

## **Aneks II**

**Wnioski naukowe i podstawy do zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu**

## **Wnioski naukowe**

### **Ogólne podsumowanie oceny naukowej produktów leczniczych zawierających trimetazydynę (zob. Aneks I)**

Trimetazydyna (TMZ) jest środkiem metabolicznym, którego celem jest zabezpieczenie przed niedokrwieniem poprzez zwiększenie związanego z przemianą kwasów tłuszczowych metabolizmu glukozy. Mechanizm działania leku wynika częściowo z jego wpływu na metabolizm komórkowy. Poprzez zmniejszanie oksydacji kwasów tłuszczowych na poziomie tiolazy 3-ketoacylo koenzymu A nasila on oksydację glukozy, przez co poprawia się wykorzystanie rezerw energetycznych komórek w przypadku niedokrwienia. Trimetazydyna nie ma wpływu hemodynamicznego na ciśnienie krwi ani na czynność serca.

Produkty lecznicze zawierające trimetazydynę są wskazane w zapobieganiu napadom dławicy piersiowej, we wspomagającym leczeniu objawowym zawrotów głowy i szumów usznych oraz w leczeniu wspomagającym osłabienia ostrości wzroku i zaburzeń pola widzenia z przyczyn naczyniowych.

Produkty lecznicze zawierające trimetazydynę są zatwierdzone w 21 państwach członkowskich Unii Europejskiej. Po raz pierwszy zostały dopuszczone do obrotu we Francji w 1978 r. W UE są dostępne w trzech różnych postaciach farmaceutycznych: tabletki 20 mg, roztwór doustny 20 mg/ml i tabletki 35 mg o zmodyfikowanym uwalnianiu (ang. *modified release, MR*).

W dniu 22 kwietnia 2011 r. Francja wystąpiła do CHMP o wydanie opinii zgodnie z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE w kwestii zasadności utrzymania, zmiany, zawieszenia bądź wycofania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających trimetazydynę ze względu na wzrost liczby zgłoszeń dotyczących występowania zespołu Parkinsona.

Warto zauważyć, że wszystkie dane przedstawione i ocenione dla celów tej procedury arbitrażowej są nowymi danymi, które stały się dostępne po pierwszorazowym zatwierdzeniu trimetazydyny.

## **SKUTECZNOŚĆ**

### ***Dławica piersiowa***

Doświadczenia kliniczne w stosowaniu trimetazydyny wywodzą się z wczesnych lat 70-tych.

CHMP rozpatrzył wszystkie badania przedstawione w odniesieniu do tego wskazania. Jednakże badaniami, które dostarczyły dowodów na poparcie wskazania do stosowania trimetazydyny jako środka pomocniczego u pacjentów z objawami dławicy piersiowej były: badanie TRIMPOL-II (2001), badanie przeprowadzone przez Selliera (2003) oraz przegląd danych z badania VASCO (2011). Dane te potwierdzają skuteczność trimetazydyny dodanej do beta-blokerów. Ponadto w dwóch badaniach przeprowadzonych przez Manchandę (1997 i 2003) i w czterech innych pomniejszych badaniach potwierdzono skuteczność trimetazydyny dodanej do blokerów kanału wapniowego.

W badaniu z udziałem 426 pacjentów, z randomizacją i grupą kontrolną placebo prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby (TRIMPOL-II) trimetazydyna (60 mg/dobę) dodana do metoprololu w dawce 100 mg na dobę (50 mg 2 x na dobę) przez 12 tygodni doprowadziła do statystycznie istotnej poprawy parametrów testów wysiłkowych i objawów klinicznych w porównaniu z placebo: łączny czas trwania wysiłku +20,1 s; p=0,023, ogólne obciążenie +0,54 METs; p=0,001, czas do obniżenia odcinka ST o 1 mm +33,4 s; p=0,003, czas do wystąpienia dławicy +33,9 s; p<0,001, liczba napadów dławicy w ciągu tygodnia -0,73; p=0,014 i tygodniowe spożycie krótkodziałających nitratów -0,63, p=0,032, bez zmian hemodynamicznych.

