



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

3 september 2012
EMA/412151/2012 Rev 1
EMA/H/A-31/1305

Frågor och svar om granskningen av läkemedel innehållande trimetazidin (20 mg tabletter, 35 mg tablett med modifierad frisättning och 20 mg/ml oral lösning)

Resultat av ett förfarande i enlighet med artikel 31 i direktiv 2001/83/EG i dess senaste lydelse

Den 21 juni 2012 avslutade Europeiska läkemedelsmyndigheten en granskning av trimetazidins säkerhet och effekt till följd av frågor gällande dess effekt och rapporter om rörelserubbningar såsom Parkinsonsymtom med dessa läkemedel. Myndighetens kommitté för humanläkemedel (CHMP) fann att fördelarna fortfarande är större än riskerna för patienter med angina pectoris, men att behandlingen bör begränsas till tillägg till befintliga behandlingar hos patienter som inte uppnår tillräcklig symtomkontroll med, eller som är intoleranta mot, andra läkemedel för angina pectoris. När det gäller symtomatisk behandling av tinnitus, yrsel och synfältsrubbningar fann CHMP att fördelarna inte längre uppväger riskerna och att dessa användningar inte längre bör vara godkända. Dessutom rekommenderade CHMP nya kontraindikationer och varningar för att minska och hantera den eventuella risken för rörelserubbningar i samband med användning av detta läkemedel.

Vad är trimetazidin?

Trimetazidin är ett läkemedel som används för att förebygga attacker av kärlkramp, som är plötsliga smärtor i bröst, käke och rygg framkallade av fysisk ansträngning beroende på minskat blodflöde till hjärtat. Kärlkramp är vanligtvis förknippad med en förträngning av de blodkärl som försörjer hjärtat med blod, vilka kallas kransartärer.

Trimetazidin är ett "metaboliskt medel", ett läkemedel som har effekt på metabolismen, eller ämnesomsättningen (den process där ämnen bryts ned i kroppen). Man tror att det skyddar mot myokardischemi (minskad blodtillförsel till hjärtmuskeln) genom att öka den hastighet med vilken glukos bryts ned.

Trimetazidin används också för att behandla symtomen yrsel (en känsla av att det snurrar) och tinnitus (ringningar i öronen), och för att behandla försämrad syn och synfältsrubbningar (otydlig eller störd syn) beroende på problem med blodkärlen.

Läkemedel innehållande trimetazidin har funnits sedan 1970-talet och marknadsförs för närvarande i Bulgarien, Cypern, Tjeckien, Danmark, Estland, Frankrike, Tyskland, Grekland, Ungern, Irland, Italien,



Lettland, Litauen, Luxemburg, Malta, Polen, Portugal, Rumänien, Slovakien, Slovenien och Spanien. De marknadsförs under fantasinamnet Vastarel och andra produktnamn.

Varför granskades trimetazidin?

Baserat på en granskning av bevis i Frankrike kom den franska reglerings- och tillsynsmyndigheten för läkemedel i april 2011 fram till att risken med läkemedel innehållande trimetazidin var större än fördelarna vid alla godkända indikationer. En huvudfråga var att trimetazidins effekt inte hade visats på ett övertygande sätt vid någon av de godkända indikationerna, eftersom de studier som stödjer de godkända användningarna hade flera metodologiska svagheter och endast visade liten nytta.

Dessutom fanns det frågor beträffande säkerheten med läkemedel innehållande trimetazidin efter rapporter om Parkinsons syndrom (en grupp symtom omfattande skakningar, långsamma rörelser och muskelstelhet) och andra rörelserubbningar såsom tremor (skakningar), muskelstelhet, gångrubbningar och rastlösa ben-syndromet (en sjukdom där patienten har ett okontrollerat behov av att röra armar och ben för att lindra obehag, smärta eller underliga känslor i kroppen, vanligtvis på natten). De här symtomen sågs hos vissa patienter som inte tidigare hade haft Parkinsons syndrom, och i många fall försvann symtomen när de slutade ta trimetazidin.

Trots att varningarna i förskrivningsinformationen för dessa läkemedel förstärktes, var den franska myndigheten fortfarande orolig för att trimetazidins fördelar inte uppvägs riskerna. Den 22 april bad den därför CHMP att avge ett yttrande om nytta-riskförhållandet för läkemedel innehållande trimetazidin, och om huruvida godkännandet för försäljning för dessa läkemedel bör behållas, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas i hela EU.

Vilka data har CHMP granskat?

