

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Résumé global de l'évaluation scientifique des médicaments contenant de la trimétazidine (voir Annexe I)

La trimétazidine (TMZ) est un agent métabolique destiné à protéger de l'ischémie en augmentant le métabolisme du glucose par rapport à celui des acides gras. Son mécanisme d'action résulte en partie de son effet sur le métabolisme cellulaire. En diminuant l'oxydation des acides gras au niveau de la 3-kétoacyl-coenzyme A thiolase, il favorise l'oxydation du glucose, ce qui améliore l'utilisation des réserves énergétiques des cellules en cas d'ischémie. La trimétazidine n'exerce aucun effet hémodynamique sur la pression artérielle ni sur le rythme cardiaque.

Les médicaments contenant de la trimétazidine sont indiqués pour le traitement prophylactique de la crise d'angine de poitrine, le traitement d'appoint symptomatique des vertiges et des acouphènes, et le traitement d'appoint de la baisse d'acuité visuelle et des troubles du champ visuel d'origine vasculaire.

Les médicaments contenant de la trimétazidine ont été autorisés dans 21 États membres de l'Union européenne. Ils ont été d'abord autorisés en France en 1978 et sont disponibles sous trois formes pharmaceutiques dans l'UE : comprimés à 20 mg, solution buvable à 20 mg/ml et comprimés à libération modifiée (LM) à 35 mg.

Le 22 avril 2011, la France a demandé au CHMP de donner son avis, conformément à l'article 31 de la directive 2001/83/EC, sur le maintien, la modification, la suspension ou le retrait de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments contenant de la trimétazidine, sur la base de l'augmentation des cas rapportés de syndromes parkinsoniens.

À noter, depuis la première autorisation de mise sur le marché de la trimétazidine, toutes les données soumises et évaluées pour cette saisine sont de nouvelles données rendues disponibles.

EFFICACITE

Angine de poitrine

L'expérience clinique avec la trimétazidine remonte au début des années 70.

Le CHMP a examiné toutes les études soumises pour cette indication. Cependant, l'étude TRIMPOL-II (2001), l'étude de Sellier (2003) et les données révisées de l'étude VASCO (2011) ont été des études apportant des preuves supportant l'indication de la trimétazidine, en traitement complémentaire, chez des patients symptomatiques souffrant d'angine de poitrine. Ces données confirment l'efficacité de la trimétazidine en complément des bêta-bloquants. De plus, les deux études menées par Manchanda (1997 et 2003) et quatre autres études de petite taille sont considérées en faveur de l'efficacité de la trimétazidine en complément des inhibiteurs des canaux calciques (ICC).

Dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo et menée chez 426 patients (TRIMPOL-II), la trimétazidine (60 mg/jour), administrée avec du métoprolol à 100 mg par jour (50 mg, 2 fois par jour) pendant 12 semaines, a amélioré significativement les paramètres statistiques des épreuves d'effort et les symptômes cliniques comparée au placebo : durée totale de l'effort +20,1s, $p=0,023$, charge totale de travail +0,54 METs, $p=0,001$, délai d'apparition du sous-décalage du segment ST de 1 mm +33,4s, $p=0,003$, délai d'apparition d'un angine de poitrine +33,9s, $p<0,001$, crises d'angine par semaine -0,73, $p=0,014$ et consommation nitrates à courte durée d'action/semaine, -0,63, $p=0,032$, sans modifications hémodynamiques.

