



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

## Domande e risposte sulla revisione dei medicinali a base di trimetazidina (20 mg compresse, 35 mg compressa a rilascio modificato e 20 mg/ml soluzione orale)

Esito di una procedura condotta ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche

Il 21 giugno 2012 l'Agenzia europea dei medicinali ha terminato una revisione della sicurezza e dell'efficacia di trimetazidina, in seguito a preoccupazioni riguardanti la sua efficacia e a segnalazioni di disordini del movimento, tra cui sintomi parkinsoniani, associati all'assunzione di tali medicinali. Il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'Agenzia ha concluso che i benefici dei medicinali continuano a essere superiori ai loro rischi nei pazienti con angina pectoris, ma che l'impiego deve essere limitato alla terapia aggiuntiva nei soggetti non adeguatamente controllati da altri medicinali per il trattamento dell'angina pectoris o intolleranti a tali medicinali.

Per quanto concerne il trattamento sintomatico di acufeni, vertigini e disturbi del campo visivo, il CHMP ha concluso che i benefici non sono più superiori ai rischi e che tali impieghi non devono più essere autorizzati. Inoltre, il comitato ha raccomandato nuove controindicazioni e avvertenze per ridurre e gestire il possibile rischio di disordini del movimento associato all'uso di tale medicinale.

### Che cos'è trimetazidina?

Trimetazidina è un medicinale usato per la prevenzione degli attacchi anginosi, ossia accessi caratterizzati da dolore improvviso avvertito in regione toracica, alla mandibola e al dorso, provocati da un insufficiente afflusso di sangue al muscolo cardiaco durante uno sforzo fisico. L'angina è frequentemente associata a un restringimento del lume delle arterie coronarie, i vasi sanguigni che irrorano il cuore.

Trimetazidina è un "agente metabolico", ossia un medicinale che ha un effetto sul metabolismo (il processo di degradazione delle sostanze all'interno dell'organismo). Si ritiene che conferisca una protezione dall'ischemia del miocardio (riduzione dell'afflusso di sangue al muscolo cardiaco) aumentando la velocità di degradazione del glucosio.

Trimetazidina è impiegata inoltre nel trattamento di vertigini (sensazione di disorientamento) e acufeni (rumori di diversa forma percepiti nelle orecchie) nonché per ridurre i disturbi della vista e del campo visivo (difetti o disturbi della vista) dovuti a problemi a carico dei vasi sanguigni.



I medicinali a base di trimetazidina sono autorizzati dagli anni 1970 e sono attualmente commercializzati in Bulgaria, Cipro, Danimarca, Estonia, Francia, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Lettonia, Lituania, Lussemburgo, Malta, Polonia, Portogallo, Repubblica ceca, Romania, Slovacchia, Slovenia, Spagna e Ungheria, con la denominazione di fantasia Vastarel e altre denominazioni commerciali.

## **Perché è stata condotta una revisione su trimetazidina?**

Nell'aprile 2011 l'Agenzia francese di regolamentazione dei medicinali, sulla base di una revisione degli elementi disponibili condotta in Francia, ha concluso che i rischi dei medicinali a base di trimetazidina erano superiori ai loro rischi per tutte le indicazioni autorizzate. Uno dei principali motivi di preoccupazione era dovuto al fatto che l'efficacia di trimetazidina non era stata dimostrata in maniera convincente per nessuna delle indicazioni autorizzate, poiché gli studi condotti a sostegno degli usi autorizzati evidenziavano svariate lacune metodologiche e un beneficio soltanto minimo.

Inoltre, anche la sicurezza dei medicinali a base di trimetazidina ha cominciato a destare preoccupazione dopo le segnalazioni della comparsa di un quadro sintomatico di tipo parkinsoniano (un insieme di sintomi tra cui tremore, lentezza dei movimenti e irrigidimento dei muscoli) e di altri disturbi motori tra cui tremori, rigidità muscolare e disturbi della deambulazione, oltre che la sindrome delle gambe senza riposo (un disturbo per cui il paziente ha la necessità incontrollabile di muovere gli arti inferiori per porre fine a una sgradevole sensazione di fastidio o dolore, solitamente la notte). Tali sintomi sono stati osservati in alcuni pazienti non affetti in precedenza dal morbo di Parkinson e in molti casi i sintomi si sono risolti una volta interrotta l'assunzione di trimetazidina.

Nonostante le avvertenze contenute nelle informazioni per la prescrizione del medicinale siano state rafforzate, l'Agenzia francese è ancora del parere che i benefici di trimetazidina non siano superiori ai suoi rischi. Di conseguenza, il 22 aprile 2011 l'agenzia ha chiesto al CHMP di formulare un parere sul rapporto rischi/benefici dei medicinali a base di trimetazidina, nonché sull'opportunità di mantenere, modificare, sospendere o ritirare l'autorizzazione all'immissione in commercio per questi medicinali in tutta l'Unione europea.

## **Quali dati ha riesaminato il CHMP?**

Il CHMP ha esaminato i dati provenienti da studi clinici, dalla letteratura medica e da segnalazioni spontanee di effetti collaterali nonché le informazioni presentate dalle ditte che commercializzano medicinali a base di trimetazidina.

