

Bilaga II

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännandena för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av läkemedel som innehåller trimetazidin (se bilaga I)

Trimetazidin (TMZ) är ett metaboliskt medel som har till syfte att skydda mot ischemi genom att öka glukosmetabolismen i förhållande till metabolismen av fettsyror. Dess verkningsmekanism är delvis en följd av dess effekt på cellernas ämnesomsättning. Genom reducera oxidationen av fettsyror på nivån 3-ketoacyl koenzym A tiolas gynnar det oxidationen av glukos, vilket förbättrar cellernas användning av energireserver vid ischemi. Trimetazidin har ingen hemodynamisk effekt på blodtrycket eller hjärtfrekvensen.

Läkemedel som innehåller trimetazidin är indicerade för profylaktisk behandling av angina pectoris-kris, stödjande symtomatisk behandling av svindel och tinnitus och stödjande behandling av nedsatt synskärpa och synfältstörningar med vaskulär bakgrund.

Läkemedel som innehåller trimetazidin har godkänts i 21 EU-medlemsstater. De godkändes första gången i Frankrike 1978 och finns i tre olika läkemedelsformer inom EU: 20 mg tablett, 20 mg/ml oral lösning och 35 mg tablett med modifierad frisättning.

Den 22 april 2011 bad Frankrike CHMP att avge ett yttrande enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG om huruvida godkännandet för försäljning av läkemedel som innehåller trimetazidin bör kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas med tanke på de ökande rapporterna om Parkinsons sjukdom.

Av särskild vikt är att alla data som lämnats in och bedömts för denna hänskjutning nyligen blivit tillgängliga efter det första godkännandet av trimetazidin.

EFFEKT

Angina pectoris

Den kliniska erfarenheten av trimetazidin härrör från tidigt 70-tal.

CHMP beaktade alla studier som lämnats in för denna indikation. Men de studier som tillhandahöll bevis till stöd för tilläggsindikationen av trimetazidin hos symtomatiska patienter med angina pectoris var TRIMPOL-II-studien (2001), studien av Sellier (2003) och de reviderade uppgifterna från VASCO-studien (2011). Dessa uppgifter styrker effekten av trimetazidin som tillägg till beta-blockerare. Dessutom anses att de två studierna av Manchanda (1997 och 2003) och fyra andra mindre studier styrker effekten av trimetazidin som tillägg till kalciumkanalblockerare.

En randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie med 426 patienter (TRIMPOL-II) visade att trimetazidin (60 mg/dag) som tillägg till metoprolol 100 mg/dag (50 mg två gånger dagligen) under 12 veckor gav en signifikant statistisk förbättring av parametrarna för arbetsprov och de kliniska symtomen jämfört med placebo: total arbetstid +20,1 s, $p=0,023$, total arbetsbörda +0,54 METs, $p=0,001$, tid till 1-mm ST-segmentdepression +33,4 s, $p=0,003$, tid fram till angina debuterade +33,9 s, $p<0,001$, anginaattacker/vecka -0,73, $p=0,014$ samt konsumtion/vecka av kortverkande nitrater, -0,63, $p=0,032$, utan hemodynamiska förändringar.

TRIMPOL-II-studien visade att trimetazidin signifikant förbättrar arbetskapaciteten och arbetsinducerad myokardischemi vid tillägg till metoprolol. Det bör noteras att studien utfördes med hjälp av Bruce-protokollet, vilket är känt för att underskatta läkemedels behandlingseffekt jämfört med det modifierade Bruce-protokollet. Studieresultaten kan därför anses konservativa vad gäller storleken på trimetazidins effekt. Även om den metodik som innehavaren av godkännande för försäljning har använt inte kan anses helt följa de för närvarande accepterade normerna verkar det inte finnas någon större snedvridning (bias) som påverkar tolkningen av studieresultaten, och

alla analyser visar på en gynnsam effekt av trimetazidin kombinerat med metoprolol på arbetstolerans, myokardiskemi och kliniska symtom. Efterhandsanalysen av studien med 298 patienter som fick trimetazidin främst i kombination med metoprolol är förenlig med detta och det anses lämpligt att bättre bedöma trimetazidins effekt i en population av patienter som ofta är svåra att behandla med hemodynamiska medel. Viktigt att notera är att effekten bekräftades hos patienter vid maximal dos metoprolol liksom hos patienter med återkommande angina.

