



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Vragen en antwoorden inzake de beoordeling van trimetazidine bevattende geneesmiddelen (tabletten van 20 mg, tablet met gereguleerde afgifte van 35 mg en orale oplossing van 20 mg/ml)

Uitkomst van een procedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG, als gewijzigd

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft op 21 juni 2012 de beoordeling afgerond van de veiligheid en werkzaamheid van trimetazidine na bedenkingen over de werkzaamheid ervan en meldingen van bewegingsstoornissen zoals parkinsonverschijnselen in verband met deze geneesmiddelen. Het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) van het Geneesmiddelenbureau heeft geconcludeerd dat de voordelen nog steeds groter zijn dan de risico's bij patiënten met angina pectoris, maar dat de behandeling moet worden beperkt tot aanvulling op bestaande behandelingen bij patiënten die niet voldoende onder controle worden gebracht door andere geneesmiddelen voor angina pectoris of die deze niet kunnen verdragen. Voor de symptomatische behandeling van tinnitus, vertigo en stoornissen in het gezichtsveld concludeerde het CHMP dat de voordelen niet groter zijn dan de risico's en dat deze vormen van gebruik niet langer mogen worden goedgekeurd. Daarnaast adviseerde het Comité nieuwe contra-indicaties en waarschuwingen op te nemen om het mogelijke risico op bewegingsstoornissen die gepaard gaan met het gebruik van dit geneesmiddel te verminderen en te beheersen.

Wat is trimetazidine?

Trimetazidine is een middel voor het voorkomen van aanvallen van angina. Deze bestaan uit plotselinge pijn op de borst en van de kaak en rug veroorzaakt door lichamelijke inspanning, als gevolg van verminderde bloedtoevoer naar het hart. Angina gaat doorgaans gepaard met een vernauwing van de bloedvaten die het hart van bloed voorzien, de zogenoemde kransslagaders.

Trimetazidine is een 'stofwisselingsmiddel', een geneesmiddel dat inwerkt op de stofwisseling (het proces waarbij stoffen in het lichaam worden afgebroken). Aangenomen wordt dat het bescherming biedt tegen myocardischemie (verminderde bloedtoevoer naar de hartspier) door verhoging van de snelheid waarmee glucose wordt afgebroken.



Trimetazidine wordt ook gebruikt voor de behandeling van de symptomen van vertigo (draaiduizeligheid) en tinnitus (gewaarwording van rinkelend geluid in de oren) en voor de behandeling van verminderd zicht en stoornissen in het gezichtsveld (onduidelijk of verstoord zicht) vanwege problemen die de bloedvaten aantasten.

Trimetazidine bevattende geneesmiddelen zijn al sinds de jaren 70 verkrijgbaar en worden momenteel in de handel gebracht in Bulgarije, Cyprus, Denemarken, Duitsland, Estland, Frankrijk, Griekenland, Hongarije, Ierland, Italië, Letland, Litouwen, Luxemburg, Malta, Polen, Portugal, Roemenië, Slovenië, Slowakije, Spanje en Tsjechië. De middelen worden in de handel gebracht onder de fantasienaam Vastarel en andere handelsnamen.

Waarom werd trimetazidine beoordeeld?

In april 2011 concludeerde de Franse regelgevende instantie voor geneesmiddelen dat op grond van een beoordeling van uit Frankrijk afkomstige gegevens de risico's van trimetazidine bevattende geneesmiddelen voor alle goedgekeurde indicaties groter waren dan de voordelen. De belangrijkste bedenking was dat de werkzaamheid van trimetazidine bij geen van de goedgekeurde indicaties overtuigend was aangetoond aangezien de onderzoeken die de goedgekeurde vormen van gebruik ondersteunden verscheidene methodologische zwakke punten hadden en slechts een klein voordeel lieten zien.

Daarnaast waren er bedenkingen met betrekking tot de veiligheid van trimetazidine bevattende geneesmiddelen na meldingen van het syndroom van Parkinson (een groep symptomen van onder meer beven, trage bewegingen en spierstijfheid) en andere motorische stoornissen zoals tremor (beven), spierrigiditeit en loopproblemen, en rustelozebenenensyndroom (een aandoening waarbij de patiënt een oncontroleerbare drang heeft om de armen en benen te bewegen om onaangename, pijnlijke of vreemde gewaarwordingen in het lichaam te stoppen, meestal 's nachts). Deze symptomen werden waargenomen bij sommige patiënten zonder een voorgeschiedenis van het syndroom van Parkinson en in veel gevallen verdwenen hun symptomen wanneer de behandeling met trimetazidine werd stopgezet.

Ondanks de aanscherping van de waarschuwingen in de voorschrijfinformatie van deze geneesmiddelen bleef de Franse instantie bezorgd dat de voordelen van trimetazidine niet groter waren dan de risico's ervan. Op 22 april 2011 vroeg ze het CHMP daarom een advies uit te brengen over de baten/risicoverhouding van trimetazidine bevattende geneesmiddelen en over de vraag of de vergunning voor het in de handel brengen van deze geneesmiddelen in de gehele EU moest worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst, dan wel ingetrokken.

Welke gegevens heeft het CHMP bestudeerd?

Het CHMP bekeek gegevens van klinische onderzoeken, de gepubliceerde literatuur, spontane meldingen van bijwerkingen en gegevens die werden ingediend door de firma's die trimetazidine bevattende geneesmiddelen in de handel brengen.

