

Priloga II

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom

Znanstveni zaključki

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravil, ki vsebujejo trimetazidin (glejte Prilogo I)

Trimetazidin (TMZ) je presnovno zdravilo z nalogo zaščititi pred ishemijo s povečanjem presnove glukoze maščobnih kislin. Mehanizem delovanja je delno posledica učinka na celično presnovo. Z znižanjem oksidacije maščobnih kislin na ravni 3-ketoacil koencim A tiolaze pospeši oksidacijo glukoze, kar izboljša uporabo energetskih rezerv celice v primeru ishemije. Trimetazidin nima hemodinamskega učinka na krvni tlak ali srčni utrip.

Zdravila, ki vsebujejo trimetazidin, so indicirana za profilaktično zdravljenje krize zaradi angine pektoris, pomožno simptomatsko zdravljenje vrtoglavice in tinitusa ter pomožno zdravljenje zmanjšane ostrine vida in motenj vidnega polja zaradi ožilja.

Zdravila, ki vsebujejo trimetazidin, so odobrena v 21 državah članicah Evropske unije. Najprej so bila odobrena v Franciji leta 1978 in so v EU na voljo v treh različnih farmacevtskih oblikah: 20 mg tablete, 20 mg/ml peroralna raztopina in 35 mg tablete s prirejenim sproščanjem.

Dne 22. aprila 2011 je Francija CHMP zaprosila za mnenje v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES o tem, ali naj se dovoljenje za promet z zdravili, ki vsebujejo trimetazidin, ohrani, spremeni, začasno odvzame ali umakne zaradi vse več poročil o parkinsonovi bolezni.

Opozoriti je treba, da so vsi podatki, predloženi in ocenjeni v tej napotitvi, na novo razpoložljivi podatki od prve odobritve trimetazidina.

UČINKOVITOST

Angina pektoris

Klinične izkušnje s trimetazidinom segajo v zgodnja sedemdeseta leta.

CHMP je za to indikacijo upošteval vse predložene študije. Vendar pa so študija TRIMPOL-II (2001), študija, ki jo je opravil Sellier (2003), in revidirani podatki študije VASCO (2011) tiste študije, iz katerih so razvidni dokazi v podporo dodatni indikaciji trimetazidina pri simptomatskih bolnikih z angino pektoris. Ti podatki podpirajo učinkovitost trimetazidina kot dodatnega zdravila k zaviralcem receptorjev beta. Prav tako študiji avtorja Manchanda (1997 in 2003) in štiri druge manjše študije podpirajo učinkovitost trimetazidina kot dodatnega zdravila k zaviralcem kalcijevih kanalčkov.

V randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji s 426 bolniki (TRIMPOL-II) je trimetazidin (60 mg/dan), dodajan 100 miligramom metoprolola na dan (50 mg dvakrat na dan) za 12 tednov, v primerjavi s placebom značilno izboljšal statistične parametre testov vadbe in klinične simptome: skupno trajanje vadbe +20,1 s, $p = 0,023$, skupna obremenitev +0,54 METs; $p = 0,001$, čas do 1-mm znižanje spojnice ST +33,4 s; $p = 0,003$, čas do nastopa angine pektoris +33,9 s; $p < 0,001$, napadi angine pektoris/teden -0,73; $p = 0,014$ in poraba kratkodelujočih nitratov/teden -0,63; $p = 0,032$, brez hemodinamskih sprememb.

Študija TRIMPOL-II je pokazala, da trimetazidin značilno izboljša vadbeno zmogljivost in miokardno ishemijo zaradi vadbe, če se ga doda metoprololu. Opozoriti je treba, da je bila študija opravljena z Bruceovim protokolom, za katerega je znano, da podcenjuje učinke zdravljenja z zdravili v primerjavi s prilagojenim Bruceovim protokolom. Rezultati študije se lahko zato obravnavajo kot konservativni v smislu obsega učinka trimetazidina. Čeprav metodologija, ki jo je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom uporabil, ni povsem v skladu s trenutno sprejetimi standardi, ni videti večjih pristranskosti, ki bi vplivale na razlago rezultatov študije, vse analize pa kažejo na koristne učinke trimetazidina, kombiniranega z metoprololom, na prenašanje vadbe, miokardno ishemijo in klinične simptome. Post hoc analiza študije z 298 bolniki, ki so prejeli trimetazidin, v