Målsättningen med Sellier-studien (2003) var att bedöma effekten av kombinationen av trimetazidin med modifierad frisättning 70 mg/dag hos patienter som lider av angina pectoris som var otillräckligt kontrollerade på 50 mg/dag av atenolol efter två månaders behandling. 223 patienter randomiserades för denna dubbelblinda, placebokontrollerade studie där en 35 mg tablett av trimetazidin med modifierad frisättning (två gånger dagligen) gavs som tillägg till 50 mg atenolol (en gång dagligen) under 8 veckor, vilket gav en signifikant ökning (+34,4 s, $p=0.03$) i tid till 1-mm ST-segmentdepression vid arbetsprov i en undergrupp av patienter ($n=173$), jämfört med placebo, 12 timmar efter tillförseln av läkemedlet. En signifikant skillnad sågs också för tiden fram till angina pectoris debuterade ($p=0.049$). Ingen signifikant skillnad kunde ses mellan grupperna för de andra sekundära effektmått (total arbetstid, total arbetsbörda och kliniska effektmått).

För att visa en gynnsam effekt på dagliga episoder av angina är det viktigt att göra en rätt bedömning av baselinjeförekomsten av angina och sublingual nitrat-användning och beräkna provstorleken efter förväntad behandlingseffekt. Sellier-studien var en arbetsstudie som inte främst var utformad för bedömningen av kliniska parametrar. Det anses att studien bara kan visa trimetazidins effekt för det primära effektmåttet, tiden fram till angina pectoris debuterade, eftersom ingen signifikant skillnad mellan grupperna kunde ses för de andra sekundära effektmått (total arbetstid, total arbetsbörda och kliniska effektmått).

I en tre månader lång randomiserad, dubbelblind studie med 1 962 patienter (VASCO-studien, 2011) som tillägg till atenolol 50 mg/dag testades två doser av trimetazidin (70 mg/dag och 140 mg/dag) mot placebo. I den totala populationen, med både asymtomatiska och symtomatiska patienter, kunde trimetazidin inte påvisa någon nytta på både ergometriska (total arbetstid, tid till debuten av 1 mm ST och tid till anginas debut) och kliniska effektmått. Men i undergruppen av symtomatiska patienter ($n=1574$) förbättrade trimetazidin (140 mg) signifikant den totala arbetstiden (+23,8 s mot +13,1 s placebo; $p=0.001$) och tiden fram till angina debuterade (+46,3 s mot +32,5 s placebo; $p=0.005$).

VASCO-studien utfördes med symtomatiska och asymtomatiska patienter med kronisk ischemisk hjärtsjukdom. Mindre än 50 procent av patienterna i VASCO-studien hade kronisk stabil angina trots trolig kranskärslssjukdom. Närvaron av stabil angina pectoris är ett avgörande inklusionskriterium eftersom den identifierar målpopulationen för användning av läkemedel mot angina. Det är ett känt faktum att patienter med påvisad kranskärslssjukdom som är asymtomatiska kan sakna inducerbar ischemi och att behandlingar med läkemedel mot angina inte förmår förbättra dessa patienters arbetskapacitet.

VASCO-studien visade en signifikant skillnad i effekten på ergometriska parametrar mellan trimetazidin vid den högsta dosen (140 mg) och placebo i gruppen av symtomatiska patienter. Den analys som utfördes av innehavaren av godkännande för försäljning har oberoende upprepats av italienska hälsoinstitutet Istituto Superiore di Sanità (ISS). Denna analys visade att trimetazidin som gavs som tillägg till atenolol hos patienter med kronisk stabil angina signifikant förbättrade arbetstoleransen ($p<0.01$), tiden fram till 1 mm ST-segmentdepression och tiden fram till angina. Förbättringen av det primära effektmåttet med trimetazidin sågs i den poolade analysen av patienter som fick 35 och 70 mg två gånger dagligen och i analysen av patienter som antingen fick 35 mg två gånger dagligen eller 70 mg två gånger dagligen.

