



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Den 3. september 2012
EMA/412151/2012 rev 1
EMA/H/A-31/1305

Spørgsmål og svar vedrørende revurderingen af lægemidler indeholdende trimetazidin (tabletter 20 mg, tabletter med modificeret udløsning 35 mg og oral opløsning 20 mg/ml)

Resultat af en procedure i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF, som ændret

Den 21. juni 2012 afsluttede Det Europæiske Lægemiddelagentur en vurdering af sikkerheden og virkningen af trimetazidin som følge af betænkeligheder med hensyn til dets virkning og indberetninger om bevægelsesforstyrrelser såsom parkinsonsymptomer i forbindelse med disse lægemidler. Agenturets Udvalg for Lægemidler til Mennesker (CHMP) konkluderede, at fordelene fortsat opvejer risiciene hos patienter med angina pectoris. Anvendelsen bør dog begrænses til tillægsbehandling til eksisterende behandling hos patienter, der ikke kan kontrolleres tilstrækkeligt med andre lægemidler mod angina pectoris eller ikke tåler disse. For symptomatisk behandling af tinnitus, vertigo og synsfeltforstyrrelser konkluderede CHMP, at fordelene ikke længere opvejer risiciene, og at disse anvendelser ikke længere bør være godkendt. Desuden anbefalede udvalget nye kontraindikationer og advarsler for at mindske og håndtere risikoen for bevægelsesforstyrrelser ved anvendelse af dette lægemiddel.

Hvad er trimetazidin?

Trimetazidin er et lægemiddel, der anvendes til forebyggelse af anfald af angina. Anfaldene består i pludselige smerter i brystet, kæben og ryggen, som opstår ved fysisk anstrengelse og skyldes nedsat blodforsyning til hjertet. Angina er almindeligvis forbundet med forsnævring af de blodkar, der forsyner hjertet (koronararterierne).

Trimetazidin er et "metabolisk stof", dvs. et lægemiddel med virkning på stofskiftet. Det menes at beskytte mod myokardieiskæmi (nedsat blodforsyning til hjertemusklen) ved at øge nedbrydningshastigheden af glukose.

Trimetazidin anvendes desuden til behandling af symptomer på vertigo (svimmelhed) og tinnitus (ringen for ørerne) samt til behandling af nedsat synsskarphed og synsfeltforstyrrelser, som skyldes problemer, der påvirker blodkarrene.



Lægemidler indeholdende trimetazidin har været godkendt siden 1970'erne og markedsføres på nuværende tidspunkt i Bulgarien, Cypern, Tjekkiet, Danmark, Estland, Frankrig, Tyskland, Grækenland, Ungarn, Irland, Italien, Letland, Litauen, Luxembourg, Malta, Polen, Portugal, Rumænien, Slovakiet, Slovenien og Spanien. De markedsføres bl.a. under særnævnet Vastarel.

Hvorfor blev trimetazidin vurderet igen?

I april 2011 konkluderede den franske lægemiddelstyrelse efter en gennemgang af oplysningerne fra Frankrig, at risiciene ved lægemidler indeholdende trimetazidin er større end fordelene for alle de godkendte indikationer. En af de vigtigste betænkeligheder var, at virkningen af trimetazidin ikke er påvist overbevisende for nogen af de godkendte indikationer. De undersøgelser, der dokumenterer de godkendte anvendelser, havde således en række metodesvagheder og viste kun en lille fordel.

Desuden var der betænkeligheder vedrørende sikkerheden af lægemidler indeholdende trimetazidin som følge af indberetninger om Parkinsonisme (en gruppe symptomer bestående af rysten, langsomme bevægelser og muskelstivhed), og andre bevægelsesforstyrrelser såsom tremor (rysten), muskelstivhed og gangforstyrrelser samt "restless legs syndrome" (en tilstand, hvor patienten føler uimodståelig trang til at bevæge lemmerne for at standse ubehagelige, smertefulde eller mærkelige følelser i kroppen, sædvanligvis om natten). Disse symptomer forekom hos nogle patienter, der ikke tidligere havde haft parkinsonisme, og i mange tilfælde forsvandt symptomerne, når patienterne holdt op med at tage trimetazidin.

Skønt advarslerne i ordineringsoplysningerne for disse lægemidler var blevet skærpet, var den franske lægemiddelstyrelse fortsat bekymret for, at fordelene ved trimetazidin ikke opvejede risiciene. Derfor anmodede den franske lægemiddelstyrelse den 22. april 2011 CHMP om at afgive en udtalelse om risk/benefit-forholdet for lægemidler indeholdende trimetazidin og tage stilling til, om markedsføringstilladelseerne for disse lægemidler bør opretholdes, ændres, suspenderes eller tilbagetrækkes i hele EU.

Hvilke data vurderede CHMP?

CHMP vurderede data fra kliniske undersøgelser, den offentliggjorte faglitteratur, spontane indberetninger af bivirkninger og oplysninger indsendt af de virksomheder, der markedsfører lægemidler indeholdende trimetazidin.