glavnem v kombinaciji z metoprololom, je skladna in koristna za boljšo oceno učinka trimetazidina pri populaciji bolnikov, ki jih je pogosto težko zdraviti s hemodinamskimi zdravili. Pomembno je, da je bila učinkovitost potrjena tako pri bolnikih z največjim odmerkom metoprolola kot pri bolnikih s ponavljajočo se angino pektoris.

Cilj študije avtorja Sellier (2003) je bil oceniti učinkovitost kombinacije trimetazidina MR 70 mg/dan pri bolnikih z angino pektoris, pri katerih ni bil dosežen ustrezen nadzor z atenololom 50 mg/dan po dveh mesecih zdravljenja. 223 bolnikov je bilo randomiziranih v to dvojno slepo, s placebom kontrolirano študijo, v kateri so 50 mg atenolola (enkrat na dan) dodajali 35 mg trimetazidina v obliki tablet s prirejenim sproščanjem (dvakrat na dan) v obdobju 8 tednov. To je pri podskupini bolnikov (št. = 173) 12 ur po prejemu zdravila povzročilo znatno zvišanje (+34,4s; $p = 0,03$) časa do 1-mm znižanja spojnice ST v vadbenih testih v primerjavi s placebom. Pomembna razlika se je pokazala tudi v času do pojava angine pektoris ($p = 0,049$). Za druge sekundarne opazovane dogodke (skupno trajanje vadbe, skupna obremenitev in klinične opazovane dogodke) ni bilo mogoče opaziti pomembnih razlik med skupinama.

Za prikaz koristi pri dnevnih epizodah angine pektoris je pomembno ustrezno oceniti izhodiščni pojav angine pektoris in uporabo podjezičnega nitrata ter izračunati velikost vzorca na podlagi pričakovanega učinka zdravljenja. Študija avtorja Sellier je bila študija vadbe, ki v primarni zasnovi ni vsebovala ocene kliničnih parametrov. Študija se obravnava kot ustrezna le za prikaz učinkovitosti trimetazidina glede na primarni opazovani dogodek, čas do pojava angine pektoris, saj pomembnih razlik med skupinama za druge sekundarne opazovane dogodke ni bilo mogoče ugotoviti (skupno trajanje vadbe, skupna obremenitev in klinični opazovani dogodki).

Pri 1962 bolnikih so opravili trimesečno, randomizirano, dvojno slepo študijo (študija VASCO, 2011), v kateri so preskušali atenolol 50 mg/dan skupaj z dvema odmerkoma trimetazidina (70 mg/dan in 140 mg/dan) v primerjavi s placebom. V celotni populaciji, ki vključuje asimptomatske in simptomatske bolnike, trimetazidin ni pokazal koristi za ergometrične (skupno trajanje vadbe, čas do 1-mm znižanja spojnice ST in čas do nastopa angine pektoris) in klinične opazovane dogodke. Vendar pa je v podskupini simptomatskih bolnikov (št. = 1574) trimetazidin (140 mg) pomembno izboljšal skupno trajanje vadbe (+23,8 s v primerjavi s +13,1 s za placebo; $p = 0,001$) in čas do nastopa angine pektoris (+46,3 s v primerjavi s +32,5 s za placebo; $p = 0,005$).

Študijo VASCO so izvedli pri simptomatskih in asimptomatskih bolnikih s kronično ishemično boleznijo srca. Manj kot 50 % bolnikov, vključenih v študijo VASCO, je imelo kronično stabilno angino pektoris, kljub verjetni koronarni arterijski bolezni. Prisotnost stabilne angine pektoris je osrednji vključitveni kriterij, saj opredeljuje ciljno populacijo za uporabo zdravil proti angini pektoris. Znano je, da asimptomatski bolniki z dokazano koronarno arterijsko boleznijo morda nimajo inducibilne ishemije in da zdravljenje proti angini pektoris pri teh bolnikih nima učinka na izboljšanje vadbene zmogljivosti.

