

Anexa II

**Concluzii științifice și motive pentru modificarea termenilor autorizațiilor
de punere pe piață**

Concluzii științifice

Rezumat general al evaluării științifice a produselor medicamentoase care conțin trimetazidină

(vezi Anexa I)

Trimetazidina (TMZ) este un agent metabolic al cărui scop este să protejeze de ischemie prin creșterea metabolismului glucozei în raport cu cel al acizilor grași. Mecanismul de acțiune al trimetazidinei este determinat în parte de efectul său asupra metabolismului celular. Prin reducerea oxidării acizilor grași la nivelul 3-cetoacil coenzima A tiolazei, favorizează oxidarea glucozei, care îmbunătățește utilizarea rezervelor energetice ale celulelor în eventualitatea producerii ischemiei. Trimetazidina nu are niciun efect hemodinamic asupra presiunii sanguine sau a frecvenței cardiace.

Produsele medicamentoase care conțin trimetazidină sunt indicate în tratamentul profilactic al crizei de angină pectorală, în tratamentul auxiliar al simptomelor de vertij și tinnitus și în tratamentul scăderii acuității vizuale și al tulburărilor câmpului vizual datorate afectării vasculare.

Produsele medicamentoase care conțin trimetazidină au fost autorizate în 21 de state membre ale Uniunii Europene. Au fost autorizate întâi în Franța, în anul 1978, pe teritoriul UE fiind disponibile sub trei forme farmaceutice diferite: comprimate de 20 mg, soluție orală de 20 mg/ml și comprimate de 35 mg cu eliberare modificată.

La 22 aprilie 2011, Franța a înaintat o sesizare în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE, solicitând avizul Comitetului pentru produse medicamentoase de uz uman (CHMP) cu privire la păstrarea, modificarea, suspendarea sau retragerea de pe piață a autorizațiilor de punere pe piață pentru produsele medicamentoase care conțin trimetazidină, pe baza numărului mare de raportări privind reacțiile adverse de tip Parkinson.

Important este faptul că toate datele prezentate și evaluate pentru această sesizare sunt date puse la dispoziție recent, obținute din momentul primei autorizări a trimetazidinei.

EFICACITATE

Angina pectorală

Experiența clinică privind trimetazidina datează de la începutul anilor 1970.

CHMP a analizat toate studiile prezentate referitoare la această indicație. Cu toate acestea, studiul TRIMPOL-II (2001), studiul efectuat de Sellier (2003) și datele revizuite ale studiului VASCO (2011) au fost studiile care au oferit dovezi generate în sprijinul adăugării indicației de administrare a trimetazidinei la pacienții cu simptome de angină pectorală. Aceste date susțin eficacitatea trimetazidinei în condițiile în care aceasta este adăugată la betablocante. În plus, se consideră că cele două studii efectuate de Manchanda (în 1997 și 2003) și alte patru studii cu importanță mai redusă susțin eficacitatea trimetazidinei la adăugarea acesteia la blocantele canalelor de calciu.

În cadrul unui studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo (TRIMPOL-II), efectuat pe un număr de 462 pacienți, trimetazidina (60 mg/zi) adăugată zilnic la 100 mg de metoprolol [50 mg, de două ori pe zi (b.i.d.)], pe o perioadă de 12 săptămâni, a îmbunătățit semnificativ din punct de vedere statistic rezultatele parametrilor testelor de efort și simptomele clinice, față de placebo: durată totală a exercițiilor fizice +20,1 secunde, $p=0,023$, încărcătura totală de efort +0,54 MET, $p=0,001$, timpul scurs până la subdenivelarea segmentului ST cu 1 mm +33,4s, $p=0,003$, momentul de debut al anginei +33,9s, $p<0,001$, atacurile de angină/săptămână -0,73, $p=0,014$ și consumul de nitrați cu acțiune scurtă/săptămână -0,63, $p=0,032$, fără modificări hemodinamice.

