

Bijlage II

**Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de
bewoordingen van de vergunningen voor het in de handel brengen**

Wetenschappelijke conclusies

Samenvatting van de wetenschappelijke evaluatie van trimetazidine-bevattende geneesmiddelen (zie bijlage I)

Trimetazidine (TMZ) is een metabolisch middel dat tot doel heeft te beschermen tegen ischemie door het glucosemetabolisme te verhogen in verhouding tot dat van vetzuren. Het werkingsmechanisme is gedeeltelijk een gevolg van het effect op het celmetabolisme. Door de vetzuuroxidatie op het niveau van 3-ketoacyl-coenzyme A thiolase te verminderen, bevordert het de glucoseoxidatie, waardoor het gebruik van de energiereserves van de cellen in het geval van ischemie wordt verbeterd. Trimetazidine heeft geen hemodynamisch effect op bloeddruk of hartslag.

Trimetazidine-bevattende geneesmiddelen zijn geïndiceerd voor de profylactische behandeling van angina pectoris-aanvallen, de aanvullende symptomatische behandeling van vertigo en tinnitus en de aanvullende behandeling van verminderde gezichtsscherpte en gezichtsveldstoornissen als gevolg van vaatproblemen.

Trimetazidine-bevattende geneesmiddelen zijn in 21 Europese lidstaten geregistreerd. Ze werden in 1978 voor het eerst geregistreerd in Frankrijk en zijn in de EU verkrijgbaar in drie verschillende farmaceutische vormen: 20 mg tablet, 20 mg/ml orale oplossing en 35 mg tablet met gereguleerde afgifte [modified release - MR].

Frankrijk heeft op 22 april 2011 het CHMP verzocht advies te geven krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG inzake de vraag of de vergunning voor het in de handel brengen voor trimetazidine-bevattende geneesmiddelen dient te worden gehandhaafd, gewijzigd, opgeschort of ingetrokken op basis van de toegenomen meldingen van Parkinson.

Van belang is dat alle gegevens die voor deze verwijzing zijn ingediend en beoordeeld sinds de eerste registratie van trimetazidine nieuwe beschikbare gegevens zijn.

WERKZAAMHEID

Angina pectoris

Er is al sinds het begin van de jaren 70 klinische ervaring met trimetazidine.

Het CHMP heeft alle voor deze indicatie ingediende onderzoeken beoordeeld. Het TRIMPOL-II-onderzoek (2001), het onderzoek van Sellier (2003) en de herziene gegevens uit het VASCO-onderzoek (2011) waren echter de onderzoeken die bewijs leverden ter onderbouwing van de aanvullende indicatie van trimetazidine bij symptomatische patiënten met angina pectoris. Deze gegevens onderschrijven de werkzaamheid van trimetazidine in aanvulling op bètablokkers. Daarnaast worden de twee onderzoeken van Manchanda (1997 en 2003) en vier andere kleinere onderzoeken geacht de werkzaamheid van trimetazidine te onderschrijven in aanvulling op calciumkanaalblokkers.

In een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met 426 patiënten (TRIMPOL-II) verbeterde trimetazidine (60 mg/dag) toegevoegd aan metoprolol 100 mg per dag (50 mg tweemaal daags) gedurende 12 weken de parameters van inspanningstests en klinische symptomen statistisch significant in vergelijking met placebo: totale inspanningsduur +20,1s, $p=0,023$, totale werklast +0,54 MET's, $p=0,001$, tijd tot 1-mm ST-segmentdepressie +33,4s, $p=0,003$, tijd tot begin van angina +33,9s, $p<0,001$, angina-aanvallen/week -0,73, $p=0,014$ en kortwerkende nitratenconsumptie/week, -0,63, $p=0,032$, zonder hemodynamische veranderingen.