Hvad konkluderede CHMP?

Vedrørende anvendelse af trimetazidin til behandling af angina pectoris bemærkede udvalget, at de undersøgelser, der er udført til påvisning af dets virkninger, havde visse begrænsninger og ofte var af kort varighed. Undersøgelserne påviste ikke, at fordelene opvejede risiciene ved anvendelse af trimetazidin alene eller som førstevalgsbehandling, men de understøttede anvendelsen af trimetazidin som tillægsbehandling til eksisterende behandling af patienter, der ikke er kontrolleret tilstrækkeligt med andre lægemidler mod angina pectoris eller ikke tåler disse. For at afhjælpe de manglende langsigtede oplysninger om trimetazidin vil der blive udført en undersøgelse af langtidsvirkningerne af trimetazidin.

Vedrørende anvendelse af trimetazidin til tinnitus, vertigo og synsfeltforstyrrelser var undersøgelserne af ringe kvalitet og viste ingen klinisk fordel ved trimetazidin ved sammenligning med placebo (virkningsløs behandling) eller med andre lægemidler. Desuden bemærkede CHMP, at trimetazidin ofte anvendes til behandling af disse sygdomme hos ældre patienter i længere tid og med højere doser end

anbefalet. Dette øger risikoen for bivirkninger såsom fald og fjerner dermed grundlaget for anvendelse af trimetazidin til behandling af disse sygdomme.

En analyse af de pågældende sikkerhedsdata viste, at det ikke kan udelukkes, at der forekommer bevægelsesforstyrrelser med trimetazidin, herunder parkinsonisme. De er dog ikke almindelige og forsvinder ved ophør af behandlingen med trimetazidin. CHMP anbefalede derfor, at der i produktoplysningerne medtages en advarsel om parkinsonisme forårsaget af trimetazidin samt oplysninger om, hvordan man stiller diagnosen og behandler sygdommen. Udvalget anbefalede desuden at gøre trimetazidin kontraindiceret hos patienter med Parkinsons sygdom eller parkinsonsymptomer og hos patienter med svært nedsat nyrefunktion.

Efter at have vurderet de foreliggende data og den videnskabelige drøftelse i udvalget konkluderede CHMP, at fordelene ved lægemidler indeholdende trimetazidin fortsat opvejer risiciene, når de anvendes som tillægsbehandling hos patienter med angina pectoris. Dog bør produktoplysningerne ændres for at sikre risikofri brug af disse lægemidler. Til anvendelse mod tinnitus, vertigo og synsfeltforstyrrelser opvejer fordelene ikke længere risiciene, og udvalget anbefalede, at disse anvendelser ikke længere bør være godkendt. Læger underrettes skriftligt på nationalt plan om ændringerne i de godkendte anvendelser af trimetazidin.

Yderligere oplysninger om den ændrede produktinformation til læger og patienter findes [her](#).

Hvilke anbefalinger gives der til patienterne?

- Der er ikke tvungende behov for at ændre behandlingen, men lægerne vil vurdere patienternes behandling ved næste planlagte besøg.
- Patienter, der aktuelt får trimetazidin mod tinnitus, vertigo og synsforstyrrelser, bør kontakte deres læge med henblik på at skifte til en egnet alternativ behandling.
- Patienter, der aktuelt får trimetazidin mod angina pectoris, bør kontakte deres læge med henblik på at sikre, at det er den mest egnede behandling af deres sygdom, eller om nødvendigt skifte til en anden behandling.
- Patienter, der ønsker yderligere oplysninger, bør kontakte deres læge eller apotek.

Hvilke anbefalinger gives der til ordinerende læger?

- Der er ikke tvungende behov for at ændre behandlingen, men lægerne bør vurdere patienternes behandling ved næste planlagte besøg.
- Lægerne bør ikke længere ordinere trimetazidin til behandling af tinnitus, vertigo og synsforstyrrelser, men overføre patienterne til en egnet alternativ behandling.
- Trimetazidin bør kun anvendes til symptomatisk behandling af angina pectoris og kun som tillægsbehandling til eksisterende behandlinger hos patienter, der ikke kan kontrolleres tilstrækkeligt med andre lægemidler mod angina pectoris eller ikke tåler disse.
- Lægerne må ikke ordinere trimetazidin til patienter med Parkinsons sygdom eller parkinsonsymptomer eller til patienter med svært nedsat nyrefunktion. Hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion og ældre patienter bør vælges en lavere dosis.
- Behandlingen med trimetazidin bør permanent ophøre hos patienter, der udvikler bevægelsesforstyrrelser såsom parkinsonsymptomer. Hvis parkinsonsymptomerne vedvarer længere end fire måneder efter ophør af behandlingen, bør patienten henvises til en neurolog.

Europa-Kommissionen traf en afgørelse på grundlag af denne udtalelse den 3. september 2012.
