

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen

Videnskabelige konklusioner

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af lægemidler, der indeholder trimetazidin (Se Bilag I)

Trimetazidin (TMZ) er et metabolisk stof, hvis formål er at beskytte mod iskæmi ved at øge omdannelsen af glucose i forhold til omdannelsen af fedtsyrer. Dets virkningsmekanisme skyldes delvist dets virkning på cellemetabolisme. Ved at nedsætte fedtsyreoxidationen på niveau med 3-ketoacylcoenzym A-thiolase fremmer det glucoseoxidationen, hvilket forbedrer brugen af cellernes energireserver i tilfælde af iskæmi. Trimetazidin har ingen hæmodynamisk virkning på blodtryk eller hjerterefrekvens.

Lægemidler, der indeholder trimetazidin, er indiceret til profylaktisk behandling af angina pectoris, supplerende symptomatisk behandling af vertigo og tinnitus samt supplerende behandling af nedsat synsskarphed og synsfeltforstyrrelser af vaskulære årsager.

Lægemidler, der indeholder trimetazidin, er godkendt i 21 EU-medlemsstater. De blev først godkendt i Frankrig i 1978 og fås i tre forskellige lægemiddelformer i EU: 20 mg tablet, 20 mg/ml oral opløsning og 35 mg depottablet.

Frankrig anmodede den 22. april 2011 Udvalget for Lægemidler til Mennesker (CHMP) om at afgive en udtalelse i henhold til artikel 31 i Rådets direktiv 2001/83/EF om, hvorvidt markedsføringstilladelsen til lægemidler, der indeholder trimetazidin, bør opretholdes, ændres, suspenderes eller trækkes tilbage på grundlag af det stigende antal rapporter om Parkinsons sygdom.

Det bør bemærkes, at alle indsendte og vurderede data for denne indbringelse er nyligt tilgængelige data efter den første godkendelse af trimetazidin.

VIRKNING

Angina pectoris

Kliniske erfaringer med trimetazidin dateres tilbage til starten af 1970'erne.

CHMP medtog alle studier, der blev indsendt til denne indikation. TRIMPOL-II-undersøgelsen (2001), undersøgelsen af Sellier (2003) og de reviderede data fra VASCO-undersøgelsen (2011) var imidlertid undersøgelser, der genererede evidens som støtte for den ekstra indikation for trimetazidin til symptomatiske patienter med angina pectoris. Disse data understøtter virkningen af trimetazidin som supplement til betablokkere. Derudover anses de to undersøgelser af Manchanda (1997 og 2003) og fire andre mindre undersøgelser som understøttende for virkningen af trimetazidin som supplement til calciumkanalblokkere (CCB'er).

I et randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret undersøgelse med 426 patienter (TRIMPOL-II) forbedrede trimetazidin (60 mg/dag) tilsat metoprolol 100 mg/dag (50 mg bid) i 12 uger signifikant statistiske parametre for arbejds-EKG samt kliniske symptomer sammenlignet med placebo: samlet arbejdsvarighed +20,1 s, $p=0,023$, samlet arbejdsbelastning +0,54 METs, $p=0,001$, tid til 1-mm ST-segment-depression +33,4 s, $p=0,003$, tid til fremkomst af angina +33,9 s, $p<0,001$, anginaanfald/uge -0,73, $p=0,014$ og forbrug af korttidsvirkende nitrater/uge, -0,63, $p=0,032$, uden hæmodynamiske ændringer.

TRIMPOL-II viste, at trimetazidin signifikant forbedrer belastningskapaciteten og belastningsinduceret myokardiel iskæmi, når det tilsættes metoprolol. Det bør bemærkes, at undersøgelsen blev udført ved hjælp af Bruce-protokollen, som er kendt for at undervurdere behandlingseffekten af lægemidler sammenlignet med den ændrede Bruce-protokol.