TRIMPOL-II heeft aangetoond dat trimetazidine de inspanningscapaciteit en door inspanning veroorzaakte myocardiischemie significant verbetert in aanvulling op metoprolol. Opgemerkt dient te worden dat het onderzoek werd uitgevoerd met behulp van het Bruce-protocol waarvan bekend is

dat dit het behandel-effect van geneesmiddelen onderschat in vergelijking met het gewijzigde Bruce-protocol. De onderzoeksresultaten kunnen derhalve conservatief worden geacht wat betreft de omvang van het effect van trimetazidine. Hoewel de methodologie die door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen werd gevolgd, kan worden beschouwd als niet volledig in overeenstemming met de huidige geaccepteerde normen, lijkt er geen grote afwijking aanwezig te zijn die de interpretatie van de onderzoeksresultaten zou beïnvloeden en alle analyses laten een gunstig effect zien van trimetazidine gecombineerd met metoprolol op inspanningstolerantie, myocardischemie en klinische symptomen. De post-hocanalyse van het onderzoek bij 298 patiënten die trimetazidine ontvingen in combinatie met hoofdzakelijk metoprolol is daarmee in overeenstemming en het wordt nuttig geacht om het effect van trimetazidine beter te beoordelen in een populatie van patiënten die vaak moeilijk te behandelen zijn met hemodynamische middelen. Van belang is dat de werkzaamheid werd bevestigd zowel bij patiënten met de maximale dosis metoprolol als bij patiënten met recidiverende angina.

Het doel van het Sellier-onderzoek (2003) was om de werkzaamheid van de combinatie van trimetazidine MR 70 mg/dag te beoordelen bij patiënten die lijden aan angina pectoris en wier ziekte na twee maanden behandeling onvoldoende onder controle was op atenolol 50 mg/dag. 223 patiënten werden gerandomiseerd voor dit dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoek waarin gedurende 8 weken een 35 mg trimetazidine-tablet met geregleerde afgifte (tweemaal daags) werd toegevoegd aan 50 mg atenolol (eenmaal daags); in een subgroep van patiënten ($n=173$) werd een significante toename geobserveerd ($+34,4s$, $p=0,03$) in de tijd tot 1-mm ST-segmentdepressie in inspanningstests, in vergelijking met placebo, 12 uur na het nemen van het middel. Een significant verschil werd tevens aangetoond voor de tijd tot begin van angina pectoris ($p=0,049$). Er kon geen significant verschil tussen de groepen worden gevonden voor de andere secundaire eindpunten (totale inspanningsduur, totale werklast en klinische eindpunten).

Om een voordeel voor dagelijkse episodes van angina aan te tonen, is het van belang om het baseline optreden van angina en sublinguaal nitraatgebruik adequaat te beoordelen en de steekproefgrootte te berekenen op basis van het verwachte behandel-effect. Het Sellier-onderzoek betrof een inspanningsonderzoek dat niet primair was opgezet ter beoordeling van klinische parameters. Het onderzoek wordt alleen adequaat geacht voor het aantonen van de werkzaamheid van trimetazidine met betrekking tot het primaire eindpunt, tijd tot begin van angina pectoris, aangezien er geen significant verschil tussen de groepen kon worden gevonden voor de andere secundaire eindpunten (totale inspanningsduur, totale werklast en klinische eindpunten).

In een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek van drie maanden met 1962 patiënten (VASCO-onderzoek, 2011) als aanvulling op atenolol 50 mg/d, werden twee doseringen trimetazidine (70 mg/d en 140 mg/d) getest versus placebo. In de algehele populatie, die zowel asymptomatische als symptomatische patiënten omvatte, liet trimetazidine geen voordeel zien voor ergometrische (totale inspanningsduur, tijd tot begin van 1mm ST en tijd tot begin angina) en klinische eindpunten. In de subgroep van symptomatische patiënten ($n=1574$) verbeterde trimetazidine (140 mg) de totale inspanningsduur ($+23,8$ s versus $+13,1$ s placebo; $p=0,001$) en tijd tot begin van angina ($+46,3$ s versus $+32,5$ s placebo; $p=0,005$) echter significant.

Het VASCO-onderzoek werd uitgevoerd bij symptomatische en asymptomatische patiënten met chronische ischemische hartziekte. Minder dan 50% van de patiënten die waren opgenomen in het VASCO-onderzoek had chronische stabiele angina ondanks waarschijnlijke kransslagaderziekte. De aanwezigheid van stabiele angina pectoris is een cruciaal inclusiecriteria aangezien het de doelpopulatie voor het gebruik van anti-anginamiddelen identificeert. Het is inderdaad alom bekend dat patiënten met aangetoonde kransslagaderziekte die asymptomatisch zijn geen opwekbare ischemie kunnen hebben en dat bij deze patiënten anti-anginabehandelingen ineffectief zijn wat betreft verbetering van de inspanningscapaciteit.

