

Anness II

**Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għal varjazzoni fit-termini tal-
Awtorizzazzjonijiet għat-Tqeghid fis-Suq**

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika ta' prodotti mediċinali li fihom trimetazidine (ara Anness I)

Trimetazidine (TMZ) huwa aġent metaboliku li l-għan tiegħu huwa li jipproteġi kontra l-iskemija billi jżid il-metaboliżmu tal-glukosju relatat ma' dak tal-aċidi xaħmin. Il-mekkaniżmu ta' azzjoni tiegħu jirriżulta parzjalment mill-effett tiegħu fuq il-metaboliżmu ċellulari. Billi jnaqqas l-ossidazzjoni tal-aċidi xaħmin fil-livell ta' 3-ketoacyl coenzyme A thiolase, huwa jiffavorixxi l-ossidazzjoni tal-glukosju, li ttejjeb l-użu tar-riservi ta' enerġija taċ-ċelloli f'każ ta' iskemija. Trimetazidine ma għandu l-ebda effett emodinamiku fuq il-pressurejoni tad-demem jew ir-rata ta' taħbit il-qalb.

Il-prodotti mediċinali li fihom trimetazidine huma indikati għat-trattament profilattiku ta' kriżi ta' angina pectoris, it-trattament sintomatiku anċillari ta' sturdament u tinnite u t-trattament anċillari ta' tnaqqis fl-akutezza viżiva u disturbi fil-kamp viżiv minħabba raġunijiet vaskulari.

Il-prodotti mediċinali li fihom trimetazidine ġew awtorizzati f'21 Stat Membru Ewropew. Huma ġew awtorizzati għall-ewwel darba fi Franza fl-1978 u huma disponibbli fi tliet għamliet farmaċewtiċi fl-UE: pillola ta' 20 mg, soluzzjoni orali ta' 20 mg/ml oral u pillola b'rilaxx modifikat (MR) ta' 35 mg.

Fit-22 ta' April 2011 Franza talbet lis-CHMP sabiex jagħti l-opinjoni tiegħu skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE dwar jekk l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali li fihom trimetazidine għandhiex tinżamm, tinbidel, tiġi sospiza jew irtirata fuq il-bażi ta' żieda fir-rapporti ta' Parkinson's.

Ta' min jgħid li d-dejta kollha ppreżentata u evalwata għal dan ir-riferiment hija dejta ġdida disponibbli mill-ewwel awtorizzazzjoni ta' trimetazidine.

EFFIKAĊJA

Angina pectoris

L-esperjenza klinika bi trimetazidine tmur lura għall-bidu tas-snin sebgħin.

Is-CHMP ikkunsidra l-istudji kollha ppreżentati għal din l-indikazzjoni. Madankollu, l-istudju TRIMPOL-II (2001), l-istudju minn Sellier (2003) u d-dejta riveduta mill-istudju VASCO (2011) kienu l-istudji li pprovdew evidenza ġenerata b'appoġġ għall-indikazzjoni supplementari ta' trimetazidine bħala sustanza f'pazjenti sintomatiċi b'angina pectoris. Din id-dejta tappoġġja l-effikaċja ta' trimetazidine bħala sustanza supplementari għall-imblokkaturi tal-beta. Barra minn hekk, iż-żewġ studji ta' Manchanda (1997 u 2003) u erba' studji żgħira oħra huma kkunsidrati li jsostnu l-effikaċja ta' trimetazidine bħala sustanza supplementari għall-imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju (CCBs).

Fi studju aleatorju, double blind, u kkontrollat minn placebo fuq 426 pazjent (TRIMPOL-II), trimetazidine (60mg/jum) miżjud ma' metoprolol 100mg kuljum (50 mg b.i.d) għal 12-il ġimgħa tejjeb statistikament il-parametri tat-testijiet ta' eżerċizzju u s-sintomi kliniċi b'mod sinifikanti meta mqabbel mal-placebo: tul totali tal-eżerċizzju +20.1s, $p=0.023$, volum totali ta' xogħol +0.54 METs, $p=0.001$, ħin sad-depressjoni tas-segment ta' 1-mm ST +33.4s, $p=0.003$, ħin sal-bidu tal-angina +33.9s, $p<0.001$, attakki ta' angina/ġimgħa -0.73, $p=0.014$ u konsum ta' nitrati li jaġixxu għal żmien qasir/ġimgħa, -0.63, $p=0.032$, mingħajr bidliet emodinamiċi.