W badaniu TRIMPOL-II wykazano, że dodana do metoprololu trimetazydyna istotnie poprawia wydolność wysiłkową i niedokrwienie mięśnia sercowego wywołane wysiłkiem. Należy zwrócić uwagę, że badanie przeprowadzono z zastosowaniem protokołu Bruce'a, o którym wiadomo, że zaniża wpływ leczenia w porównaniu ze zmodyfikowanym protokołem Bruce'a. Można zatem uznać, że wyniki badania w odniesieniu do wielkości wpływu trimetazydyny są ostrożne. Chociaż zastosowana przez podmiot odpowiedzialny metodologia może być uznana za niezupełnie zgodną z obecnie zatwierdzonymi standardami, nie ujawniono żadnego większego obciążenia, które mogłoby wpłynąć na interpretację wyników badania i we wszystkich analizach wykazano korzystny wpływ trimetazydyny stosowanej w skojarzeniu z metoprololem na tolerancję wysiłku, niedokrwienie mięśnia sercowego i objawy kliniczne. Zgodne wyniki uzyskano w analizie post-hoc badania z udziałem 298 pacjentów otrzymujących trimetazydynę głównie w skojarzeniu z metoprololem, które uznano za pomocne w lepszej ocenie wpływu trimetazydyny w populacji pacjentów, u których leczenie z zastosowaniem środków hemodynamicznych jest często trudne. Istotne jest, że skuteczność została potwierdzona u pacjentów stosujących maksymalne dawki metoprololu oraz u pacjentów z nawracającą dławicą.

Celem badania przeprowadzonego przez Selliera (2003) była ocena skuteczności terapii skojarzonej z zastosowaniem trimetazydyny MR w dawce 70 g na dobę u pacjentów cierpiących na dławicę piersiową niedostatecznie kontrolowanych za pomocą atenololu w dawce 50 mg na dobę po dwóch miesiącach leczenia. W drodze randomizacji 223 pacjentów włączono do badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną placebo, w którym 35 mg trimetazydyny w tabletkach o zmodyfikowanym uwalnianiu (2 x na dobę) dodano do 50 mg atenololu (1 x dobę) przez 8 tygodni, co doprowadziło do istotnego wydłużenia (+34,4 s;  $p=0,03$ ) czasu do wystąpienia obniżenia odcinka ST o 1 mm w teście wysiłkowym w podgrupie pacjentów ( $n=173$ ) w porównaniu z placebo po 12 godzinach po przyjęciu leku. Wykazano również istotną różnicę w czasie do wystąpienia dławicy piersiowej ( $p=0,049$ ). W innych drugoplanowych punktach końcowych (całkowity czas trwania wysiłku, całkowite obciążenie i kliniczne punkty końcowe) nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami.

W celu wykazania korzystnego wpływu na dobową częstość występowania napadów dławicy konieczne jest dokonanie odpowiedniej oceny wyjściowej częstości występowania dławicy i stosowania nitratów podjęzykowych oraz obliczenie rozmiaru próby na podstawie oczekiwanego wpływu leczenia. Badanie Selliera było badaniem wysiłkowym, które nie było pierwotnie zaprojektowane do oceny parametrów klinicznych. Badanie to jest odpowiednie jedynie do wykazania skuteczności trimetazydyny w odniesieniu do pierwszoplanowego punktu końcowego, czasu do wystąpienia dławicy piersiowej, ponieważ nie wykryto istotnych różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do innych, drugoplanowych punktów końcowych (całkowity czas trwania wysiłku, całkowite obciążenie, kliniczne punkty końcowe).

W grupie 1962 pacjentów włączonych do trwającego trzy miesiące badania z randomizacją prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby (VASCO, 2011) testowano wpływ trimetazydyny w dwóch dawkach (70 mg/dobę i 140 mg/dobę) dodanej do atenololu w dawce 50 mg/dobę w porównaniu z placebo. W całej populacji, w tym u pacjentów bezobjawowych i u chorych zgłaszających objawy, nie udało się wykazać korzyści ze stosowania trimetazydyny, ani w ergometrycznym (całkowity czas trwania wysiłku, czas do wystąpienia obniżenia odcinka ST o 1 mm i czas do wystąpienia dławicy), ani w klinicznym punkcie końcowym. Jednakże w podgrupie pacjentów zgłaszających objawy ( $n=1574$ ) trimetazydyna (140 mg) przyniosła istotną poprawę całkowitego czasu trwania wysiłku (+23,8 s w porównaniu z +13,1 s w grupie placebo;  $p=0,001$ ) i czasu do wystąpienia dławicy (+46,3 s w porównaniu z +32,5 s w grupie placebo;  $p=0,005$ ).