Undersøgelsens resultater kan dermed betragtes som konservative for så hvad angår omfanget af

trimetazidins virkning. Selvom den metodologi, som indehaveren af markedsføringstilladelsen har anvendt, ikke kan anses som helt i overensstemmelse med de aktuelt godkendte standarder, er der ingen væsentlig bias, som påvirker fortolkningen af undersøgelsens resultater, og alle analyser viser en gavnlig virkning af trimetazidin kombineret med metoprolol på belastningstolerance, myokardiel iskæmi og kliniske symptomer. Post hoc-analysen af undersøgelsen hos 298 patienter, som fik trimetazidin i kombination med hovedsageligt metoprolol, stemmer overens, og det anses som nyttigt for en bedre vurdering af trimetazidins virkning hos en patientgruppe, der ofte er vanskelig at behandle med hæmodynamiske midler. Af betydning kan nævnes, at virkningen blev bekræftet hos patienter ved en maksimal dosis metoprolol samt hos patienter med recidiverende angina.

Formålet med Sellier-undersøgelsen (2003) var at vurdere virkningen af kombinationen af trimetazidin 70 mg/dag depottabletter hos patienter, der led af angina pectoris, og som ikke var tilstrækkeligt kontrolleret på 50 mg/dag atenolol efter to måneders behandling. 223 patienter blev randomiseret til denne dobbeltblinde, placebokontrollerede undersøgelse, hvor én 35 mg trimetazidin depottablet (to gange dagligt) blev tilsat 50 mg atenolol (en gang dagligt) i 8 uger og frembragte en signifikant stigning (+34,4 s, $p=0,03$) i tid til 1-mm ST-segment-depression ved belastnings-EKG hos en undergruppe patienter ($n=173$), sammenlignet med placebo, 12 timer efter indtagelse af lægemidlet. Der sås også en signifikant forskel i tiden til fremkomst af angina pectoris ($p=0,049$). Der sås ingen signifikant forskel mellem grupperne for de andre, sekundære effektmål (samlet arbejdsvarighed, samlet arbejdsbelastning og kliniske effektmål).

For at vise en gavnlig virkning på daglige anginaepisoder er det vigtigt i tilstrækkelig grad at vurdere forekomsten af angina ved baseline og brugen af sublingual nitrat samt beregne prøvestørrelsen ud fra den forventede behandlingseffekt. Sellier-undersøgelsen var et studie af arbejdsbelastning, der ikke primært var designet til at vurdere kliniske parametre. Det tages i betragtning, at undersøgelsen kun er tilstrækkeligt til at vise virkningen af trimetazidin i forhold til det primære effektmål, tid til fremkomst af angina pectoris, da der ikke sås nogen signifikante forskelle mellem grupperne for de andre, sekundære effektmål (samlet arbejdsvarighed, samlet arbejdsbelastning og kliniske effektmål).

I en randomiseret, dobbeltblind undersøgelse fra 1962 over tre måneder (VASCO-undersøgelsen, 2011) blev der ud over atenolol 50 mg/dag undersøgt to doseringer af trimetazidin (70 mg/dag og 140 mg/dag) versus placebo. I den samlede population, herunder både asymptomatiske og symptomatiske patienter, kunne der ikke påvises en fordel ved trimetazidin for hverken ergometriske (samlet arbejdsvarighed, tid til fremkomst af 1 mm ST-segment og tid til fremkomst af angina) eller kliniske effektmål. Men i undergruppen af symptomatiske patienter ($n=1574$) forbedrede trimetazidin (140 mg) signifikant den samlede belastningsvarighed (+23,8 s versus +13,1 s placebo, $p=0,001$) og tiden til fremkomst af angina (+46,3 s versus +32,5 s placebo, $p=0,005$).

VASCO-undersøgelsen blev udført med symptomatiske og asymptomatiske patienter med kronisk, iskæmisk hjertesygdom. Under 50 % af de indskrevne patienter i VASCO-undersøgelsen havde kronisk, stabil angina på trods af mulig koronararteriesygdom. Tilstedeværelsen af stabil angina pectoris er et betydningsfuldt inklusionskriterium, da det fastsætter målgruppen for brug af antianginøse lægemidler. Det er dog velkendt, at asymptomatiske patienter med påvist koronararteriesygdom ikke nødvendigvis har inducérbar iskæmi, og at antianginøs behandling ikke forbedrer belastningskapaciteten hos disse patienter.