TRIMPOL-II wera li trimetazidine itejjeb b'mod sinifikanti l-kapaċità tal-eżerċizzju u l-iskemija mijokardjali kkaġunata mill-eżerċizzju meta jiżdied ma' metoprolol. Għandu jingħad li l-istudju sar bl-użu tal-protokoll ta' Bruce li huwa magħruf li jissottovaluta l-effett tat-trattament tal-mediċini meta mqabbel mal-protokoll ta' Bruce immodifikat. Għalhekk, ir-riżultati tal-istudju jistgħu jitqiesu konservattivi f'dak li jikkonċerna l-kobor tal-effett ta' trimetazidine. Għalkemm il-metodoloġija

segwita mill-MAH tista' titqies li mhijiex għal kollox konformi mal-istandards aċċettati bħalissa, ma jidher li hemm l-ebda preġudizzju kbir evidenti li jaffettwa l-interpretazzjoni tar-riżultati tal-istudju u l-analiżijiet kollha juru effett benefiku ta' trimetazidine flimkien ma' metoprolol fuq it-tolleranza tal-eżerċizzju, l-iskemija mijokardjali u s-sintomi kliniċi. L-analiżi post-hoc tal-istudju fuq 298 pazjent li ngħataw trimetazidine l-aktar flimkien ma' metoprolol hija konformi u hija kkunsidrata utli sabiex jiġi vvalutat aħjar l-effett ta' trimetazidine f'popolazzjoni ta' pazjenti li spiss ikun diffiċli biex jiġu kkurati b'sustanzi emodinamiċi. Huwa importanti li l-effikaċja ġiet ikkonfermata f'pazjenti bl-ogħla doża ta' metoprolol kif ukoll f'pazjenti b'angina rikorrenti.

L-għan tal-istudju ta' Sellier (2003) kien li tiġi evalwata l-effikaċja tat-taħlit ta' trimetazidine MR 70 mg/jum f'pazjenti li jbatu minn angina pectoris li ma kinux ikkontrollati biżżejjed b'50 mg/jum ta' atenolol wara xahrejn trattament. Intgħażlu 223 pazjent b'mod aleatorju għal dan l-istudju double blind u kkontrollat bi placebo fejn pillola waħda ta' rilaxx modifikat ta' 35 mg trimetazidine (b.i.d.) ġiet miżjuda ma' 50 mg atenolol (o.d.) għal 8 ġimgħat u pproduċiet zieda konsiderevoli (+34.4s, p=0.03) fil-ħin għad-depressjoni tas-segment tal-1-mm ST fit-testijiet tal-eżerċizzju, f'sottogrupp ta' pazjenti (n=173), meta mqabbla mal-placebo, 12-il siegħa wara li ttiehdet il-medicina. Kien hemm ukoll evidenza ta' differenza konsiderevoli fil-ħin ta' meta bdiet l-angina pectoris (p=0.049). Ma nstabet l-ebda differenza sinifikanti bejn il-gruppi għall-punti aħħarin sekondarji l-oħrajn (tul totali tal-eżerċizzju, volum ta' xogħol totali u punti aħħarin kliniċi).

Sabiex jintwera benefiċċju fuq l-episodji ta' kuljum tal-angina, huwa importanti li wiehed jevalwa b'mod adegwat l-okkorrenza tal-linja bażi tal-angina u l-użu tan-nitrat taħt l-ilsien u jikkalkula d-daqs tal-kampjun fuq il-baży tal-effett mistenni tat-trattament. L-istudju ta' Sellier ma kienx studju ta' eżerċizzju mfassal prinċipalment għall-evalwazzjoni tal-parametri kliniċi. Huwa kkunsidrat li l-istudju huwa biżżejjed biss sabiex juri l-effikaċja ta' trimetazidine b'referenza għall-punt aħħari primarju, il-ħin għall-bidu tal-angina pectoris, peress li ma nstabet ebda differenza sinifikanti bejn il-gruppi għall-punti aħħarin sekondarji l-oħrajn (tul totali tal-eżerċizzju, volum ta' xogħol totali u punti aħħarin kliniċi).

Fi studju aleatorju u double blind li dam tliet xhur fuq 1962 pazjent (studju VASCO, 2011) minbarra atenolol 50 mg/jum, ġew ittestjati żewġ dożaġġi ta' trimetazidine (70 mg/jum u 140 mg/jum) li tqabblu ma' placebo. Fil-popolazzjoni globali, inklużi l-pazjenti asintomatiċi u dawk sintomatiċi, trimetazidine naqas milli juri benefiċċju kemm fuq il-punti aħħarin ergometriċi (tul totali tal-eżerċizzju, il-ħin sal-bidu tal-1mm ST u l-ħin sal-bidu tal-angina) u kliniċi. Madankollu, fis-sottogrupp tal-pazjenti sintomatiċi (n= 1574), trimetazidine (140 mg) tejjeb b'mod sinifikanti t-tul tal-eżerċizzju (+23.8 s meta mqabbel ma' +13.1 s tal-placebo; p=0.001) u l-ħin għall-bidu tal-angina (+46.3 s meta mqabbel ma' +32.5 s placebo; p=0.005).

L-istudju VASCO sar f'pazjenti sintomatiċi u asintomatiċi b'mard tal-qalb iskemiku kroniku. Inqas minn 50% tal-pazjenti inklużi fl-istudju VASCO kellhom angina stabbli kronika minkejja l-probabbiltà ta' mard tal-arterji koronarji. Il-preżenza ta' angina pectoris stabbli hija kriterju ta' inkluzjoni ewlieni peress li tidentifika l-popolazzjoni fil-mira għall-użu ta' medicini ta' kontra l-angina. Tabilhaqq, huwa ferm magħruf li l-pazjenti b'mard tal-arterji koronarji pprovat li huma asintomatiċi jistgħu ma jkollhomx iskemja inducibbli u li f'dawn il-pazjenti, it-trattamenti kontra l-angina mhumix effettivi sabiex itejbu l-kapaċità tal-eżerċizzju.