Het VASCO-onderzoek liet een significant verschil zien in het effect op ergometrische parameters tussen trimetazidine in de hoogste dosering (140 mg) en placebo in de groep van symptomatische patiënten. De analyse die werd uitgevoerd door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen is onafhankelijk herhaald door het Italiaanse Gezondheidsinstituut (ISS). Deze analyse toonde aan dat bij patiënten met chronische stabiele angina trimetazidine gegeven als aanvulling op atenolol de inspanningstolerantie ($p < 0,01$), de tijd tot 1 mm ST-segmentdepressie en de tijd tot angina significant verbeterde. De verbetering in het primaire eindpunt met trimetazidine werd waargenomen in de gepoolde analyse van patiënten die tweemaal daags 35 en 70 mg ontvingen en in de analyse van patiënten die ofwel tweemaal daags 35 mg of tweemaal daags 70 mg ontvingen.

De werkzaamheid van trimetazidine werd ook samengevat in een recente netwerkmeta-analyse die 358 klinische proeven en 27 058 patiënten omvatte. Aangetoond werd dat het effect van trimetazidine sterk leek op dat van niet hartslagverlagende anti-anginamiddelen: nicorandil, ranolazine, langwerkende nitraten en dihydropyridines, met verschillen van minder dan een paar seconden in de ergometrische parameters van het inspannings-ECG (ETT). De werkzaamheid van trimetazidine is voldoende aangetoond als aanvullende therapie op de korte/middellange termijnbehandeling (weken/maanden) van symptomatische patiënten met angina wier ziekte onvoldoende onder controle is door eerstelijns anti-anginatherapieën of die deze niet kunnen verdragen.

Het CHMP is van mening dat de herziene indicatie in overeenstemming is met het momenteel beschikbare wetenschappelijke bewijs voor trimetazidine als aanvullende therapie; dit wordt onderschreven door onderzoeken die beschikbaar werden na de eerste registratie en die van voldoende methodologische kwaliteit worden geacht, alsmede door meta-analyses die tot vergelijkbare conclusies zijn gekomen. Recente vragenlijsten voor patiënten met kransslagaderziekte hebben uitgewezen dat de meeste patiënten met angina geen adequate anti-anginatherapie ontvangen als gevolg van hemodynamische intolerantie of chronotrope incompetentie. Derhalve kan trimetazidine als aanvullende therapie een optioneel behandelingsmiddel vertegenwoordigen dat kan worden gebruikt in verband met eerstelijns anti-anginamiddelen, met name bij die patiënten voor wie optimale controle van symptomen niet kan worden bereikt met andere anti-anginamiddelen in monotherapie als gevolg van hemodynamische intolerantie of chronotrope incompetentie.

Otologie – Keel, Neus en Oor (KNO)

In reactie op het verzoek van het CHMP met betrekking tot de herevaluatie van de baten/risicoverhouding van trimetazidine (alle vormen en doseringen) voor de KNO-indicaties, werden 9 klinische onderzoeken (Wayoff, 1984; Sterkers, 2001; Vitte, 2002; Haguenaer, 1980; Kluyskens, 1990; Martini, 1990; Morgon 1990; Coyas 1990 en het Franse cochlea-onderzoek, 2009, gepresenteerd ter onderbouwing van de veiligheid aangezien het werkzaamheidsdoel niet werd bereikt) ingediend of gepresenteerd als literatuurreferenties. De meeste van deze onderzoeken omvatten patiënten die zeer heterogene pathologieën lieten zien in uiteenlopende maten van hevigheid, met afwezigheid van eerdere stratificatie van deze pathologieën, en met een zeer beperkte behandelingsduur (tussen 2 en 3 maanden) die niet in overeenstemming is met wat nodig is voor deze pathologieën, waarvoor langdurige behandelingen nodig zijn.