VASCO-undersøgelsen viste en signifikant forskel i virkningen på ergometriske parametre mellem trimetazidin ved den højeste dosering (140 mg) og placebo i gruppen af symptomatiske patienter. Den analyse, som indehaveren af markedsføringstilladelsen udførte, er uafhængigt blevet gentaget af det italienske sundhedsinstitut (»Istituto Superiore di Sanità« - ISS). Denne analyse viste, at hos patienter med kronisk, stabil angina forbedrede trimetazidin, givet som supplement til atenolol,

signifikant belastningstolerancen ($p < 0,01$), tid til 1-mm ST-segment-depression og tid til fremkomst af angina. Forbedringen af det primære effektmål med trimetazidin blev observeret i den samlede analyse af patienter, der fik 35 og 70 mg to gange dagligt, og i analysen af patienter, der fik enten 35 mg to gange dagligt eller 70 mg to gange dagligt.

Virkningen af trimetazidin blev også opsummeret i en nylig netværksmetaanalyse, der omfattede 358 kliniske undersøgelser og 27 058 patienter. Trimetazidin blev påvist at have en virkning, der meget ligner virkningen af ikke-hjertefrekvenssænkende antianginøse stoffer: nicorandil, ranolazin, langtidsvirkende nitrater og dihydropyridiner, med færre end et par sekunders forskel i ergometriske parametre fra test af belastningstolerans. Virkningen af trimetazidin er i tilstrækkelig grad påvist som supplerende kort- og mellemtidsbehandling (uger/måneder) af symptomatiske patienter med angina, som ikke kan kontrolleres tilstrækkeligt med eller ikke kan tåle antianginøse førstelinjebehandlinger.

CHMP finder, at den reviderede indikation stemmer overens med den nuværende, tilgængelige, videnskabelige evidens for trimetazidin som supplerende behandling, og dette understøttes af undersøgelser, der blev tilgængelige efter den første godkendelse, og som anses for at være af tilstrækkelig, metodologisk kvalitet, samt af metaanalyser, der er kommet til lignende konklusioner. Nyere undersøgelser blandt patienter med koronararteriesygdom har vist, at de fleste patienter med angina ikke får tilstrækkelig antianginøs behandling på grund af hæmodynamisk intolerans eller kronotrop inkompetence. Derfor kan trimetazidin som supplerende behandling vælges til anvendelse sammen med førstelinje, antianginøse lægemidler, især til patienter, for hvem optimal kontrol af symptomer ikke kan opnås med andre antianginøse lægemidler som monoterapi på grund af hæmodynamisk intolerance eller kronotrop inkompetence.

Otologi – øre, næse og hals

Som svar på CHMP's anmodning om reevaluering af risk/benefit-forholdet for trimetazidin (alle former og doseringer) til øre-næse-hals-indikationer blev 9 kliniske undersøgelser (Wayoff 1984, Sterkers 2001, Vitte 2002, Haguénauer 1980, Kluyskens 1990, Martini 1990, Morgon 1990, Coyas 1990 og den franske cochlea-undersøgelse 2009 som støtte for sikkerheden, eftersom effektmålet ikke blev nået) indsendt eller fremlagt som litteraturhenvisninger. De fleste af disse undersøgelser inkluderede patienter med meget heterogene patologier af forskellige sværhedsgrader med fravær af tidligere stratificering af disse patologier og meget begrænset behandlingsvarighed (mellem 2 og 3 måneder), hvilket ikke stemte overens med nødvendigheden af langvarig behandling af disse patologier.

