējamiem un konstatētajiem riskiem, jo īpaši parkinsonismu, un zāļu izmantošanas pētījums jāveic, lai novērtētu zāļu izrakstīšanas atbilstību ierobežotajām indikācijām pēc apstiprinātajām reģistrācijas apliecības izmaiņām.

Ieguvumu un riska attiecība

Tādēļ Komiteja secināja, ka trimetazidīnu saturošu zāļu ieguvumu un riska attiecība ir pozitīva normālas lietošanas apstākļos, kā papildinājums simptomātiskai terapijai pacientiem ar stabilu stenokardiju, kuriem pirmās līnijas pretstenokardijas terapija nesniedz pietiekamu kontroli vai rada nepanesību, iekļaujot apstiprinātos ierobežojumus, brīdinājumus un izmaiņas zāļu aprakstā, un veicot papildu farmakoloģiskās uzraudzības un riska samazināšanas pasākumus. Par divām pārējām indikācijām reiboņa un trokšņa ausīs un redzes lauka traucējumu simptomātiskai ārstēšanai, *CHMP* nolēma, ka, ņemot vērā nesen pieejamos drošuma datus un ļoti ierobežotos efektivitātes datus, ieguvumi vairs neatsver risku normālas lietošanas apstākļos, tādēļ šīs terapeitiskās indikācijas jāsvītro.

Pamatojums reģistrācijas apliecības nosacījumu izmaiņām

Ņemot vērā to, ka:

- Komiteja veica pārskatīšanu saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu;
- Komiteja izvērtēja visus iesniegtos pieejamos klīnisko pētījumu, publicētās literatūras un pēcreģistrācijas pieredzes datus par trimetazidīnu saturošu zāļu drošumu, jo īpaši attiecībā uz Parkinsona sindromu un līdzīgiem gadījumiem. Komiteja secināja, ka trimetazidīns ir saistīts ar Parkinsona sindroma un ar to saistīto simptomu rašanos;
- Komiteja arī izvērtēja kumulatīvās efektivitātes un drošums datus, kas iesniegti par indikācijām stenokardijas lēkmju profilaktiskai ārstēšanai, reiboņa un trokšņa ausīs simptomātiskai palīgterapijai un vaskulāras izcelsmes pavājināta redzes asuma un redzes lauka traucējumu palīgterapijai;
- Komiteja uzskata, ka ieguvumi atsver risku pacientiem ar stenokardiju, bet ka terapija jāierobežo līdz palīgterapijai līdztekus esošajai ārstēšanai pacientiem, kuriem citas zāles pret stenokardiju nesniedz pietiekamu kontroli vai rada nepanesību;
- attiecībā uz indikācijām reiboņa un trokšņa ausīs un redzes lauka traucējumu simptomātiskai ārstēšanai *CHMP* nolēma, ka, ņemot vērā nesen pieejamos drošuma datus un ļoti ierobežotos efektivitātes datus, ieguvumi vairs neatsver risku normālas lietošanas apstākļos, tādēļ šīs terapeitiskās indikācijas jāsvītro;
- izvērtējot visus pašlaik pieejamos drošuma datus, *CHMP* nolēma, ka trimetazidīnu saturošas zāles ir kontraindicētas pacientiem ar Parkinsona slimību, parkinsonisma simptomiem, trīci, nemierīgo kāju sindromu un citiem līdzīgiem kustību traucējumiem, kā arī pacientiem ar smagu nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min);
- *CHMP* arī uzskatīja, ka trimetazidīns var izraisīt vai pastiprināt parkinsonisma simptomus (trīci, akinēziju, hipertonusu). Ja rodas kustību traucējumi, piemēram, parkinsonisma simptomi, nemierīgo kāju sindroms, trīce, nestabila gaita, noteikti jāpārtrauc trimetazidīna lietošana. Šādi gadījumi rodas reti un parasti izzūd pēc terapijas pārtraukšanas. Jāievēro piesardzība, parakstot trimetazidīnu pacientiem, kuriem ir sagaidāma pastiprināta iedarbība, vidējas pakāpes nieru mazspējas dēļ, un gados vecākiem pacientiem pēc 75 gadu vecuma.