## **Quali sono le conclusioni del CHMP?**

Per quanto riguarda l'uso di trimetazidina nell'angina pectoris, il comitato ha notato che gli studi condotti per documentarne gli effetti presentavano alcuni limiti e, spesso, erano di breve durata. Inoltre, pur non dimostrando che i benefici di trimetazidina non superavano i suoi rischi quando il medicinale era usato come trattamento di prima linea, gli studi supportavano l'impiego di trimetazidina come terapia aggiuntiva ai trattamenti in corso nei pazienti non adeguatamente controllati da altri medicinali per la cura dell'angina pectoris o intolleranti a tali medicinali. Al fine di ovviare all'assenza di dati di lungo termine sul medicinale sarà condotto uno studio sugli effetti di trimetazidina nel lungo periodo.

Per quanto concerne l'uso di trimetazidina per il trattamento degli acufeni, delle vertigini e dei disturbi del campo visivo, gli studi effettuati erano caratterizzati da una scarsa metodologia e non dimostravano per trimetazidina un beneficio clinico rispetto al placebo (sostanza priva di effetti sull'organismo) o a medicinali alternativi. Inoltre, il CHMP ha osservato che trimetazidina è spesso

usata nel trattamento di tali condizioni nei pazienti più anziani, per periodi maggiori e a dosi più elevate rispetto a quelle raccomandate, il che comporta un incremento del rischio di effetti collaterali tra cui le cadute e mette in questione l'impiego di trimetazidina per tali condizioni.

Da un'analisi dei dati relativi alla sicurezza è emerso che la comparsa di disordini del movimento, tra cui il parkinsonismo, non può essere esclusa con trimetazidina, per quanto si tratti di un evento poco frequente e reversibile, una volta interrotta l'assunzione del medicinale. Il CHMP ha pertanto raccomandato di inserire nelle informazioni sul prodotto un'avvertenza sul parkinsonismo indotto da trimetazidina, sulla sua diagnosi e sul suo trattamento. Ha altresì raccomandato di controindicare l'assunzione di trimetazidina in pazienti affetti da morbo di Parkinson o con il quadro sintomatico del morbo di Parkinson, oltre che in soggetti con grave insufficienza renale.

In base alla valutazione dei dati attualmente disponibili e alla discussione scientifica scaturita in seno al comitato, il CHMP ha concluso che i benefici di trimetazidina continuano a essere superiori ai suoi rischi se il medicinale è usato come terapia aggiuntiva in pazienti affetti da angina pectoris, ma che è necessario introdurre modifiche alle informazioni sul prodotto per garantire un uso sicuro di tali medicinali. Per quanto concerne l'impiego in presenza di acufeni, vertigini e disturbi del campo visivo, poiché i benefici del medicinale non sono più superiori ai rischi, il CHMP ha raccomandato che tali utilizzi non siano più autorizzati. Sarà distribuita a livello nazionale una comunicazione scritta per informare i medici delle modifiche introdotte agli usi approvati di trimetazidina.

Tutte le modifiche inserite nelle informazioni ai medici e ai pazienti sono disponibili [qui](#).

## **Quali sono le raccomandazioni per i pazienti?**

- Non è necessario cambiare urgentemente la terapia in corso, ma i medici rivedranno il trattamento in occasione della prossima visita di routine.
- I pazienti che sono attualmente in cura con trimetazidina per acufeni, vertigini e disturbi visivi devono consultare il medico, per poter passare a un trattamento alternativo adeguato.
- I pazienti in cura con trimetazidina per l'angina pectoris devono consultare il medico per avere la certezza che questa sia la terapia più appropriata per la loro condizione o per passare a una terapia alternativa, se necessario.
- I pazienti che desiderano avere maggiori informazioni possono rivolgersi al medico o al farmacista.

## **Quali sono le raccomandazioni per i medici prescrittori?**

- Non è necessario cambiare urgentemente la terapia in corso, ma i medici devono rivedere il trattamento in occasione della prossima visita di routine.
- I medici non devono più prescrivere trimetazidina per il trattamento di acufeni, vertigini e disturbi visivi, ma optare per una terapia alternativa appropriata.
- Trimetazidina deve essere usata soltanto nel trattamento sintomatico dell'angina pectoris e soltanto come terapia aggiuntiva ai trattamenti in corso nei soggetti che non sono adeguatamente controllati da altri medicinali per la cura dell'angina pectoris o che sono intolleranti a tali medicinali.
- I medici non devono prescrivere trimetazidina a pazienti affetti da morbo di Parkinson o con il quadro sintomatico del morbo di Parkinson, oltre che in soggetti con grave insufficienza renale. Nei soggetti con insufficienza renale moderata e nei pazienti anziani la dose dev'essere ridotta.
- L'assunzione di trimetazidina dev'essere interrotta in via definitiva nei pazienti che sviluppano disordini del movimento tra cui i sintomi del morbo di Parkinson. Se il quadro sintomatico del

Parkinson persiste per più di quattro mesi dall'interruzione della terapia, si deve consultare un neurologo.

La Commissione europea ha adottato una decisione sul presente parere il 3 settembre 2012.