Wat zijn de conclusies van het CHMP?

Met betrekking tot het gebruik van trimetazidine bij angina pectoris merkte het Comité op dat de uitgevoerde onderzoeken naar de werking ervan enkele beperkingen hadden en vaak kortdurend waren. Hoewel uit de onderzoeken niet bleek dat de voordelen groter waren dan de risico's voor trimetazidine als op zichzelf staande eerstelijnsbehandeling, ondersteunden ze het gebruik van trimetazidine als aanvulling op bestaande behandelingen bij patiënten die niet voldoende onder

controle worden gebracht door andere geneesmiddelen voor angina pectoris of die deze niet kunnen verdragen. In verband met het ontbreken van langetermijngegevens over trimetazidine zal hiernaar onderzoek worden verricht.

De onderzoeken met betrekking tot het gebruik van trimetazidine bij tinnitus, vertigo en stoornissen in het gezichtsveld waren uitgevoerd volgens een slechte methodologie en lieten geen klinisch voordeel van trimetazidine zien in vergelijking met placebo (een schijnbehandeling) of alternatieve geneesmiddelen. Daarnaast merkte het CHMP op dat trimetazidine vaak wordt gebruikt voor de behandeling van deze aandoeningen bij oudere patiënten gedurende langere tijd en in hogere doses dan aanbevolen, en dit verhoogt het risico op bijwerkingen zoals vallen, wat het gebruik van trimetazidine voor deze aandoeningen ondermijnt.

Uit een analyse van relevante veiligheidsgegevens bleek dat bewegingsstoornissen zoals parkinsonisme niet kunnen worden uitgesloten met trimetazidine, hoewel deze stoornissen niet vaak voorkomen en verdwijnen nadat met trimetazidine is gestopt. Het CHMP adviseerde daarom dat in de productinformatie een waarschuwing moet worden opgenomen over door trimetazidine geïnduceerd parkinsonisme, en de diagnose en behandeling ervan. Verder adviseerde het CHMP trimetazidine te contra-indiceren bij patiënten met de ziekte van Parkinson of parkinsonverschijnselen en bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie.

Op grond van de beoordeling van de op dat moment beschikbare gegevens en de wetenschappelijke discussie binnen het Comité concludeerde het CHMP dat de voordelen van trimetazidine nog steeds groter zijn dan de risico's ervan bij gebruik als aanvullende behandeling bij patiënten met angina pectoris, maar dat de productinformatie moet worden aangepast om een veilig gebruik van deze geneesmiddelen te waarborgen. Voor gebruik bij tinnitus, vertigo en stoornissen in het gezichtsveld zijn de voordelen niet langer groter dan de risico's. Het CHMP adviseerde dan ook dat deze vormen van gebruik niet langer mogen worden goedgekeurd. Er zal onder artsen landelijk een schriftelijke mededeling worden verspreid om hen op de hoogte te brengen van de veranderingen in de goedgekeurde vormen van gebruik van trimetazidine.

De volledige veranderingen die zijn aangebracht in de informatie voor artsen en patiënten worden [hier](#) uiteengezet.

Wat zijn de aanbevelingen voor patiënten?

- De behandeling hoeft niet dringend te worden veranderd, maar artsen zullen de behandeling van hun patiënten beoordelen bij hun volgende gewone afspraak.
- Patiënten die momenteel trimetazidine gebruiken voor tinnitus, vertigo en stoornissen in het gezichtsvermogen moeten hun arts raadplegen, zodat zij kunnen overstappen op een geschikte alternatieve behandeling.
- Patiënten die momenteel trimetazidine gebruiken voor angina pectoris moeten hun arts raadplegen om er zeker van te zijn dat dit de meest geschikte behandeling is voor hun aandoening of om zo nodig over te gaan op een alternatieve behandeling.
- Patiënten die vragen hebben, dienen contact op te nemen met hun arts of apotheker.

Wat zijn de aanbevelingen voor voorschrijvers?

- De behandeling hoeft niet dringend te worden veranderd, maar artsen moeten de behandeling van hun patiënten beoordelen bij hun volgende gewone afspraak.

- Voorschrijvers mogen trimetazidine niet langer voorschrijven voor de behandeling van tinnitus, vertigo en stoornissen in het gezichtsvermogen en moeten patiënten overzetten op een geschikte alternatieve behandeling.
- Trimetazidine mag alleen worden gebruikt bij de symptomatische behandeling van angina pectoris en alleen als aanvulling op bestaande behandelingen bij patiënten die niet voldoende onder controle worden gebracht door andere geneesmiddelen voor angina pectoris of die deze niet kunnen verdragen.
- Voorschrijvers mogen trimetazidine niet voorschrijven aan patiënten met de ziekte van Parkinson of parkinsonverschijnselen en bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie. Voor patiënten met een matig verminderde nierfunctie en oudere patiënten moet de dosis worden verlaagd.
- Trimetazidine moet blijvend worden gestaakt bij patiënten die bewegingsstoornissen krijgen zoals parkinsonverschijnselen. Als de parkinsonverschijnselen meer dan vier maanden na de staking nog steeds aanwezig zijn, moet advies worden ingewonnen bij een neuroloog.

Het besluit van de Europese Commissie over dit advies werd op 3 september 2012 gepubliceerd.