Študija VASCO je pokazala pomembno razliko v učinkih na ergometrične parametre med najvišjimi odmerki trimetazidina (140 mg) in placebom v skupini simptomatskih bolnikov. Analizo, ki jo je opravil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, je neodvisno ponovil Italijanski zdravstveni inštitut (ISS – Italian Institutes of Health). Slednja je pokazala, da je pri bolnikih s kronično stabilno angino pektoris, ki so trimetazidin prejemali kot dodatek k atenololu, pomembno izboljšal vadbeno toleranco ($p < 0,01$), čas do 1-mm znižanja spojnice ST in čas do pojava angine pektoris. Izboljšanje primarnega opazovanega dogodka s trimetazidinom so opazili v združeni analizi bolnikov, ki so prejemali 35 in 70 mg dvakrat na dan in v analizi bolnikov, ki so prejemali 35 mg dvakrat na dan ali 70 mg dvakrat na dan.

Učinkovitost trimetazidina je povzeta tudi v nedavni omrežni metaanalizi, v katero je bilo vključenih 358 kliničnih preskušanj in 27 058 bolnikov. Pokazalo se je, da je učinek trimetazidina zelo podoben zdravilom proti angini pektoris, ki ne znižujejo srčnega utripa: nikorandilu,

ranolazinu, dolgodelujočim nitratom in dihidropiridinom, z manj kot nekaj sekundami razlike v ergonomskih parametrih testov vadbene tolerance. Učinkovitost trimetazidina je zadostno dokazana kot dodatno zdravljenje h kratkotrajnemu ali srednje dolgemu (tedni/meseci) zdravljenju simptomatskih bolnikov z angino pectoris, pri katerih ni dosežen ustrezen nadzor ali ki ne prenašajo zdravil prve izbire proti angini pectoris.

CHMP meni, da je revidirana indikacija v skladu z znanstvenimi dokazi, ki so trenutno na voljo za trimetazidin kot dodatno zdravljenje. Podpirajo jo tudi preskušanja, ki so postala razpoložljiva po prvotni odobritvi, za katera se meni, da so ustrezne metodološke kakovosti, ter metaanalize, pri katerih so prišli do podobnih zaključkov. Nedavne raziskave pri bolnikih s koronarno arterijsko boleznijo so pokazale, da večina bolnikov z angino pectoris ne prejema ustreznega zdravljenja proti njej zaradi hemodinamskega neprenašanja ali kronotropne inkompetence. Zato lahko trimetazidin kot dodatno zdravljenje predstavlja možno zdravilo, ki se uporablja v povezavi z zdravili proti angini pectoris, ki so prva izbira zdravljenja, zlasti pri bolnikih, pri katerih ni mogoče doseči ustreznega nadzora simptomov z drugimi zdravili proti angini pectoris v monoterapiji zaradi hemodinamskega neprenašanja ali kronotropne inkompetence.

Otologija – ušesa, nos in grlo (ORL)

V odgovor na zahtevek CHMP v zvezi s ponovno ocenitvijo razmerja med tveganji in koristmi za trimetazidin (vse oblike in odmerki) za indikacije ORL je bilo predloženih ali predstavljenih kot reference v literaturi 9 kliničnih študij (Wayoff, 1984; Sterkers, 2001; Vitte, 2002; Haguenaer, 1980; Kluyskens, 1990; Martini, 1990; Morgon 1990; Coyas 1990 in študija kohlee v Franciji, 2009 v podporo varnosti, saj cilj učinkovitosti ni bil dosežen). Večina študij je vključevala bolnike, ki so imeli zelo raznolike patologije različnih stopenj resnosti z odsotnostjo predhodne stratifikacije teh patologij in z zelo omejenim trajanjem zdravljenja (med 2 in 3 meseci), kar ni bilo v skladu s tem, kar se za te patologije zahteva, saj je potrebno dolgotrajno zdravljenje.