L'étude TRIMPOL-II a montré que la trimétazidine, lorsqu'elle est associée au métoprolol, améliore de façon significative la capacité d'exercice et l'ischémie myocardique induite par l'effort. Il convient de

noter que l'étude a été menée en utilisant le protocole de Bruce qui, comparé au protocole de Bruce modifié, est connu pour sous-estimer l'effet thérapeutique des médicaments. Les résultats de l'étude peuvent donc être considérés comme conservateurs en termes de taille de l'effet de la trimétazidine. Bien que la méthodologie suivie par le titulaire de l'AMM puisse être considérée comme non totalement conforme aux normes actuellement acceptées, aucun biais majeur affectant l'interprétation des résultats de l'étude ne semble évident, et toutes les analyses montrent un effet bénéfique de la trimétazidine en association avec le métoprolol sur la tolérance à l'effort, l'ischémie myocardique et les symptômes cliniques. L'analyse post-hoc de l'étude chez 298 patients recevant la trimétazidine en association principalement avec le métoprolol est concordante et considérée comme utile pour mieux évaluer l'effet de la trimétazidine chez une population de patients souvent difficile à traiter avec des agents hémodynamiques. Il est important de noter que l'efficacité a été confirmée chez les patients prenant la dose maximale de métoprolol ainsi que chez les patients souffrant d'angine de poitrine récidivante.

L'objectif de l'étude Sellier (2003) était d'évaluer l'efficacité de l'association de trimétazidine LM 70 mg/jour chez les patients souffrant d'angine de poitrine et insuffisamment contrôlés après deux mois de traitement avec 50 mg/jour d'aténolol. Deux cent vingt-trois patients ont été randomisés dans cette étude en double aveugle, contrôlée contre placebo, dans laquelle un comprimé à libération modifiée de 35 mg de trimétazidine (2 fois/jour) était adjoint à 50/jour mg d'aténolol (1 fois/jour) pendant 8 semaines. Douze heures après la prise du médicament, une augmentation significative (+34,4s, $p=0,03$) du délai d'apparition du sous-décalage du segment ST de 1 mm a été observée lors des tests d'effort chez un sous-groupe de patients ($n=173$), par comparaison au placebo. Une différence significative a également été mise en évidence pour le délai d'apparition d'une angine de poitrine ($p=0,049$). Aucune différence significative entre les groupes n'a été observée pour les autres critères secondaires (durée totale de l'effort, charge totale de travail et critères cliniques).

Afin de démontrer un bénéfice sur les épisodes quotidiens d'angine de poitrine, il est important d'évaluer de façon adéquate l'apparition d'angine de poitrine et l'utilisation de nitrate par voie sublinguale, et de calculer la taille de l'échantillon en fonction de l'effet attendu du traitement. L'étude Sellier était une étude sur l'effort, qui n'était pas conçue initialement pour évaluer les paramètres cliniques. On estime que l'étude n'est considérée adéquate que pour montrer l'efficacité de la trimétazidine en référence au critère primaire qui est le délai d'apparition d'une angine de poitrine, étant donné qu'aucune différence significative entre les groupes n'a pu être observée pour les autres critères secondaires (durée totale de l'effort, charge totale de travail et critères cliniques).

Lors d'une étude randomisée de trois mois, menée en double aveugle et portant sur 1 962 patients (étude VASCO, 2011) avec une dose maximale d'aténolol (50 mg/jour), deux dosages de trimétazidine (70 mg/jour et 140 mg/jour) ont été testés contre placebo. Dans la population globale, comprenant des patients symptomatiques et asymptomatiques, la trimétazidine n'a pas montré de bénéfice sur les critères ergométriques (durée totale de l'effort, délai d'apparition du sous-décalage du segment ST de 1 mm et délai d'apparition d'une angine de poitrine) ni cliniques. Toutefois, dans le sous-groupe de patients symptomatiques ($n= 1 574$), la trimétazidine (140 mg) a amélioré de façon significative la durée totale de l'effort (+23,8 s versus +13,1 s placebo; $p=0,001$) et le délai d'apparition d'une angine de poitrine (+46,3 s versus +32,5 s placebo; $p=0,005$).

