

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica de medicamentos contendo trimetazidina (ver Anexo I)

A trimetazidina (TMZ) é um agente metabólico que tem por finalidade conferir proteção contra a isquemia através de um aumento do metabolismo da glicose relativamente aos ácidos gordos. O seu mecanismo de ação resulta, em parte, do seu efeito no metabolismo celular. Ao diminuir a oxidação dos ácidos gordos ao nível da 3-cetoacil-CoA tiolase, favorece a oxidação da glicose, melhorando a utilização das reservas energéticas das células na eventualidade de uma isquemia. A trimetazidina não tem qualquer efeito hemodinâmico na pressão arterial ou na frequência cardíaca.

Os medicamentos contendo trimetazidina estão indicados no tratamento profilático de crises de angina de peito, tratamento sintomático auxiliar de vertigens e zumbidos (acufenos) e tratamento auxiliar de diminuição da acuidade visual e perturbações do campo visual por motivos vasculares.

Os medicamentos com trimetazidina estão autorizados em 21 Estados-Membros da UE. Começaram por ser autorizados em França, em 1978, e estão disponíveis em três formas farmacêuticas diferentes na UE: comprimido de 20 mg, solução oral de 20 mg/ml e comprimido de libertação modificada (LM) de 35 mg.

A 22 de abril de 2011, a França pediu ao CHMP a emissão de um parecer nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE, sobre se a Autorização de Introdução no Mercado para os medicamentos que contêm trimetazidina deveria ser mantida, alterada, suspensa ou retirada com base no aumento das notificações relativas a sintomas de parkinsonismo.

Note-se que todos os dados apresentados e avaliados no âmbito desta consulta são dados novos, que apenas ficaram disponíveis após a primeira Autorização de Introdução no Mercado da trimetazidina.

EFICÁCIA

Angina de peito

A experiência clínica com a trimetazidina remonta ao início da década de 70.

O CHMP teve em conta todos os estudos apresentados para esta indicação. Contudo, o estudo TRIMPOL-II (2001), o estudo da autoria de Sellier (2003) e os dados revistos do estudo VASCO (2011) foram os estudos que forneceram evidências geradas para fundamentar a indicação adjuvante da trimetazidina nos doentes sintomáticos com angina de peito. Estes dados suportam a eficácia da trimetazidina como terapêutica adjuvante dos bloqueadores beta. Além disso, os dois estudos da autoria de Manchanda (1997 e 2003) e outros quatro estudos menores são considerados como fundamentando a eficácia da trimetazidina como terapêutica adjuvante dos bloqueadores dos canais do cálcio (BCC).

Num estudo de 426 doentes aleatorizado, em dupla ocultação e controlado por placebo (TRIMPOL-II), a trimetazidina (60 mg/dia) adicionada a metoprolol 100 mg diariamente (50 mg duas vezes ao dia) durante 12 semanas melhorou de forma estatisticamente significativa os parâmetros dos testes de exercício e os sintomas clínicos em comparação com placebo: duração total do exercício +20,1 s, $p=0,023$, carga de trabalho total +0,54 MET, $p=0,001$, período de tempo até à depressão de 1 mm do segmento ST +33,4 s, $p=0,003$, período de tempo até ao início da angina de peito +33,9 s, $p<0,001$, crises de angina/semana -0,73, $p=0,014$ e consumo de nitratos de duração de ação curta/semana, -0,63, $p=0,032$, sem alterações hemodinâmicas.