Med temi študijami je bilo pet študij izvedenih s placebom, vključno z dodatno študijo, ki jo je leta 1990 objavil Coyas. Vsaka študija je na splošno zajemala več ciljev (farmakodinamičnih ali kliničnih ocenitev). Mešali so tudi patologije ORL in simptomatiko različnih etiologij, kot so tinitus, različne vrste vrtoglavice ali gluhoata. Glavne študije, opravljene s placebom, so bile študija Wayoff (tinitus, vrtoglavica, izguba sluha) in študija Morgon (tinitus). V tej študijah so rezultati pogosto predstavljeni tako, da so statistično v korist trimetazidina, vendar so sporni zaradi uporabljene metodologije. Dve dodatni, pred kratkim opravljeni študiji, sta se osredotočili na vrtoglavico, vendar raziskovalna narava študije Sterkers (2001) in izjemno majhna vključena populacija (28 bolnikov) poročanim rezultatom ne dajeta nobene dokazne teže. Tudi študija Vitte (2002) je vsebovala enake metodološke šibkosti kot študiji Wayoff in Morgon. Majhni študiji Sterckers in Vitte sta nakazovali ugodne rezultate iz „Vprašalnika o težavah zaradi vrtoglavice (Dizziness Handicap Inventory questionnaire)“. Ti rezultati so bili združeni brez potrditve ugodnih učinkov. V treh študijah so zdravilo primerjali z betahistinom (Haguenaer, 1980; Kluyskens, 1990; Martini, 1990), da bi dokazali klinične koristi trimetazidina pri zdravljenju vrtoglavice. Nobena od teh treh študij ni bila vnaprej označena kot študija enakovrednosti. Zato rezultati, predstavljeni v podporo podobni učinkovitosti, kot jo ima trimetazidin, niso zanesljivi. Zato vsi ti elementi, ki so bili izpeljani po datumu odobritve, ne kažejo ustreznih kliničnih koristi trimetazidina za bolnike s tinitusom, vrtoglavico ali izgubo sluha.

Podatki, predloženi za trimetazidin v zvezi z indikacijami ORL, torej ne zadoščajo za podporo dokazov o ustreznih kliničnih koristih za bolnike s, simptomatiko tinitusa, vrtoglavice ali izgube sluha, na katere ciljajo terapevtske indikacije ORL, ki jih trenutno vsebujejo dovoljenja za promet z zdravilom v Evropi. Študije kažejo na omejeno metodologijo na področju ORL in ne potrjujejo trenutne raziskovalne metodologije, ki uporablja osnovna statistična načela za metodologijo v

kliničnih preskušanjih. Od desetih predloženih študij jih devet ne uporablja ustreznih metodoloških načel, ki so potrebna za dokazovanje učinkovitosti. Zato predložena dokumentacija, ob upoštevanju teh metodoloških slabosti, ne zadošča za zaključek, da ima trimetazidin dokazane ustrezne klinične koristi kot dodatno simptomatsko zdravljenje za vrtoglavico, tinitus ali izgubo sluha.

CHMP je zaključil, da omejeni podatki iz kliničnih preskušanj, predloženi za indikacijo ORL, ne zadoščajo za podporo dokazov ustreznih kliničnih koristi trimetazidina za bolnike, ki imajo tinitus, vrtoglavico ali izgubo sluha, zato ni mogoče podpreti trenutno registrirane indikacije ORL ali na novo vloženi indikacij.

Oftalmologija

V odziv na zahtevek CHMP za ponovno ocenitev razmerja med tveganji in koristmi trimetazidina (vse oblike in odmerki) za oftalmološke indikacije je bil predložen paket devetih študij. Osem izmed njih vključuje bolnike z zelo heterogenimi patologijami različnih stopenj resnosti z odsotnostjo predhodne stratifikacije teh patologij in kratkim časom zdravljenja (med 2 in 6 meseci), vendar pa je znano, da te patologije napredujejo počasi in da jih je treba dolgo zdraviti. Te patologije na koncu privedejo do slepote. Večina oftalmoloških kliničnih preskušanj s trimetazidinom je bilo izvedenih z jakostjo 20 mg, vendar so bili v nekaterih študijah uporabljeni manjši dnevni odmerki (20 mg in 40 mg/dan) od priporočenih v trenutno odobrenem dovoljenju za promet z zdravilom (60 mg ali 70 mg), kar je tudi meja za te študije, zlasti pri dokumentiranju varnosti pri registriranem odmerku.