Van deze onderzoeken werden vijf onderzoeken uitgevoerd versus placebo, waaronder het aanvullende onderzoek dat in 1990 door Coyas werd gepubliceerd. Elk onderzoek omvatte doorgaans meerdere doelen (farmacodynamische of klinische evaluaties). Ze mengden tevens KNO-pathologieën en symptomatologieën van verschillende etiologieën zoals tinnitus, verschillende vormen van vertigo of doofheid. De hoofdonderzoeken die versus placebo werden uitgevoerd, waren het Wayoff-onderzoek (tinnitus, duizeligheid, gehoorverlies) en het Morgon-onderzoek (tinnitus). Dit betreft onderzoeken waarbij de resultaten, vaak gepresenteerd als statistisch gunstig voor

trimetazidine, met name om methodologische redenen twijfelachtig zijn. Twee aanvullende en recentere onderzoeken waren gericht op duizeligheid, maar de verkennende aard van het Sterckers-onderzoek (2001) en de uiterst kleine onderzoekspopulaties (28 patiënten) maken het niet mogelijk om enig gewicht aan de gerapporteerde resultaten geven. Daarnaast had het Vitte-onderzoek (2002) dezelfde methodologische zwakheden als de Wayoff- en Morgon-onderzoeken. Gunstige resultaten uit de 'Dizziness Handicap Inventory questionnaire' werden gesuggereerd door de kleine Sterckers- en Vitte-onderzoeken. Deze resultaten werden gepoold zonder het gunstige effect te bevestigen. Drie onderzoeken werden uitgevoerd versus betahistine (Haguenauer, 1980; Kluyskens, 1990; Martini, 1990) om een klinisch voordeel van trimetazidine aan te tonen in de behandeling van duizeligheid. Geen van deze drie onderzoeken werd vooraf gedefinieerd als non-inferioriteitsonderzoek. Derhalve zijn de resultaten die werden gepresenteerd ter onderbouwing van een werkzaamheid die vergelijkbaar is met trimetazidine, niet betrouwbaar. Aldus laten al deze elementen die voortkomen uit post-goedkeuringgegevens geen relevant klinisch voordeel zien van trimetazidine voor patiënten die aan tinnitus, duizeligheid of gehoorverlies lijden.

Concluderend vormen de voor trimetazidine ingediende gegevens met betrekking tot KNO-indicaties onvoldoende onderbouwing voor een aantoonbaar, relevant klinisch voordeel voor deze patiënten die aan symptomatologie van tinnitus, vertigo of gehoorverlies lijden en die de doelgroep waren van de therapeutische KNO-indicaties zoals die momenteel in de Europese handelsvergunning worden genoemd. De onderzoeken stelden een beperkte methodologie in het KNO-veld voor en vormen geen bevestiging van de huidige onderzoeksmethodologie waarin de statistische basisbeginselen voor de methodologie van klinische proeven worden toegepast. Van de tien ingediende onderzoeken passen er negen niet de relevante methodologische beginselen toe die tegenwoordig vereist zijn voor het aantonen van de werkzaamheid. Derhalve, gezien deze methodologische zwakheden, is het dossier onvoldoende om te concluderen dat trimetazidine in voldoende mate een klinisch voordeel heeft laten zien als symptomatische adjuvans voor duizeligheid, tinnitus of gehoorverlies.

Het CHMP heeft geconcludeerd dat de beperkte gegevens die de klinische onderzoeken hebben opgeleverd die voor de KNO-indicatie werden ingediend, het bewijs van een relevant klinisch voordeel van trimetazidine onvoldoende onderschrijven voor patiënten die lijden aan tinnitus, vertigo of gehoorverlies en dat ofwel de momenteel KNO-geregistreerde indicatie ofwel de nieuw geclaimde indicaties niet kunnen worden onderschreven.

Oftalmologie (oogheelkunde)

Het klinische pakket dat is ingediend als reactie op het verzoek van het CHMP met betrekking tot de herbeoordeling van de baten/risicoverhouding van trimetazidine (alle vormen en doseringen) voor de oftalmologische indicaties, bestaat uit negen onderzoeken. In acht daarvan waren patiënten opgenomen met zeer heterogene pathologieën van uiteenlopende mate van hevigheid, waarbij eerdere stratificatie op deze pathologieën ontbreekt, alsmede een korte behandelingsduur (tussen 2 en 6 maanden), terwijl van deze pathologieën bekend is dat ze langzaam verergeren en langdurige behandelingen behoeven. Deze pathologieën leiden uiteindelijk tot blindheid. De meeste oftalmologische klinische trimetazidine-onderzoeken zijn uitgevoerd met de sterkte 20 mg, maar in sommige onderzoeken waren de gebruikte dagelijkse doses (20 mg en 40 mg/dag) lager dan de doses die in de huidige handelsvergunning worden aanbevolen (60 mg of 70 mg), wat tevens een grens is van deze onderzoeken, met name in het documenteren van de veiligheid bij de geregistreerde dosering).

