

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi della variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Conclusioni scientifiche

Sintesi generale della valutazione scientifica dei medicinali contenenti trimetazidina

(vedere Allegato I)

La trimetazidina (TMZ) è un agente metabolico che ha lo scopo di proteggere dall'ischemia aumentando il metabolismo del glucosio rispetto a quello degli acidi grassi. Il suo meccanismo d'azione deriva in parte dall'effetto che esercita sul metabolismo cellulare. Riducendo l'ossidazione degli acidi grassi a livello della 3-chetoacil coenzima A tiolasi, favorisce l'ossidazione del glucosio migliorando così l'uso delle riserve energetiche delle cellule in caso di ischemia. La trimetazidina non ha alcun effetto emodinamico sulla pressione arteriosa o la frequenza cardiaca.

I medicinali contenenti trimetazidina sono indicati per il trattamento profilattico degli attacchi di angina pectoris, il trattamento sintomatico adiuvante delle vertigini e del tinnito e il trattamento adiuvante della diminuzione dell'acuità visiva e dei disturbi del campo visivo dovuti a cause vascolari.

I medicinali contenenti trimetazidina sono stati autorizzati in 21 Stati membri europei. Sono stati autorizzati la prima volta in Francia nel 1978 e sono disponibili nell'UE in tre forme farmaceutiche diverse: compresse da 20 mg, soluzione orale da 20 mg/ml e compresse a rilascio modificato (RM) da 35 mg.

Il 22 aprile 2011 la Francia ha chiesto al CHMP di fornire un parere ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE, sull'opportunità di mantenere, variare, sospendere o ritirare l'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali contenenti trimetazidina in base alle segnalazioni di aumento del Parkinson.

Si noti che, dalla prima autorizzazione della trimetazidina, tutti i dati presentati e valutati per questo deferimento sono nuovi dati disponibili.

EFFICACIA

Angina pectoris

L'esperienza clinica con la trimetazidina è iniziata all'inizio degli anni settanta.

Il CHMP ha considerato tutti gli studi presentati per questa indicazione. Tuttavia, lo studio TRIMPOL-II (2011), lo studio di Sellier (2003) e i dati riveduti dallo studio VASCO (2011) sono stati quelli che hanno fornito l'evidenza a supporto dell'indicazione adiuvante della trimetazidina nei pazienti sintomatici con angina pectoris. Questi dati sostengono l'efficacia della trimetazidina come adiuvante ai betabloccanti. Inoltre, i due studi di Manchanda (1997 e 2003) e altri quattro studi minori sono considerati di supporto per l'efficacia della trimetazidina come adiuvante ai calcio-antagonisti (CCB).

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto su 426 pazienti (TRIMPOL-II), la trimetazidina (60 mg/die) aggiunta a metoprololo 100 mg/die (50 mg b.i.d) per 12 settimane ha migliorato significativamente i parametri statistici dei test ergometrici e i sintomi clinici rispetto al placebo: durata totale dell'esercizio +20,1 secondi, $p=0,023$, carico di lavoro totale +0,54 equivalenti metabolici (MET), $p=0,001$, tempo al sottoslivellamento di 1 mm del tratto ST +33,4 secondi, $p=0,003$, tempo all'insorgenza dell'angina +33,9 secondi, $p<0,001$, attacchi d'angina/settimana -0,73, $p=0,014$ e consumo di nitrati a breve durata d'azione/settimana -0,63, $p=0,032$, senza alterazioni emodinamiche.

Lo studio TRIMPOL-II ha mostrato che la trimetazidina, quando aggiunta al metoprololo, migliora significativamente la capacità di esercizio e l'ischemia miocardica da sforzo. Occorre osservare che lo studio è stato condotto usando il protocollo di Bruce che, com'è noto, sottostima l'effetto del

trattamento dovuto ai farmaci, rispetto al protocollo di Bruce modificato. I risultati dello studio possono quindi essere considerati conservativi in termini di ampiezza dell'effetto della trimetazidina. Sebbene il metodo seguito dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio possa essere considerato non del tutto conforme agli standard attualmente accettati, non sembrano esservi bias maggiori che influenzano l'interpretazione dei risultati dello studio e tutte le analisi mostrano un effetto benefico della trimetazidina associata al metoprololo sulla tolleranza all'esercizio, l'ischemia miocardica e i sintomi clinici. L'analisi post-hoc dello studio condotta su 298 pazienti trattati con trimetazidina in combinazione principalmente con metoprololo è in linea ed è considerata utile per valutare meglio l'effetto della trimetazidina in una popolazione di pazienti spesso difficile da trattare con agenti emodinamici. È importante osservare che l'efficacia è stata confermata nei pazienti trattati con la dose massima di metoprololo, nonché nei pazienti con angina ricorrente.