Med temi devetimi študijami so bile tri neprimerjalne (Guillaumat, 1982; Millara, 1988; Nowak, 2007); tri so bile primerjalne s kratkim trajanjem (do 3 mesece) in izvedene s primerjanjem z zdravili, ki so se takrat uporabljala, npr. cinarizin, piridoksilat, ki za oftalmologe niso več zdravila izbire za zdravljenje ali preprečevanje bolezni retine ali glavkoma; dve študiji sta bili izvedeni s primerjanjem s placebom (Couderc, 1984 in Aron-Rosa, 1988). Končno, najnovejša študija, v kateri so uporabljali ustrezno metodologijo, je bila predložena le za namene varnosti, saj cilj učinkovitosti ni bil dosežen (Francija ARMD 2, 2008).

Klinične študije, ki podpirajo področje oftalmologije, vsebujejo velike metodološke napake.

Neprimerjalna narava treh študij, opravljenih pri bolnikih s heterogenimi boleznimi oči, ni omogočala sklepanja na obstoj kliničnih koristi.

Tri kratkotrajne študije (do 3 mesece), v katerih so primerjali referenčno zdravilo, ki se je takrat uporabljalo (npr. cinarizin, piridoksilat), so vključevale majhno količino bolnikov z zelo heterogenimi ali slabo opisanimi patologijami (št. = 19 za študijo Cornand (1982), št. = 24 za študijo Cordella (1982) in št. = 8 za študijo Perdriel (1988)). V teh študijah so bile tudi druge specifične pomanjkljivosti: študija Cordella (v primerjavi s cinarizinom) ni vključevala primerjave med skupinami. Nadalje pri statističnih analizah številne primerjave niso bile upoštevane, kriteriji pa niso bili predstavljeni hierarhično, zato taka primerjava nima nobene prikazne vrednosti; in nazadnje, v elektroretinografski študiji avtorja Perdriel z enim odmerkom (v primerjavi s piridoksilatom) je bila uporabljena intravenska oblika trimetazidina 20 mg za injiciranje, ki ni odobrena.

Najnovejša študija, izvedena s trimetazidinom 35 mg iz leta 1999 (Francija, ARMD 2), zajema večje število bolnikov, ki so jih spremljali 3 do 5 let. Rezultati te študije niso izpostavili nobenih kliničnih koristi trimetazidina v primerjavi s placebom pri preprečevanju bilateralizacije horoidne neovaskularizacije pri bolnikih s starostno makularno degeneracijo, kar je bil načelni kriterij ovrednotenja, izbran za dokazovanje kliničnih koristi trimetazidina 35 mg pri upočasnitvi napredovanja starostne makularne degeneracije.

Na podlagi podatkov, predloženih za oftalmološke indikacije, je CHMP menil, da dokazi ne izpolnjujejo zahtev in kriterijev za ocenitev učinkovitosti, ki se trenutno zahtevajo za te patologije. Predloženi podatki, ki primerjajo trimetazidin s placebom ali drugim referenčnim zdravilom ali ki temeljijo na kohortah brez primerjalnega zdravila, ne zadoščajo za dokaz pomembnih kliničnih koristi trimetazidina pri dodatnem zdravljenju motenj ostrine vida in vidnega polja zaradi ožilja. CHMP je zaključil, da po oceni vseh teh študij učinkovitost trimetazidina za oftalmološko indikacijo ni dokazana.

VARNOST

Študija predpisovanja v Franciji je pokazala, da so trimetazidin predpisovali bolnikom za kardiovaskularne indikacije v 45,3 % primerov, za ORL indikacije v 30 % primerov in za oftalmološke indikacije v 0,4 % primerov. V 24,3 % primerov indikacija ni bila znana. Bolniki s kardiovaskularnim profilom so bili precej starejši (povprečna starost: 74,8 let) kot bolniki z oftalmološkim (70,3 leta) in ORL profilom (63,5 let).