O estudo TRIMPOL-II demonstrou que a trimetazidina melhora significativamente a capacidade para realizar exercício e a isquemia do miocárdio induzida pela prática de exercício, quando adicionada ao

metoprolol. Note-se que o estudo foi realizado utilizando o protocolo Bruce, conhecido por subestimar o efeito do tratamento com fármacos em comparação com o protocolo Bruce modificado. Por conseguinte, os resultados do estudo podem ser considerados conservadores em termos da magnitude do efeito da trimetazidina. Ainda que seja possível encarar a metodologia seguida pelo titular da AIM como não estando totalmente em conformidade com as normas atualmente aceites, não é visível qualquer enviesamento maior que afete a interpretação dos resultados do estudo e todas as análises demonstram um efeito benéfico da trimetazidina em associação com o metoprolol na tolerância ao exercício, isquemia do miocárdio e sintomas clínicos. A análise pós hoc do estudo em 298 doentes a receber trimetazidina em associação sobretudo com o metoprolol está em conformidade e é considerada útil para uma melhor avaliação do efeito da trimetazidina numa população de doentes frequentemente difícil de tratar com agentes hemodinâmicos. É importante notar que a eficácia foi confirmada tanto nos doentes a tomar a dose máxima do metoprolol, como nos doentes com angina de peito recorrente.

O estudo de Sellier (2003) teve por objetivo avaliar a eficácia da associação de trimetazidina LM 70 mg/dia em doentes com angina de peito e insuficientemente controlados com 50 mg/dia de atenolol após dois meses de tratamento. Duzentos e vinte e três doentes foram atribuídos aleatoriamente neste estudo em dupla ocultação e controlado por placebo, no qual um comprimido de libertação modificada de 35 mg de trimetazidina (duas vezes ao dia) foi adicionado a 50 mg de atenolol (uma vez por dia) durante 8 semanas, tendo gerado um aumento significativo (+34,4 s, $p=0,03$) do período de tempo até à depressão de 1 mm do segmento ST nos testes de exercício, num subgrupo de doentes ($n=173$), em comparação com placebo, 12 horas após a toma do fármaco. Tornou-se também clara uma diferença significativa relativamente ao período de tempo até ao início da angina de peito ($p=0,049$). Não se constatou qualquer diferença significativa entre os grupos relativamente aos outros parâmetros de avaliação final secundários (duração total do exercício, carga de trabalho total e parâmetros de avaliação final clínicos).

Para demonstrar a existência de um benefício a nível dos episódios diários de angina, é importante avaliar adequadamente a ocorrência no início do estudo de angina e uso sublingual de nitrato e calcular o tamanho da amostra com base no efeito previsto do tratamento. O estudo de Sellier foi um estudo de exercício que não foi desenhado à partida para avaliar os parâmetros clínicos. Considera-se que o estudo só é adequado para mostrar a eficácia da trimetazidina relativamente ao parâmetro de avaliação final primário, ou seja, o período de tempo até ao início da angina de peito, dado não ter sido possível detetar qualquer diferença significativa entre grupos relativamente aos outros parâmetros de avaliação final secundários (duração total do exercício, carga de trabalho total e parâmetros de avaliação final clínicos).

Num estudo de 1962 doentes, com duração de três meses, aleatorizado e em dupla ocultação (estudo VASCO, 2011) foram testadas duas dosagens de trimetazidina (70 mg/d e 140 mg/d), em associação com atenolol 50 mg/d, *versus* placebo. Na população global, incluindo doentes assintomáticos e sintomáticos, a trimetazidina não conseguiu demonstrar qualquer benefício a nível dos parâmetros de avaliação final ergométricos (duração total do exercício, período de tempo até ao início da depressão de 1 mm do segmento ST e período de tempo até ao início da angina de peito) e clínicos. Contudo, no subgrupo de doentes sintomáticos ($n=1574$), a trimetazidina (140 mg) melhorou significativamente a duração total do exercício (+23,8 s *versus* +13,1 s placebo; $p=0,001$) e o período de tempo até ao início da angina de peito (+46,3 s *versus* +32,5 s placebo; $p=0,005$).