Studiul TRIMPOL-II a demonstrat că trimetazidina adăugată la metoprolol îmbunătățește semnificativ capacitatea de efort și ameliorează ischemia miocardică indusă de efort. Trebuie avut în vedere că studiul a fost efectuat prin utilizarea protocolului Bruce, despre care se știe că subestimează efectele medicamentelor folosite în tratament, comparativ cu protocolul Bruce modificat. Astfel, rezultatele studiului pot fi considerate conservatoare în ce privește magnitudinea efectului trimetazidinei. Deși se poate considera că metodologia urmărită de deținătorul autorizației de punere pe piață nu respectă în totalitate standardele aprobate actuale, nu pare să se evidențieze nicio eroare majoră care să modifice modul de interpretare a rezultatelor studiului, iar toate analizele indică un efect benefic al trimetazidinei în asociere cu metoprolol asupra toleranței la efort, a ischemiei miocardice și a simptomelor clinice. Analiza post-hoc a studiului efectuat pe un număr de 298 de pacienți, care primesc trimetazidină în asociere în principal cu metoprolol, este corespunzătoare și este considerată utilă pentru o evaluare mai bună a efectului trimetazidinei asupra unei populații de pacienți care se tratează deseori cu dificultate prin utilizarea de agenți hemodinamici. Important este faptul că eficacitatea a fost confirmată la pacienți tratați cu doza maximă de metoprolol, precum și la pacienți cu angină recurentă.

Obiectivul studiului Sellier (2003) a fost evaluarea eficacității asocierii trimetazidinei cu eliberare modificată, de 70 mg/zi, la pacienți bolnavi de angină pectorală, care erau tratați insuficient cu 50 mg/zi de atenolol, după o perioadă de două luni de tratament. 233 de pacienți au fost randomizați pentru acest studiu dublu-orb, controlat cu placebo, prin care un comprimat cu eliberare modificată de trimetazidină 35 mg, administrat de două ori pe zi (b.i.d) a fost adăugat la atenolol 50 mg, o dată pe zi (o.d.), timp de 8 săptămâni, ceea ce a condus la o creștere semnificativă (+34,4s, p=0,03) a timpului scurs până la subdenivelarea segmentului ST cu 1 mm din testele de efort, la un subgrup de pacienți (n=173), comparativ cu administrarea de placebo, la 12 ore după utilizarea medicamentului. De asemenea, s-a evidențiat o diferență semnificativă privind momentul de debut al anginei pectorale (p=0,049). Nu s-a observat nicio diferență semnificativă între grupuri în ceea ce privește celelalte endpoint-uri secundare (durata totală a exercițiilor fizice, încărcătura totală de efort și endpoint-urile clinice).

Pentru a indica un beneficiu asupra episoadelor zilnice de angină, este important să se evalueze adecvat incidența inițială a anginei și utilizarea nitratului cu administrare sublinguală și să se calculeze mărimea probei pe baza efectului scontat al tratamentului. Studiul Sellier a fost un studiu prin analiza exercițiului fizic, al cărui scop principal nu a fost să evalueze parametrii clinici. Se consideră că studiul este adecvat numai pentru a demonstra eficacitatea trimetazidinei în relație cu endpoint-ul primar, momentul de debut al anginei pectorale, pentru că nu a fost determinată nicio diferență semnificativă între grupuri pentru celelalte endpoint-uri secundare (durata totală a exercițiilor fizice, încărcătura totală de efort și endpoint-urile clinice).

Într-un studiu randomizat, dublu-orb, efectuat pe o perioadă de trei luni pe 1962 de pacienți (studiul VASCO, 2011), două doze de trimetazidină (70 mg/zi și 140 mg/zi) adăugate dozei de atenolol 50 mg/zi au fost testate în comparație cu placebo. La întreaga populație, care a inclus pacienți simptomatici și asimptomatici, trimetazidina nu a reușit să demonstreze vreun beneficiu nici la endpoint-ul ergometric (durata totală a exercițiilor fizice, momentul de debut al segmentului ST cu 1 mm și momentul de debut al anginei), nici la endpoint-ul clinic. Totuși, în grupul de pacienți simptomatici (n=1574), trimetazidina (140 mg) a îmbunătățit semnificativ durata totală de exercițiu fizic (+23,8 s versus +13,1 s placebo; p=0,001) și momentul de debut al anginei (+46,3 s versus +32,5 s placebo; p=0,005).