Blandt disse undersøgelser blev der udført fem i forhold til placebo, herunder den ekstra undersøgelse, der blev offentliggjort i 1990 af Coyas. Hver undersøgelse omfattede generelt adskillige formål (farmakodynamiske eller kliniske evalueringer). De blandede også øre-næse-halspatologier og symptomatologier fra forskellige ætiologier såsom tinnitus, forskellige former for vertigo eller døvhed. De vigtigste undersøgelser, der blev udført i forhold til placebo, var Wayoff-undersøgelsen (tinnitus, svimmelhed, høretab) og Morgon-undersøgelsen (tinnitus). Disse undersøgelses resultater, som i statistikken ofte var til fordel for brug af trimetazidin, kan diskuteres, hovedsageligt af metodologiske årsager. To yderligere og senere undersøgelser fokuserede på svimmelhed, men Sterkers-undersøgelsens (2001) eksplorative art og de ekstremt små inkluderede populationer (28 patienter) gør det ikke muligt at anvende de rapporterede resultater med overbevisende vægt. Derudover havde Vitte-undersøgelsen (2002) samme metodologiske svaghed som Wayoff- og Morgon-undersøgelserne. De små Sterckers- og Vitte-undersøgelser tydede på gunstige resultater fra spørgeskemaet »Dizziness Handicap Inventory«. Disse resultater blev samlet uden, at den gavnlige virkning blev bekræftet. Der blev udført tre undersøgelser i forhold til betahistin (Haguénauer 1980, Kluyskens 1990, Martini 1990) med

henblik på at påvise en klinisk fordel ved trimetazidin til behandling af svimmelhed. Ingen af disse tre undersøgelser var prædefinerede som non-inferioritetsundersøgelser. Derfor er resultaterne, der blev fremlagt som understøttende for en lignende virkning som trimetazidin, ikke pålidelige. Følgelig kan ingen af disse elementer, som er afledt af data efter godkendelsen, påvise en relevant, klinisk fordel ved trimetazidin til patienter, der lider af tinnitus, svimmelhed eller høretab.

Konklusionen er, at de indsendte data vedrørende trimetazidin i forhold til øre-næse-hals-indikationer ikke i tilstrækkelig grad understøtter påvisning af en relevant, klinisk fordel for de patienter, der led af symptomatologierne tinnitus, vertigo eller høretab, og som var målgruppen for de øre-næse-hals-indikationer, der for indeværende nævnes i de europæiske markedsføringstilladelser. Undersøgelserne tydede på en begrænset metodologi inden for øre-næse-hals-området og bekræfter ikke den aktuelle undersøgelsesmetodologi, som anvender de grundlæggende, statistiske principper for metodologi i kliniske undersøgelser. Ud af de ti indsendte undersøgelser er de ni ikke tilpasset de relevante principper for den metodologi, der aktuelt kræves til påvisning af en virkning. Når man derfor tager disse metodologiske svagheder i betragtning, er dokumentationen ikke tilstrækkelig til at konkludere, at trimetazidin i tilfredsstillende grad giver en klinisk fordel som adjuverende, symptomatisk behandling af svimmelhed, tinnitus eller høretab.

CHMP konkluderede, at de begrænsede data fra de indsendte, kliniske undersøgelser for øre-næse-hals-indikationen ikke i tilstrækkelig grad understøtter påvisning af en relevant, klinisk fordel ved trimetazidin til patienter, der lider af tinnitus, vertigo eller høretab, og at hverken den aktuelt registrerede øre-næse-hals-indikation eller de nyangivne indikationer kan understøttes.

Oftalmologi

Som svar på CHMP's anmodning om reevaluering af risk/benefit-forholdet for trimetazidin (alle former og doseringer) til oftalmologiske indikationer omfatter den indsendte, kliniske pakke ni undersøgelser. Otte af dem inkluderede patienter med meget heterogene patologier af forskellige sværhedsgrader med fravær af tidligere stratificering af disse patologier og kort behandlingsvarighed (mellem 2 og 6 måneder), selvom disse patologier vides at udvikle sig langsomt med behov for langvarig behandling. Disse patologier førte i sidste ende til blindhed. De fleste oftalmologiske kliniske undersøgelser med trimetazidin er blevet udført med en dosering på 20 mg, men i nogle undersøgelser anvendtes daglige doseringer (20 mg og 40 mg/dag), som var lavere end dem, der anbefales i den nuværende markedsføringstilladelse (60 mg eller 70 mg), hvilket også udgør en begrænsning i forhold til disse undersøgelser, især hvad angår påvisning af sikkerheden ved den registrerede dosering.