L'étude VASCO a été menée chez des patients symptomatiques et asymptomatiques souffrant de cardiopathies ischémiques chroniques. Moins de 50% des patients inclus dans l'étude VASCO souffraient d'angine chronique stable malgré une maladie coronarienne probable. La présence d'angine de poitrine stable est un critère d'inclusion pivot étant donné qu'elle identifie la population cible pour l'utilisation de médicaments anti-angineux. En effet, il est bien connu que les patients asymptomatiques atteints de maladies coronariennes avérées peuvent ne pas présenter d'ischémie

inductible et que chez ces patients, les traitements anti-angineux sont inefficaces pour améliorer la capacité d'exercice.

Dans le groupe des patients symptomatiques, l'étude VASCO a montré une différence significative entre l'effet de la trimétazidine au dosage le plus élevé (140 mg) et celui du placebo sur les paramètres ergométriques. L'analyse menée par le titulaire de l'AMM a été répétée de manière indépendante par l'Institut Italien de la Santé (ISS). Cette analyse a montré que chez les patients atteints d'angine chronique stable la trimétazidine administrée en traitement complémentaire à l'aténolol améliore de façon significative la tolérance à l'effort ($p < 0,01$), le délai d'apparition du sous-décalage du segment ST de 1 mm et le délai d'apparition d'une angine de poitrine. L'amélioration du critère primaire avec la trimétazidine l'a été observée dans l'analyse cumulée de patients ayant reçu 35 mg et 70 mg deux fois par jour, et dans l'analyse de patients ayant reçu 35 mg deux fois par jour ou 70 mg deux fois par jour.

L'efficacité de la trimétazidine a également été résumée dans une méta-analyse en réseau récente, incluant 358 essais cliniques et 27 058 patients. On a montré que la trimétazidine exerce un effet très similaire à celui des anti-angineux non bradycardisants : nicorandil, ranolazine, nitrates à action longue et dihydropyridines, avec des différences au niveau des paramètres ergométriques de moins de quelques secondes à l'ETT. L'efficacité de la trimétazidine est suffisamment démontrée en tant que traitement complémentaire à court/moyen terme (semaines/mois) des patients symptomatiques présentant une angine de poitrine et insuffisamment contrôlés par, ou intolérants aux anti-angineux de première intention.

Le CHMP considère que l'indication révisée concorde avec les preuves scientifiques actuellement disponibles pour la trimétazidine en traitement complémentaire, et qu'elle est étayée par les essais rendus disponibles après l'autorisation initiale de mise sur le marché qui sont considérés comme étant de qualité méthodologique suffisante et par les méta-analyses ayant abouti à des conclusions similaires. Des études récentes menées chez des patients atteints de maladies coronariennes ont montré que la plupart des patients souffrant d'angine de poitrine ne bénéficient pas de traitement anti-angineux adéquat en raison d'intolérance hémodynamique ou d'incompétence chronotrope. Par conséquent, la trimétazidine en traitement complémentaire peut représenter une alternative thérapeutique à utiliser en association avec des anti-angineux de première intention, en particulier pour les patients chez lesquels un contrôle optimal des symptômes ne peut être obtenu avec d'autres anti-angineux en monothérapie en raison d'intolérance hémodynamique ou d'incompétence chronotrope.

Otologie - Oto-rhino-laryngologie (ORL)

En réponse à la demande du CHMP concernant la réévaluation du rapport bénéfice/risque de la trimétazidine (toutes les formes et posologies) dans les indications en ORL, 9 études cliniques (Wayoff, 1984; Sterkers, 2001; Vitte, 2002; Haguenaer, 1980; Kluyskens, 1990; Martini, 1990; Morgon 1990; Coyas 1990 et Cochlée France Etudes, 2009 présentées pour soutenir la sécurité, étant donné que l'objectif d'efficacité n'était pas été atteint) ont été soumises ou présentées comme références bibliographiques. La plupart de ces études ont inclus des patients présentant des pathologies très variées et de gravités diverses sans stratification préalable de ces pathologies, et de durée de traitement très limitée (entre 2 et 3 mois), non conforme avec les durées requises pour ces pathologies qui nécessitent des traitements à long terme.