Studiul VASCO a fost efectuat la pacienți simptomatici și asimptomatici cu cardiopatie ischemică cronică. Mai puțin de 50% dintre pacienții incluși în studiul VASCO prezentau angină cronică stabilă, în ciuda unei probabile boli coronariene. Prezența anginei pectorale stabile este un criteriu de includere în studiul pivotal, pentru că identifică populația țintă pentru utilizarea medicamentelor antianginoase. Într-adevăr, este bine cunoscut faptul că pacienții cu boală coronariană dovedită și

care sunt asimptomatici nu pot avea ischemie inductibilă și că tratamentele antianginoase la acești pacienți sunt ineficiente în îmbunătățirea capacității de exercițiu fizic.

Studiul VASCO a indicat o diferență semnificativă a efectului asupra parametrilor ergometrici dintre trimetazidina administrată la doza maximă (140 mg) și placebo din grupul de pacienți simptomatici. Analiza efectuată de deținătorul autorizației de punere pe piață a fost repetată într-un centru independent de către Institutul italian de sănătate (ISS). Această analiză a arătat că, la pacienții cu angină cronică stabilă, trimetazidina administrată ca adaos la atenolol a îmbunătățit semnificativ toleranța la efort ($p < 0,01$), timpul scurs până la subdenivelarea segmentului ST cu 1 mm și momentul de debut al anginei. Îmbunătățirea endpoint-ului primar prin administrarea trimetazidinei a fost observată la analiza cumulativă a tuturor pacienților care au primit 35 și 70 mg de două ori pe zi și la analiza pacienților care au primit fie o doză zilnică de 35 mg de două ori pe zi, fie 70 mg de două ori pe zi.

De asemenea, eficacitatea trimetazidinei a fost prezentată sintetic într-o meta-analiză recentă efectuată în rețea, care a inclus 358 de studii clinice și 27058 pacienți. Trimetazidina a demonstrat un efect foarte asemănător cu cel al agenților antianginoși fără reducerea frecvenței cardiace: nicorandil, ranolazină, nitrați cu acțiune prelungită și dihidropiridine, cu diferențe ale parametrilor ergometrici EET (test de toleranță la exercițiu) mai mici de câteva secunde. Eficacitatea trimetazidinei este demonstrată suficient ca terapie adjuvantă în tratamentul pe termen scurt și mediu (săptămâni/luni) al pacienților simptomatici cu angină, tratați prin terapii antianginoase de primă linie necorespunzătoare sau care au prezentat intoleranță la aceste terapii.

CHMP consideră că indicația revizuită corespunde datelor științifice disponibile în prezent pentru trimetazidină ca terapie adjuvantă și este susținută prin studii ale căror rezultate au fost puse la dispoziție după autorizarea inițială și care au fost considerate de calitate metodologică suficientă, și prin meta-analize care au ajuns la concluzii similare. Investigațiile recente ale pacienților cu boli coronariene au indicat că majoritatea pacienților cu angină nu primesc terapie antianginoasă adecvată din cauza intoleranței hemodinamice sau a incompetenței cronotrope. Prin urmare, trimetazidina utilizată în terapia adjuvantă poate reprezenta un medicament opțional în cadrul tratamentului, destinat utilizării în asociere cu medicamentele antianginoase de primă linie, în special la pacienții la care nu se poate realiza un control optim al simptomelor prin utilizarea în monoterapie a altor medicamente antianginoase, din cauza intoleranței hemodinamice sau a incompetenței cronotrope.

Otologie – Otorinolaringologie (ORL)

Pentru a răspunde solicitării CHMP privind reevaluarea raportului beneficiu-risc al trimetazidinei (sub toate formele și la toate dozele) din indicațiile ORL, au fost transmise sau prezentate 9 studii clinice ca referințe din literatura de specialitate (Wayoff, 1984; Sterkers, 2001; Vitte, 2002; Haguenaer, 1980; Kluyskens, 1990; Martini, 1990; Morgon 1990; Coyas 1990 și studiul France cochlea, 2009, prezentate în susținerea siguranței, întrucât obiectivul de eficacitate nu a fost atins). Majoritatea acestor studii au inclus pacienți care prezentau patologii eterogene având diverse grade de severitate, fără o stratificare prealabilă a acestor patologii și cu o durată foarte limitată a tratamentului (între 2 și 3 luni), nefiind corespunzătoare cu cerințele acestor patologii ce necesită tratamente pe termen lung.