O estudo VASCO foi realizado em doentes sintomáticos e assintomáticos com doença cardíaca isquémica crónica. Menos de 50 % dos doentes incluídos no estudo VASCO sofria de angina de peito estável crónica, apesar de doença arterial coronária provável. A presença de angina de peito estável constitui um critério de inclusão essencial, na medida em que identifica a população-alvo para a utilização de medicamentos antianginosos. Na realidade, sabe-se que os doentes com doença arterial

coronária comprovada que são assintomáticos poderão não sofrer de isquemia induzível e que, nestes doentes, os tratamentos antianginosos são ineficazes na melhoria da capacidade para a prática de exercício.

O estudo VASCO demonstrou uma diferença significativa a nível do efeito nos parâmetros ergométricos entre a trimetazidina na dosagem mais elevada (140 mg) e o placebo no grupo de doentes sintomáticos. A análise realizada pelo titular da AIM foi repetida de forma independente pelos Institutos de Saúde Italianos (ISS). Esta análise demonstrou que, nos doentes com angina de peito estável crónica, a trimetazidina administrada como terapêutica adjuvante do atenolol melhorou significativamente a tolerância ao exercício ($p < 0,01$), o período de tempo até à depressão de 1 mm do segmento ST e o período de tempo até ao início da angina. A melhoria do parâmetro de avaliação final primário com a trimetazidina foi observada na análise agregada dos doentes a receber 35 e 70 mg duas vezes por dia e na análise dos doentes a receber 35 mg duas vezes por dia ou 70 mg duas vezes por dia.

A eficácia da trimetazidina foi também resumida numa recente meta-análise de rede que incluiu 358 ensaios clínicos e 27 058 doentes. Demonstrou-se que a trimetazidina apresenta um efeito extremamente semelhante ao dos agentes antianginosos não redutores da frequência cardíaca: nicorandilo, ranolazina, di-hidropiridinas e nitratos de longa duração de ação, com menos de alguns segundos de diferença relativamente aos parâmetros ergométricos da prova de esforço (ETT). A eficácia da trimetazidina está suficientemente demonstrada enquanto terapêutica adjuvante a curto e médio prazos (semanas/meses) para doentes sintomáticos com angina de peito não controlados adequadamente com terapêuticas antianginosas de primeira linha ou que são intolerantes a essas mesmas terapêuticas.

O CHMP considera que a indicação revista está em conformidade com as evidências científicas disponíveis no momento presente relativamente à trimetazidina enquanto terapêutica adjuvante e é suportada por ensaios que foram disponibilizados após a Autorização de Introdução no Mercado inicial e considerados como possuindo uma qualidade metodológica suficiente e ainda por meta-análises que chegaram a conclusões semelhantes. Inquéritos recentes realizados em pessoas com doença arterial coronária demonstraram que a maioria dos doentes com angina de peito não recebe uma terapêutica antianginosa adequada devido a intolerância hemodinâmica ou incompetência cronotrópica. Por conseguinte, a trimetazidina enquanto terapêutica adjuvante pode constituir um fármaco de tratamento opcional a ser utilizado em associação com medicamentos antianginosos de primeira linha, sobretudo nos doentes em que não é possível alcançar um controlo ótimo dos sintomas com outros medicamentos antianginosos em monoterapia, devido a intolerância hemodinâmica ou incompetência cronotrópica.

Otorrinolaringologia (ORL)

Em resposta ao pedido do CHMP relativamente à reavaliação da relação risco-benefício da trimetazidina (todas as formas e dosagens) nas indicações ORL, foram apresentados 9 estudos clínicos (Wayoff, 1984; Sterkers, 2001; Vitte, 2002; Haguenaer, 1980; Kluyskens, 1990; Martini, 1990; Morgon 1990; Coyas 1990 e o estudo francês da cóclea, 2009, apresentado como suporte da segurança, considerando que o objetivo de eficácia não foi alcançado) enquanto referências da literatura. A maioria destes estudos incluiu doentes com patologias muito heterogéneas e diversos graus de gravidade com ausência de estratificação prévia relativamente a essas patologias, além de

uma duração do tratamento muito limitada (entre 2 e 3 meses), o que não está de acordo com o que é exigido por estas patologias, que requerem tratamentos a longo prazo.