Parmi ces études, cinq ont été menées contre placebo, y compris l'étude complémentaire publiée en 1990 par Coyas. Chaque étude a généralement inclus des objectifs multiples (évaluations pharmacodynamiques ou cliniques). Ces études ont également mélangé des pathologies ORL et des

symptômes d'étiologies diverses, tels que acouphènes, différents types de vertiges ou de surdité. Les principales études menées contre placebo étaient l'étude Wayoff (acouphènes, vertiges, perte d'audition) et l'étude Morgon (acouphènes). Ce sont des études dont les résultats, souvent présentés statistiquement en faveur de la trimétazidine, sont contestables principalement pour des raisons méthodologiques. Deux études supplémentaires et plus récentes ont porté sur les vertiges, mais la nature exploratoire de l'étude Sterkers (2001) et la population incluse extrêmement petite (28 patients) ne permettent pas d'accorder un poids aux résultats publiés. De plus, l'étude Vitte (2002) présentait les mêmes faiblesses méthodologiques que l'étude Wayoff et l'étude Morgon. Des résultats favorables du « Dizziness Handicap Inventory questionnaire » ont été suggérés par les petites études menées par Sterckers et Vitte. Ces résultats ont été cumulés sans confirmer l'effet bénéfique. Trois études ont été menées contre la bétahistine (Haguenauer, 1980 ; Kluyskens, 1990 ; Martini, 1990) pour démontrer un bénéfice clinique de la trimétazidine dans le traitement des vertiges. Aucune de ces trois études n'a été prédéfinie comme une étude de non infériorité. Par conséquent, les résultats présentés comme en faveur d'une efficacité similaire de la trimétazidine ne sont pas fiables. Ainsi, tous ces éléments découlant des données post-approbation ne démontrent pas un bénéfice clinique significatif de la trimétazidine chez les patients souffrant d'acouphènes, de vertiges ou de perte d'audition.

En conclusion, les données présentées pour la trimétazidine concernant les indications en ORL ne permettent pas d'établir la démonstration d'un bénéfice clinique significatif chez les patients présentant une symptomatologie d'acouphènes, de vertiges ou de perte d'audition, et ciblés par les indications thérapeutiques en ORL tel que mentionné actuellement dans les autorisations de mise sur le marché européennes. Ils suggèrent une méthodologie limitée en ORL et ne respectent pas la méthodologie actuelle d'investigation appliquant les principes de bases de la statistique appliqués à la méthodologie des essais cliniques. Neuf des dix études soumises n'appliquent pas la méthodologie actuellement requise pour démontrer une efficacité. Par conséquent, compte tenu de ces faiblesses méthodologiques, le dossier est insuffisant pour conclure que la trimétazidine a démontré de façon satisfaisante un bénéfice clinique dans le traitement symptomatique d'appoint des vertiges, des acouphènes ou des pertes d'audition.

Le CHMP a conclu que les données limitées issues des essais cliniques et soumises pour l'indication en ORL ne permettent pas d'établir la démonstration d'un bénéfice clinique significatif de la trimétazidine chez les patients souffrant d'acouphènes, de vertiges ou de perte d'audition, et que ni l'indication actuellement inscrite ni les indications revendiquées en ORL ne peuvent être attribuées.

Ophtalmologie

En réponse à la demande du CHMP concernant la réévaluation du rapport bénéfice/risque de la trimétazidine (toutes formes et posologies) dans ses indications en ophtalmologie, le dossier clinique soumis comportait neuf études. Huit d'entre elles ont inclus des patients présentant des pathologies très variées et de gravités diverses sans stratification préalable de ces pathologies, et de durée de traitement très limitée (entre 2 et 6 mois) alors que ces pathologies sont connues comme des pathologies à évolution lente, nécessitant des traitements prolongés. Ces pathologies évoluent à la fin vers une cécité. La plupart des essais cliniques portant sur la trimétazidine en ophtalmologie a été menée avec le dosage de 20 mg, mais dans certaines études, les doses journalières utilisées (20 mg et 40 mg/jour)  taient plus faibles que celles recommandées dans l'autorisation de mise sur le marché actuelle (60 mg ou 70 mg, ce qui limite aussi ces études, en particulier en ce qui concerne la sécurité au dosage recommandé).