CHMP tittade på data från kliniska studier, publicerad litteratur, spontana biverkningsrapporter och data som lämnats in av de företag som marknadsför läkemedel som innehåller trimetazidin.

Vilka slutsatser drog CHMP?

Beträffande användningen av trimetazidin vid angina pectoris konstaterade kommittén att de studier som genomförts för att visa dess effekter hade vissa begränsningar och ofta var kortvariga. Även om studierna inte visade att fördelarna uppväger riskerna med trimetazidin när det används ensamt som förstahandsbehandling, gav studierna stöd för användning av trimetazidin som tillägg till befintliga behandlingar hos patienter som inte uppnår tillräcklig symtomkontroll med, eller som är intoleranta mot, andra läkemedel för angina pectoris. För att lösa bristen på långtidsdata för trimetazidin, kommer en studie som undersöker långtidseffekterna av trimetazidin att genomföras.

Beträffande användningen av trimetazidin vid tinnitus, yrsel och synfältsrubbningar hade studierna dålig metodologi och visade inte klinisk nytta för trimetazidin jämfört med placebo (en överksam behandling) eller alternativa läkemedel. Dessutom konstaterade CHMP att trimetazidin ofta används för att behandla dessa tillstånd hos äldre patienter under längre tid och med högre doser än rekommenderat. Detta ökar risken för biverkningar såsom fallolyckor, vilket undergräver användningen av trimetazidin för dessa tillstånd.

En analys av relevanta säkerhetsdata visade att rörelserubbningar, däribland parkinsonism, inte kan uteslutas med trimetazidin, även om dessa inte är vanliga och är reversibla efter att behandling med trimetazidin avbrutits. CHMP rekommenderade därför att en varning inkluderas i produktinformationen om trimetazidininducerad parkinsonism, dess diagnos och behandling. Det rekommenderades också att

trimetazidin kontraindiceras för patienter med Parkinsons sjukdom eller Parkinsonsymtom och för patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion.

Baserat på utvärderingen av aktuella, tillgängliga data och den vetenskapliga diskussionen inom kommittén fann CHMP att fördelarna med trimetazidin fortfarande uppväger riskerna vid användning som tilläggsbehandling hos patienter med angina pectoris, men att ändringar bör göras i produktinformationen för att säkerställa säker användning av dessa läkemedel. När det gäller användning vid tinnitus, yrsel och synfältsrubbingar uppväger fördelarna inte längre riskerna och CHMP rekommenderade att dessa användningar inte längre bör vara godkända. Skriftliga meddelanden kommer att distribueras till läkare på nationell nivå för att informera dem om ändringarna av de godkända användningarna av trimetazidin.

De fullständiga ändringar som gjorts i informationen till läkare och patienter finns [här](#).

Vilka är rekommendationerna för patienter?

- Det finns inget behov av en brådskande förändring av behandlingen, men läkarna kommer att granska sina patienters behandling vid deras nästa rutinbesök.
- Patienter som för närvarande får trimetazidin för tinnitus, yrsel och synrubbingar bör rådfråga sin läkare så att de kan byta till en lämplig alternativ behandling.
- Patienter som för närvarande får trimetazidin för angina pectoris bör rådfråga sin läkare för att säkerställa att det är den lämpligaste behandlingen för deras sjukdom eller ordna alternativ behandling om det behövs.
- Patienter som har frågor bör tala med läkare eller apotekspersonal.

Vilka är rekommendationerna för förskrivare?

- Det finns inget behov av en brådskande förändring av behandlingen, men läkarna bör granska sina patienters behandling vid deras nästa rutinbesök.
- Förskrivare bör inte längre förskriva trimetazidin för behandling av tinnitus, yrsel och synrubbingar och låta patienterna byta till alternativ behandling.
- Trimetazidin bör endast användas för symtomatisk behandling av angina pectoris och endast som tillägg till befintlig behandling hos patienter som inte uppnår tillräcklig symtomkontroll med, eller som är intoleranta mot, andra läkemedel för angina pectoris.
- Förskrivare får inte förskriva trimetazidin till patienter med Parkinsons sjukdom eller Parkinsonsymtom och inte till patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion. För patienter med måttligt nedsatt njurfunktion och äldre patienter ska dosen reduceras.
- Trimetazidin ska sättas ut permanent hos patienter som utvecklar rörelserubbingar såsom Parkinsonsymtom. Om Parkinsonsymtomen kvarstår i mer än fyra månader efter utsättande, bör en neurolog rådfrågas.

Europeiska kommissionen utfärdade ett beslut om detta yttrande den 3 september 2012.