Cinci din aceste studii au fost efectuate prin compararea cu placebo, inclusiv un studiu suplimentar publicat în 1990 de Coyas. În general, fiecare studiu a urmărit mai multe obiective (evaluări farmacodinamice sau clinice). De asemenea, acestea au analizat patologii ORL de mai multe tipuri și simptomatologii de etiologie diferită, precum tinnitus, diferite tipuri de vertij sau de hipoacuzie. Principalele studii efectuate prin compararea cu placebo au fost studiul Wayoff (tinnitus, confuzie, pierderea auzului) și studiul Morgon (tinnitus). Sunt studii ale căror rezultate, prezentate deseori în

favoarea utilizării trimetazidinei din punct de vedere statistic, sunt disputabile în special din motive metodologice. Două studii suplimentare mai recente s-au axat pe analiza simptomului de confuzie, dar natura exploratorie a studiului Sterkers (2001) și populația extrem de redusă inclusă în studiu (28 de pacienți), nu permit ca rezultatele raportate să aibă relevanță demonstrativă. În plus, studiul Vitte (2002) a prezentat aceleași insuficiențe metodologice ca și studiile Wayoff și Morgon. O serie de rezultate favorabile obținute din „Chestionarul pentru inventarul handicapului confuziei” au fost propuse prin studiile de mică amploare Sterckers și Vitte. Aceste rezultate au fost cumulate fără a confirma efectul benefic. Au fost efectuate trei studii de comparare cu betahistina (Haguenauer, 1980; Kluyskens, 1990; Martini, 1990) pentru a demonstra beneficiul clinic al trimetazidinei în tratarea confuziei. Nici unul din aceste trei studii nu a fost predefinit ca fiind un studiu de non-inferioritate. Prin urmare, rezultatele prezentate pentru a susține ideea de eficacitate similară cu cea a trimetazidinei nu prezintă siguranță. Astfel, toate aceste elemente care provin din date obținute postautorizare nu demonstrează niciun beneficiu clinic relevant al trimetazidinei pentru pacienții cu tinnitus, confuzie sau pierderea auzului.

În concluzie, datele prezentate pentru trimetazidină referitoare la indicațiile ORL nu susțin argumente suficiente care să demonstreze un beneficiu clinic relevant la acești pacienți cu simptome de tinnitus, vertij sau pierderea auzului, spre care sunt direcționate indicațiile terapeutice ORL, după cum se menționează în prezent în autorizațiile de introducere pe piața europeană. Studiile au sugerat că utilizarea unei metodologii limitate în domeniul ORL și nu confirmă metodologia actuală de investigare prin aplicarea principiilor statistice de bază ale metodologiei studiilor clinice. Nouă din cele zece studii prezentate nu pun în aplicare principiile metodologice relevante cerute în prezent pentru demonstrarea eficacității. Prin urmare, având în vedere aceste insuficiențe metodologice, dosarul nu conține suficiente date pentru a putea concluziona că trimetazidina a demonstrat în mod satisfăcător vreun beneficiu clinic în tratamentul adjuvant al simptomelor de confuzie, tinnitus sau pierderea auzului.

CHMP a concluzionat că datele limitate generate de studiile clinice, prezentate pentru indicația ORL, susțin insuficiente argumente care să demonstreze un beneficiu clinic relevant al trimetazidinei pentru pacienții cu simptome de tinnitus, vertij sau pierderea auzului și că nici indicația ORL înregistrată în prezent, nici indicațiile declarate recent nu pot fi susținute.