Trimetazidins effekt sammanfattades också i en aktuell nätverksmetaanalys omfattande 358 kliniska prövningar och 27 058 patienter. Trimetazidin visade sig ha en effekt som mycket liknade den av icke-hjärtfrekvenssänkande läkemedel mot angina: nicorandil, ranolazin, långverkande nitrater och dihydropyridiner, med mindre än några sekunders skillnader i ergometriska parametrar från test av arbetstolerans. Effekten av trimetazidin är tillräckligt påvisad som tilläggsterapi på kort till mellanlång sikt (veckor/månader) för behandling av symtomatiska patienter med angina som är otillräckligt kontrollerade av eller intoleranta mot förstahandsmedlen mot angina.

CHMP finner att den reviderade indikationen överensstämmer med de för närvarande tillgängliga vetenskapliga fynden av trimetazidin som tilläggsterapi och att den styrks av prövningar som blev tillgängliga efter det första godkännandet och anses hålla tillräckligt hög metodologisk kvalitet och av metaanalyser som har kommit till liknande slutsatser. Enligt aktuella undersökningar av patienter med kranskärlssjukdom får de flesta patienter med angina inte adekvat behandling mot angina till följd av hemodynamisk intolerans eller kronotrop inkompetens. Därför kan trimetazidin som tilläggsterapi vara ett alternativt läkemedel för användning i samband med förstahandsmedel mot angina, särskilt hos de patienter hos vilka optimal kontroll av symtomen inte kan uppnås med andra läkemedel mot angina vid monoterapi till följd av hemodynamisk intolerans eller kronotrop inkompetens.

Otologi – Öron, näsa och hals (ÖNH)

Som svar på CHMP:s begäran om förnyad utvärdering av trimetazidins nytta-riskförhållande (alla former och doser) vid ÖNH-indikationerna kom innehavaren av godkännande för försäljning att lämna in, eller lägga fram som litteraturreferenser, 9 kliniska studier (Wayoff, 1984; Sterkers, 2001; Vitte, 2002; Haguenaue, 1980; Kluyskens, 1990; Martini, 1990; Morgon 1990; Coyas 1990 och France cochlea-studie, framlagd 2009 som stöd för säkerheten eftersom effektmålet inte hade uppnåtts). I de flesta av dessa studier ingick patienter med mycket heterogena patologier av olika svårighetsgrad utan tidigare stratifiering på dessa patologier, och med mycket begränsad behandlingstid (mellan 2 och 3 månader) som inte överensstämde med vad dessa patologier kräver i form av långvarig behandling.

Av dessa studier utfördes fem studier mot placebo inklusive den extra studie som Coyas publicerade 1990. Varje studie omfattade oftast flera mål (farmakodynamiska eller kliniska utvärderingar). De blandade också ÖNH-patologier och -symtomatologier från olika etiologier såsom tinnitus, olika typer av svindel eller dövhet. De främsta studierna mot placebo var Wayoff-studien (tinnitus, yrsel, hörsselförlust) och Morgon-studien (tinnitus). Detta rör sig om studier där resultaten, som ofta presenterades som statistiskt till trimetazidins fördel, kan ifrågasättas främst av metodologiska skäl. Två andra och senare studier var inriktade på yrsel, men den utforskande formen av Sterkers-studien (2001) och de extremt små populationerna (28 patienter) gör att ingen större vikt kan läggas vid de rapporterade resultaten. Dessutom hade Vitte-studien (2002) samma metodologiska svagheter som studierna av Wayoff och Morgon. Gynnsamma resultat från "Dizziness Handicap Inventory questionnaire" framgick av de små studierna av Sterckers och Vitte. Tre resultat poolades utan att bekräfta den gynnsamma effekten. Tre studier utfördes mot betahistin (Haguenaue, 1980; Kluyskens, 1990; Martini, 1990) för att påvisa en klinisk nytta av trimetazidin vid behandling av yrsel. Ingen av dessa tre studier hade fördefinierats som studie av jämförbarhet (non-inferiority). Av denna anledning är de resultat som lades fram till stöd för en liknande effekt som trimetazidin inte pålitliga. Alla dessa element som hämtats från data efter godkännandet påvisar inte någon relevant klinisk nytta av trimetazidin för patienter som lider av tinnitus, yrsel eller hörsselförlust.