Glavni opredeljeni resni neželeni učinek zdravila je povezan s parkinsonovim sindromom in povezanimi simptomi. To tveganje je bilo opredeljeno v obdobju trženja in v literaturi na podlagi pozitivnega okrevanja od simptomov parkinsonove bolezni po prenehanju uporabe trimetazidina, ponovitve simptomov pri ponovni uporabi, značilno višjega sočasnega predpisovanja zdravil proti parkinsonovi bolezni v skupini s trimetazidinom v primerjavi s kontrolno skupino (študija IMS) in značilno višjega števila bolnikov, ki začnejo po uvedbi trimetazidina uporabljati zdravila proti parkinsonovi bolezni v primerjavi s kontrolno skupino (študija IMS).

Na podlagi podatkov o prodaji je najbolj izpostavljena populacija bolnikov, starih več kot 75 let, ki so se zelo dolgo zdravili, pretežno za kardiološke indikacije.

Stopnja poročanja parkinsonovega sindroma, ki je najverjetneje povezana s trimetazidinom, je v zadnjih 8 letih stabilna, kljub povečanju števila spontanih poročil parkinsonovega sindroma in povezanih simptomov od leta 2007.

Potrjeno je, da je obolevnost za ekstrapiramidalnimi simptomi, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so prejeli trimetazidin, nizka (pojavnost 0,36/100.000 bolnikov/let) in da so ti na splošno po prenehanju uporabe trimetazidina reverzibilni. Vendar pa so imeli nekateri bolniki simptome, ki so bili po umiku trimetazidina le delno reverzibilni, povezave s trimetazidinom pa v nekaterih primerih nereverzibilnih sindromov ni mogoče izključiti.

Ob upoštevanju vseh trenutno razpoložljivih podatkov je CHMP sklenil, da morajo biti zdravila, ki vsebujejo trimetazidin, kontraindicirana pri bolnikih s parkinsonovo boleznijo, simptomi parkinsonove bolezni, tremorji, sindromom nemirnih nog in drugimi povezanimi motnjami gibanja. Poleg tega je treba povzetek glavnih značilnosti zdravila popraviti tako, da bo vsebovalo opozorilo o parkinsonizmu zaradi trimetazidina, njegovo diagnozo in zdravljenje. Te spremembe se smatrajo za zadostne za upravljanje s tveganjem simptomov parkinsonove bolezni in tremorjev.

Pri starejših bolnikih je izpostavljenost trimetazidinu lahko večja zaradi starostno pogojenega poslabšanja delovanja ledvic. Populacijski farmakokinetični podatki kažejo, da so resni neželeni učinki bolj pogosti pri starejših zdravljenih bolnikih z visokimi koncentracijami trimetazidina v plazmi. Farmakokinetična študija Emeriau je pokazala visoke koncentracije trimetazidina v plazmi pri starejših bolnikih, ki so prejeli običajni odmerek 35 mg dvakrat na dan. Povzetek glavnih značilnosti zdravila je bil ustrezno spremenjen in zdaj vključuje informacije o odmerjanju pri starejših bolnikih in bolnikih z zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina [30–60] ml/min). Poleg tega je bilo dogovorjeno, da imetnik dovoljenja za promet z zdravilom opravi farmakokinetično študijo, da razišče učinke okvare ledvic in starosti na varnostni profil trimetazidina.

Ob upoštevanju vseh trenutno razpoložljivih podatkov je CHMP zaključil, da morajo biti zdravila, ki vsebujejo trimetazidin, kontraindicirana pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min).

Med napotitvenim postopkom so bili izpostavljeni nekateri novi možni, zelo redki in reverzibilni neželeni učinki, vključno s trombocitopenijo, agranulocitozo in jetrno disfunkcijo, ki so bili vključeni v načrt obvladovanja tveganja (RMP) in navedeni v ustreznih poglavjih povzetka glavnih značilnosti zdravila.

Predlagana multicentrična, randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana dolgoročna študija bolnikov po perkutani koronarni intervenciji ter prospektivna in primerjalna kohortna študija za ocenitev obolevnosti za ekstrapiramidalnim sindromom pri bolnikih, ki prejemajo trimetazidin, sta morda ustrezni za razrešitev pomislekov o dolgoročni učinkovitosti in varnosti trimetazidina.