L-istudju VASCO wera differenza sinifikanti fl-effett fuq il-parametri ergometriċi bejn trimetazidine fl-ogħla dożaġġ (140 mg) u l-placebo fil-grupp ta' pazjenti sintomatiċi. L-analiżi li saret mill-MAH ġiet ripetuta b'mod indipendenti mill-Istituti Taljani tas-Saħħa (ISS). Din l-analiżi uriet li f'pazjenti b'angina stabbli kronika, trimetazidine mogħti bħala sustanza supplementari għal atenolol tejjeb b'mod sinifikanti t-tolleranza għall-eżerċizzju (p<0.01), il-ħin għad-depressjoni tas-segment tal-1mm ST u l-ħin għall-angina. Ġie osservat titjib fil-punt aħħari primarju bi trimetazidine fl-analiżi miġbura ta' pazjenti li ngħataw 35 u 70 mg darbtejn kuljum u fl-analiżi ta' pazjenti li ngħataw 35 mg darbtejn kuljum jew 70 mg darbtejn kuljum.

L-effikaċċja ta' trimetazidine kienet ukoll imqassra f'meta-analiżi reċenti tan-netwerk li tinkludi 358 prova klinika u 27058 pazjent. Intwera li trimetazidine għandu effett simili ħafna għal dak ta' aġenti ta' kontra l-aġina li ma jbaxxux ir-rata ta' taħbit il-qalb: nicorandil, ranolazine, nitrati li jaġixxu fit-tul u dihydropyridines, b'inqas minn ftit sekondi differenzi fil-parametri ergometriċi tat-test tal-eżerċizzju tat-tolleranza (ETT). L-effikaċċja ta' trimetazidine hija muriġja biżżejjed bħala terapija supplementari fit-trattament fuq żmien qasir-medju (gimġat/xhur) ta' pazjenti sintomatiċi b'aġina li mhumiex ikkontrollati biżżejjed b'terapiji ppreferuti ta' kontra l-aġina jew ma jittollerawhomx.

Is-CHMP jikkunsidra li l-indikazzjoni riveduta hija konformi mal-evidenza xjentifika disponibbli bħalissa għal trimetazidine bħala terapija supplementari u hija appoġġjata minn provi kliniċi li saru disponibbli wara l-awtorizzazzjoni inizjali u li huma meqjusa ta' kwalità metodoloġika suffiċjenti u minn meta-analiżijiet li waslu għal konklużjonijiet simili. Stharriġijiet reċenti f'pazjenti b'mard tal-arterji koronarji wrew li l-parti l-kbira tal-pazjenti b'aġina ma jirċevux terapija adegwata kontra l-aġina minħabba nuqqas ta' tolleranza emodinamika jew inkompetenza kronotropika. Għalhekk, trimetazidine bħala terapija supplementari jista' jirrappreżenta mediċina fakultattiva li tista' tintuża flimkien b'rabta mal-mediċini ppreferuti ta' kontra l-aġina b'mod speċjali f'dawk il-pazjenti li s-sintomi tagħhom ma jistgħux jiġu kkontrollati bl-aħjar mod b'monoterapija b'mediċini oħrajn ta' kontra l-aġina minħabba nuqqas ta' tolleranza emodinamika jew inkompetenza kronotropika.

Otoloġija - Widnejn, Imnieher u Griżmejn (ENT)

Bħala tweġiba għat-talba tas-CHMP rigward l-evalwazzjoni mill-ġdid tal-proporzjon bejn il-benefiċċji u r-riskji ta' trimetazidine (kull forma u doża) fl-indikazzjonijiet tal-ENT, disa' studji kliniċi (Wayoff, 1984; Sterkers, 2001; Vitte, 2002; Hagenauer, 1980; Kluyskens, 1990; Martini, 1990; Morgon 1990; Coyas 1990 u l-istudju tal-koklea ta' Franza, 2009 ipprezentati bħala appoġġ għas-sigurtà peress li ma ntlahaqx l-għan tal-effikaċċja) ġew sottomessi jew ipprezentati bħala referenzi għal tagħrif. Il-parti l-kbira ta' dawn l-istudji inkludew pazjenti li kellhom patoloġiji ferm eteroġeni ta' severitajiet varji b'nuqqas ta' stratifikazzjoni preċedenti fuq dawn il-patoloġiji, u ta' żmien limitat ħafna ta' trattament (bejn xahrejn u tlieta) mhux konformi ma' dak li huwa meħtieġ minn dawn il-patoloġiji li jeħtieġu trattamenti fit-tul.