Sammanfattningsvis för de uppgifter som lämnats in för trimetazidin angående ÖNH-indikationer, ger dessa otillräckligt stöd för en relevant klinisk nytta av trimetazidin för dessa patienter som lider av symtomatologin tinnitus, svindel eller hörsselförlust och som avsågs för de terapeutiska ÖNH-indikationerna, såsom nyligen nämnts i de europeiska godkännandena för försäljning. Studierna tydde på en begränsad metodik inom ÖNH-området och bekräftar inte den aktuella undersökningsmetodiken genom grundläggande statistiska principer som hämtas från metodiken för kliniska prövningar. Av de inlämnade tio studierna har nio inte tillämpat de relevanta metodologiska principer som för närvarande krävs för påvisning av effekt. Med tanke på dessa metodologiska svagheter är handlingarna därför otillräckliga för att avgöra att trimetazidin uppvisat tillräcklig klinisk nytta som symtomatisk tilläggsbehandling av yrsel, tinnitus eller hörsselförlust.

CHMP drog slutsatsen att de begränsade uppgifterna från de inlämnade kliniska prövningarna för ÖNH-indikationen ger otillräckligt stöd för en relevant klinisk nytta av trimetazidin för patienter som lider av tinnitus, svindel eller hörsselförlust och att antingen den aktuella ÖNH-registrerade indikationen eller de nyangivna indikationerna inte kan stödjas.

Ögonsjukdomar

Som svar på CHMP:s begäran om förnyad utvärdering av nytta-riskförhållandet för trimetazidin (alla former och doser) vid dess oftalmologiska indikationer har ett kliniskt paket på nio studier lämnats in. I åtta av dessa ingick patienter som uppvisade mycket heterogena patologier av olika svårighetsgrad utan tidigare stratifiering på dessa patologier, och med kort behandlingstid (mellan 2 och 6 månader), då dessa patologier är kända för att utvecklas långsamt och kräva långvarig behandling. Dessa patologier leder slutligen till blindhet. De flesta av de oftalmologiska kliniska prövningarna med trimetazidin har utförts med styrkan 20 mg men i vissa studier var de använda dagliga doserna (20 mg och 40 mg/dag) lägre än vad som rekommenderas i det aktuella godkännandet för försäljning (60 mg eller 70 mg), som också är en gräns i dessa studier, särskilt för dokumentering av säkerheten vid den registrerade doseringen.

Av dessa nio studier var tre icke-jämförande studier (Guillaumat, 1982; Millara, 1988; Nowak, 2007). Tre var kortvariga jämförande studier (upp till 3 månader) som utförts mot läkemedel som användes vid tiden för dessa studier, t.ex. cinnarizin, piridoxilat, och som ögonläkarna inte längre ser som förstahandsval för att behandla eller förebygga näthinne- eller glaukomsjukdomar. Två studier utfördes mot placebo (Couderc, 1984 och Aron-Rosa, 1988). Slutligen kan nämnas att den senaste studien vid vilken en lämplig metodik användes bara lämnades in av säkerhetsskäl eftersom effektmålet inte hade uppnåtts (France ARMD 2, 2008).

De kliniska studierna till stöd för det oftalmiska området lider av stora metodologiska brister.

Till följd av den icke-jämförande formen av tre studier som utfördes på patienter med heterogena ögonsjukdomar är det inte möjligt att dra en slutsats om huruvida en klinisk nytta förelåg.