Lo scopo dello studio di Sellier (2003) era valutare l'efficacia della combinazione di trimetazidina RM 70 mg/die in pazienti affetti da angina pectoris non sufficientemente controllati con 50 mg/die di atenololo dopo due mesi di trattamento. 223 pazienti sono stati randomizzati in questo studio in doppio cieco controllato con placebo, dove una compressa a rilascio modificato da 35 mg di trimetazidina (b.i.d) è stata aggiunta a 50 mg di atenololo (o.d.) per 8 settimane, producendo rispetto al placebo un aumento significativo (+34,4 secondi, $p=0,03$) del tempo al sottoslivellamento di 1 mm del tratto ST nei test ergometrici, in un sottogruppo di pazienti ($n=173$), 12 ore dopo l'assunzione del farmaco. È stata inoltre evidenziata una differenza significativa per il tempo all'insorgenza dell'angina pectoris ($p=0,049$). Non sono state trovate differenze significative tra i gruppi per gli altri endpoint secondari (durata totale dell'esercizio, carico di lavoro totale ed endpoint clinici).

Al fine di mostrare un beneficio sugli episodi quotidiani di angina, è importante valutare adeguatamente l'occorrenza iniziale dell'angina e l'uso di nitrato sublinguale, nonché calcolare le dimensioni del campione in base all'effetto previsto del trattamento. Lo studio di Sellier era uno studio sull'esercizio, non progettato principalmente per valutare parametri clinici. Si ritiene che lo studio sia adeguato unicamente per mostrare l'efficacia della trimetazidina in termini di tale endpoint primario, cioè il tempo all'insorgenza dell'angina pectoris, dato che non sono state trovate differenze significative tra i gruppi per altri endpoint secondari (durata totale dell'esercizio, carico di lavoro totale ed endpoint clinici).

Lo studio randomizzato, in doppio cieco, della durata di tre mesi, condotto su 1.962 pazienti (studio VASCO, 2011) ha testato rispetto al placebo due dosaggi di trimetazidina (70 mg/die e 140 mg/die) in aggiunta ad atenololo 50 mg/die. Nella popolazione totale, compresi i pazienti asintomatici e sintomatici, la trimetazidina non ha dimostrato alcun beneficio, sia sugli endpoint ergometrici (durata totale dell'esercizio, tempo al sottoslivellamento di 1 mm del tratto ST e tempo all'insorgenza dell'angina) sia sugli endpoint clinici. Tuttavia, nel sottogruppo di pazienti sintomatici ($n=1.574$), la trimetazidina (140 mg) ha migliorato significativamente la durata totale dell'esercizio (+23,8 secondi contro +13,1 secondi del placebo, $p=0,001$) e il tempo all'insorgenza dell'angina (+46,3 secondi contro +32,5 secondi del placebo, $p=0,005$).

Lo studio VASCO è stato condotto in pazienti sintomatici e asintomatici con cardiopatia ischemica cronica. Meno del 50% dei pazienti inclusi nello studio VASCO aveva un'angina stabile cronica nonostante una probabile arteriopatia coronarica. La presenza di angina pectoris stabile è un criterio d'inclusione fondamentale, in quanto identifica la popolazione di riferimento per l'uso dei farmaci antianginosi. È ben noto infatti che i pazienti asintomatici con arteriopatia coronarica dimostrata possono non avere un'ischemia inducibile e che in questi pazienti i trattamenti antianginosi non producono alcun miglioramento nella capacità di esercizio.

Lo studio VASCO ha mostrato una differenza significativa nell'effetto sui parametri ergometrici tra la trimetazidina al massimo dosaggio (140 mg) e il placebo nel gruppo dei pazienti sintomatici.

L'analisi eseguita dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è stata ripetuta in modo indipendente dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) italiano. Tale analisi ha mostrato che nei pazienti con angina stabile cronica, la trimetazidina somministrata come adiuvante all'atenololo migliora significativamente la tolleranza all'esercizio ($p < 0,01$), il tempo al sottoslivellamento di 1 mm del tratto ST e il tempo all'insorgenza dell'angina. Il miglioramento nell'endpoint primario con la trimetazidina è stato osservato nell'analisi aggregata dei pazienti che ricevevano 35 mg e 70 mg due volte al giorno e nell'analisi dei pazienti che ricevevano 35 mg due volte al giorno oppure 70 mg due volte al giorno.