Badanie VASCO przeprowadzono u pacjentów z objawami i u chorych bezobjawowych z przewlekłą chorobą niedokrwinną serca. Mniej niż 50% pacjentów włączonych do badania VASCO miało przewlekłą stabilną dławicę piersiową oprócz prawdopodobnej choroby wieńcowej. Obecność

stabilnej dławicy piersiowej jest podstawowym kryterium włączenia i określa docelową populację do stosowania leków przeciwdławicowych. W rzeczywistości wiadomo, że u bezobjawowych pacjentów z potwierdzoną chorobą wieńcową może nie dochodzić do prowokowanego niedokrwienia i że u tych pacjentów leki przeciwdławicowe są nieskuteczne w poprawie wydolności wysiłkowej.

W badaniu VASCO wykazano istotną różnicę we wpływie na parametry ergometryczne pomiędzy trimetazydyną w najwyższej dawce (140 mg) i placebo w grupie pacjentów z objawami. Analiza przeprowadzona przez podmiot odpowiedzialny została niezależnie powtórzona przez Włoski Instytut Zdrowia (ISS). W analizie tej wykazano, że u pacjentów z przewlekłą stabilną dławicą trimetazydyna zastosowana jako środek pomocniczy z atenolołem istotnie poprawiła tolerancję wysiłku ( $p < 0,01$ ), czas do obniżenia odcinka ST o 1 mm i czas do wystąpienia dławicy. Poprawę w pierwszoplanowym punkcie końcowym wskutek stosowania trimetazydyny obserwowano w analizie zbiorczej pacjentów otrzymujących 35 i 70 mg leku dwa razy na dobę i w analizie pacjentów otrzymujących, albo 35 mg dwa razy na dobę, albo 70 mg dwa razy na dobę.

Skuteczność trimetazydyny została także podsumowana w ostatnio przeprowadzonej metaanalizie sieciowej, w której ujęto 358 badań klinicznych i 27 058 pacjentów. Wykazano, że trimetazydyna miała bardzo podobny wpływ do wpływu leków przeciwdławicowych nieobniżających częstości serca: nikorandil, ranolazyna, nitraty długodziałające i dihydropirydyny z różnicami o mniej niż kilka sekund w parametrach ergometrycznych testu wysiłkowego. Skuteczność trimetazydyny jako środka pomocniczego do stosowania krótko- i średnioterminowego (tygodnie/miesiące) w leczeniu pacjentów z objawami dławicy, którzy są niedostatecznie kontrolowani za pomocą leków przeciwdławicowych pierwszego rzutu lub ich nie tolerują, jest w dostateczny sposób wykazana.

CHMP uznaje, że poprawione wskazanie do stosowania jest zgodne z dowodami naukowymi obecnie dostępnymi dla trimetazydyny jako środka pomocniczego i jest poparte wynikami badań, które stały się dostępne po pierwszorazowym dopuszczeniu do obrotu i zostały uznane jako posiadające wystarczającą jakość metodologiczną oraz metaanaliz, z których wyciągnięto podobne wnioski. W ostatnich badaniach dotyczących pacjentów z chorobą wieńcową wykazano, że większość pacjentów z dławicą nie otrzymuje odpowiedniego leczenia przeciwdławicowego z powodu nietolerancji hemodynamicznej lub niekompetencji chronotropowej. Dlatego trimetazydyna jako środek pomocniczy może stanowić opcjonalny lek do stosowania w połączeniu z przeciwdławicowymi lekami pierwszego rzutu, zwłaszcza u tych pacjentów, u których nie można uzyskać optymalnej kontroli objawów za pomocą innych leków przeciwdławicowych stosowanych w monoterapii z powodu nietolerancji hemodynamicznej lub niekompetencji chronotropowej.

### ***Otologia - uszy, nos i gardło***

W odpowiedzi na zapytanie CHMP dotyczące ponownej oceny stosunku korzyści do ryzyka trimetazydyny (wszystkie postacie i dawki) we wskazaniach otologicznych przedłożono lub podano jako piśmiennictwo naukowe 9 badań klinicznych (Wayoff, 1984; Sterkers, 2001; Vitte, 2002; Haguenaer, 1980; Kluyskens, 1990; Martini, 1990; Morgon 1990; Coyas 1990 i francuskie badanie dotyczące ucha wewnętrznego (ślimaka) z 2009 r. przedstawione na poparcie bezpieczeństwa, ponieważ nie osiągnięto celu skuteczności). Do większości tych badań włączono pacjentów z różnorodnymi zaburzeniami, o różnej ciężkości bez dokonania wcześniejszej stratyfikacji tych zaburzeń, a czas trwania leczenia był bardzo ograniczony (od 2 do 3 miesięcy), co jest niezgodne z wymaganym w tych stanach chorobowych leczeniem długoterminowym.