CHMP je zahteval, da se opravi študija varnosti po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom, z namenom da se naslovijo vsa pomembna, možna in opredeljena tveganja, zlasti parkinsonizem, in študija uporabe zdravila, da se lahko nadzoruje, ali so ukrepi za zmanjšanje tveganja, uvedeni kot rezultat napotitvenega postopka, učinkoviti.

Skupni zaključek

CHMP je po oceni na novo razpoložljivih podatkov zaključil, da koristi še naprej odtehtajo tveganja pri bolnikih z angino pektoris, vendar pa je treba zdravljenje omejiti na dodatno zdravljenje k že obstoječemu pri bolnikih, pri katerih angina pektoris ni pod ustreznim nadzorom ali ki drugih zdravil ne prenašajo. Novo predlagano besedilo za indikacijo angine pektoris je v skladu z ocenjenimi razpoložljivimi podatki o učinkovitosti in varnosti. Za preostali dve indikaciji simptomatskega zdravljenja tinitusa, vrtoglavice in motenj vidnega polja je CHMP sklenil, da ob upoštevanju na novo razpoložljivih podatkov o varnosti in zelo omejene učinkovitosti koristi ne odtehtajo več tveganj v običajnih pogojih uporabe, zato je treba ti terapevtski indikaciji črtati.

Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina [30–60] ml/min) je bil v povzetek glavnih značilnosti zdravila dodan priporočeni odmerek. Pri starejših bolnikih je izpostavljenost trimetazidinu večja zaradi starostno pogojenega poslabšanja delovanja ledvic. Pri starejših bolnikih je treba odmerek titrirati previdno. Ob upoštevanju vseh trenutno razpoložljivih podatkov je CHMP zaključil, da je treba trimetazidin kontraindicirati pri bolnikih s parkinsonovo boleznijo, simptomi parkinsonove bolezni, tremorji, sindromom nemirnih nog in drugimi povezanimi motnjami gibanja ter pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min).

CHMP se je strinjal, da lahko trimetazidin povzroči ali poslabša simptome parkinsonove bolezni (tremor, akinezija, hipertonijska kramp), zato so zlasti pri starejših bolnikih potrebne redne preiskave. V primeru dvoma je treba bolnike napotiti k nevrologu na ustrezne preiskave. Pri pojavu motenj gibanja, kot so simptomi parkinsonove bolezni, sindrom nemirnih nog, tremorji in nestabilna hoja, je treba dokončno ukiniti uporabo trimetazidina. Ti pojavi so redki in običajno reverzibilni po prekinitvi zdravljenja. Pri večini bolnikov, ki so okrevali, so simptomi izginili v roku štirih mesecev po prenehanju uporabe trimetazidina. Če simptomi parkinsonove bolezni več kot štiri mesece po prekinitvi uporabe zdravila ne izginejo, se je treba posvetovati z nevrologom. Previdnost je potrebna pri predpisovanju trimetazidina bolnikom, pri katerih je pričakovana večja izpostavljenost zaradi zmerne okvare ledvic ali pri starejših bolnikih, starih več kot 75 let.

CHMP je odobril neposredno obvestilo zdravstvenim delavcem (Dear Healthcare Professional Communication, DHPC), da se jim sporoči izid tega pregleda.

CHMP se je strinjal tudi s protokolom študije, ki jo je treba izvesti, da se oceni učinke okvare ledvic in starosti na farmakokinetiko trimetazidina. Dogovorjeno je bilo tudi, da se izvede študija po

odobritvi dovoljenja za promet z zdravilom, ki bo obravnavala vsa pomembna, možna in opredeljena tveganja, zlasti parkinsonizem, in študija uporabe zdravila, ki bo potrdila skladnost predpisovalcev z omejitvijo indikacij po spremembah dovoljenja za promet z zdravilom.