Entre estes estudos, cinco deles foram realizados em comparação com o placebo, incluindo o estudo adicional publicado em 1990 por Coyas. Regra geral, cada estudo incluiu vários objetivos (avaliações farmacodinâmicas ou clínicas). Misturaram também patologias e sintomatologias ORL de diferentes etiologias, tais como acufenos, diferentes tipos de vertigens ou surdez. Os estudos principais realizados *versus* placebo foram o estudo Wayoff (acufenos, tonturas e perda de audição) e o estudo Morgon (acufenos). Estes são estudos cujos resultados, frequentemente apresentados como estando a favor da trimetazidina em termos estatísticos, são discutíveis essencialmente por motivos metodológicos. Dois estudos adicionais e mais recentes centraram-se nas tonturas. Contudo, a natureza exploratória do estudo de Sterkers (2001) e as populações extremamente pequenas incluídas (28 doentes) não permitem que se atribua qualquer peso demonstrativo aos resultados notificados. Além disso, o estudo de Vitte (2002) sofria das mesmas debilidades metodológicas que os estudos de Wayoff e Morgon. Os estudos de reduzida dimensão de Sterckers e Vitte sugeriram resultados favoráveis com base no questionário do *Dizziness Handicap Inventory* (inventário do impacto das tonturas). Estes resultados foram agregados sem confirmação do efeito benéfico. Foram realizados três estudos em comparação com a beta-histina (Haguenauer, 1980; Kluyskens, 1990; Martini, 1990) com o objetivo de demonstrar o benefício clínico da trimetazidina no tratamento das tonturas. Nenhum destes três estudos fora predefinido como estudo de não inferioridade. Por conseguinte, não são fiáveis os resultados que foram apresentados como suportando uma eficácia semelhante. Deste modo, nenhum destes elementos derivados dos dados pós-aprovação demonstrou um benefício clínico relevante da trimetazidina nos doentes que sofrem de acufenos, tonturas ou perda de audição.

Em conclusão, os dados apresentados relativos à trimetazidina no que se refere às indicações ORL suportam de forma insuficiente a demonstração de um benefício clínico relevante para esses doentes com sintomatologia de acufenos, vertigens ou perda de audição visados pelas indicações terapêuticas ORL, conforme atualmente mencionado nas Autorizações de Introdução no Mercado. Os estudos sugeriam uma metodologia limitada no campo ORL e não confirmam a atual metodologia de investigação que aplica os princípios estatísticos básicos da metodologia dos ensaios clínicos. Dos dez estudos apresentados, nove deles não aplicam os princípios metodológicos relevantes atualmente exigidos para comprovação da eficácia. Por conseguinte, considerando estas debilidades metodológicas, o dossiê é insuficiente para concluir que a trimetazidina tenha demonstrado de forma satisfatória um benefício clínico enquanto tratamento sintomático adjuvante para tonturas, acufenos ou perda de audição.

O CHMP concluiu que os dados limitados gerados pelos ensaios clínicos apresentados para a indicação ORL suportam de forma insuficiente a demonstração de um benefício clínico relevante da trimetazidina relativamente aos doentes que sofrem de acufenos, vertigens ou perda de audição, não sendo possível suportar a indicação ORL atualmente registada nem as indicações recentemente reivindicadas.