L'efficacia della trimetazidina è stata inoltre sintetizzata in una recente meta-analisi di rete che ha incluso 358 sperimentazioni cliniche e 27.058 pazienti. La trimetazidina ha mostrato un effetto molto simile a quello degli agenti antianginosi che non riducono la frequenza cardiaca, come nicorandil, ranolazina, nitrati a lunga durata d'azione e diidropiridine, con differenze inferiori a pochi secondi nei parametri ergometrici del test di tolleranza all'esercizio (ETT). L'efficacia della trimetazidina è sufficientemente dimostrata come terapia adiuvante nel trattamento a breve-medio termine (settimane/mesi) di pazienti sintomatici con angina che non sono adeguatamente controllati o sono intolleranti alle terapie antianginose di prima linea.

IL CHMP considera che l'indicazione rivista è in linea con l'evidenza scientifica disponibile allo stato attuale per la trimetazidina come terapia adiuvante ed è sostenuta da studi diventati disponibili dopo l'autorizzazione iniziale e considerati di qualità metodologica sufficiente, nonché da meta-analisi che sono giunte a conclusioni analoghe. Studi recenti in pazienti con arteriopatia coronarica hanno mostrato che la maggior parte dei pazienti con angina non riceve una terapia antianginosa adeguata a causa di intolleranza emodinamica o di incompetenza cronotropica. Di conseguenza, la trimetazidina come terapia adiuvante può rappresentare un trattamento farmacologico alternativo da utilizzare in associazione con farmaci antianginosi di prima linea, soprattutto in quei pazienti ove sia impossibile ottenere un controllo ottimale dei sintomi con altri farmaci antianginosi in monoterapia, a causa di intolleranza emodinamica o di incompetenza cronotropica.

Otologia: orecchio, naso e gola (ORL)

In risposta alla richiesta del CHMP riguardante la nuova valutazione del rapporto rischi/benefici della trimetazidina (tutte le forme e tutti dosaggi) nelle indicazioni ORL, sono stati presentati o proposti come riferimenti bibliografici 9 studi clinici (Wayoff 1984, Sterkers 2001, Vitte 2002, Haguenaer 1980, Kluyskens 1990, Martini 1990, Morgon 1990, Coyas 1990, unitamente allo studio francese sulla coclea del 2009 presentato a sostegno della sicurezza dato che l'obiettivo dell'efficacia non era stato raggiunto). La maggior parte di questi studi ha incluso pazienti che presentavano patologie molto eterogenee di varia gravità, in assenza di una precedente stratificazione su queste patologie e con durata del trattamento molto limitata (fra 2 e 3 mesi), non in linea con quanto richiesto da queste patologie per le quali sono necessari trattamenti a lungo termine.

Fra questi studi, cinque sono stati condotti contro il placebo, compreso lo studio aggiuntivo pubblicato nel 1990 da Coyas. Ogni studio ha generalmente incluso obiettivi multipli (valutazioni farmacodinamiche o cliniche). Gli studi hanno inoltre mescolato patologie e sintomatologie ORL con eziologie differenti come tinnito, tipi differenti di vertigini o sordità. Gli studi principali condotti contro il placebo sono stati lo studio di Wayoff (tinnito, vertigini, perdita dell'udito) e lo studio di Morgon (tinnito). I risultati di questi studi, spesso presentati come statisticamente a favore della trimetazidina, sono discutibili per ragioni principalmente metodologiche. Due altri studi più recenti si sono focalizzati sulle vertigini, ma la natura esplorativa dello studio di Sterkers (2001) e le popolazioni estremamente limitate incluse (28 pazienti) impediscono di conferire un peso probante ai risultati segnalati. Inoltre, lo studio di Vitte (2002) presentava la stessa debolezza metodologica

degli studi di Wayoff e Morgon. I limitati studi di Sterckers e Vitte hanno suggerito risultati favorevoli al "Dizziness Handicap Inventory Questionnaire". Questi risultati sono stati aggregati senza confermare l'effetto benefico. Tre studi sono stati condotti contro la betaistina (Haguenauer 1980, Kluyskens 1990 e Martini 1990) per dimostrare un beneficio clinico della trimetazidina nel trattamento delle vertigini. Nessuno di questi tre studi è stato predefinito come studio di non inferiorità. Di conseguenza, i risultati presentati a supporto di un'efficacia analoga alla trimetazidina non sono affidabili. Dato che tutti questi elementi derivano da dati post-approvazione, non dimostrano un beneficio clinico rilevante della trimetazidina nei pazienti affetti da tinnito, vertigini o perdita dell'udito.