Fost dawn l-istudji, saru ħames studji mqabbla ma' placebo inkluz l-istudju addizzjonali ppubblikat fl-1990 minn Coyas. Kull studju ġeneralment kien jinkludi għanijiet multipli (evalwazzjonijiet farmakodinamiċi jew kliniċi). Halltu wkoll patoloġiji tal-ENT ma' sintomatoloġiji minn etjoloġiji differenti bħal tinnite, tipi differenti ta' sturdament jew telf ta' smiġħ. L-istudji ewlenin imwettqa li tqabblu mal-placebo kienu l-istudju Wayoff (tinnite, sturdament, telf ta' smiġħ) u l-istudju Morgon (tinnite). Dawn huma studji li fihom, ir-riżultati li spiss huma pprezentati bħala statistikament favur trimetazidine, huma dubjużi l-aktar minħabba raġunijiet metodoloġiċi. Żewġ studji oħra aktar reċenti kienu ffokati fuq l-isturdament iżda n-natura esploratorja tal-istudju Sterkers (2001) u l-popolazzjonijiet estremament żgħir inkluzi (28 pazjent) ma jaġġmlihiex possibbli li tingħata xi importanza kbira lir-riżultati rrapportati. Barra minn hekk, l-istudju Vitte (2002) kellu l-istess nuqqasijiet metodoloġiċi bħall-istudju Wayoff u Morgon. Riżultati favorevoli mill-'kwestjonarju tal-Inventarju tad-Diżabilità tal-Isturdament' kienu ssuġġeriti mill-istudji żgħir Sterckers u Vitte. Dawn ir-riżultati ngabru flimkien mingħajr ma kkonfermaw l-effett benefiku. Saru tliet studji f'konfront ma' betahistine (Hagenauer, 1980; Kluyskens, 1990; Martini, 1990) sabiex juru benefiċċju kliniku ta' trimetazidine fil-kura tal-isturdament. L-ebda wieħed minn dawn it-tliet studji ma ġie definit minn qabel bħala studju mhux tal-inferjorità. Għaldaqstant, ir-riżultati li ġew ipprezentati li jsostnu effikaċċja simili għal trimetazidine mhumiex affidabbli. B'hekk, dawn l-elementi kollha li joħorġu mid-dejta ta' wara l-approvazzjoni ma jurux benefiċċju kliniku rilevanti ta' trimetazidine għall-pazjenti li jbatu minn tinnite, sturdament jew telf ta' smiġħ.

Bhala konkluzjoni, id-dejta sottomessa għal trimetazidine fir-rigward tal-indikazzjonijiet tal-ENT, ma tappoġġjax biżżejjed il-prova ta' benefiċċju kliniku rilevanti għal daww il-pazjenti li jbatu minn sintomi ta' tinnite, sturdament jew telf ta' smigħ li kienu fil-mira tal-indikazzjonijiet terapewtiċi tal-ENT kif imsemmi attwalment fl-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq Ewropej. L-istudji ssuġġerew metodoloġija limitata fil-qasam tal-ENT u ma jikkonfermawx il-metodoloġija attwali ta' investigazzjoni bl-applikazzjoni tal-prinċipji statistiċi bażiċi tal-metodoloġija tal-provi kliniċi. Mill-għaxar studji pprezentati, disġha ma japplikawx il-prinċipji metodoloġiċi rilevanti li bħalissa huma meħtieġa sabiex tintwera l-effikaċja. Għaldaqstant, minhabba dawn in-nuqqasijiet metodoloġiċi, il-fajl mhuwiex suffiċjenti sabiex wieħed jikkonkludi li trimetazidine wera benefiċċju kliniku b'mod sodisfaċenti bħala sustanza awżiljarja għat-trattament sintomatiku tal-isturdament, tinnite jew telf ta' smigħ.

Is-CHMP ikkonkluda li d-dejta limitata ġġenerata mill-provi kliniċi sottomessa għall-indikazzjoni tal-ENT, ma tappoġġjax biżżejjed il-prova ta' xi benefiċċju kliniku rilevanti ta' trimetazidine għall-pazjenti li jbatu minn tinnite, sturdament jew telf ta' smigħ u li kemm l-indikazzjoni tal-ENT rreġistrata bħalissa kif ukoll l-indikazzjonijiet il-ġodda sostnuta ma jistgħux ikunu appoġġjati.

Oftalmoloġija

Bhala tveġiba għat-talba tas-CHMP rigward l-evalwazzjoni mill-ġdid tal-proporzjon bejn il-benefiċċji u r-riskji ta' trimetazidine (l-għamliet u d-dożi kollha) fl-indikazzjonijiet oftalmoloġiċi tiegħu, il-pakkett kliniku pprezentat jikkonsisti f'disa' studji. Tmienja minnhom juru l-involviment ta' pazjenti li jipprezentaw patoloġiji eteroġeni ħafna ta' severitajiet varji b'nuqqas ta' stratifikazzjoni preċedenti fuq dawn il-patoloġiji, u żmien qasir ta' trattament (bejn xahrejn u sitt xhur) filwaqt li dawn il-patoloġiji huma magħrufa li jgħaddu bil-mod u jeħtieġu trattamenti twal. Dawn il-patoloġiji finalment iwasslu għat-telf tal-vista. Il-parti l-kbira tal-provi kliniċi oftalmoloġiċi ta' trimetazidine saru bil-qawwa ta' 20 mg iżda f'ċerti studji d-dożi ta' kuljum użati (20mg u 40 mg/jum) kienu aktar baxxi minn daww irrakkomandati f'din l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (60 mg jew 70 mg), li hija wkoll limitu ieħor ta' dawn l-istudji, b'mod partikolari fid-dokumentazzjoni dwar is-sigurtà fid-doża rreġistrata.