Pięć z tych badań przeprowadzono w porównaniu z placebo, w tym badanie dodatkowe opublikowane w 1990 r. przez Coyasa. Każde badanie miało wiele celów (ocena farmakodynamiki lub ocena kliniczna). Ponadto ujęto łącznie otologiczne schorzenia i objawy o różnym pochodzeniu, takie jak szumy uszne, różne rodzaje zawrotów głowy, głuchota. Głównymi badaniami

przeprowadzonymi w porównaniu z placebo były: badanie Wayoffa (szумы uszne, zawroty głowy, utrata słuchu) i badanie Morgona (szумы uszne). Są to badania których wyniki, często przedstawione jako statystycznie korzystne dla trimetazydyny, są dyskusyjne, głównie z przyczyn metodologicznych. W dwóch dodatkowych i nowszych badaniach skupiono się na zawrotach głowy, ale doświadczalny charakter badania Sterckersa (2001) i bardzo małe populacje włączone do badań (28 pacjentów) sprawiają, że nadanie ich wynikom wagi dowodów jest niemożliwe. Ponadto badanie Vittea (2002) miało takie same wady metodologiczne jak badania Wayoffa i Morgona. W małych badaniach Sterckersa i Vittea uzyskano korzystne wyniki w kwestionariuszu do oceny niesprawności wywołanej zawrotami głowy (ang. *Dizziness Handicap Inventory*). Wyniki te zostały zebrane bez potwierdzenia korzystnego wpływu. Przeprowadzono trzy badania w porównaniu z betahistyną (Haguenauer, 1980; Kluyskens, 1990; Martini, 1990) w celu wykazania klinicznej korzyści trimetazydyny w leczeniu zawrotów głowy. Żadne z tych badań nie zostało wcześniej określone jako badanie do wykazania równoważności. Dlatego wyniki, które przedstawiono na poparcie podobnej skuteczności trimetazydyny są niewiarygodne. Tak więc wszystkie te kwestie wywodzące się z danych uzyskanych po zatwierdzeniu leku nie wskazują na istotną korzyść kliniczną trimetazydyny u pacjentów cierpiących na szумы uszne, zawroty głowy i utratę słuchu.

Podsumowując, przedstawione dane dotyczące stosowania trimetazydyny we wskazaniach otologicznych w niedostateczny sposób potwierdzają wykazanie istotnej korzyści klinicznej u tych pacjentów cierpiących na szумы uszne, zawroty głowy i utratę słuchu, które były celami wskazań do stosowania w zakresie otologii wymienionych w obecnie zatwierdzonych pozwoleniach na dopuszczenie do obrotu w Europie. Badania wskazały na ograniczoną metodologię w dziedzinie otologii niezgodną z obecnie stosowaną metodologią stosującą podstawowe statystyczne zasady metodologii badań klinicznych. W dziewięciu z dziesięciu przedstawionych badań nie zastosowano odpowiednich zasad metodologicznych, które są obecnie wymagane do wykazania skuteczności. Tak więc, biorąc pod uwagę te wady metodologiczne dokumentacja jest niewystarczająca, aby uznać, że korzyść kliniczna trimetazydyny jako środka pomocniczego w objawowym leczeniu zawrotów głowy, szumów usznych i utraty słuchu została w zadowalający sposób wykazana.

CHMP uznał, że ograniczone dane uzyskane na podstawie badań klinicznych przedstawionych w odniesieniu do wskazań otologicznych w niedostateczny sposób potwierdzają wykazanie istotnej korzyści klinicznej trimetazydyny u pacjentów cierpiących na szумы uszne, zawroty głowy i utratę słuchu i że nie można poprzeć ani obecnie zatwierdzonego wskazania otologicznego, ani też nowych proponowanych wskazań.

### ***Okulistyka***

Pakiet badań klinicznych przedłożony w odpowiedzi na zapytanie CHMP dotyczące ponownej oceny stosunku korzyści do ryzyka trimetazydyny (wszystkie postacie i dawki) we wskazaniach okulistycznych zawiera dziewięć badań. Do ośmiu z tych badań włączono pacjentów z różnorodnymi zaburzeniami, o różnej ciężkości bez dokonania wcześniejszej stratyfikacji tych schorzeń, a czas trwania leczenia był krótki (od 2 do 6 miesięcy), podczas gdy cechą tych stanów chorobowych jest wolna progresja i konieczność dłuższego leczenia. Zaburzenia te ostatecznie prowadziły do utraty wzroku. W większości okulistycznych badań klinicznych dotyczących trimetazydyny stosowano dawkę 20 mg, ale w niektórych badaniach podawane dawki dobowe (20 mg i 40 mg na dobę) były niższe niż zalecane w obecnie obowiązującym pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu (60 mg lub 70 mg), co także stanowi ograniczenie tych badań, zwłaszcza w dokumentowaniu bezpieczeństwa w zarejestrowanej dawce.