Onder deze negen onderzoeken bevonden zich drie non-comparatieve onderzoeken (Guillaumat, 1982; Millara, 1988; Nowak, 2007); drie waren comparatieve onderzoeken van korte duur (maximaal 3 maanden) die werden uitgevoerd versus producten die ten tijde van deze onderzoeken werden gebruikt, bijv. cinnarizine of piridoxilaat, en die door oogartsen niet meer

worden beschouwd als voorkeurstherapieën ter behandeling of preventie van retina- of glaucoomaandoeningen; twee onderzoeken werden uitgevoerd versus placebo (Couderc, 1984 en Aron-Rosa, 1988). Ten slotte werd het meest recente onderzoek waarbij een geschikte methodologie werd gebruikt alleen ingediend voor veiligheidsdoeleinden aangezien het werkzaamheidsdoel niet werd bereikt (Frankrijk ARMD 2, 2008).

De klinische onderzoeken die het oogheelkundige indicatieveld onderschrijven, vertonen grote methodologische fouten.

Door de non-comparatieve aard van drie onderzoeken die werden uitgevoerd naar patiënten met heterogene oogaandoeningen, was het niet mogelijk te concluderen dat er een klinisch voordeel bestaat.

De drie onderzoeken van korte duur (maximaal 3 maanden) die werden uitgevoerd versus referentieproducten van dat moment (bijv. cinnarizine, piridoxilaat) omvatten een klein aantal patiënten die zeer heterogene of slecht gedefinieerde pathologieën presenteerden (respectievelijk n=19, n=24 en n=8 voor de onderzoeken van Cornand (1982), Cordella (1982) en Perdiel (1988)). Bovendien vertonen deze onderzoeken andere specifieke zwakheden: het Cordella-onderzoek (versus cinnarizine) omvatte geen vergelijking tussen groepen. Bovendien werd geen rekening gehouden met de veelheid aan vergelijkingen in de statistische analyses en werden de criteria niet hiërarchisch gepresenteerd, dus deze vergelijking kan geen bewijswaarde hebben; en ten slotte maakte het elektroretinografische onderzoek met enkele dosis van Perdiel (versus pyridoxilaat) gebruik van een injecteerbare intraveneuze vorm van trimetazidine 20 mg die niet geregistreerd is.

Het meest recente onderzoek dat is uitgevoerd met trimetazidine 35 mg uit 1999 (Frankrijk, ARMD 2) betrof een hoger aantal patiënten die gedurende 3 tot 5 jaar werden gevolgd. Resultaten van dit onderzoek toonden geen klinisch voordeel van trimetazidine aan in vergelijking met het placebomiddel ter preventie van de bilateralisatie van choroidale neovascularisatie bij patiënten die aan leeftijdsgerelateerde maculadegeneratie lijden; dit was het belangrijkste criterium van evaluatie dat was gekozen om het klinische voordeel aan te tonen van trimetazidine 35 mg ter vertraging van de progressie van leeftijdsgerelateerde maculadegeneratie.

Op basis van de gegevens die voor de oftalmologische indicaties zijn ingediend, is het CHMP van mening dat het bewijs niet voldoet aan de eisen en criteria voor de evaluatie van werkzaamheid die tegenwoordig voor deze pathologieën worden gesteld. De ingediende gegevens die TMZ vergelijken met ofwel placebo of de andere referentieproducten of gebaseerd op cohorten zonder vergelijkend middel leveren onvoldoende bewijs voor een relevant klinisch voordeel van trimetazidine in de aanvullende behandeling van verminderde gezichtsscherpte en gezichtsveldstoornissen als gevolg van vaatproblemen. Het CHMP heeft geconcludeerd dat na beoordeling van al deze onderzoeken de werkzaamheid van trimetazidine voor de oftalmologische indicatie niet bewezen is.

VEILIGHEID

Een voorschrijfonderzoek in Frankrijk heeft aangetoond dat trimetazidine werd voorgeschreven aan patiënten met cardiovasculaire indicaties in 45,3% van de gevallen, met KNO-indicaties in 30% van de gevallen en met oftalmologische indicaties in 0,4% van de gevallen. In 24,3% van de gevallen was de indicatie onbekend. Patiënten met een cardiovasculair profiel waren significant ouder (gemiddelde leeftijd: 74,8 jaar) dan patiënten met een oftalmologisch of KNO-profiel (respectievelijk 70,3 jaar en 63,5 jaar).