Oftalmologia

Em resposta ao pedido do CHMP de reavaliação da relação risco-benefício da trimetazidina (todas as formas e dosagens) nas suas indicações oftalmológicas, o pacote clínico apresentado é constituído por nove estudos. Oito deles mostram inclusões de doentes com patologias bastante heterogêneas e diversos graus de gravidade com ausência de estratificação prévia relativamente a essas patologias, além de durações curtas do tratamento (entre 2 e 6 meses), quando se sabe que estas patologias progridem lentamente e exigem tratamentos alargados. Estas patologias causam, numa última fase, cegueira. A maioria dos ensaios clínicos oftalmológicos com trimetazidina foi realizada com a dose de 20 mg mas, em alguns estudos, as doses diárias utilizadas (20 mg e 40 mg/dia) foram mais baixas do

que as recomendadas na atual Autorização de Introdução no Mercado (60 mg ou 70 mg), o que constitui também uma limitação destes estudos, sobretudo no que respeita à documentação da segurança na dosagem registada.

Entre estes nove estudos, três foram estudos não comparativos (Guillaumat, 1982; Millara, 1988; Nowak, 2007); três foram estudos comparativos de curta duração (até 3 meses) realizados em comparação com medicamentos utilizados na altura destes estudos (por exemplo, cinarizina e piridoxilato, que deixaram de ser consideradas terapêuticas de eleição para o tratamento ou a prevenção das doenças da retina ou do glaucoma pelos oftalmologistas); dois estudos foram realizados em comparação com placebo (Couderc, 1984 e Aron-Rosa, 1988). Por último, o estudo mais recente que utilizou uma metodologia adequada só foi apresentado para efeitos de segurança, na medida em que o objetivo de eficácia não foi alcançado (França ARMD 2, 2008).

Os estudos clínicos que fundamentam o campo oftálmico padecem de falhas metodológicas graves.

A natureza não comparativa de três estudos realizados em doentes com perturbações heterogêneas da visão não permitiu que se chegasse a qualquer conclusão quanto à existência de um benefício clínico.

Os três estudos de curta duração (até 3 meses) realizados em comparação com os medicamentos de referência da altura (por exemplo, cinarizina e piridoxilato) incluíram um número reduzido de doentes com patologias muito heterogêneas ou mal definidas (n=19, n=24 e n=8, respetivamente, no caso dos estudos de Cornand (1982), Cordella (1982) e Perdriel (1988)). Além disso, estes estudos apresentam outras debilidades específicas: o estudo Cordella (*versus* cinarizina) não incluiu uma comparação entre grupos. Além disso, a multiplicidade das comparações não foi tida em conta nas análises estatísticas e os critérios não foram apresentados de forma hierárquica. Assim, esta comparação não pode ter qualquer valor demonstrativo. E, por último, o estudo eletroretinográfico de dose única de Perdriel (*versus* piridoxilato) utilizou uma forma intravenosa injetável de trimetazidina 20 mg que não foi autorizada.

O estudo mais recente realizado com trimetazidina 35 mg de 1999 (França, ARMD 2) abrangeu um número mais elevado de doentes monitorizados durante 3 a 5 anos. Os resultados deste estudo não evidenciam qualquer benefício clínico da trimetazidina em comparação com o placebo para prevenir a bilateralização da neovascularização da coroide em doentes com degeneração macular relacionada com a idade, principal critério de avaliação escolhido para demonstrar o benefício clínico da trimetazidina 35 mg no abrandamento da progressão da degeneração macular relacionada com a idade (DMI).

Com base nos dados apresentados para as indicações oftalmológicas, o CHMP considerou que as evidências não cumprem quer os requisitos, quer os critérios para a avaliação da eficácia atualmente exigidos para estas patologias. Os dados apresentados que comparam a TMZ com placebo ou com os outros medicamentos de referência ou que são baseados em coortes sem medicamento comparador fornecem provas insuficientes de um benefício clínico relevante da trimetazidina no tratamento auxiliar de diminuição da acuidade visual e perturbações do campo visual por motivos vasculares. O CHMP concluiu que, após a avaliação de todos estes estudos, a eficácia da trimetazidina não foi comprovada na indicação oftalmológica.