Trzy z tych dziewięciu badań były badaniami nieporównawczymi (Guillaumat, 1982; Millara, 1988; Nowak, 2007), trzy – badaniami porównawczymi o krótkim czasie trwania (do 3 miesięcy) przeprowadzonymi w porównaniu z produktami stosowanymi w czasie trwania tych badań, takimi jak np. cynaryzyna, pirydoksyłat, które obecnie nie są już uważane przez okulistów za leki z

wyboru w leczeniu lub profilaktyce chorób siatkówki i jaskry, i dwa badania zostały przeprowadzone w porównaniu z placebo (Couderc, 1984 i Aron-Rosa, 1988). Wreszcie najnowsze badanie, w którym zastosowano odpowiednią metodologię zostało przedłożone wyłącznie do celów oceny bezpieczeństwa, ponieważ cel skuteczności nie został osiągnięty (Francja, ARMD 2, 2008).

Badania kliniczne z zakresu okulistyki mają poważne wady metodologiczne.

Nieporównawczy charakter tych badań przeprowadzonych u pacjentów z różnorodnymi schorzeniami oczu nie umożliwił wyciągnięcia wniosku o istnieniu korzyści klinicznej.

Do trzech badań o krótkim czasie trwania (do 3 miesięcy) przeprowadzonych w porównaniu z referencyjnymi w tamtym czasie lekami (np. cynaryzyna, pirydoksylat), włączono małą liczbę pacjentów z bardzo różnorodnymi lub słabo określonymi stanami chorobowymi [n=19, n=24 i n=8, odpowiednio w badaniu Cornanda (1982), Cordella (1982) i Perdiela (1988)]. Oprócz tego badania mają inne określone wady: badanie Cordella (w porównaniu z cynaryzyną) nie zawierało porównania wewnątrz grupy. Ponadto w analizach statystycznych nie wzięto pod uwagę wielokrotności porównań, a kryteria nie zostały przedstawione w sposób hierarchiczny, tak więc to porównanie nie ma żadnej wartości dowodowej, natomiast w przeprowadzonym przez Perdiela badaniu elektroretinograficznym z dawką pojedynczą (w porównaniu z pirydoksylatem) zastosowano postać do wstrzykiwań dożylnych trimetazydyny 20 mg, która nie jest dopuszczona do obrotu.

Najnowsze badanie przeprowadzone z trimetazydyną 35 mg z 1999 r. (Francja, badanie ARMD 2) dotyczyło większej liczby pacjentów obserwowanych przez okres 3 do 5 lat. Wyniki tego badania nie wskazały na żadną korzyść kliniczną trimetazydyny w porównaniu z placebo w zapobieganiu bilateralizacji neowaskularyzacji podsiatkówkowej u pacjentów cierpiących na związane z wiekiem zwyrodnienie plamki żółtej - głównym kryterium oceny wybranym do wykazania korzyści klinicznej trimetazydyny 35 mg w zwalnianiu postępu związanego z wiekiem zwyrodnienia plamki (ang. *age-related macular degeneration, ARMD*).

Na podstawie danych przedstawionych w odniesieniu do wskazań okulistycznych CHMP uznał, że dokumentacja nie spełnia wymogów ani kryteriów do oceny skuteczności obecnie wymaganych w tych stanach chorobowych. Przedstawione dane porównujące trimetazydynę albo z placebo, albo z innymi produktami referencyjnymi, albo też na podstawie kohort bez leku porównywanego, stanowią niedostateczne dowody na potwierdzenie istotnej korzyści klinicznej trimetazydyny w leczeniu wspomagającym osłabienia ostrości wzroku i zaburzeń pola widzenia z przyczyn naczyniowych. Po ocenie wszystkich tych badań CHMP uznał, że skuteczność trimetazydyny we wskazaniu okulistycznym nie została udowodniona.

## **BEZPIECZEŃSTWO**

W przeprowadzonym we Francji badaniu dotyczącym przepisywania leku wykazano, że w 45,3% przypadków trimetazydyna była przepisywana pacjentom ze wskazań sercowo-naczyniowych, w 30% przypadków - ze wskazań otologicznych i w 0,4% przypadków ze wskazań okulistycznych. W 24,3% przypadków wskazanie było nieznanne. Pacjenci z profilu sercowo-naczyniowego byli istotnie starsi (średni wiek: 74,8 lat) niż chorzy z profilu okulistycznego i otologicznego (odpowiednio 70,3 lat i 63,5 lat).