Oftalmologie

Pentru a răspunde solicitării CHMP privind reevaluarea raportului beneficiu-risc al trimetazidinei (sub toate formele și la toate dozele) din indicațiile oftalmologice, dosarul clinic prezentat cuprinde nouă studii. Opt din acestea prezintă includerea pacienților cu patologii foarte eterogene, cu diverse grade de severitate, fără o stratificare prealabilă a acestor patologii și cu perioade limitate de tratament (între 2 și 6 luni), deși este cunoscut faptul că aceste patologii au o progresie lentă și necesită tratamente de lungă durată. Aceste patologii conduc în cele din urmă la orbire. Majoritatea studiilor clinice de determinare a efectelor oftalmologice ale trimetazidinei au fost efectuate prin folosirea de doze zilnice la concentrația de 20 mg, dar, în unele studii, dozele zilnice utilizate (20 mg și 40 mg/zi) au fost inferioare celor recomandate în autorizația actuală de punere pe piață (60 mg sau 70 mg), care reprezintă, de asemenea, o limită a acestor studii, în special în ce privește documentarea siguranței de utilizare la doza înregistrată).

Trei din aceste nouă studii au fost studii non-comparative (Guillaumat, 1982; Millara, 1988; Nowak, 2007); trei studii au fost comparative, de scurtă durată (de până la 3 luni), efectuate prin compararea cu produsele utilizate în momentul realizării acelor studii, de exemplu cinarizină, piridoxilat, pe care oftalmologii nu le mai consideră terapii preferate pentru tratarea sau prevenirea afecțiunilor retinei sau a glaucomului; două studii au fost efectuate prin comparare cu placebo (Couderc, 1984 și Aron-Rosa, 1988). În sfârșit, studiul cel mai recent și care utilizează o

metodologie corespunzătoare a fost prezentat numai în scopul de a demonstra siguranța, întrucât obiectivul de determinare a eficacității nu a fost atins (Franța, ARMD 2, 2008).

Studiile clinice care susțin domeniul oftalmologic suferă de insuficiențe metodologice majore.

Natura noncomparativă a trei studii efectuate pe pacienți cu afecțiuni oculare eterogene nu a permis tragerea unor concluzii cu privire la existența unui beneficiu clinic.

Cele trei studii de scurtă durată (de până la 3 luni) efectuate prin comparare cu produsele de referință utilizate la acel moment (de exemplu, cinarizină, piridoxilat) au inclus un număr redus de pacienți care au prezentat patologii foarte eterogene sau slab definite [n=19, n=24 și, respectiv, n=8 pentru studiile Cornand (1982), Cordella (1982) și Perdriel (1988)]. Mai mult, aceste studii prezintă alte neajunsuri specifice: studiul Cordella (versus cinarizină) nu a inclus nicio comparație între grupuri. În plus, multiplicitatea comparațiilor nu a fost luată în calcul în analizele statistice și criteriile nu au fost prezentate ierarhic, astfel că această comparație nu poate avea o valoare demonstrativă; și, în sfârșit, studiul Perdriel electroretinografic cu o singură doză (versus piridoxilat) a utilizat o formă injectabilă intravenoasă de trimetazidină, de 20 mg, care nu a fost autorizată.

Studiul cel mai recent efectuat cu trimetazidina de 35 mg, în 1999, (Franța, ARMD 2) a implicat un număr mai mare de pacienți care au fost supravegheați timp de 3 până la 5 ani. Rezultatele din acest studiu nu au evidențiat niciun beneficiu clinic al trimetazidinei, comparativ cu placebo, în prevenirea bilateralizării neovascularizației coroidale la pacienții cu degenerescență maculară indusă de vârstă, criteriu principal al evaluării selectat pentru a demonstra beneficiul clinic al trimetazidinei de 35 mg pentru încetinirea progresiei degenerescenței maculare induse de vârstă (DMV).

Pe baza datelor prezentate pentru indicațiile oftalmologice, CPH consideră că dovezile aduse nu îndeplinesc cerințele și criteriile de evaluare a eficacității impuse pentru aceste patologii în prezent. Datele prezentate care compară TMZ fie cu placebo, fie cu celelalte produse de referință sau datele din studiile de tip cohortă fără utilizarea unui comparator oferă dovezi insuficiente ale unui beneficiu clinic relevant al trimetazidinei în tratamentul auxiliar al scăderii acuității vizuale și modificări ale câmpului vizual datorate unor cauze vasculare. CHMP a concluzionat că, în urma evaluării tuturor acestor studii, eficacitatea trimetazidinei nu este dovedită pentru indicația oftalmologică.