SEGURANÇA

Um estudo de prescrição em França demonstrou que a trimetazidina foi prescrita a doentes nas indicações cardiovasculares em 45,3 % dos casos, nas indicações ORL em 30 % dos casos e nas indicações oftalmológicas em 0,4 % dos casos. Em 24,3 % dos casos, a indicação era desconhecida. Os doentes com um perfil cardiovascular eram significativamente mais velhos (média de idades: 74,8 anos) do que os doentes com um perfil oftalmológico e ORL (70,3 anos e 63,5 anos, respetivamente).

A principal reação adversa medicamentosa (RAM) grave identificada está relacionada com a síndrome de Parkinson e sintomas relacionados. Este risco foi identificado no enquadramento pós-comercialização no mercado e na literatura com base no seguinte: interrupção positiva dos sintomas de Parkinson após a única interrupção da TMZ, retoma positiva, prescrição concomitante significativamente mais elevada de medicamentos antiparkinsonianos no grupo TMZ em comparação com o grupo de controlo (estudo IMS) e um número significativamente mais elevado de doentes que iniciam a toma de medicamentos antiparkinsonianos após a introdução da TMZ em comparação com o grupo de controlo (estudo IMS).

A população mais exposta com base nos dados de vendas é composta por doentes com idade superior a 75 anos, os quais receberam o tratamento por períodos muito longos, principalmente nas indicações cardiológicas.

A taxa de notificação da síndrome de Parkinson plausivelmente relacionada com a trimetazidina tem-se mantido estável ao longo dos últimos 8 anos, apesar do aumento, desde 2007, do número de notificações espontâneas de síndrome de Parkinson e sintomas relacionados.

Sabe-se que os sintomas extrapiramidais notificados em doentes a receberem TMZ têm uma prevalência baixa (incidência de 0,36/100 000 doentes-anos), sendo, de um modo geral, reversíveis após a interrupção da TMZ. Contudo, alguns doentes apresentaram sintomas apenas parcialmente reversíveis após a interrupção da TMZ, não sendo possível excluir a ligação à TMZ em alguns casos de sintomas não reversíveis.

Tendo em conta todos os dados atualmente disponíveis, o CHMP concluiu que os medicamentos contendo trimetazidina devem ser contraindicados nos doentes com doença de Parkinson, sintomas de parkinsonismo, tremores, síndrome das pernas inquietas e outras perturbações da locomoção relacionadas. Além disso, o RCM deve ser alterado de modo a incluir uma advertência relacionada com o parkinsonismo induzido pela trimetazidina, o seu diagnóstico e controlo. Estas alterações são consideradas adequadas para o controlo do risco de sintomas de parkinsonismo e tremores.

Os doentes idosos podem sofrer uma exposição maior à trimetazidina devido à diminuição da função renal relacionada com a idade. Os dados farmacocinéticos da população indicam que os acontecimentos adversos graves foram mais frequentes nos doentes idosos tratados com concentrações plasmáticas de trimetazidina altas. O estudo farmacocinético Emeriau revelou concentrações plasmáticas de trimetazidina altas em doentes idosos a receber a dose habitual de 35 mg duas vezes por dia. Deste modo, o RCM foi alterado para passar a incluir informações sobre a dose nos idosos e nos doentes com insuficiência renal moderada (depuração da creatinina de [30-60] ml/min). Além disso, foi acordado com o titular da AIM a realização de um estudo farmacocinético destinado a estudar os efeitos da insuficiência renal e da idade no perfil de segurança da trimetazidina.

Tendo em conta todos os dados atualmente disponíveis, o CHMP concluiu que os medicamentos contendo trimetazidina devem ser contraindicados nos doentes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min).

Durante o procedimento de consulta, foram evidenciados alguns novos efeitos adversos potenciais, muito raros e reversíveis, incluindo trombocitopenia, agranulocitose e disfunção hepática, os quais foram incluídos no plano de gestão dos riscos (PGR) e se refletiram nas secções correspondentes do RCM.

O estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo e a longo prazo, proposto para avaliação nos doentes pós angioplastia coronária (PCI) e o estudo de coortes prospetivo e comparativo destinado a avaliar a prevalência dos SEP nos doentes a receber a trimetazidina podem ser adequados para dissipar as preocupações com a eficácia e a segurança a longo prazo da trimetazidina.

O CHMP solicitou a realização de um estudo PASS que abordasse todos os riscos importantes, potenciais e identificados, sobretudo o parkinsonismo, e de um estudo de utilização do fármaco para monitorizar se as medidas de minimização dos riscos implementadas em resultado do procedimento de consulta são eficazes.

Conclusão geral

Globalmente, o CHMP concluiu que, após a avaliação dos dados recentemente disponíveis, os benefícios continuam a ser superiores aos riscos nos doentes com angina de peito, mas que o tratamento deve ser restringido a uma terapêutica adjuvante dos tratamentos existentes em doentes não controlados adequadamente com outros medicamentos para a angina de peito ou que são intolerantes a esses medicamentos. A nova redação proposta na indicação da angina de peito está em conformidade com os dados de eficácia e segurança disponíveis avaliados. No caso das duas indicações restantes de tratamento sintomático de acufenos, vertigens e perturbações do campo visual, o CHMP concluiu que, tendo em conta os dados de segurança recentemente disponíveis e a eficácia muito limitada, os benefícios deixaram de ser superiores aos riscos nas condições normais de utilização e, por conseguinte, estas indicações terapêuticas devem ser eliminadas.

Nos doentes com insuficiência renal moderada (depuração da creatinina [30-60] ml/min), a dose recomendada foi adicionada ao RCM. Os doentes idosos podem sofrer uma exposição maior à trimetazidina devido à diminuição da função renal relacionada com a idade. A titulação da dose nos doentes idosos deve ser levada a cabo com precaução. Tendo em conta todos os dados atualmente disponíveis, o CHMP concluiu que a trimetazidina deve ser contraindicada nos doentes com doença de Parkinson, sintomas de parkinsonismo, tremores, síndrome das pernas inquietas e outras perturbações da locomoção relacionadas, bem como nos doentes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min).

O CHMP decidiu que a trimetazidina pode causar ou agravar os sintomas de parkinsonismo (tremores, aquinesia, hipertonia), os quais devem ser regularmente analisados, sobretudo no caso dos doentes idosos. Os casos que suscitem dúvidas devem ser encaminhados para um neurologista para a realização de exames complementares de diagnóstico adequados. A ocorrência de perturbações da locomoção, como sintomas de parkinsonismo, síndrome das pernas inquietas, tremores e instabilidade da marcha deve conduzir à interrupção definitiva da trimetazidina. Estes casos têm uma prevalência baixa e são habitualmente reversíveis após a descontinuação do tratamento. Na maioria dos doentes que recuperaram, constatou-se o desaparecimento dos sintomas no espaço de quatro meses após a interrupção da trimetazidina. Caso os sintomas de parkinsonismo persistam por mais de quatro meses após a descontinuação do fármaco, é necessário consultar um neurologista. A trimetazidina deve ser prescrita com especial cuidado a doentes nos quais se espera um aumento da exposição devido a insuficiência renal moderada e nos doentes idosos com idade superior a 75 anos.

O CHMP aprovou uma Comunicação Dirigida aos Profissionais de Saúde (DHPC) que comunicasse o resultado da presente revisão.

O CHMP decidiu também que é necessário elaborar o protocolo de um estudo destinado a avaliar o efeito da insuficiência renal e da idade na farmacocinética da trimetazidina. Foi ainda acordada a realização de um estudo de segurança pós-autorização (estudo PASS) para abordar todos os riscos importantes, potenciais e identificados, sobretudo o parkinsonismo, e de um estudo de utilização do fármaco para verificar a conformidade dos prescritores relativamente à indicação restrita após alterações dos termos da Autorização de Introdução no Mercado.