Główne rozpoznane poważne działanie niepożądane wiąże się z zespołem Parkinsona i pokrewnymi objawami. Ryzyko to stwierdzono w badaniach przeprowadzonych po wprowadzeniu do obrotu i w publikacjach na podstawie: ustępowania objawów parkinsonowskich po odstawieniu trimetazydyny, dodatkowej odpowiedzi po ponownej prowokacji poprzez włączenie leku, istotnie częstszego wypisywania leków przeciwparkinsonowskich w grupie pacjentów leczonych trimetazydyną w

porównaniu z grupą kontrolną (badanie IMS) i istotnie większej liczby pacjentów rozpoczynających stosowanie leków przeciwparkinsonowskich po wprowadzeniu trimetazydyny w porównaniu z grupą kontrolną (badanie IMS).

Dane dotyczące sprzedaży wskazują, że najbardziej eksponowaną populacją są pacjenci w wieku powyżej 75 lat, u których leczenie stosowane jest przez bardzo długi czas, głównie ze wskazań kardiologicznych.

Częstość zgłaszania przypadków zespołu Parkinsona możliwie związanych ze stosowaniem trimetazydyny jest stała w okresie 8 ostatnich lat, pomimo wzrostu liczby spontanicznych zgłoszeń przypadków zespołu Parkinsona i objawów pokrewnych od 2007 r.

Uznaje się, że objawy pozapiramidowe zgłaszane u pacjentów otrzymujących trimetazydynę mają małe rozpowszechnienie (0,36/100 000 pacjentolat) i z reguły są odwracalne po odstawieniu trimetazydyny. Jednakże u niektórych pacjentów po odstawieniu trimetazydyny objawy ustępują tylko częściowo i w niektórych przypadkach nieodwracalnych objawów nie można wykluczyć związku z trimetazydyną.

Biorąc pod uwagę wszystkie obecnie dostępne dane CHMP uznał, że leki zawierające trimetazydynę powinny być przeciwwskazane u pacjentów z chorobą Parkinsona, objawami parkinsonowskimi, drżeniem, zespołem niespokojnych nóg i innymi pokrewnymi zaburzeniami ruchowymi. Ponadto należy wprowadzić zmiany w ChPL polegające na zamieszczeniu ostrzeżenia dotyczącego parkinsonizmu wywołanego stosowaniem trimetazydyny, sposobu jego rozpoznawania i leczenia. Uznano, że te zmiany są odpowiednie do opanowania ryzyka występowania objawów parkinsonowskich i drżenia.

U pacjentów w podeszłym wieku ekspozycja na trimetazydynę może być zwiększona z powodu związanego z wiekiem osłabienia czynności nerek. Populacyjne dane farmakokinetyczne wskazują, że poważne zdarzenia niepożądane występowały częściej u leczonych pacjentów w podeszłym wieku z wysokimi stężeniami trimetazydyny w osoczu. W badaniu farmakokinetycznym przeprowadzonym przez Emeriau wykazano wysokie stężenia trimetazydyny w osoczu u pacjentów w podeszłym wieku otrzymujących zwykłą dawkę 35 mg dwa razy na dobę. W wyniku tego dokonano zmian w ChPL polegających na zamieszczeniu informacji dotyczących dawkowania u osób w podeszłym wieku i u osób z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu umiarkowanym (klirens kreatyniny [30-60] ml/min). Ponadto uzgodniono, że podmiot odpowiedzialny przeprowadzi badanie farmakokinetyczne w celu zbadania wpływu zaburzeń czynności nerek i wieku na profil bezpieczeństwa trimetazydyny.

Biorąc pod uwagę wszystkie obecnie dostępne dane CHMP uznał, że u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) należy przeciwwskazać stosowanie produktów leczniczych zawierających trimetazydynę.

W czasie procedury arbitrażowej zwrócono uwagę na pewne nowe możliwe, bardzo rzadkie i odwracalne działania niepożądane, takie jak trombocytopenia, agranulocytoza i zaburzenia czynności wątroby, które zostały ujęte w planie zarządzania ryzykiem (risk management plan, RMP) i odzwierciedlone w odpowiednich punktach ChPL.