I de tre kortvariga studierna (upp till 3 månader) som utfördes mot referensprodukter vid tiden för studierna (t.ex. cinnarizin, piridoxilat) ingick ett litet antal patienter som uppvisade mycket heterogena eller dåligt definierade patologier (n=19, n=24 respektive n=8 för studierna av Cornand (1982), Cordella (1982) och Perdriel (1988)). Dessa studier hade dessutom andra specifika svagheter: för Cordella-studien (mot cinnarizin) hade ingen jämförelse inom gruppen utförts. Dessutom hade ingen hänsyn tagits till den stora mängden jämförelser i de statistiska analyserna och kriterierna hade inte lagts fram hierarkiskt, varför denna jämförelse inte kan ha något tydligt värde. Slutligen användes i Perdriels singeldosstudie med elektroretinografi (mot piridoxilat) en injicerbar intravenös form av trimetazidin 20 mg som inte har godkänts.

Den senaste studien som utfördes med trimetazidin 35 mg från 1999 (France, ARMD 2) gällde ett större antal patienter som följdes i 3 till 5 år. Resultaten av denna studie lyfte inte fram någon

klinisk nytta av trimetazidin jämfört med placebo för att förhindra bilateralisering av koroidal kärlnybildning hos patienter som lider av åldersrelaterad maculadegeneration, som är det främsta värderingskriteriet som valdes för att påvisa den kliniska nyttan av trimetazidin 35 mg för att sakta ner utvecklingen av åldersrelaterad maculadegeneration.

Mot bakgrund av de inlämnade uppgifterna för de oftalmologiska indikationerna fann CHMP att fynden inte uppfyller de krav och kriterier för utvärdering av effekt som just nu krävs vid dessa patologier. De inlämnade uppgifterna som jämförde trimetazidin med antingen placebo eller de andra referensprodukterna eller utifrån kohorter utan komparator påvisar inte tillräckligt en relevant klinisk nytta av trimetazidin vid stödjande behandling av nedsatt synskärpa och synfältsstörningar med vaskulär bakgrund. Efter att ha bedömt alla dessa studier fann CHMP att effekten av trimetazidin inte är bevisad vid den oftalmologiska indikationen.

SÄKERHET

En forskrivningsstudie i Frankrike visade att trimetazidin skrevs ut till patienter vid kardiovaskulära indikationer i 45,3 procent av fallen, vid ÖNH-indikationer i 30 procent av fallen och vid oftalmologiska indikationer i 0,4 procent av fallen. I 24,3 procent av fallen var indikationen okänd. Patienter med en kardiovaskulär profil var betydligt äldre (genomsnittsålder 74,8 år) än de med en oftalmologisk profil och ÖNH-profil (70,3 år respektive 63,5 år).

Den främsta identifierade biverkningen är förknippad med Parkinsons syndrom och tillhörande symtom. Risken har identifierats efter godkännandet för försäljning och i litteraturen baserat på: positiv utsättning av parkinsonsymtom efter den enda återkallningen av trimetazidin, positiv återinsättning, signifikant högre samtidig forskrivning av antiparkinsonmedicinering i trimetazidin-gruppen jämfört med kontrollgruppen (IMS-studie) och ett signifikant större antal patienter som påbörjar antiparkinsonmedicinering efter insättningen av trimetazidin jämfört med kontrollgruppen (IMS-studie).

Den mest exponerade populationen baserat på försäljningsuppgifter är patienter över 75 års ålder, vilka fick behandlingen under mycket långa perioder främst vid kardiologiska indikationer.

Frekvensen av rapporter för Parkinsons syndrom med sannolika samband med trimetazidin har de senaste 8 åren varit stabil över tiden, trots ökningen sedan 2007 av antalet spontana rapporter om Parkinsons syndrom och tillhörande symtom.

Det är ett erkänt faktum att rapporterade extrapyramidala symtom för patienter som får trimetazidin har en låg prevalens (incidens på 0,6/100 000 personår) och är ofta reversibla efter att trimetazidin återkallats. En del patienter hade dock symtom som bara var delvis reversibla efter att trimetazidin återkallats, och sambandet med trimetazidin kan inte uteslutas i vissa fall av icke-reversibla symtom.