SIGURANȚĂ

Un studiu al prescrierii medicale realizat în Franța a indicat că trimetazidina a fost prescrisă pacienților în indicații cardiovasculare la 45,3% dintre cazuri, în indicații ORL la 30% dintre cazuri și în indicații oftalmologice la 0,4% dintre cazuri. În 24,3% dintre cazuri, indicația nu a fost cunoscută. Pacienții cu profil cardiovascular au fost semnificativ mai în vârstă (vârsta medie: 74,8 ani) față de cei cu profil oftalmologic și ORL (70,3 ani și, respectiv, 63,5 ani).

Principala reacție adversă gravă la medicament care a fost identificată este legată de sindromul Parkinson și simptome asociate acestei boli. Acest risc a fost identificat în contextul perioadei de postautorizare și în literatura de specialitate pe baza: dispariției simptomelor Parkinson după retragerea numai a TMZ, recurenței simptomelor la reintroducerea produsului, prescrierii concomitente de medicamente antiparkinsoniene semnificativ mai mare la grupul care a utilizat TMZ în comparație cu grupul de control (studiu IMS) și unui număr semnificativ mai mare de pacienți la care se începe administrarea de medicamente antiparkinsoniene după introducerea TMZ, comparativ cu grupul de control (studiu IMS).

Pe baza datelor de comercializare, populația cea mai expusă este reprezentată de pacienții cu vârsta de peste 75 de ani, aceștia primind tratamentul pe perioade foarte îndelungate, în special în indicații cardiologice.

În ultimii 8 ani, rata de raportare a sindromului Parkinson asociat probabil cu administrarea trimetazidinei a fost stabilă în timp, în ciuda creșterii numărului de rapoartări spontane ale sindromului Parkinson și a simptomelor asociate acestuia, începând din 2007.

Este recunoscut faptul că simptomele extrapiramidale raportate la pacienții care primesc TMZ apar cu o frecvență redusă (incidență de 0,36/100.000 pe an) și, în general, sunt reversibile după întreruperea tratamentului cu TMZ. Totuși, unii pacienți au prezentat simptome doar parțial reversibile în urma întreruperii TMZ și legătura cu TMZ în unele cazuri de simptome ireversibile nu poate fi exclusă.

Având în vedere toate datele disponibile actuale, CHMP a concluzionat că medicamentele care conțin trimetazidină trebuie contraindicate la pacienții cu boala Parkinson, simptome parkinsoniene, tremur, sindromul picioarelor neliniștite și alte tulburări motorii asociate. În plus, RCP-ul trebuie modificat pentru a include o atenționare și informații legate de diagnostic și control cu privire la parkinsonismul indus de trimetazidină. Aceste modificări sunt considerate adecvate în controlul riscurilor de apariție a simptomelor parkinsoniene și a tremurului.

Pacienții mai vârstnici pot prezenta o expunere crescută la trimetazidină din cauza scăderii funcției renale odată cu vârsta. Datele farmacocinetice ale populației indică faptul că evenimentele adverse grave au fost mai frecvente la pacienții vârstnici tratați cu concentrații plasmatice de trimetazidină ridicate. Studiul profilului farmacocinetic Emeriau a determinat concentrații plasmatice de trimetazidină ridicate la pacienții vârstnici care primeau doza uzuală de 35 mg de două ori pe zi. În consecință, RCP-ul trebuie modificat pentru a include informații cu privire la dozele administrate la pacienții vârstnici și la cei cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei cuprins între 30-60 ml/min). În plus, a fost convenită împreună cu deținătorul autorizației de punere pe piață efectuarea unui studiu farmacocinetic pentru a investiga efectele insuficienței renale și ale vârstei asupra profilului de siguranță al trimetazidinei.

Având în vedere toate datele disponibile în prezent, CHMP a concluzionat că produsele medicamentoase care conțin trimetazidină trebuie contraindicate la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <30 ml/min).

În timpul procedurii de sesizare, au fost evidențiate câteva reacții adverse reversibile, inclusiv trombocitopenie, agranulocitoză și disfuncție hepatică și au fost incluse în planul de gestionare a riscurilor și reflectate în secțiunile corespunzătoare ale RCP.