W celu rozstrzygnięcia zastrzeżeń dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa trimetazydyny przy stosowaniu długoterminowym odpowiednie mogą być zaproponowane badania: wielośrodkowe, długoterminowe badanie z randomizacją, z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo z udziałem pacjentów po przeszłokórnej interwencji wieńcowej oraz prospektywne porównawcze badanie kohortowe do oceny częstości występowania zespołu Parkinsona u pacjentów otrzymujących trimetazydynę.

CHMP wystąpił o przeprowadzenie badania do oceny bezpieczeństwa po wprowadzeniu do obrotu (ang. *Post-Authorisation Safety Study, PASS*) dotyczącego wszystkich ważnych, możliwych i

rozpoznanych zagrożeń, zwłaszcza parkinsonizmu oraz badania dotyczącego stosowania leku w celu sprawdzenia skuteczności wdrożonych w następstwie tej procedury arbitrażowej środków minimalizacji ryzyka.

## **Wnioski ogólne**

Ogólnie rzecz biorąc CHMP uznał, że po ocenie nowych dostępnych danych, korzyści nadal przewyższają ryzyko u pacjentów z dławicą piersiową, jednakże stosowanie leku należy ograniczyć do leczenia wspomagającego z obecnie stosowanymi lekami u pacjentów, którzy są niedostatecznie kontrolowani za pomocą leków stosowanych w dławicy piersiowej lub ich nie tolerują. Nowe proponowane sformułowanie wskazania w dławicy piersiowej jest zgodne z ocenionymi dostępnymi danymi dotyczącymi skuteczności i bezpieczeństwa. W odniesieniu do pozostałych dwóch wskazań w objawowym leczeniu szumów usznych i zawrotów głowy oraz zaburzeń pola widzenia, CHMP uznał, że w świetle ostatnio dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa i bardzo ograniczonej skuteczności, korzyści nie przewyższają ryzyka w normalnych warunkach stosowania, toteż te wskazania do stosowania należy usunąć.

Do ChPL dodano informację o zalecanej dawce u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu umiarkowanym (klirens kreatyniny [30-60] ml/min). U pacjentów w podeszłym wieku ekspozycja na trimetazydynę może być zwiększona z powodu związanego z wiekiem osłabienia czynności nerek. Należy zachować ostrożność podczas stopniowego zwiększania dawek u osób w podeszłym wieku. Biorąc pod uwagę wszystkie obecnie dostępne dane CHMP uznał, że u pacjentów z chorobą Parkinsona, objawami parkinsonowskimi, drżeniem, zespołem niespokojnych nóg i innymi pokrewnymi zaburzeniami ruchowymi oraz u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30ml/min) należy przeciwwskazać stosowanie trimetazydyny.

CHMP uznał także, że trimetazydyna może wywoływać lub nasilać objawy parkinsonowskie (drżenie, akinezja, wzmożone napięcie mięśniowe), dlatego należy regularnie sprawdzać te objawy, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku. W wątpliwych przypadkach pacjentów należy kierować na konsultację neurologiczną w celu przeprowadzenia odpowiednich badań. Wystąpienie zaburzeń ruchowych, takich jak objawy parkinsonowskie, zespół niespokojnych nóg, drżenie, niestabilność chodu powinno prowadzić do ostatecznego odstawienia trimetazydyny. Takie przypadki występują rzadko i z reguły są odwracalne po odstawieniu leczenia. U większości pacjentów, u których objawy ustąpiły wyzdrowienie obserwowano w ciągu czterech miesięcy po odstawieniu trimetazydyny. Jeśli objawy parkinsonowskie utrzymują się dłużej niż cztery miesiące po odstawieniu leku, należy zasięgnąć opinii neurologa. Należy zachować ostrożność podczas zalecania trimetazydyny pacjentom, u których można spodziewać się umiarkowanie zwiększonej ekspozycji, takich jak osoby z zaburzeniami czynności nerek lub osoby w podeszłym wieku powyżej 75 lat.

CHMP zatwierdził treść bezpośredniego komunikatu dla pracowników służby zdrowia (ang. *Direct Healthcare Professional Communication, DHPC*) informującego o wyniku niniejszej oceny.

Dla badania, które należy przeprowadzić, CHMP uzgodnił także protokół badania do oceny wpływu zaburzeń czynności nerek i wieku na farmakokinetykę trimetazydyny. Uzgodniono także badanie do oceny bezpieczeństwa po wprowadzeniu do obrotu (badanie PASS) dotyczące wszystkich ważnych, możliwych i rozpoznanych zagrożeń, zwłaszcza parkinsonizmu i badanie dotyczące zużycia leku w celu sprawdzenia, czy lekarze przepisujący lek przestrzegają zaleceń wynikających z ograniczenia wskazania do stosowania po wprowadzeniu zmian w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu.