Trois des neuf études étaient des études non comparatives (Guillaumat, 1982 ; Millara, 1988 ; Nowak, 2007) ; trois études étaient des études comparatives, de courte durée (jusqu'à 3 mois), menées contre

des produits, comme la cinnarizine et le piridoxilate, pris simultanément lors de ces études et qui ne sont plus considérés par les ophtalmologues comme des traitements de choix pour traiter ou prévenir les maladies rétinienne ou le glaucome ; deux études étaient menées contre placebo (Couderc, 1984 et Aron-Rosa, 1988). Enfin, l'étude la plus récente, utilisant une méthodologie appropriée, a été soumise uniquement à des fins de sécurité étant donné que l'objectif d'efficacité n'a pas été atteint (France ARMD 2, 2008).

Les études cliniques permettant de démontrer les indications en ophtalmologie souffrent de lacunes méthodologiques majeures.

La nature non-comparative des trois études menées chez des patients souffrant de divers troubles oculaires ne permettait pas d'établir la démonstration d'un bénéfice clinique.

Les trois études de courte durée (jusqu'à 3 mois) menées contre des produits de référence (par exemple la cinnarizine, le piridoxilate), ont inclus un nombre limité de patients présentant des pathologies très variées ou mal définies (n=19, n=24 et n=8 respectivement pour les études Cornand (1982), Cordella (1982) et Perdriel (1988)). De plus, ces études présentent d'autres faiblesses spécifiques : l'étude Cordella (contre cinnarizine) ne comprenait pas de comparaisons inter-groupe. En outre, la multiplicité des comparaisons n'était pas prise en compte dans les analyses statistiques et les critères n'étaient pas présentés de façon hiérarchique, de sorte que cette comparaison ne présente aucune valeur démonstrative ; et enfin, l'étude Perdriel électrorétinographique à dose unique (contre pyridoxilate) utilisait une forme injectable intraveineuse de la trimétazidine à 20 mg, forme qui n'était pas autorisée.

L'étude la plus récente, menée depuis 1999 avec la trimétazidine à la dose de 35 mg (France, ARMD 2), a inclus un nombre supérieur de patients suivis pendant 3 à 5 ans. Les résultats de cette étude n'ont pas mis en évidence un bénéfice clinique de la trimétazidine par rapport au placebo pour prévenir la bilatéralisation de la néovascularisation choroïdienne chez les patients souffrant de dégénérescence maculaire liée à l'âge, principal critère d'évaluation pour démontrer le bénéfice clinique de la trimétazidine à la dose de 35 mg dans le ralentissement de la progression de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).

En se basant sur les données présentées pour les indications en ophtalmologie, le CHMP a considéré que la preuve ne remplit pas les critères actuellement requis pour l'évaluation de l'efficacité pour ces pathologies. Les données soumises, comparant la trimétazidine à un placebo ou à d'autres produits de référence ou se basant sur des cohortes sans comparateur, ne permettent pas d'établir la démonstration d'un bénéfice clinique significatif de la trimétazidine dans le traitement d'appoint symptomatique des vertiges et des acouphènes. Le CHMP a conclu que, suite à l'évaluation de l'ensemble de ces études, l'efficacité de la trimétazidine n'est pas prouvée pour l'indication en ophtalmologie.