Studiul randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, multicentric, pe termen lung, propus în cazul pacienților post-intervenție coronariană percutanată (ICP) și studiul de tip cohortă prospectiv și comparativ pentru evaluarea frecvenței de apariție a simptomelor extrapiramidale la pacienții care primesc trimetazidină pot fi adecvate în rezolvarea motivelor de îngrijorare legate de eficacitatea pe termen lung și de siguranța trimetazidinei.

CHMP a solicitat realizarea unui studiu de siguranță post-autorizare (PASS) pentru analizarea tuturor riscurilor importante, potențiale și identificate, în special parkinsonismul, și efectuarea unui studiu de utilizare a medicamentului pentru a urmări dacă măsurile de limitare a riscurilor aplicate conform procedurii de sesizare sunt eficiente.

Concluzie generală

În urma evaluării tuturor datelor disponibile recent, CHMP a concluzionat că beneficiile continuă să fie mai mari decât riscurile la pacienții cu angină pectorală, dar că tratamentul trebuie limitat la

adăugarea la tratamentele existente ale pacienților care nu sunt tratați adecvat cu alte medicamente sau care prezintă intoleranță la alte medicamente pentru angina pectorală. Formularea nou propusă pentru indicația de angină pectorală este în conformitate cu datele disponibile de eficacitate și siguranță. Pentru celelalte două indicații ale tratamentului simptomatic al tinnitului, vertijului și tulburărilor de câmp vizual, CHMP a concluzionat că, având în vedere datele de siguranță disponibile recent și eficacitatea foarte limitată, beneficiile nu mai depășesc riscurile în condițiile normale de utilizare și, prin urmare, aceste indicații terapeutice trebuie eliminate.

La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei cuprins între 30-60 ml/min), doza recomandată a fost adăugată în RCP. E posibil ca pacienții vârstnici să fie supuși expunerii ridicate la trimetazidină din cauza scăderii funcției renale odată cu vârsta. Având în vedere toate datele disponibile în prezent, CHMP a concluzionat că trimetazidina trebuie contraindicată la pacienții cu boala Parkinson, cu simptome parkinsoniene, tremur, sindromul picioarelor neliniștite și alte tulburări motorii asociate, precum și la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <30 ml/min).

CHMP a convenit că trimetazidina poate provoca sau agrava simptomele parkinsoniene (tremur, achinezie, hipertonie), care trebuie investigate cu regularitate, în special la pacienții vârstnici. În cazul în care există dubii, pacienții trebuie trimiși la neurolog pentru investigații adecvate. Apariția tulburărilor motorii, precum simptome parkinsoniene, sindromul picioarelor neliniștite, tremur, instabilitate la deplasare, trebuie să conducă la întreruperea definitivă a trimetazidinei. Aceste cazuri au o incidență redusă și, de obicei, sunt reversibile după întreruperea tratamentului. La majoritatea pacienților care s-au însănătoșit, simptomele au dispărut în patru luni de la oprirea tratamentului cu trimetazidină. Dacă simptomele parkinsoniene persistă mai mult de patru luni de la întreruperea administrării medicamentului, trebuie solicitată opinia unui neurolog. Trebuie luate măsuri de precauție când trimetazidina este prescrisă la pacienții la care se așteaptă o expunere crescută, datorată insuficienței renale moderate sau la pacienții vârstnici, de peste 75 de ani.

CHMP a aprobat o comunicare directă către profesioniștii din domeniul sănătății (DHPC), pentru a transmite rezultatul acestei analize.

De asemenea, CHMP a aprobat efectuarea unui protocol de studiu pentru evaluarea efectelor insuficienței renale și a vârstei asupra proprietăților farmacocinetice ale trimetazidinei pentru studiu. De asemenea, s-a aprobat un studiu de siguranță post-autorizare (studiu PASS) care să urmărească toate riscurile importante, potențiale și identificate, în special parkinsonismul, și un studiu de utilizare a medicamentului pentru a verifica conformitatea prescriptorilor cu privire la indicația restricționată în urma modificărilor autorizației de punere pe piață.