De belangrijkste geïdentificeerde bijwerking houdt verband met het syndroom van Parkinson en verwante symptomen. Dit risico is geïdentificeerd in een post-marketingsetting en in literatuur op basis van: positieve deprovocatie van Parkinsonsymptomen na stopzetting van alleen TMZ,

positieve hernieuwde provocatie, significant hoger aantal voorschriften van antiparkinsonmiddelen in de TMZ-groep vergeleken met de controlegroep (IMS-onderzoek) en significant hoger aantal patiënten die met antiparkinsonmiddelen beginnen na de introductie van TMZ vergeleken met de controlegroep (IMS-onderzoek).

De meest blootgestelde populatie op basis van verkoopgegevens wordt gevormd door patiënten ouder dan 75 jaar, en zij ontvingen de behandeling gedurende zeer lange periodes voor hoofdzakelijk cardiologische indicaties.

Het meldingspercentage van het syndroom van Parkinson dat plausibel verband houdt met trimetazidine is sinds de laatste 8 jaar stabiel, ondanks de toename sinds 2007 van het aantal spontane meldingen van het syndroom van Parkinson en verwante symptomen.

Het is erkend dat extrapiramidale symptomen die bij patiënten werden gemeld die TMZ ontvingen, een lage prevalentie hebben (incidentie van 0,36/100.000 PJ) en gewoonlijk reversibel zijn na stopzetting van TMZ. Sommige patiënten hadden echter symptomen die slechts gedeeltelijk reversibel waren na stopzetting van TMZ, en het verband met TMZ in sommige gevallen van niet-reversibele symptomen kan niet worden uitgesloten.

Gezien alle momenteel beschikbare gegevens heeft het CHMP geconcludeerd dat trimetazidine-bevattende geneesmiddelen dienen te worden gecontraïndiceerd bij patiënten met de ziekte van Parkinson, parkinsonachtige symptomen, tremors, 'restless leg'-syndroom en andere verwante bewegingsstoornissen. Daarnaast moet aan de samenvatting van productkenmerken een waarschuwing worden toegevoegd over door trimetazidine veroorzaakt parkinsonisme en de diagnose en behandeling ervan. Deze wijzigingen worden voldoende geacht om het risico op parkinsonachtige symptomen en tremors te beheersen.

Bejaarde patiënten kunnen verhoogd zijn blootgesteld aan trimetazidine als gevolg van leeftijdsgerelateerde verminderde nierfunctie. Populatiefarmacokinetische gegevens duiden erop dat ernstige ongewenste effecten frequenter voorkwamen bij bejaarde behandelde patiënten met hoge trimetazidineplasmaconcentraties. Het Emeriau PK-onderzoek heeft hoge plasmaconcentraties van trimetazidine aangetoond in oude patiënten die de gebruikelijke dosis van tweemaal daags 35 mg ontvingen. Dienovereenkomstig is aan de samenvatting van productkenmerken informatie over de dosering toegevoegd bij bejaarden en bij patiënten met matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring [30-60] ml/min) toegevoegd. Daarnaast is overeenstemming bereikt met de vergunninghouder over een farmacokinetisch onderzoek naar de effecten van nierinsufficiëntie en leeftijd op het veiligheidsprofiel van trimetazidine.

Gezien alle momenteel beschikbare gegevens heeft het CHMP geconcludeerd dat trimetazidine-bevattende geneesmiddelen dienen te worden gecontraïndiceerd bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min).

Enkele nieuwe potentiële, zeer zeldzame en reversibele bijwerkingen werden aangetoond gedurende de verwijzingsprocedure, waaronder trombocytopenie, agranulocytose en leverdisfunctie, en zijn opgenomen in het risicobeheerplan en weergegeven in de desbetreffende rubrieken van de samenvatting van productkenmerken.

Het voorgestelde multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde langetermijnonderzoek onder patiënten die een percutane coronaire interventie (PCI) hebben ondergaan, alsmede de prospectieve en comparatieve cohortstudie ter beoordeling van de prevalentie van EPS bij patiënten die trimetazidine ontvangen, kunnen voldoende zijn om de zorgen inzake de werkzaamheid en veiligheid op lange termijn van trimetazidine weg te nemen.