SÉCURITÉ

Une étude de prescription en France a montré que la trimétazidine a été prescrite pour des indications cardiovasculaires dans 45,3% des cas, pour des indications en ORL dans 30% des cas et pour des indications en ophtalmologie dans 0,4% des cas. Dans 24,3% des cas, l'indication était inconnue. Les patients présentant des affections cardiovasculaires étaient nettement plus âgés (âge moyen : 74,8 ans) que ceux présentant des affections ophtalmologiques et ORL (70,3 ans et 63,5 ans, respectivement).

Les principales réactions indésirables sévères liées au produit rapportées sont liées à un syndrome de Parkinson et des symptômes apparentés. Ce risque a été identifié dans le cadre des rapports post-commercialisation et dans la littérature en se basant sur : arrêr positif des symptômes parkinsoniens

après uniquement l'interruption de la TMZ, réadministration positive, coprescription d'antiparkinsoniens significativement plus élevée dans le groupe TMZ par rapport au groupe témoin (étude IMS) et nombre de patients commençant des antiparkinsoniens après l'instauration de la TMZ nettement plus élevé par rapport au groupe témoin (étude IMS).

La population la plus exposée sur la base de chiffres de ventes est celle des patients âgés de plus de 75 ans, ayant reçu le traitement pendant de très longues périodes, principalement dans les indications en cardiologie.

La fréquence rapportée de syndrome de Parkinson possiblement lié à la trimétazidine est stable depuis les 8 dernières années, malgré l'augmentation, depuis 2007, du nombre de rapports spontanés de syndrome de Parkinson et de symptômes apparentés.

Il est bien connu que les symptômes extrapyramidaux rapportés chez les patients recevant la TMZ ont une faible prévalence (incidence of 0,36/100 000 PY) et sont généralement réversibles à l'arrêt de la TMZ. Cependant, certains patients ont présenté des symptômes partiellement réversibles à l'arrêt de la TMZ, et la relation de certains cas de symptômes non-réversibles avec la TMZ ne peut être exclue.

Compte tenu de l'ensemble des données actuellement disponibles, le CHMP a conclu que les médicaments contenant de la trimétazidine doivent être contre-indiqués chez les patients atteints de la maladie de Parkinson, de symptômes parkinsoniens, de tremblements, du syndrome des jambes sans repos, et d'autres troubles du mouvement. De plus, le RCP doit être modifié afin d'inclure des mises en garde sur le parkinsonisme induit par la trimétazidine, son diagnostic et sa prise en charge. Ces modifications sont considérées adéquates pour la prise en charge du risque de symptômes parkinsoniens et de tremblements.

Les patients âgés peuvent présenter une exposition accrue à la trimétazidine en raison de la diminution liée à l'âge de la fonction rénale. Les données pharmacocinétiques de population indiquent que les événements indésirables sévères étaient plus fréquents chez les patients âgés traités et présentant des concentrations plasmatiques élevées de trimétazidine. L'étude Emeriau PK a montré des concentrations plasmatiques élevées de trimétazidine chez les patients âgés recevant la dose habituelle de 35 mg deux fois par jour. Par conséquent, le RCP a été modifié afin d'inclure des recommandations posologiques chez les patients âgés et chez les patients souffrant d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine 30-60 ml/min). De plus, une étude pharmacocinétique a été convenue avec le titulaire de l'AMM pour étudier les effets de l'insuffisance rénale et de l'âge sur le profil de sécurité de la trimétazidine.

Compte tenu de l'ensemble des données actuellement disponibles, le CHMP a conclu que les médicaments contenant de la trimétazidine doivent être contre-indiqués chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30ml/min).

Certains nouveaux effets indésirables possibles, très rares et réversibles, ont été mis en évidence au cours de la procédure de saisine, notamment thrombocytopénie, agranulocytose et dysfonction hépatique, et ont été inclus dans le plan de gestion des risques (PGR) et mentionnés dans les sections correspondantes du RCP.

