

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

Questions et réponses relatives à l'examen des médicaments contenant de la trimétazidine (comprimé 20 mg, comprimé à libération modifiée 35 mg, et solution buvable 20 mg/ml)

Résultat d'une procédure au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE telle que modifiée

Le 21 juin 2012, l'Agence européenne des médicaments a terminé une évaluation portant sur la sécurité et l'efficacité de la trimétazidine, à la suite de réserves émises sur son efficacité et d'informations faisant état de la survenance de troubles du mouvement, tels que des symptômes parkinsoniens, lors de l'utilisation de ce médicament. Le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence a conclu que les bénéfices sont toujours supérieurs aux risques chez les patients atteints d'angine de poitrine, mais que le traitement doit se limiter à un traitement d'appoint des traitements de référence chez les patients présentant une réponse insuffisante ou une intolérance aux autres médicaments prescrits pour l'angine de poitrine. En ce qui concerne le traitement symptomatique des acouphènes, des vertiges et des troubles du champ visuel, le CHMP a conclu que les bénéfices ne sont plus supérieurs aux risques et que le recours à ce médicament pour ce type de symptômes ne doit plus être autorisé. De plus, le comité a recommandé de nouvelles contre-indications et mises en garde afin de réduire le risque d'apparition de troubles du mouvement, associée à l'utilisation de ce médicament, et afin d'en gérer l'apparition éventuelle.

Qu'est-ce que la trimétazidine?

La trimétazidine est un médicament utilisé pour prévenir les crises d'angine de poitrine, qui sont des douleurs soudaines dans la poitrine, les mâchoires ou le dos provoquées par un effort physique, et qui sont dues à une réduction du débit sanguin vers le cœur. L'angine de poitrine s'accompagne communément d'un rétrécissement des vaisseaux sanguins qui alimentent le cœur, appelés artères coronaires.

La trimétazidine est un «agent métabolique», un médicament qui exerce un effet sur le métabolisme (processus par lequel les substances sont décomposées dans l'organisme). Il est censé protéger contre l'ischémie myocardique (apport réduit de sang au muscle cardiaque) en augmentant la vitesse à laquelle le glucose est décomposé.



La trimétazidine est également utilisée pour le traitement symptomatique des vertiges (sensation de déséquilibre et de rotation) et des acouphènes (sensation auditive de bourdonnement dans les oreilles), et pour traiter la baisse d'acuité visuelle et les troubles du champ visuel (vision imprécise ou déformée) dus à des problèmes affectant les vaisseaux sanguins.

Les médicaments contenant de la trimétazidine sont disponibles depuis les années 70 et sont actuellement commercialisés dans les pays suivants: Allemagne, Bulgarie, Chypre, Danemark, Espagne, Estonie, France, Grèce, Hongrie, Irlande, Italie, Lettonie, Lituanie, Luxembourg, Malte, Pologne, Portugal, République tchèque, Roumanie, Slovaquie, et Slovénie. Ils sont commercialisés sous le nom de fantaisie Vastarel et sous d'autres dénominations commerciales.

Quelles étaient les raisons de l'examen de la trimétazidine?

En avril 2011, après examen des données probantes disponibles en France, l'agence française de réglementation des médicaments a conclu que les risques des médicaments contenant de la trimétazidine étaient supérieurs aux bénéfices pour toutes les indications autorisées. Sa principale inquiétude tenait au fait que l'efficacité de la trimétazidine n'avait été démontrée de manière convaincante dans aucune des indications autorisées, car les études à l'appui des utilisations autorisées comportaient plusieurs faiblesses méthodologiques et ne mettaient en évidence qu'un faible bénéfice.

De plus, des réserves avaient été émises concernant la sécurité d'emploi des médicaments contenant de la trimétazidine, à la suite de notifications de syndrome de Parkinson (groupe de symptômes qui incluent tremblements, lenteur des mouvements, et raideur musculaire), et d'autres troubles moteurs tels que les tremblements (secousses incontrôlées), la rigidité musculaire et les troubles de la marche, ainsi que le syndrome des jambes sans repos (trouble où le patient ressent un besoin incontrôlable de bouger ses membres pour faire cesser les sensations désagréables, douloureuses ou bizarres dans son corps, habituellement pendant la nuit). Ces symptômes ont été observés chez certains patients qui ne présentaient aucun antécédent de syndrome de Parkinson, et dans bon nombre de cas, leurs symptômes disparaissaient lorsqu'ils arrêtaient de prendre de la trimétazidine.

En dépit d'un renforcement des mises en garde dans les informations de prescription de ces médicaments, l'agence française craignait toujours que les bénéfices de la trimétazidine ne soient pas supérieurs à ses risques. Par conséquent, le 22 avril 2011, elle a demandé au CHMP de rendre un avis sur le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la trimétazidine, et sur le maintien, la modification, la suspension ou le retrait de l'autorisation de mise sur le marché pour ces médicaments dans l'ensemble de l'UE.

Quelles données ont été examinées par le CHMP?

Le CHMP a examiné les données issues d'essais cliniques, la littérature publiée, les notifications spontanées d'effets indésirables et les données présentées par les sociétés qui commercialisent des médicaments contenant de la trimétazidine.