## **Stosunek korzyści do ryzyka**

Tak więc Komitet uznał, że stosunek korzyści do ryzyka produktów leczniczych zawierających trimetazydynę jako środków pomocniczych w objawowym leczeniu pacjentów ze stabilną dławicą piersiową, którzy są niedostatecznie kontrolowani za pomocą leków przeciwdławicowych



pierwszego rzutu lub ich nie tolerują, pozostaje korzystny w normalnych warunkach stosowania, pod warunkiem wprowadzenia ustalonych ograniczeń, ostrzeżeń, zmian w informacji o produkcie, dodatkowych działań z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii i środków minimalizacji ryzyka. W odniesieniu do pozostałych dwóch wskazań w objawowym leczeniu szumów usznych i zawrotów głowy oraz zaburzeń pola widzenia, CHMP uznał, że w świetle ostatnio dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa i bardzo ograniczonej skuteczności, korzyści nie przewyższają ryzyka w normalnych warunkach stosowania, toteż te wskazania do stosowania należy usunąć.

### **Podstawy zmiany warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.**

Zważywszy, że

- Komitet rozpatrzył procedurę arbitrażową zgodną z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE;
- Komitet rozpatrzył wszystkie dostępne przedłożone dane z badań klinicznych, publikacji w piśmiennictwie i doświadczeń po wprowadzeniu do obrotu dotyczące bezpieczeństwa produktów leczniczych zawierających trimetazydynę w szczególności w odniesieniu do zespołu Parkinsona i pokrewnych zdarzeń. Komitet uznał, że stosowanie trimetazydyny wiąże się z występowaniem zespołu Parkinsona i pokrewnych objawów.
- Komitet rozpatrzył także zbiorcze dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa we wskazaniach w profilaktycznym leczeniu napadów dławicy piersiowej, wspomagającym leczeniu objawowym zawrotów głowy i szumów usznych oraz wspomagającym leczeniu obniżenia ostrości wzroku i zaburzeń pola widzenia z przyczyn naczyniowych.
- Komitet uznaje, że korzyści nadal przewyższają ryzyko u pacjentów z dławicą piersiową, ale leczenie powinno być ograniczone do leczenia wspomagającego z obecnie stosowanymi lekami u pacjentów, którzy są niedostatecznie kontrolowani za pomocą innych leków stosowanych w dławicy piersiowej lub ich nie tolerują.
- W odniesieniu do wskazań w objawowym leczeniu szumów usznych i zawrotów głowy oraz zaburzeń pola widzenia, CHMP uznał, że w świetle ostatnio dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa i bardzo ograniczonej skuteczności, korzyści nie przewyższają ryzyka w normalnych warunkach stosowania, toteż te wskazania do stosowania należy usunąć.
- Biorąc pod uwagę wszystkie obecnie dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa Komitet uznał, że u pacjentów z chorobą Parkinsona, objawami parkinsonowskimi, drżeniem, zespołem niespokojnych nóg i innymi pokrewnymi zaburzeniami ruchowymi oraz u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30ml/min) należy przeciwwskazać stosowanie trimetazydyny.
- Komitet uznał także, że trimetazydyna może wywoływać lub nasilać objawy parkinsonowskie (drżenie, akinezja, wzmożone napięcie mięśniowe). Wystąpienie zaburzeń ruchowych, takich jak objawy parkinsonowskie, zespół niespokojnych nóg, drżenie, niestabilność chodu powinno prowadzić do ostatecznego odstawienia trimetazydyny. Takie przypadki występują rzadko i z reguły są odwracalne po odstawieniu leczenia. Należy zachować ostrożność podczas zalecania trimetazydyny pacjentom, u których można spodziewać się zwiększonej ekspozycji, takich jak osoby z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu umiarkowanym i osoby w podeszłym wieku powyżej 75 lat.

Dlatego Komitet uznał, że stosunek korzyści do ryzyka produktów leczniczych zawierających trimetazydynę pozostaje korzystny w normalnych warunkach stosowania, przy wprowadzeniu ustalonych ograniczeń, ostrzeżeń, zmian w informacji o produkcie, dodatkowych działań z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii i środków minimalizacji ryzyka, tylko jako środka

pomocniczego w objawowym leczeniu pacjentów ze stabilną dławicą piersiową, którzy są niedostatecznie kontrolowani za pomocą leków przeciwdławicowych pierwszego rzutu lub ich nie tolerują.