L'étude multicentrique à long terme, randomisée, en double-aveugle, contrôlée contre placebo, et proposée chez les patients post-ICP et l'étude de cohorte prospective et comparative pour évaluer la prévalence des symptômes extrapyramidaux chez les patients recevant la trimétazidine peuvent être adéquates afin de confirmer l'efficacité et la sécurité à long terme de la trimétazidine.

Une étude PASS, pour aborder tous les risques importants, possibles et identifiés, notamment le parkinsonisme, et une étude sur l'utilisation des médicaments pour contrôler l'efficacité des mesures

de minimisation des risques mises en place suite à la procédure de saisine, ont été demandées par le CHMP.

Conclusion générale

Globalement, le CHMP a conclu qu'après avoir évalué les nouvelles données disponibles, les bénéfices continuent à l'emporter sur les risques chez les patients souffrant d'angine de poitrine, mais que le traitement doit être limité au traitement complémentaire des traitements en cours chez les patients insuffisamment contrôlés par, ou intolérants aux anti-angineux. La nouvelle formulation proposée dans l'indication d'angine de poitrine est en conformité avec les données d'efficacité et de sécurité disponibles évaluées. Pour les deux autres indications, dans le traitement symptomatique des acouphènes, des vertiges et des troubles du champ visuel, le CHMP a conclu que compte tenu des données de sécurité récemment disponibles et de l'efficacité très limitée, les bénéfices ne l'emportent plus sur les risques dans des conditions normales d'utilisation, et que par conséquent, ces indications thérapeutiques doivent être supprimées.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine [30-60] ml/min), la dose recommandée a été incluse dans le RCP. Les patients âgés peuvent présenter une exposition accrue à la trimétazidine en raison de la diminution de la fonction rénale liée à l'âge. L'augmentation de la dose chez les patients âgés doit être entreprise avec prudence. Compte tenu de l'ensemble des données actuellement disponibles, le CHMP a conclu que la trimétazidine doit être contre-indiquée chez les patients atteints de maladie de Parkinson, de symptômes parkinsoniens, de tremblements, du syndrome des jambes sans repos et d'autres troubles apparentés du mouvement ainsi que chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30ml/min).

Le CHMP a confirmé que la trimétazidine peut provoquer ou aggraver les symptômes parkinsoniens (tremblements, akinésie, hypertonie) qui doivent être régulièrement surveillés, en particulier chez les patients âgés. En cas de doute, les patients doivent être adressés à un neurologue pour des examens appropriés. La survenue de troubles du mouvement, tels que des symptômes parkinsoniens, un syndrome des jambes sans repos, des tremblements, une instabilité de la marche doit entraîner l'interruption définitive de la trimétazidine. Ces cas présentent une faible prévalence et sont généralement réversibles à l'interruption du traitement. Chez la majorité des patients ayant guéri, les symptômes ont disparu dans les quatre mois après l'interruption de la trimétazidine. Si les symptômes parkinsoniens persistent plus de quatre mois après l'interruption du médicament, un neurologue doit être consulté. La prudence est de mise lors de la prescription de la trimétazidine à des patients chez qui une exposition accrue est attendue, comme chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée et chez les patients âgés de plus de 75 ans.

Le CHMP a approuvé une communication, la « Communication Directe aux Professionnels de Santé » (CDPS), pour communiquer le résultat de la présente étude.

Le CHMP a également confirmé qu'un protocole d'étude est nécessaire pour évaluer l'effet de l'insuffisance rénale et de l'âge sur la pharmacocinétique de la trimétazidine. Il a également confirmé la nécessité d'une étude de sécurité post-autorisation (étude PASS « *Post-Authorisation Safety Study* ») pour aborder l'intégralité des risques importants, possibles et identifiés, notamment le parkinsonisme et une étude sur l'utilisation des médicaments afin de vérifier la conformité des prescripteurs concernant l'indication restreinte après les modifications de l'autorisation de mise sur le marché.