In conclusione, i dati presentati per la trimetazidina per quanto riguarda le indicazioni ORL non sono sufficienti a sostenere la dimostrazione di un beneficio clinico rilevante per questi pazienti affetti da tinnito, vertigini o perdita dell'udito e interessati dalle indicazioni terapeutiche ORL, come indicato attualmente nelle autorizzazioni all'immissione in commercio europee. Gli studi hanno suggerito una metodologia limitata nel campo ORL e non confermano l'attuale metodologia d'indagine applicando i principi statistici di base della metodologia delle sperimentazioni cliniche. Dei dieci studi presentati, nove non applicano i principi metodologici pertinenti attualmente richiesti per dimostrare l'efficacia. Considerate quindi queste debolezze metodologiche, il dossier non permette di concludere che la trimetazidina abbia dimostrato in modo soddisfacente un beneficio clinico come trattamento sintomatico adiuvante delle vertigini, del tinnito o della perdita dell'udito.

Il CHMP ha concluso che i dati limitati generati dalle sperimentazioni cliniche presentate per l'indicazione ORL non confermano adeguatamente la dimostrazione di un beneficio clinico rilevante della trimetazidina nei pazienti affetti da tinnito, vertigini o perdita dell'udito e che non è possibile confermare l'indicazione ORL attualmente registrata o le indicazioni da poco proposte.

Oftalmologia

In risposta alla richiesta del CHMP riguardante la nuova valutazione del rapporto rischi/benefici della trimetazidina (tutte le forme e tutti dosaggi) nelle sue indicazioni oftalmologiche, il pacchetto clinico presentato comprende nove studi. Otto di questi mostrano l'inclusione di pazienti che presentano patologie molto eterogenee di varia gravità, in assenza di una precedente stratificazione su queste patologie e con durate dei trattamenti limitate (fra 2 e 6 mesi), mentre è noto che queste patologie progrediscono lentamente e richiedono trattamenti prolungati. Queste patologie hanno condotto infine alla cecità. La maggior parte delle sperimentazioni cliniche sulla trimetazidina per uso oftalmico è stata condotta con un dosaggio di 20 mg, ma in alcuni studi le dosi giornaliere utilizzate (20 mg e 40 mg/die) erano inferiori a quelle raccomandate nell'attuale autorizzazione all'immissione in commercio (60 mg o 70 mg), il che costituisce anche un limite di questi studi, soprattutto per documentare la sicurezza al dosaggio registrato.

Tra questi nove studi, tre erano studi non comparativi (Guillaumat 1982, Millara 1988, Nowak 2007), tre erano studi comparativi di breve durata (fino a 3 mesi) condotti contro medicinali in uso all'epoca di questi studi, ad es. cinnarizina e piridossilato, che non sono più considerate terapie indicate per il trattamento o la prevenzione delle retinopatie o del glaucoma da parte degli oftalmologi, e due studi sono stati condotti con l'impiego di un placebo (Couderc 1984 e Aron-Rosa 1988). Infine, lo studio più recente che ha utilizzato una metodologia appropriata è stato presentato solo per valutare la sicurezza, dato che l'obiettivo dell'efficacia non era stato raggiunto (Francia, ARMD 2, 2008).

Gli studi clinici di conferma per il campo oftalmico soffrono di difetti metodologici importanti.

La natura non comparativa di tre studi condotti su pazienti con malattie oculari eterogenee non ha permesso di confermare l'esistenza di un beneficio clinico.

I tre studi di breve durata (fino a 3 mesi) condotti contro medicinali di riferimento dell'epoca (ad es. cinnarizina e piridossilato) hanno incluso un numero limitato di pazienti che presentavano patologie molto eterogenee o scarsamente definite (n=19, n=24 e n=8 rispettivamente per gli studi di Cornand [1982], Cordella [1982] e Perdriel [1988]). Inoltre, questi studi hanno presentato altre debolezze specifiche: lo studio di Cordella (contro la cinnarizina) non ha incluso il confronto tra i gruppi. Per di più, le analisi statistiche non hanno tenuto conto della molteplicità dei confronti e i criteri non sono stati presentati in modo gerarchico, con la conseguenza che questo confronto non può avere un valore dimostrativo. Infine, lo studio elettroretinografico a dose singola di Perdriel (contro il piridossilato) ha utilizzato una forma endovenosa iniettabile di trimetazidina da 20 mg che non è stata autorizzata.