Ud af disse ni undersøgelser var tre af dem ikke-komparative undersøgelser (Guillaumat 1982, Millara 1988, Nowak 2007). Tre var komparative undersøgelser af kort varighed (op til 3 måneder) udført i forhold til de produkter, der blev anvendt på tidspunktet for undersøgelserne, f.eks. cinnarizin, piridoxilat, som af øjenlæger ikke længere betragtes som behandling eller profylakse af nethindesygdomme eller glaukom. To undersøgelser blev udført i forhold til placebo (Couderc 1984, Aron-Rosa 1988). Endelig blev den seneste undersøgelse, hvori den korrekte metodologi blev anvendt, kun indsendt af sikkerhedsformål, idet effektmålet ikke blev nået (Frankrig, ARMD 2 2008).

De kliniske undersøgelser til støtte for det oftalmologiske område har alvorlige metodologiske fejl.

Som følge af den ikke-komparative metode i de tre undersøgelser, der blev udført med patienter med heterogene øjensygdomme, er det ikke muligt at konkludere om, hvorvidt der foreligger en klinisk fordel.

De tre kortvarige undersøgelser (op til 3 måneder), der blev udført i forhold til daværende referenceprodukter (f.eks. cinnarizin, piridoxilat), omfattede et lille antal patienter med meget

heterogene eller dårligt definerede patologier (n=19, n=24 og n=8 i undersøgelserne af hhv. Cornand (1982), Cordella (1982) og Perdriel (1988)). Disse undersøgelser har desuden andre specifikke svagheder: I Cordella-undersøgelsen (ift. cinnarizin) blev der ikke foretaget en sammenligning inden for gruppen. Derudover blev der ikke taget hensyn til den store mængde af sammenligninger i de statistiske analyser, og kriterierne var ikke fremlagt i hierarkisk orden, hvorfor sammenligningen ingen overbevisende værdi havde. Endelig blev der i Perdriels enkelt dosisundersøgelse med elektroretinografi (ift. pyridoxilat) anvendt trimetazidin 20 mg som intravenøs injektion, hvilket ikke er godkendt.

Den seneste undersøgelse med trimetazidin 35 mg fra 1999 (Frankrig, ARMD 2) vedrørte et større antal patienter, der blev overvåget i 3 til 5 år. Resultaterne fra denne undersøgelse påviste ingen klinisk fordel ved trimetazidin, sammenlignet med placebo som profylakse af bilateralisering af koroidal neurovaskularisering hos patienter med aldersbetinget maculadegeneration (AMD), som er det vigtigste kriterium for vurdering af den kliniske fordel ved trimetazidin 35 mg for så vidt angår nedsættelsen af udviklingen af aldersbetinget maculadegeneration (ARMD).

Baseret på de indsendte data for de oftalmologiske indikationer fandt CHMP, at evidensen ikke opfylder de aktuelle, nødvendige krav og kriterier for evaluering af virkningen på disse patologier. De indsendte data, der sammenlignede trimetazidin med enten placebo eller de andre referenceprodukter eller ud fra kohorter uden komparator, påviser i utilstrækkelig grad en relevant, klinisk fordel ved trimetazidin som supplerende behandling af nedsat synsskarphed og synsfeltforstyrrelser af vaskulære årsager. Efter at have vurderet alle disse undersøgelser konkluderede CHMP, at trimetazidins virkning ikke er påvist ved den oftalmologiske indikation.

SIKKERHED

En receptundersøgelse i Frankrig viste, at trimetazidin blev ordineret til patienter for kardiovaskulære indikationer i 45,3 % af tilfældene, for øre-næse-hals-indikationer i 30 % af tilfældene og for oftalmologiske indikationer i 0,4 % af tilfældene. I 24,3 % af tilfældene var indikationen ukendt. Patienter med en kardiovaskulær profil var signifikant ældre (gennemsnitsalder på 74,8 år) end patienter med en oftalmologisk profil eller en øre-næse-hals-profil (hhv. 70,3 år og 63,5 år).