Efter att ha beaktat alla för närvarande tillgängliga data fann CHMP att läkemedel som innehåller trimetazidin ska vara kontraindicerade för patienter med Parkinsons sjukdom, parkinsonsymtom, tremor, restless leg-syndrom och andra förknippade motoriska störningar. Dessutom måste produktresumén ändras så att den innehåller en varning om trimetazidin-inducerad parkinsonism, dess diagnos och hantering. Dessa förändringar anses tillräckliga för att hantera risken för parkinsonsymtom och tremor.

Äldre patienter kan ha en förhöjd trimetazidin-exponering till följd av åldersrelaterad nedsättning av njurfunktionen. Enligt populationsfarmakokinetiska data uppstår allvarliga biverkningar oftare hos behandlade äldre patienter med höga plasmakoncentrationer av trimetazidin. Emeriaus farmakokinetiska studie har visat höga plasmakoncentrationer av trimetazidin hos äldre patienter som fick den vanliga dosen på 35 mg två gånger dagligen. Produktresumén har ändrats i enlighet

med detta för att ta med dosinformation om äldre patienter och patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance [30–60] ml/min). Dessutom avtalades en farmakokinetisk studie med innehavaren av godkännandet för försäljning för undersökning av effekterna av nedsatt njurfunktion och ålder på trimetazidins säkerhetsprofil.

Efter att ha beaktat alla för närvarande tillgängliga data fann CHMP att läkemedel som innehåller trimetazidin ska vara kontraindicerade för patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min).

Vissa nya potentiella, mycket sällsynta och reversibla biverkningar lyftes fram under skiljedomsförfarandet, såsom trombocytopeni, agranulocytos och leverdysfunktion, har tagits med i riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) och återges i respektive avsnitt i produktresumén.

Den föreslagna multicenter, randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade långvariga studien av patienter efter perkutan koronarintervention (PCI) och den prospektiva och jämförande kohortstudien för bedömning av prevalensen av extrapyramidala symtom hos patienter som fick trimetazidin kan vara tillräckliga för att lösa problemen beträffande trimetazidins långvariga effekt och säkerhet.

CHMP har begärt en PASS-studie (Post Authorisation Safety Study) för att undersöka alla betydande, potentiella och fastställda risker, särskilt parkinsonism, och en studie av läkemedelsanvändning för att övervaka huruvida de insatta riskminimeringsåtgärderna till följd av skiljedomsförfarandet är effektiva.

Huvudsakliga slutsatser

Efter att ha bedömt de nyligen tillgängliga uppgifterna fann CHMP att nyttan totalt sett fortsätter att vara större än riskerna för patienter med angina pectoris men att behandlingen bör begränsas till tillägg till befintliga behandlingar av patienter som är otillräckligt kontrollerade av eller intoleranta mot förstahandsmedlen mot angina pectoris. Den föreslagna nya ordalydelsen vid indikationen angina pectoris överensstämmer med bedömningen av de tillgängliga effekt- och säkerhetsuppgifterna. För de två återstående indikationerna av symtomatisk behandling av tinnitus, svindel och av synfältsstörningar fann CHMP att nyttan, mot bakgrund av de nyligen tillgängliga säkerhetsuppgifterna och den mycket begränsade effekten, inte längre är större än riskerna under normala användningsförhållanden och att dessa behandlingsindikationer därför ska tas bort.

För patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance [30–60] ml/min) har den rekommenderade dosen lagts till i produktresumén. Äldre patienter kan ha en förhöjd trimetazidin-exponering till följd av åldersrelaterad nedsättning av njurfunktionen. Dostitrering hos äldre patienter ska utföras med försiktighet. Efter att ha beaktat alla för närvarande tillgängliga data fann CHMP att trimetazidin ska vara kontraindicerat för patienter med Parkinsons sjukdom, parkinsonsymtom, tremor, restless leg-syndrom och andra förknippade motoriska störningar samt för patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min).