Lo studio più recente condotto nel 1999 con la trimetazidina da 35 mg (Francia, ARMD 2) ha interessato un numero maggiore di pazienti monitorati per 3-5 anni. I risultati di questo studio non hanno evidenziato alcun beneficio clinico della trimetazidina in confronto al placebo nel prevenire la bilateralizzazione della neovascolarizzazione coroidale in pazienti affetti da degenerazione maculare senile (ARMD), che rappresenta il criterio di valutazione principale scelto per dimostrare il beneficio clinico della trimetazidina da 35 mg nel rallentare la progressione della ARMD.

In base ai dati presentati per le indicazioni oftalmologiche, il CHMP ha considerato che l'evidenza non soddisfa i requisiti e i criteri per la valutazione dell'efficacia attualmente richiesti in queste patologie. I dati presentati sul confronto fra la TMZ e il placebo o altri prodotti di riferimento, o quelli basati sulle coorti senza farmaco di confronto, non forniscono una dimostrazione adeguata di un beneficio clinico rilevante della trimetazidina nel trattamento adiuvante della diminuzione dell'acuità visiva e dei disturbi del campo visivo dovuti a cause vascolari. Il CHMP ha concluso che, in seguito a valutazione di tutti questi studi, l'efficacia della trimetazidina non è comprovata nell'indicazione oftalmologica.

SICUREZZA

Uno studio sulle prescrizioni condotto in Francia ha mostrato che la trimetazidina veniva prescritta a pazienti con indicazioni cardiovascolari nel 45,3% dei casi, indicazioni ORL nel 30% dei casi e indicazioni oftalmologiche nello 0,4% dei casi. Nel 24,3% dei casi, l'indicazione era sconosciuta. I pazienti con profilo cardiovascolare erano significativamente più anziani (età media: 74,8 anni) rispetto a quelli con profilo oftalmologico e ORL (70,3 anni e 63,5 anni, rispettivamente).

La principale grave reazione avversa al farmaco identificata era correlata alla sindrome di Parkinson e relativi sintomi. Questo rischio è stato identificato nell'impostazione post-commercializzazione e nella letteratura in base a: un *dechallenge* positivo dei sintomi del Parkinson dopo la sospensione della sola TMZ, un *challenge* positivo, prescrizione contemporanea significativamente maggiore di farmaci antiparkinsoniani nel gruppo con TMZ rispetto al gruppo di controllo (studio IMS) e numero significativamente maggiore di pazienti che iniziano l'assunzione di farmaci antiparkinsoniani dopo l'introduzione della TMZ rispetto al gruppo di controllo (studio IMS).

La popolazione più esposta in base ai dati sulle vendite è quella dei pazienti di età superiore a 75 anni che hanno ricevuto il trattamento per periodi molto lunghi, soprattutto nelle indicazioni cardiologiche.

Il tasso di segnalazione della sindrome di Parkinson verosimilmente correlato alla trimetazidina è rimasto stabile negli ultimi 8 anni, nonostante l'aumento, sin dal 2007, del numero di segnalazioni spontanee di sindrome di Parkinson e sintomi correlati.

È riconosciuto che i sintomi extrapiramidali segnalati nei pazienti che ricevono la TMZ hanno una bassa prevalenza (incidenza di 0,36/100.000 PY) e sono generalmente reversibili dopo la

sospensione della TMZ. Tuttavia, alcuni pazienti hanno avuto sintomi solo in parte reversibili dopo la sospensione della TMZ, e non è stato possibile escludere la connessione con la TMZ in alcuni casi di sintomi non reversibili.

Considerati tutti i dati attualmente disponibili, il CHMP ha concluso che i medicinali contenenti trimetazidina devono essere controindicati nei pazienti con malattia di Parkinson, sintomi parkinsoniani, tremori, sindrome delle gambe senza riposo e altri disturbi correlati al movimento. È inoltre necessario correggere il riassunto delle caratteristiche del prodotto per includere un'avvertenza che la trimetazidina ha indotto il parkinsonismo, unitamente alla diagnosi e al trattamento di quest'ultimo. Queste modifiche sono considerate adeguate per gestire il rischio di sintomi e tremori parkinsoniani.