Fost dawn id-disa' studji, tlieta ma kinux studji komparattivi (Guillaumat, 1982; Millara, 1988; Nowak, 2007); tlieta kienu studji komparattivi fuq żmien qasir (sa tliet xhur) magħmula f'konfront ma' prodotti użati fiż-żmien ta' dawn l-istudji eż. cinnarizine, piridoxilate li ma għadhomx ikkunsidrati bħala terapiji ppreferuti mill-oftalmologi għall-kura jew il-prevenzjoni ta' mard tar-retina jew glawkoma; żewġ studji saru f'konfront ma' placebo (Couderc, 1984 u Aron-Rosa, 1988). Finalment, l-aktar studju reċenti li uża metodoloġija xierqa ġie pprezentat biss għall-finijiet ta' sigurtà peress li l-għan tal-effikaċja ma ntlahaqx (Franza ARMD 2, 2008).

L-istudji kliniċi li jappoġġjaw il-qasam oftalmiku għandhom nuqqasijiet metodoloġiċi kbar.

In-natura mhux komparattiva tat-tliet studji li saru f'pazjenti b'disturbi okulari eteroġeni, ma twassalx għall-konkluzjoni li jeżisti benefiċċju kliniku.

It-tliet studji fuq żmien qasir (sa tliet xhur) li saru f'konfront ma' prodotti ta' referenza ta' dak iż-żmien (eż. cinnarizine, piridoxilate), kienu jinkludu numru żgħir ta' pazjenti li pprezentaw patoloġiji ferm eteroġeni jew mhux definiti sew (n=19, n=24 u n=8 rispettivament għall-istudji Cornand (1982), Cordella (1982) u Perdriel (1988)). Barra minn hekk, dawn l-istudji jipprezentaw nuqqasijiet speċifiċi oħrajn: l-istudju Cordella (fejn sar tqabbil ma' cinnarizine) ma kienx jinkludi tqabbil bejn il-gruppi. Barra minn hekk, il-multipliċità tal-paraguni ma ġietx ikkunsidrata fl-analiżijiet statistiċi u l-kriterji ma ġewx ipprezentati b'mod ġerarkiku, u għalhekk dan it-tqabbil ma jista' jkollu l-ebda valur dimostrattiv; u fl-aħħar nett, l-istudju elettroretinografiku b'doża singola Perdriel (imqabbal ma' pyridoxilate) uża għamla ta' trimetazidine 20 mg injettabbli ġol-vina li ma ġietx awtorizzata.

L-aktar studju reċenti li sar bi trimetazidine 35 mg mill-1999 (Franza, ARMD 2) kien marbut ma' numru ogħla ta' pazjenti ssorveljati għal 3 sa 5 snin. Ir-riżultati minn dan l-istudju ma enfasizzaw l-ebda benefiċċju kliniku ta' trimetazidine meta mqabbel mal-placebo fil-prevenzjoni tal-bilateralizzazzjoni tan-neovaskularizzazzjoni korojndali f'pazjenti li jbatu minn degenerazzjoni makulari marbuta mal-età, il-kriterju prinċipali ta' evalwazzjoni magħżul sabiex jintwera l-benefiċċju kliniku ta' trimetazidine 35 mg sabiex irażżen il-progressjoni ta' degenerazzjoni makulari marbuta mal-età (ARMD).

Fuq il-bażi tad-dejta ppreżentata għall-indikazzjonijiet oftalmoloġiċi, is-CHMP ikkunsidra li l-evidenza ma tissodisfax ir-rekwiżiti u l-kriterji għall-evalwazzjoni tal-effikaċja li attwalment huma mitluba f'dawn il-patoloġiji. Id-dejta sottomessa li tqabbel lil TMZ kemm ma' placebo kif ukoll ma' prodotti oħrajn ta' referenza jew abbażi ta' koorti mingħajr komparatur ma turix biżżejjed benefiċċju kliniku rilevanti ta' trimetazidine fit-trattament anċillari tat-tnaqqis fl-akutezza viżiva u d-disturbi fil-kamp viżiv minhabba raġunijiet vaskulari. Is-CHMP ikkonkluda li wara l-evalwazzjoni ta' dawn l-istudji kollha, l-effikaċja ta' trimetazidine mhijiex ippruvata fl-indikazzjoni oftalmoloġika.

SIGURTÀ

Studju tal-preskrizzjoni fi Franza wera li trimetazidine kien preskritt lil pazjenti fl-indikazzjonijiet kardjovaskulari f'45.3% tal-każijiet, fl-indikazzjonijiet tal-ENT fi 30% tal-każijiet u fl-indikazzjonijiet oftalmoloġiċi f'0.4% tal-każijiet. F'24.3% tal-każijiet, l-indikazzjoni ma kinitx magħrufa. Il-pazjenti bi profil kardjovaskulari kienu konsiderevolment ixej (età medja: 74.8 snin) minn dawk bi profil oftalmoloġiku jew tal-ENT (70.3 snin u 63.5 snin, rispettivament).