Het CHMP heeft verzocht om een PASS-onderzoek (Post-Authorisation Safety Study) naar alle belangrijke, potentiële en geïdentificeerde risico's, in het bijzonder parkinsonisme, en om een

geneesmiddelengebruiksonderzoek om te controleren of de genomen risicobeperkende maatregelen naar aanleiding van de verwijzingsprocedure effectief zijn.

Algemene conclusie

Het CHMP heeft geconcludeerd dat, na beoordeling van de nieuw beschikbare gegevens, de baten blijven opwegen tegen de risico's bij patiënten met angina pectoris, maar dat de behandeling dient te worden beperkt tot aanvulling op bestaande behandelingen bij patiënten wier ziekte niet voldoende onder controle is door andere geneesmiddelen voor angina pectoris of die deze niet kunnen verdragen. De voorgestelde nieuwe tekst in de angina pectoris-indicatie is in overeenstemming met de beschikbare werkzaamheids- en veiligheidsgegevens die zijn beoordeeld. Voor de overige twee indicaties voor symptomatische behandeling van tinnitus, vertigo en gezichtsveldstoornissen heeft het CHMP geconcludeerd dat met het oog op de nieuw beschikbare veiligheidsgegevens en de zeer beperkte werkzaamheid, onder normale gebruiksomstandigheden de baten niet langer opwegen tegen de risico's; derhalve dienen deze therapeutische indicaties te worden verwijderd.

Bij patiënten met matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring [30-60] ml/min) is de aanbevolen dosis toegevoegd in de samenvatting van productkenmerken. Bejaarde patiënten kunnen verhoogd zijn blootgesteld aan trimetazidine als gevolg van leeftijdsgerelateerde afname van de nierfunctie. Dosistitratie bij bejaarde patiënten dient voorzichtig te worden uitgevoerd. Met het oog op alle momenteel beschikbare gegevens heeft het CHMP geconcludeerd dat trimetazidine dient te worden gecontraïndiceerd bij patiënten met de ziekte van Parkinson, parkinsonachtige symptomen, tremors, 'restless leg'-syndroom en andere verwante bewegingsstoornissen, evenals bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min).

Het CHMP heeft bevestigd dat trimetazidine parkinsonachtige symptomen (tremor, akinesie, hypertonie) kan veroorzaken of verergeren, die regelmatig dienen te worden onderzocht, met name bij bejaarde patiënten. In twijfelgevallen dienen patiënten voor onderzoeken dienaangaande te worden doorverwezen naar een neuroloog. Het optreden van bewegingsstoornissen, zoals parkinsonachtige symptomen, 'restless leg'-syndroom, tremors en loopinstabiliteit, dient te leiden tot definitieve stopzetting van trimetazidine. Deze gevallen hebben een lage prevalentie en zijn gewoonlijk reversibel na stopzetten van de behandeling. Bij de meerderheid van de patiënten die herstelden, verdwenen de symptomen binnen vier maanden na stopzetting van trimetazidine. Indien parkinsonachtige symptomen meer dan vier maanden na stopzetting van het middel blijven aanhouden, dient neurologisch advies te worden ingewonnen. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van trimetazidine aan patiënten bij wie verhoogde blootstelling vanwege matige nierinsufficiëntie wordt verwacht, of aan patiënten ouder dan 75 jaar.

Het CHMP beveelt aan om een informatieve brief ('direct healthcare professional communication', DHPC) te verspreiden met informatie over de uitkomst van de huidige beoordeling.

Het CHMP is ook overeengekomen dat er een onderzoeksprotocol ter beoordeling van het effect van nierinsufficiëntie en leeftijd op de farmacokinetiek van trimetazidine voor de studie wordt uitgevoerd. Een PASS-onderzoek naar alle belangrijke, potentiële en geïdentificeerde risico's, in het bijzonder parkinsonisme, alsmede een geneesmiddelengebruiksonderzoek ter controle van de naleving van voorschrijvers met betrekking tot de beperkte indicatie na wijzigen van de handelsvergunning werden ook overeengekomen.