Den vigtigste, identificerede, alvorlige bivirkning er tilknyttet Parkinsons syndrom og beslægtede symptomer. Denne risiko er blevet identificeret efter markedsføringstilladelsen og i litteraturen på grundlag af: positiv dechallenge af Parkinsons symptomer efter seponering af trimetazidin, positiv rechallenge, signifikant flere ordinationer af samtidige antiparkinsonmidler i trimetazidin-gruppen, sammenlignet med kontrolgruppen (IMS-undersøgelsen), og et signifikant større antal patienter, der starter på antiparkinsonmidler efter introduktion af trimetazidin, sammenlignet med kontrolgruppen (IMS-studiet).

Den mest eksponerede population, baseret på salgstal, er patienter over 75 år, og de fik behandlingen i meget lange perioder, hovedsageligt for kardiologiske indikationer.

Rapporteringsfrekvensen for Parkinsons syndrom med mulig relation til trimetazidin har været stabil over tid de seneste 8 år på trods af en stigning siden 2007 i antallet af spontane rapporteringer af Parkinsons syndrom og beslægtede symptomer.

Det er anerkendt, at ekstrapyramidale symptomer rapporteret for patienter, der får trimetazidin, har en lav prævalens (forekomst på 0,36/100.000 patientår) og generelt er reversible efter seponering af trimetazidin. Visse patienter havde imidlertid symptomer, der kun delvist var reversible efter seponering af trimetazidin, og forbindelsen til trimetazidin kan i visse tilfælde af ikke-reversible symptomer ikke udelukkes.

Ved betragtning af alle aktuelt tilgængelige data konkluderede CHMP, at lægemidler, der indeholder trimetazidin, bør være kontraindiceret til patienter med Parkinsons sygdom, parkinsonsymptomer, tremor, »Restless Legs Syndrome« (RLS) og andre relaterede bevægelsesforstyrrelser. Derudover skal produktresuméet rettes, så det indeholder en advarsel om trimetazidin-induceret parkinsonisme samt diagnosticering og behandling af dette. Disse ændringer anses som værende tilstrækkelige til at håndtere risikoen for parkinsonsymptomer og tremor.

Ældre patienter kan være eksponeret for trimetazidin i øget omfang på grund af aldersbetinget, nedsat nyrefunktion (nyreinsufficiens). De farmakokinetiske data for denne population indikerer, at alvorlige bivirkninger forekom hyppigere hos behandlede, ældre patienter med høje plasmakoncentrationer af trimetazidin. Emeriaus farmakokinetiske undersøgelse har vist høje plasmakoncentrationer af trimetazidin hos ældre patienter, der fik den sædvanlige dosis på 35 mg to gange dagligt. Følgelig er produktresuméet ændret til at omfatte doseringsinformation for ældre og for patienter med moderat nyreinsufficiens (creatinin-clearance [30-60] ml/min). Derudover blev der i overensstemmelse med indehaveren af markedsføringstilladelsen udført et farmakokinetisk undersøgelse for at vurdere indvirkningen af nyreinsufficiens og alderen på sikkerhedsprofilen for trimetazidin.

Ved betragtning af alle aktuelt tilgængelige data konkluderede CHMP, at lægemidler, der indeholder trimetazidin, bør være kontraindiceret til patienter med svær nyreinsufficiens (creatinin-clearance < 30 ml/min).

Visse nye, potentielle, meget sjældne og reversible bivirkninger blev fremhævet under proceduren for indbringelse af sager, inklusive trombocytopeni, agranulocytose og nedsat leverfunktion, og er blevet inkluderet i risikostyringsplanen og nævnt i de relevante afsnit i produktresuméet.

Den foreslåede multicenterbaserede, randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede langtidsundersøgelse af patienter efter perkutan koronar intervention (PCI) samt det prospektive og komparative kohorteundersøgelse til vurdering af prævalensen af ekstrapyramidale symptomer hos patienter, der får trimetazidin, kan være tilstrækkelig til at løse problemerne ved trimetazidins langvarige virkning og sikkerhed.