CHMP enades om att trimetazidin kan orsaka eller förvärra parkinsonsymtom (tremor, akinesi, hypertoni) och att dessa ska undersökas regelbundet, särskilt hos äldre patienter. I tveksamma fall ska patienter remitteras till en neurolog för lämplig undersökning. Uppträdandet av motoriska störningar såsom parkinsonsymtom, restless leg-syndrom, tremor och instabil gång ska leda till definitiv återkallning av trimetazidin. Dessa fall har låg prevalens och är vanligtvis reversibla efter avbruten behandling. Hos de flesta patienter som återställdes försvann symtomen inom fyra månader efter att trimetazidin återkallats. Om parkinsonsymtomen kvarstår mer än fyra månader efter att läkemedlet satts ut ska en neurolog konsulteras. Försiktighet ska iakttas vid förskrivning

av trimetazidin till patienter hos vilka en förhöjd exponering förväntas på grund av måttligt nedsatt njurfunktion, eller till äldre patienter över 75 år.

CHMP godkände ett direktadresserat informationsbrev (DHPC-brev) för att meddela resultatet av den aktuella granskningen.

CHMP enades också om ett studieprotokoll för att bedöma effekten av nedsatt njurfunktion och ålder på trimetazidins farmakokinetik i studien som ska genomföras. Man enades också om en PASS-studie (Post Authorisation Safety Study) för att undersöka alla betydande, potentiella och fastställda risker, särskilt parkinsonism och en studie av läkemedelsanvändning för att kontrollera i vilken mån forskrivarna följer den begränsade indikationen efter ändringarna av godkännandet för försäljning.

Nytta-riskförhållande

Kommittén drog därför slutsatsen att nytta-riskförhållandet för läkemedel som innehåller trimetazidin som tilläggsterapi för symtomatisk behandling av patienter med stabil angina pectoris som är otillräckligt kontrollerade av eller intoleranta mot förstahandsmedlen mot angina, är fortsatt positivt under normala användningsförhållanden. Detta under förutsättning att överenskomna begränsningar, varningar, ändringar av produktinformationen, ytterligare säkerhetsövervakande åtgärder och riskminimerande åtgärder beaktas. För de återstående två indikationerna av symtomatisk behandling av tinnitus, svindel och av synfältsstörningar fann CHMP att nyttan, mot bakgrund av de nyligen tillgängliga säkerhetsuppgifterna och den mycket begränsade effekten, inte längre är större än riskerna under normala användningsförhållanden och att dessa behandlingsindikationer därför ska tas bort.

Skäl till ändring av villkoren för godkännandet för försäljning

- Kommittén har beaktat hänskjutningen enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG.
- Kommittén har granskat de tillgängliga säkerhetsuppgifterna från kliniska studier, publicerad litteratur och erfarenhet efter godkännandet för försäljning om säkerheten hos läkemedel som innehåller trimetazidin, särskilt beträffande Parkinsons syndrom och förknippade händelser. Kommittén fann att trimetazidin är förknippat med uppträdandet av Parkinsons syndrom och tillhörande symtom.
- Kommittén har också beaktat de kumulativa effekt- och säkerhetsuppgifter som lämnats in för indikationerna profylaktisk behandling av attacker av angina pectoris, stödjande symtomatisk behandling av svindel och tinnitus och stödjande behandling av nedsatt synskärpa och synfältsstörningar med vaskulär bakgrund.
- Kommittén finner att nyttan fortsätter att vara större än riskerna för patienter med angina pectoris, men att behandlingen bör begränsas till tillägg till befintliga behandlingar av patienter som är otillräckligt kontrollerade av eller intoleranta mot andra läkemedel för angina pectoris.
- För indikationerna symtomatisk behandling av tinnitus, svindel och av synfältsstörningar fann CHMP att nyttan, mot bakgrund av de nyligen tillgängliga säkerhetsuppgifterna och den mycket begränsade effekten, inte längre är större än riskerna under normala användningsförhållanden och att dessa behandlingsindikationer därför ska tas bort.
- Efter att ha beaktat alla för närvarande tillgängliga data fann kommittén att trimetazidin ska vara kontraindicerat för patienter med Parkinsons sjukdom, parkinsonsymtom, tremor, restless leg-syndrom och andra förknippade motoriska störningar samt för patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min).