Baten / risicoverhouding

Het Comité heeft derhalve geconcludeerd dat de baten/risicoverhouding van trimetazidine-bevattende geneesmiddelen in de aanvullende therapie voor de symptomatische behandeling of patiënten met stabiele angina pectoris wier ziekte onvoldoende onder controle is door eerstelijns anti-anginatherapieën of die deze niet kunnen verdragen, onder normale gebruiksomstandigheden positief blijft, behoudens de overeengekomen beperkingen, waarschuwingen, wijzigingen in de

productinformatie, aanvullende geneesmiddelenbewakingsactiviteiten en risicobeperkende maatregelen. Voor de overige twee indicaties voor symptomatische behandeling van tinnitus, vertigo en gezichtsveldstoornissen heeft het CHMP geconcludeerd dat met het oog op de nieuw beschikbare veiligheidsgegevens en zeer beperkte werkzaamheid, onder normale gebruiksomstandigheden de baten niet langer opwegen tegen de risico's en dat deze therapeutische indicaties daarom dienen te worden verwijderd.

Redenen voor de wijziging van de bewoordingen van de vergunning voor het in de handel brengen

Overwegende dat

- het Comité de verwijzing krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG heeft beoordeeld;
- het Comité alle beschikbare ingediende gegevens uit klinische onderzoeken, gepubliceerde literatuur en post-marketingervaring inzake de veiligheid van trimetazidine-bevattende geneesmiddelen heeft bestudeerd, in het bijzonder met betrekking tot het syndroom van Parkinson en verwante voorvallen. Het Comité heeft geconcludeerd dat trimetazidine verband houdt met het optreden van het syndroom van Parkinson en verwante symptomen;
- het Comité tevens de cumulatieve werkzaamheids- en veiligheidsgegevens heeft bestudeerd die zijn ingediend voor de indicaties van de profylactische behandeling van aanvallen van angina pectoris, de aanvullende symptomatische behandeling van vertigo en tinnitus en de aanvullende behandeling van verminderde gezichtsscherpte en gezichtsveldstoornissen als gevolg van vaatproblemen;
- het Comité van mening is dat de baten blijven opwegen tegen de risico's bij patiënten met angina pectoris, maar dat de behandeling dient te worden beperkt tot aanvulling op bestaande behandelingen bij patiënten wier ziekte niet voldoende onder controle is door andere geneesmiddelen voor angina pectoris of die deze niet kunnen verdragen;
- het CHMP voor de indicaties van de symptomatische behandeling van tinnitus, vertigo en gezichtsveldstoornissen heeft geconcludeerd dat met het oog op de nieuw beschikbare veiligheidsgegevens en de zeer beperkte werkzaamheid, onder normale gebruiksomstandigheden de baten niet langer opwegen tegen de risico's en dat deze therapeutische indicaties derhalve dienen te worden verwijderd;
- het Comité met het oog op alle momenteel beschikbare veiligheidsgegevens heeft geconcludeerd dat trimetazidine gecontraïndiceerd dient te worden bij patiënten met de ziekte van Parkinson, parkinsonachtige symptomen, tremors, 'restless leg'-syndroom en andere verwante bewegingsstoornissen, alsmede bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30ml/min);
- het Comité tevens heeft vastgesteld dat trimetazidine parkinsonachtige symptomen (tremor, akinesie, hypertonie) kan veroorzaken of verergeren. Het optreden van bewegingsstoornissen, zoals parkinsonachtige symptomen, 'restless leg'-syndroom, tremors en loopinstabiliteit, dient te leiden tot definitieve stopzetting van trimetazidine. Deze gevallen hebben een lage prevalentie en zijn gewoonlijk reversibel na stopzetting van de behandeling. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van trimetazidine aan patiënten bij wie een verhoogde blootstelling wordt verwacht, zoals bij matige nierinsufficiëntie en patiënten ouder dan 75 jaar;

concludeerde het Comité derhalve dat de baten/risicoverhouding van trimetazidine-bevattende geneesmiddelen onder normale gebruiksomstandigheden positief blijft, behoudens de overeengekomen beperkingen, waarschuwingen, wijzigingen in de productinformatie, aanvullende activiteiten op het gebied van geneesmiddelenbewaking en risicobeperkende maatregelen, en

uitsluitend als aanvullende therapie voor de symptomatische behandeling van patiënten met stabiele angina pectoris wier ziekte onvoldoende onder controle is door eerstelijns anti-anginatherapieën of die deze niet kunnen verdragen.