Razmerje med tveganji in koristmi

Odbor je torej sklenil, da ostaja razmerje med tveganji in koristmi za zdravila, ki vsebujejo trimetazidin kot dodatno zdravljenje za simptomatsko zdravljenje bolnikov s stabilno angino pektoris, pri katerih z zdravili prve izbire proti angini pektoris bolezni ni mogoče ustrezno nadzirati ali ki teh zdravil ne prenašajo, pozitivna v običajnih pogojih uporabe, ob upoštevanju dogovorjenih omejitev, opozoril, spremenjenih informacij o zdravilu, dodatnih farmakovigilancijskih aktivnostih in ukrepov za zmanjševanje tveganja. Za preostali dve indikaciji simptomatskega zdravljenja tinitusa, vrtoglavice in motenj vidnega polja je CHMP sklenil, da ob upoštevanju na novo razpoložljivih podatkov o varnosti in zelo omejene učinkovitosti koristi ne odtehtajo več tveganj v običajnih pogojih uporabe, zato je treba ti terapevtski indikaciji črtati.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja za promet z zdravilom

Ob upoštevanju naslednjega:

- Odbor je obravnaval napotitev v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES.
- Odbor je pregledal vse razpoložljive predložene podatke iz kliničnih študij, objavljene literature in izkušenj iz obdobja trženja zdravila o varnosti zdravil, ki vsebujejo trimetazidin, zlasti v zvezi s sindromom parkinsonove bolezni in povezanimi dogodki. Odbor je zaključil, da je trimetazidin povezan s pojavom sindroma parkinsonove bolezni in povezanih simptomov.
- Odbor je obravnaval tudi kumulativne podatke o učinkovitosti in varnosti, predložene za indikacije profilaktičnega zdravljenja napadov angine pektoris, dodatnega simptomatskega zdravljenja vrtoglavice in tinitusa ter dodatnega zdravljenja motenj ostrine vida in vidnega polja zaradi ožilja.
- CHMP je mnenja, da koristi še naprej odtehtajo tveganja pri bolnikih z angino pektoris, vendar pa je treba zdravljenje omejiti na dodatek že obstoječemu zdravljenju pri bolnikih, pri katerih angina pektoris ni pod ustreznim nadzorom ali ki drugih zdravil ne prenašajo.
- Za indikacije simptomatskega zdravljenja tinitusa, vrtoglavice in motenj vidnega polja je CHMP sklenil, da ob upoštevanju na novo razpoložljivih podatkov o varnosti in zelo omejene učinkovitosti koristi ne odtehtajo več tveganj v običajnih pogojih uporabe, zato je treba ti terapevtski indikaciji črtati.
- Ob upoštevanju vseh trenutno razpoložljivih podatkov o varnosti je Odbor zaključil, da je treba trimetazidin kontraindicirati pri bolnikih s parkinsonovo boleznijo, simptomi parkinsonove bolezni, tremorji, sindromom nemirnih nog in drugimi povezanimi motnjami gibanja ter pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min).
- Odbor je opozoril tudi, da lahko trimetazidin povzroči ali poslabša simptome parkinsonove bolezni (tremor, akinezija, hipertenzija). Pri pojavu motenj gibanja, kot so simptomi parkinsonove bolezni, sindrom nemirnih nog, tremorji in nestabilna hoja, je treba dokončno ukiniti uporabo trimetazidina. Ti pojavi so redki in običajno reverzibilni po prekinitvi zdravljenja. Previdnost je potrebna pri predpisovanju trimetazidina bolnikom, pri katerih je pričakovana večja izpostavljenost zaradi zmerne okvare ledvic in pri starejših bolnikih, starih več kot 75 let.

Odbor je zato sklenil, da ostaja razmerje med tveganji in koristmi za zdravila, ki vsebujejo trimetazidin, pozitivno v običajnih pogojih uporabe, ob upoštevanju dogovorjenih omejitev, opozoril, spremenjenih informacij o zdravilu, dodatnih farmakovigilančnih aktivnosti in ukrepov za zmanjševanje tveganja, vendar le kot dodatno zdravljenje za simptomatsko zdravljenje bolnikov s stabilno angino pectoris, pri katerih z zdravili prve izbire proti angini pectoris boleznim ni mogoče ustrezno nadzirati ali ki teh zdravil ne prenašajo.