CHMP har anmodet om, at der udføres et PASS-undersøgelse (»Post Authorisation Safety Study«) med henblik på at håndtere alle vigtige, potentielle og identificerede risici, især parkinsonisme, og en undersøgelse af lægemiddelanvendelse til kontrol af, hvorvidt de fastsatte foranstaltninger for risikominimering, som er et resultat af proceduren for indbringelse af sager, er effektive.

Samlet konklusion

Efter at have vurderet de nye tilgængelige data fandt CHMP, at fordelene fortsat opvejer risiciene for patienter med angina pectoris, men at behandlingen bør begrænses til at være et supplement til eksisterende behandling af patienter, som ikke kan kontrolleres tilstrækkeligt med eller ikke kan tåle lægemidler mod angina pectoris. Den nye, foreslåede formulering af indikationen for angina pectoris er i overensstemmelse med de tilgængelige, vurderede data for virkning og sikkerhed. For de resterende to indikationer for symptomatisk behandling af tinnitus, vertigo og synsfeltforstyrrelser har CHMP ud fra de nye, tilgængelige data for sikkerhed og meget begrænset virkning konkluderet, at fordelene ikke længere opvejer risiciene under normale betingelser for anvendelse, og at disse terapeutiske indikationer derfor bør slettes.

For patienter med moderat nedsat nyrefunktion (creatinin-clearance [30-60] ml/min) er den anbefalede dosis blevet tilføjet i produktresuméet. Ældre patienter kan i øget omfang være eksponeret for trimetazidin på grund af aldersbetinget, nedsat nyrefunktion. Dosistitrering hos ældre patienter bør foretages med forsigtighed. Ved betragtning af alle aktuelt tilgængelige data konkluderede CHMP, at trimetazidin bør være kontraindiceret til patienter med Parkinsons sygdom,

parkinsonsymptomer, tremor, »Restless Legs Syndrome« og andre beslægtede bevægelsesforstyrrelser samt til patienter med svært nedsat nyrefunktion (creatinine-clearance < 30ml/min).

CHMP fandt, at trimetazidin kan forårsage eller forværre parkinsonsymptomer (tremor, akinesi, hypertoni), og at disse bør undersøges jævnlige, især hos ældre patienter. I tvivlsomme tilfælde bør patienter henvises til en neurolog for at blive undersøgt korrekt. Fremkomsten af bevægelsesforstyrrelser, såsom parkinsonsymptomer, »Restless Legs Syndrome«, tremor og ganginstabilitet, bør medføre definitiv seponering af trimetazidin. Disse tilfælde har en lav prævalens og er sædvanligvis reversible efter ophørt behandling. Hos størstedelen af de patienter, der blev raske, forsvandt symptomerne inden for fire måneder efter seponering af trimetazidin. Hvis parkinsonsymptomer vedvarer efter mere end fire måneder efter seponering af lægemidlet, bør en neurolog konsulteres. Der bør udvises forsigtighed ved ordinering af trimetazidin til patienter, hos hvem der forventes moderat øget eksponering på grund af nyreinsufficiens, eller til ældre patienter over 75 år.

CHMP godkendte en DHPC-meddelelse (»Dear Healthcare Professional Communication«) for at videregive resultatet af den nuværende udredning.

CHMP blev desuden enige om, at der i forbindelse med den undersøgelse, der skal udføres, er behov for en undersøgelsesprotokol til vurdering af indvirkningen af nyreinsufficiens og alder på trimetazidins farmakokinetik. Det blev også vedtaget at udføre en PASS-undersøgelse for at håndtere alle vigtige, potentielle og identificerede risici, især parkinsonisme, og en undersøgelse af lægemiddelanvendelse med henblik på at bekræfte receptudstedernes overholdelse af den indskrænkede indikation efter ændringerne til markedsføringstilladelsen.