L-aktar reazzjoni avversa (ADR) serja u ewlenija għall-medicina li ġiet identifikata hija marbuta mas-sindromu ta' Parkinson u sintomi relatati. Dan ir-riskju ġie identifikat fil-fażi ta' wara t-tqegħid fis-suq u fit-tagħrif fuq il-bażi ta': trażżin pożittiv tas-sintomi ta' Parkinson wara l-uniku waqfien minn TMZ, użu mill-ġdid pożittiv, għoti sinifikament ogħla fl-istess ħin ta' medicini oħrajn kontra l-Parkinson fil-grupp tat-TMZ meta mqabbel mal-grupp ta' kontroll (studju IMS) u numru notevolment ogħla ta' pazjenti li jibdwu jiehdu medicini kontra l-Parkinson wara l-introduzzjoni ta' TMZ meta mqabbel mal-grupp ta' kontroll (studju IMS).

L-aktar popolazzjoni esposta fuq il-bażi tad-dejta mill-bejgħ, huma l-pazjenti ta' aktar minn 75 sena, u dawn ingħataw it-trattament għal perjodi twal hafna b'mod partikolari fl-indikazzjonijiet tal-kardjoloġija.

Ir-rata ta' rapportar tas-sindromu ta' Parkinson plawżibbilment marbut ma' trimetazidine baqgħet stabbli maż-żmien tul dawn l-aħħar tmien snin, minkejja ż-żieda, mill-2007, fin-numru ta' rapporti spontanji tas-sindromu ta' Parkinson u sintomi relatati.

Huwa rikonoxxut li s-sintomi ekstrapiramidali rrapportati f'pazjenti li jkunu qegħdin jiehdu TMZ għandhom prevalenza baxxa (inċidenza ta' 0.36/100,000 PY) u huma ġeneralment reversibbli wara li jitwaqqaf it-TMZ. Madankollu, uħud mill-pazjenti kellihom sintomi parzjalment reversibbli biss wara t-twaqqif ta' TMZ, u f'ċerti każijiet wiehed ma jistax jeskludi r-rabta ta' sintomi mhux reversibbli ma' TMZ.

Wara li qies id-dejta kollha disponibbli fil-preżent, is-CHMP ikkonkluda li l-medicini li fihom trimetazidine għandhom ikunu kontraindikati f'pazjenti bil-marda ta' Parkinson, b'sintomi ta' Parkinson, roġħda, sindromu tas-saqajn bla kwiet, u disturbi relatati oħrajn tal-moviment. Barra minn hekk, l-SmPC irid jiġi emendat sabiex jinkludi twissija dwar parkinsoniżmu kkawżat minn trimetazidine, id-dijanjożi u l-ġestjoni tiegħu. Dawn il-bidliet huma meqjusa adegwati sabiex ikun ġestit ir-riskju ta' sintomi ta' Parkinson u roġħda.

Il-pazjenti anzjani jistgħu jkollhom espożizzjoni akbar għal trimetazidine minhabba tnaqqis fil-funzjoni renali marbut mal-età. Id-dejta farmakokinetika dwar il-popolazzjoni tindika li effetti avversi serji kienu aktar spissi f'pazjenti anzjani ttrattati b'koncentrazzjonijiet għolja ta' trimetazidine fil-plażma. L-istudju PK Emeriau wera konċentrazzjonijiet għolja ta' trimetazidine fil-plażma f'pazjenti anzjani li ngħataw id-doża normali ta' 35 mg darbtejn kuljum. Għalhekk, l-SmPC gie emendat sabiex jinkludi informazzjoni dwar id-doża fl-anzjani u f'pazjenti b'indeboliment renali moderat (tneħħija tal-kreatinina [30-60] ml/min). Barra minn hekk, kien hemm qbil mal-MAH rigward studju farmakokinetiku sabiex jinvestiga l-effetti tal-indeboliment renali u l-età fuq il-profil tas-sigurtà ta' trimetazidine.

Wara li qies id-dejta kollha disponibbli fil-preżent, is-CHMP ikkonkluda li l-mediċini li fihom trimetazidine għandhom ikunu kontraindikati f'pazjenti b'indeboliment renali sever (tneħħija tal-kreatinina < 30ml/min).

Matul il-proċedura ta' riferiment, inxtehet dawl fuq l-effetti ħżiena potenzjali ġodda, rari ħafna u riversibbli, inklużi tromboċitopenja, agranuloċitożi, u funzjoni ħażina tal-fwied u dawn ġew inklużi fil-pjan ta' ġestjoni tar-riskju (RMP) u riflessi fis-sezzjonijiet korrispondenti tal-SmPC.

L-istudju multicentru, aleatorju, double blind u bi placebo propost fuq żmien twil f'pazjenti wara intervent koronarju minn ġol-ġilda (PCI) u l-istudju prospettiv u komparattiv li jevalwa l-prevalenza ta' EPS f'pazjenti li jkunu qegħdin jingħataw trimetazidine jistgħu jkunu adattati sabiex isolvu t-tħassib dwar l-effikaċja fit-tul u s-sigurtà ta' trimetazidine.