Raportul beneficiu-risc

Prin urmare, Comitetul a concluzionat că raportul beneficiu-risc al produselor medicamentoase care conțin trimetazidină în terapia adjuvantă pentru tratarea simptomatică a pacienților cu angină pectorală stabilă, care sunt tratați neadecvat prin terapii cu medicamente antianginoase de primă linie sau cu intoleranță la acestea, se menține pozitiv în condițiile normale de utilizare, cu aplicarea restricțiilor, atenționărilor, modificărilor informațiilor produsului, activităților suplimentare de farmacovigilență și a măsurilor de reducere la minimum a riscurilor. Referitor la celelalte două indicații ale tratamentului simptomatic pentru tinnitus, vertij și tulburări ale câmpului vizual, CHMP a concluzionat că, în lumina datelor de siguranță disponibile recent și a eficacității foarte limitate, beneficiile nu mai depășesc riscurile în condiții normale de utilizare și, prin urmare, aceste indicații terapeutice trebuie eliminate.

Motive pentru modificarea termenilor autorizației de punere pe piață

Întrucât

- Comitetul a analizat procedura de sesizare în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE;
- Comitetul a verificat toate datele disponibile prezentate din studiile clinice, din publicațiile din literatura de specialitate și experiența post-autorizare referitoare la siguranța produselor medicamentoase care conțin trimetazidină, în special cu privire la sindromul Parkinson și alte evenimente asociate. Comitetul a concluzionat că trimetazidina este asociată cu apariția sindromului Parkinson și a simptomelor asociate.
- De asemenea, Comitetul a avut în vedere datele cumulative de eficacitate și siguranță pentru indicațiile pentru tratamentul profilactic al crizelor de angină pectorală, pentru tratamentul simptomatic auxiliar al vertijului și tinnitusului și pentru tratamentul auxiliar al scăderii acuității vizuale și al tulburărilor câmpului vizual din motive vasculare.
- Comitetul este de părere că beneficiile continuă să fie mai mari decât riscurile la pacienții cu angină pectorală, dar că tratamentul trebuie restricționat prin adăugarea acestui medicament la tratamentele existente la pacienții netratați adecvat cu alte medicamente pentru angina pectorală sau care prezintă intoleranță la acestea.
- Pentru indicațiile tratamentului simptomatic al tinnitusului, vertijului și tulburărilor câmpului vizual, CHMP a concluzionat că, având în vedere datele de siguranță disponibile recent și eficacitatea foarte limitată, beneficiile nu mai depășesc riscurile în condițiile normale de utilizare și, prin urmare, aceste indicații terapeutice trebuie eliminate.
- Pe baza tuturor datelor de siguranță disponibile în prezent, Comitetul a concluzionat că trimetazidina trebuie contraindicată la pacienții cu boala Parkinson, cu simptome parkinsoniene, tremur, sindromul picioarelor neliniștite și alte tulburări motorii asociate, precum și la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <30 ml/min).
- De asemenea, Comitetul a conchis că trimetazidina poate provoca sau agrava simptomele parkinsoniene (tremur, achinezie, hipertonie). Apariția tulburărilor motorii, precum simptomele parkinsoniene, sindromul picioarelor neliniștite, tremur, instabilitate în deplasare, trebuie să conducă la întreruperea definitivă a trimetazidinei. Aceste cazuri au o frecvență redusă și, de obicei, sunt reversibile după întreruperea tratamentului. Trebuie luate măsuri de precauție când trimetazidina este prescrisă la pacienții la care se așteaptă o expunere crescută, cum ar fi la pacienții cu insuficiență renală moderată și la pacienții vârstnici, de peste 75 de ani.

Prin urmare, Comitetul a concluzionat că raportul beneficiu-risc al produselor medicamentoase care conțin trimetazidină se menține pozitiv în condițiile normale de utilizare, sub rezerva restricțiilor, atenționărilor, modificărilor informațiilor produsului, a activităților suplimentare de farmacovigilență și a măsurilor aprobate de reducere la minimum a riscurilor, numai în terapia adjuvantă pentru tratamentul simptomatic al pacienților cu angină pectorală stabilă, care sunt tratați insuficient prin terapii cu medicamente antianginoase de primă line sau care prezintă intoleranță la acestea.