Quelles sont les conclusions du CHMP?

En ce qui concerne l'utilisation de la trimétazidine dans le traitement de l'angine de poitrine, le comité a constaté que les études menées pour démontrer ses effets comportaient certaines limitations et étaient souvent de courte durée. Même si ces études ne montraient pas que les bénéfices étaient supérieurs aux risques pour la trimétazidine lorsqu'elle était utilisée seule en traitement de première intention, elles justifiaient l'utilisation de la trimétazidine en complément des traitements de référence

chez les patients présentant une réponse insuffisante ou une intolérance aux autres médicaments pour l'angine de poitrine. Pour remédier à l'absence de données à long terme sur la trimétazidine, une étude analysant ses effets à long terme sera réalisée.

En ce qui concerne l'utilisation de la trimétazidine dans le traitement des acouphènes, des vertiges et des troubles du champ visuel, les études présentaient une qualité méthodologique médiocre et ne mettaient pas en évidence un bénéfice clinique de la trimétazidine par rapport à un placebo (traitement fictif) ou à d'autres traitements. De plus, le CHMP a constaté que la trimétazidine est souvent utilisée pour traiter ces affections chez les patients plus âgés pendant plus longtemps et à des doses plus élevées que ce qui est recommandé, augmentant le risque d'effets indésirables tels que des chutes, ce qui compromet le recours à la trimétazidine pour ces affections.

Une analyse des données de sécurité pertinentes a montré qu'il n'est pas possible d'exclure les troubles du mouvement, notamment le parkinsonisme, avec la trimétazidine, bien qu'ils ne soient pas fréquents et soient réversibles à l'arrêt de la prise de trimétazidine. Le CHMP a donc recommandé qu'une mise en garde soit ajoutée dans les informations sur le produit concernant le parkinsonisme provoqué par la trimétazidine, et concernant son diagnostic et sa prise en charge. Il a également recommandé de contre-indiquer la trimétazidine chez les patients atteints de la maladie de Parkinson ou de symptômes parkinsoniens et chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

Se fondant sur l'évaluation des données actuellement disponibles et sur la discussion scientifique menée au sein du comité, le CHMP a conclu que les bénéfices de la trimétazidine sont toujours supérieurs à ses risques en cas d'emploi comme traitement d'appoint chez les patients souffrant d'angine de poitrine, mais que des modifications doivent être apportées aux informations sur le produit afin de s'assurer de la sécurité d'emploi de ce médicament. En ce qui concerne son utilisation dans le traitement des acouphènes, des vertiges et des troubles du champ visuel, les bénéfices ne sont plus supérieurs aux risques et le CHMP a recommandé que ces utilisations ne soient plus autorisées. Une communication écrite sera distribuée aux médecins au niveau national pour les informer des changements apportés aux utilisations approuvées de la trimétazidine.

Le détail complet des changements apportés aux informations destinées aux médecins et aux patients se trouve [ici](#).

Quelles sont les recommandations qui s'adressent aux patients?

- Il n'est aucunement nécessaire de modifier le traitement en urgence, mais les médecins réexamineront le traitement de leurs patients lors d'une prochaine visite de routine.
- Les patients qui reçoivent actuellement de la trimétazidine pour des acouphènes, des vertiges ou des troubles de la vision doivent consulter leur médecin, sans urgence, afin qu'un autre traitement approprié leur soit proposé.
- Les patients qui reçoivent actuellement de la trimétazidine pour une angine de poitrine doivent consulter leur médecin, sans urgence, afin de s'assurer que ce traitement est le plus adapté à leur état, ou de le modifier si nécessaire.
- Pour toute question, les patients doivent s'adresser à leur médecin ou leur pharmacien.

Quelles sont les recommandations qui s'adressent aux médecins prescripteurs?

- Il n'est aucunement nécessaire de modifier le traitement en urgence, mais les médecins prescripteurs doivent réexaminer le traitement de leurs patients lors d'une prochaine visite de routine.
- Les médecins prescripteurs ne doivent plus prescrire de trimétazidine pour le traitement d'acouphènes, de vertiges ou de troubles de la vision, et doivent proposer à leurs patients un autre traitement approprié.
- La trimétazidine ne doit être utilisée que dans le traitement symptomatique de l'angine de poitrine, et seulement en complément des traitements de référence chez les patients présentant une réponse insuffisante ou une intolérance aux autres traitements de l'angine de poitrine.
- Les médecins prescripteurs ne doivent pas prescrire de trimétazidine chez les patients atteints de la maladie de Parkinson ou de symptômes parkinsoniens, et chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère. Pour les patients souffrant d'insuffisance rénale modérée et chez les patients âgés, la dose doit être réduite.
- La trimétazidine doit être définitivement arrêtée en cas d'apparition de troubles du mouvement, tels que des symptômes parkinsoniens. Si ceux-ci persistent au-delà de quatre mois après l'arrêt du traitement, il sera nécessaire de prendre l'avis d'un neurologue.

La Commission européenne a publié une décision relative au présent avis, le 3 septembre 2012.