Is-CHMP talab studju PASS li jindirizza r-riskji kollha importanti, potenzjali u identifikati, b'mod partikolari l-Parkinsoniżmu, u Studju li juża l-mediċina biex jara jekk il-miżuri ta' tnaqqis tar-riskju implimentati bħala riżultati tal-proċedura ta' riferiment humiex effettivi.

Konklużjoni ġenerali

B'mod ġenerali, is-CHMP ikkonkluda li wara li evalwa d-dejta ġdida disponibbli, il-benefiċċji jibqgħu akbar mir-riskji f'pazjenti b'angina pectoris iżda li t-trattament għandu jkun ristrett għal mediċina supplementari ma' trattamenti eżistenti f'pazjenti li mhumix ikkontrollati b'mod adegwat minn mediċini oħrajn għall-angina pectoris jew ma jittollerawhomx. Il-kliem il-ġdid propost fl-indikazzjoni tal-angina pectoris huwa konformi mad-dejta disponibbli evalwata dwar l-effikaċja u s-sigurtà. Għaż-żewġ indikazzjonijiet li jifdal ta' trattament sintomatiku ta' tinnite, sturdament u disturbi fil-kamp viżiv, is-CHMP ikkonkluda li fid-dawl tad-dejta ġdida disponibbli dwar is-sigurtà u effikaċja limitata ħafna, il-benefiċċji m'għadhomx akbar mir-riskji f'kundizzjonijiet normali ta' użu u għaldaqstant, dawn l-indikazzjonijiet terapewtiċi għandhom jitneħħew.

F'pazjenti b'indeboliment renali moderat (tneħħija tal-kreatinina [30-60] ml/min), id-doża rakkomandata żdiedet fl-SmPC. Il-pazjenti anzjani jista' jkollhom espożizzjoni ikbar għal trimetazidine minhabba tnaqqis fil-funzjoni renali minhabba l-età. It-titrazzjoni tad-doża fil-pazjenti anzjani għandha ssir b'kawtela. Wara li kkunsidra d-dejta kollha disponibbli bħalissa, is-CHMP ikkonkluda li trimetazidine għandu jkun kontraindikata f'pazjenti bil-marda ta' Parkinson, sintomi ta' Parkinson, roġħda, sindromu tas-saqajn bla kwiet, u disturbi relatati oħrajn tal-moviment kif ukoll f'pazjenti b'indeboliment renali sever (tneħħija tal-kreatinina < 30ml/min).

Is-CHMP qabel li trimetazidine jista' jikkawża jew jaggrava s-sintomi ta' Parkinson (roġħda, akineżija, ipertonja), li għandhom ikunu investigati b'mod regolari, b'mod speċjali fil-pazjenti anzjani. F'każijiet dubjużi, il-pazjenti għandhom ikunu riferuti għand newrologu għal eżami xieraq. L-okkorrenza ta' disturbi fil-moviment bħas-sintomi ta' Parkinson, is-sindromu tas-saqajn bla kwiet, roġħda, nuqqas ta' stabbiltà fil-mixi għandha twassal għal waqfien definittiv ta' trimetazidine. Dawn il-każijiet għandhom prevalenza baxxa u normalment huma riversibbli wara li jitwaqqaf it-trattament. Is-sintomi tal-parti l-kbira tal-pazjenti li rkupraw ghebu fi żmien erba' xhur minn meta

waqfu jieħdu trimetazidine. Jekk is-sintomi ta' Parkinson jibqgħu jippersistu sa aktar minn erba' xhur wara l-waqfien tal-medicina, wieħed għandu jieħu parir mingħand newrologu. Il-preskrizzjoni ta' trimetazidine għandha ssir b'kawtela f'pazjenti li fihom tkun mistennija ż-żieda fl-esponiment moderat minħabba indeboliment renali, jew f'pazjenti anzjani ta' aktar minn 75 sena.

Is-CHMP approva komunikazzjoni, Komunikazzjoni Diretta lill-Professjonisti tas-Saħħa (DHPC), biex jikkomunika l-eżitu ta' din ir-reviżjoni.

Is-CHMP qabel ukoll dwar protokoll ta' studju li jevalwa l-effett tal-indeboliment renali u l-età fuq il-farmakokinetika ta' trimetazidine u biex l-istudju jsir. Kien hemm qbil ukoll rigward Studju dwar is-Sigurtà ta' Wara l-Awtorizzazzjoni (studju PASS) li jindirizza r-riskji importanti, potenzjali u identifikati kollha, b'mod partikolari l-Parkinsoniżmu, u studju dwar l-użu tal-medicina sabiex tkun ivverifikata l-konformità ta' dawk li jippreskrivu l-medicina mal-indikazzjoni ristretta wara l-bidliet fl-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq.