Relação risco-benefício

Por conseguinte, o Comitê concluiu que a relação risco-benefício dos medicamentos contendo trimetazidina, enquanto terapêutica adjuvante para o tratamento sintomático de doentes com angina de peito estável não controlados adequadamente com terapêuticas antianginosas de primeira linha ou intolerantes a essas terapêuticas, se mantém positiva nas condições normais de utilização, sujeita às restrições, advertências, alterações dos termos da Informação do Medicamento, atividades de farmacovigilância adicionais e medidas de minimização dos riscos acordadas. No caso das duas indicações restantes de tratamento sintomático de acufenos, vertigens e perturbações do campo visual, o CHMP concluiu que, considerando os dados de segurança recentemente disponíveis e a eficácia muito limitada, os benefícios deixaram de ser superiores aos riscos nas condições normais de utilização e, por conseguinte, estas indicações terapêuticas devem ser eliminadas.

Fundamentos para a alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado

Considerando que

- o Comitê teve em conta o procedimento de consulta realizado nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE;
- o Comitê reviu todos os dados disponíveis apresentados derivados dos estudos clínicos, literatura publicada e experiência pós-comercialização no mercado relacionados com a segurança dos medicamentos contendo trimetazidina, sobretudo no que se refere à síndrome de Parkinson e acontecimentos relacionados. O Comitê concluiu que a trimetazidina está associada à ocorrência da síndrome de Parkinson e sintomas relacionados;
- o Comitê teve também em conta os dados cumulativos de eficácia e segurança apresentados relativamente às indicações do tratamento profilático das crises de angina de peito, tratamento sintomático auxiliar de vertigens e acufenos e tratamento auxiliar de diminuição da acuidade visual e perturbações do campo visual por motivos vasculares;
- o Comitê considera que os benefícios continuam a ser superiores aos riscos nos doentes com angina de peito, mas que o tratamento deve ser restringido a uma terapêutica adjuvante dos tratamentos existentes em doentes não controlados adequadamente com outros medicamentos para a angina de peito ou que são intolerantes a esses medicamentos;
- no caso das indicações de tratamento sintomático de acufenos, vertigens e perturbações do campo visual, o CHMP concluiu que, considerando os dados de segurança recentemente disponíveis e a eficácia muito limitada, os benefícios deixaram de ser superiores aos riscos nas condições normais de utilização e, por conseguinte, estas indicações terapêuticas devem ser eliminadas;
- tendo em conta todos os dados de segurança atualmente disponíveis, o Comitê concluiu que a trimetazidina deve ser contraindicada nos doentes com doença de Parkinson, sintomas de parkinsonismo, tremores, síndrome das pernas inquietas e outras perturbações da locomoção relacionadas, bem como nos doentes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min);
- o Comitê recomendou também que a trimetazidina pode causar ou agravar os sintomas de parkinsonismo (tremores, aquinesia, hipertonia). A ocorrência de perturbações da locomoção, como sintomas de parkinsonismo, síndrome das pernas inquietas, tremores e instabilidade da marcha deve conduzir à descontinuação definitiva da trimetazidina. Estes casos têm uma prevalência baixa e são habitualmente reversíveis após a descontinuação do tratamento. A

trimetazidina deve ser prescrita com especial cuidado a doentes nos quais se espera um aumento da exposição, tal como sucede com a insuficiência renal moderada e nos doentes idosos com idade superior a 75 anos.

Por conseguinte, o Comité concluiu que a relação risco-benefício dos medicamentos contendo trimetazidina se mantém positiva nas condições normais de utilização, sujeita às restrições, advertências, alterações dos termos da Informação do Medicamento, atividades de farmacovigilância adicionais e medidas de minimização dos riscos acordadas, apenas como terapêutica adjuvante para o tratamento sintomático de doentes com angina de peito estável não controlados adequadamente com terapêuticas antianginosas de primeira linha ou intolerantes a essas terapêuticas.