Benefit / risk-forhold

Udvalget konkluderede derfor, at benefit/risk-forholdet for lægemidler, der indeholder trimetazidin, som supplerende lægemiddel i den symptomatiske behandling af patienter med stabil angina pectoris, der ikke kan kontrolleres tilstrækkeligt med eller ikke kan tåle førstelinjebehandling med antianginøse midler, forbliver positivt under normale betingelser for anvendelse, forudsat at begrænsninger, advarsler og ændringer i produktoplysningerne, yderligere lægemiddelovervågningsaktivitet og foranstaltninger for risikominimering vedtages. For så vidt angår de resterende to indikationer for symptomatisk behandling af tinnitus, vertigo og synsfeltforstyrrelser har CHMP ud fra de nye, tilgængelige data om sikkerhed og meget begrænset virkning konkluderet, at fordelene ikke længere opvejer risiciene under normale betingelser for anvendelse, og at disse terapeutiske indikationer derfor bør slettes.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen

Følgende noteres:

- Udvalget behandlede indbringelsen i henhold til artikel 31 i Rådets direktiv 2001/83/EF.
- Udvalget gennemgik alle tilgængelige, indsendte data fra kliniske undersøgelser, offentliggjort litteratur og erfaringer efter markedsføring om sikkerheden af lægemidler, der indeholder trimetazidin, især med hensyn til Parkinsons syndrom og beslægtede hændelser. Udvalget konkluderede, at trimetazidin er associeret med fremkomst af Parkinsons syndrom og beslægtede symptomer.
- Udvalget overvejede også de indsendte, kumulative data om virkning og sikkerhed for indikationerne for profylaktisk behandling af angina pectoris, supplerende symptomatisk behandling af vertigo og tinnitus samt supplerende behandling af nedsat synsskarphed og synsfeltforstyrrelser af vaskulære årsager.

- Udvalget mener, at fordelene fortsat opvejer risiciene for patienter med angina pectoris, men at behandlingen bør begrænses til at være et supplement til eksisterende behandling af patienter, der ikke kan kontrolleres tilstrækkeligt med eller ikke kan tåle andre lægemidler mod angina pectoris.
- For indikationerne for symptomatisk behandling af tinnitus, vertigo og synsfeltforstyrrelser har CHMP ud fra de nye, tilgængelige data om sikkerhed og meget begrænset virkning konkluderet, at fordelene ikke længere opvejer risiciene under normale betingelser for anvendelse, og at disse terapeutiske indikationer derfor bør slettes.
- Ved betragtning af alle aktuelt tilgængelige sikkerhedsdata konkluderede udvalget, at trimetazidin bør være kontraindiceret til patienter med Parkinsons sygdom, parkinsonsymptomer, tremor, »Restless Legs Syndrome« og andre beslægtede bevægelsesforstyrrelser samt til patienter med svært nedsat nyrefunktion (creatinine-clearance < 30ml/min).
- Udvalget tilkendegav også, at trimetazidin kan forårsage eller forværre parkinsonsymptomer (tremor, akinesi, hypertoni). Fremkomsten af bevægelsesforstyrrelser som f.eks. parkinsonsymptomer, »Restless Legs Syndrome«, tremor og ganginstabilitet bør medføre definitiv seponering af trimetazidin. Disse tilfælde har en lav prævalens og er sædvanligvis reversible efter ophørt behandling. Der bør udvises forsigtighed ved ordinerings af trimetazidin til patienter, hos hvem der forventes øget eksponering, såsom med moderat nyreinsufficiens, og ældre patienter over 75 år.

Udvalget konkluderede derfor, at benefit/risk-forholdet for lægemidler, der indeholder trimetazidin, forbliver positivt under normale betingelser for anvendelse, forudsat at begrænsninger, advarsler og ændringer i produktoplysningerne, yderligere lægemiddelovervågningsaktivitet og foranstaltninger for risikominimering vedtages, og alene som supplerende lægemiddel i den symptomatiske behandling af patienter med stabil angina pectoris, der ikke kan kontrolleres tilstrækkeligt med eller ikke kan tåle førstelinjebehandling med antianginøse midler.