Il-bilanċ bejn il-benefiċċji u r-riskji

Għaldaqstant, il-Kumitat ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċji u r-riskji ta' prodotti mediċinali li fihom trimetazidine bħala terapija supplementari għat-trattament sintomatiku ta' pazjenti b'angina pectoris stabbli li mhumiex ikkontrollati b'mod adegwat minn mediċini ppreferuti ta' kontra l-angina pectoris jew ma jittollerawhomx, għadu pożittiv f'kundizzjonijiet normali ta' użu, soġġett għar-restrizzjonijiet, it-twissijiet, il-bidliet fl-informazzjoni tal-prodott, attivitajiet oħrajn ta' farmakovigilanza u l-miżuri ta' tnaqqis tar-riskju li sar qbil dwarhom. Għaż-żewġ indikazzjonijiet li jifdal tat-trattament sintomatiku ta' tinnite, sturdament u disturbi fil-kamp viżiv, is-CHMP ikkonkluda li fid-dawl tad-dejta l-għdida disponibbli dwar is-sigurtà u l-effikaċja limitata ħafna, il-benefiċċji m'għadhomx akbar mir-riskji f'kundizzjonijiet normali ta' użu u għalhekk, dawn l-indikazzjonijiet terapewtiċi għandhom jitneħħew.

Raġunijiet għall-varjazzjoni tat-termini tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq

Billi

- Il-Kumitat ikkunsidra r-referenza taħt l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE;
- Il-Kumitat irreveda d-dejta kollha disponibbli pprezentata mill-istudji kliniċi, it-tagħrif ippubblikat u l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq dwar is-sigurtà ta' prodotti mediċinali li fihom trimetazidine, b'mod partikolari fir-rigward tas-sindromu ta' Parkinson u avvenimenti relatati. Il-Kumitat ikkonkluda li trimetazidine huwa assoċjat mal-okkorrenza tas-sindromu ta' Parkinson u sintomi relatati.
- Il-Kumitat ikkunsidra wkoll id-dejta kumulattiva dwar l-effikaċja u s-sigurtà pprezentata għall-indikazzjonijiet tat-trattament profilattiku ta' attacchi ta' angina pectoris, it-trattament anċillari sintomatiku ta' sturdament u tinnite u t-trattament anċillari tat-tnaqqis fl-akutezza viżiva u disturbi fil-kamp viżiv minħabba raġunijiet vaskulari.
- Il-Kumitat huwa tal-fehma li l-benefiċċji għadhom akbar mir-riskji fil-pazjenti b'angina pectoris iżda t-trattament għandu jkun ristrett biex jintuża biss bħala supplement għal trattamenti eżistenti f'pazjenti li mhumiex ikkontrollati biżżejjed b'mediċini oħrajn għall-angina pectoris jew ma jittollerawhomx.
- Għall-indikazzjonijiet tat-trattament sintomatiku ta' tinnite, sturdament u disturbi fil-vista, is-CHMP ikkonkluda li fid-dawl tad-dejta l-għdida disponibbli dwar is-sigurtà u l-effikaċja limitata ħafna, il-benefiċċji ma għadhomx akbar mir-riskji f'kundizzjonijiet normali ta' użu u għalhekk, dawn l-indikazzjonijiet terapewtiċi għandhom jitneħħew.

- Wara li kkunsidra d-dejta kollha disponibbli bħalissa dwar is-sigurtà, il-Kumitat ikkonkluda li trimetazidine għandu jkun kontraindikata f'pazjenti bil-marda ta' Parkinson, sintomi ta' Parkinson, rogħda, sindromu tas-saqajn bla kwiet, u disturbi oħrajn tal-moviment relatati kif ukoll fil-pazjenti b'indeboliment renali sever (tneħħija tal-kreatinina < 30ml/min).
- Il-Kumitat irrakkomanda wkoll li trimetazidine jista' jikkawża jew jaggrava s-sintomi ta' Parkinson (rogħda, akineżija, ipertonja). L-okkorrenza ta' disturbi fil-moviment bħas-sintomi ta' Parkinson, is-sindromu tas-saqajn bla kwiet, rogħda, nuqqas ta' stabilità fil-mixi għandha twassal għall-waqfien definittiv minn trimetazidine. Dawn il-każijiet għandhom prevalenza baxxa u normalment huma reversibbli wara li jitwaqqaf it-trattament. Il-preskrizzjoni ta' trimetazidine għandha ssir b'kawtela f'pazjenti li ż-żieda fl-espożizzjoni tkun mistennija bħal fil-każ ta' indeboliment renali moderat, u pazjenti anzjani ta' aktar minn 75 sena.

Għaldaqstant, il-Kumitat ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċji u r-riskji ta' prodotti mediċinali li fihom trimetazidine għadu pożittiv f'kundizzjonijiet normali ta' użu, soġġett għar-restrizzjonijiet, it-twissijiet, il-bidliet fl-informazzjoni dwar il-prodott, attivitajiet ta' farmakovigilanza oħrajn u miżuri ta' tnaqqis tar-riskju li sar qbil dwarhom, bħala terapija supplementari biss għat-trattament sintomatiku ta' pazjenti b'angina pectoris stabbli li mhumiex ikkontrollati b'mod adegwat minn mediċini ppreferuti ta' kontra l-angina pectoris jew ma jittollerawhomx.