Rapport bénéfice/risque

Par conséquent, le Comité a conclu que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la trimétazidine, utilisés en traitement complémentaire dans le traitement symptomatique des patients souffrant d'angine de poitrine stable et insuffisamment contrôlés par ou intolérants aux anti-angineux

de première intention, reste positif dans les conditions normales d'utilisation, sujettes aux restrictions, aux mises en garde, aux modifications des informations du produit, à des études supplémentaires de pharmacovigilance et aux mesures convenues de minimisation des risques. Pour les deux autres indications, dans le traitement symptomatique des acouphènes, des vertiges et des troubles du champ visuel, le CHMP a conclu que, compte tenu des nouvelles données disponibles sur la sécurité et de l'efficacité très limitée, les bénéfices ne l'emportent plus sur les risques dans des conditions normales d'utilisation et que, par conséquent, ces indications thérapeutiques doivent être supprimés.

Motifs de la variation des termes de l'autorisation de mise sur le marché

Par conséquent

- Le Comité a examiné la saisine conformément à l'article 31 de la directive 2001/83/EC.
- Le Comité a examiné l'ensemble des données disponibles soumises issues des études cliniques, la littérature publiée et l'expérience post-commercialisation sur la sécurité des médicaments contenant de la trimétazidine, en particulier en ce qui concerne le syndrome de Parkinson et les symptômes apparentés. Le Comité a conclu que la trimétazidine est associée à la survenue d'un syndrome de Parkinson et de symptômes apparentés.
- Le Comité a également examiné les données cumulatives d'efficacité et de sécurité soumises pour les indications dans le traitement prophylactique des crises d'angine de poitrine, le traitement d'appoint symptomatique des vertiges et des acouphènes, et le traitement d'appoint des baisses d'acuité visuelle et des troubles du champ visuel d'origine vasculaire.
- Le Comité pense que les bénéfices continuent à l'emporter sur les risques chez les patients atteints d'angine de poitrine mais que le traitement doit être limitée au traitement complémentaire aux traitements en cours chez les patients insuffisamment contrôlés par ou intolérants aux autres anti-angineux.
- Pour les indications dans le traitement symptomatique des acouphènes, des vertiges et des troubles du champ visuel, le CHMP a conclu que, compte tenu des nouvelles données disponibles sur la sécurité et de l'efficacité très limitée, les bénéfices ne l'emportent plus sur les risques dans des conditions normales d'utilisation et par conséquent, ces indications thérapeutiques doivent être supprimés.
- Compte tenu de l'ensemble des données de sécurité actuellement disponibles, le Comité a conclu que la trimétazidine doit être contre-indiquée chez les patients atteints de la maladie de Parkinson, de symptômes parkinsoniens, de tremblements, du syndrome des jambes sans repos et d'autres troubles apparentés du mouvement ainsi que chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30ml/min).
- Le Comité a également confirmé que la trimétazidine peut provoquer ou aggraver les symptômes parkinsoniens (tremblements, akinésie, hypertonie). La survenue de troubles du mouvement tels que les symptômes parkinsoniens, le syndrome des jambes sans repos, les tremblements, l'instabilité de la marche, doit entraîner l'interruption définitive de la trimétazidine. Ces cas présentent une faible prévalence et sont généralement réversibles à l'interruption du traitement. La prudence est de mise lors de la prescription de la trimétazidine à des patients chez qui une exposition accrue est attendue, comme chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée et chez les patients âgés de plus de 75 ans.

Le Comité a, par conséquent, conclu que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la trimétazidine reste positif dans des conditions normales d'utilisation, sujettes aux restrictions, aux

mises en garde, aux modifications des informations du produit, à des études supplémentaires de pharmacovigilance et aux mesures convenues de minimisation des risques, uniquement en traitement complémentaire dans le traitement symptomatique des patients présentant une angine de poitrine stable et insuffisamment contrôlés par ou intolérants aux anti-angineux de première intention.