I pazienti anziani possono avere un'esposizione aumentata alla trimetazidina, a causa della riduzione correlata all'età della funzione renale. I dati farmacocinetici di popolazione indicano che gli eventi avversi gravi erano più frequenti nei pazienti anziani trattati con elevate concentrazioni plasmatiche di trimetazidina. Lo studio di farmacocinetica di Emeriau ha mostrato concentrazioni plasmatiche elevate della trimetazidina in pazienti anziani che ricevevano la dose abituale di 35 mg due volte al giorno. Di conseguenza, il riassunto delle caratteristiche del prodotto è stato corretto per includere le informazioni sul dosaggio nei pazienti anziani e nei pazienti con compromissione renale moderata (*clearance* della creatinina 30-60 ml/min). È stato inoltre concordato con il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio uno studio di farmacocinetica per indagare gli effetti della compromissione renale e dell'età sul profilo di sicurezza della trimetazidina.

Considerati tutti i dati attualmente disponibili, il CHMP ha concluso che i medicinali contenenti trimetazidina devono essere controindicati nei pazienti con compromissione renale grave (*clearance* della creatinina < 30 ml/min).

Durante la procedura di deferimento sono stati evidenziati alcuni nuovi effetti avversi potenziali, molto rari e reversibili, tra cui trombocitopenia, agranulocitosi e disfunzione epatica. Tali effetti sono stati inclusi nel piano di gestione dei rischi (RMP) e nelle relative sezioni del riassunto delle caratteristiche del prodotto.

I due studi proposti, il primo a lungo termine, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo su pazienti post-intervento coronarico percutaneo (PCI) e il secondo di coorte prospettico e comparativo per valutare la prevalenza di EPS nei pazienti che ricevevano trimetazidina, possono essere adeguati a risolvere i dubbi sull'efficacia e la sicurezza a lungo termine della trimetazidina.

Il CHMP ha richiesto uno studio PASS per affrontare tutti i rischi importanti, potenziali e identificati, soprattutto il parkinsonismo, e uno studio sull'utilizzo del medicinale per monitorare l'eventuale efficacia delle misure di minimizzazione dei rischi messe in atto come risultato della procedura di deferimento.

Conclusione generale

Nel complesso, il CHMP ha concluso che dopo la valutazione dei dati da poco disponibili, i benefici continuano a superare i rischi nei pazienti con angina pectoris, ma il trattamento deve essere limitato all'uso adiuvante ai trattamenti esistenti nei pazienti che non sono adeguatamente controllati o sono intolleranti ad altri medicinali per l'angina pectoris. La nuova formulazione proposta nell'indicazione dell'angina pectoris è conforme ai dati di efficacia e di sicurezza disponibili valutati. Per le due indicazioni rimanenti riguardanti il trattamento sintomatico del tinnito, delle vertigini e dei disturbi del campo visivo, il CHMP ha concluso che, alla luce dei dati da poco disponibili sulla sicurezza e dell'efficacia molto limitata, i benefici non superano più i rischi nelle normali condizioni d'uso e per questa ragione tali indicazioni terapeutiche devono essere rimosse.

Nei pazienti con compromissione renale moderata (*clearance* della creatinina 30-60 ml/min) al riassunto delle caratteristiche del prodotto è stata aggiunta la dose raccomandata. I pazienti anziani possono avere un'esposizione aumentata alla trimetazidina, a causa della riduzione correlata all'età della funzione renale. La titolazione della dose nei pazienti anziani deve essere quindi eseguita con cautela. Considerati tutti i dati attualmente disponibili, il CHMP ha concluso che la trimetazidina deve essere controindicata nei pazienti con malattia di Parkinson, sintomi parkinsoniani, tremori, sindrome delle gambe senza riposo e altri disturbi correlati al movimento, nonché nei pazienti con compromissione renale grave (*clearance* della creatinina < 30 ml/min).

Il CHMP ha convenuto che la trimetazidina può causare o aggravare i sintomi parkinsoniani (tremori, acinesia, ipertonica), che devono essere regolarmente indagati, soprattutto nei pazienti anziani. Nei casi dubbi, i pazienti devono essere inviati a un neurologo per le indagini appropriate. La comparsa di disturbi del movimento come sintomi parkinsoniani, sindrome delle gambe senza riposo, tremori, instabilità dell'andatura deve portare alla sospensione definitiva della trimetazidina. Questi casi hanno bassa prevalenza e sono generalmente reversibili dopo l'interruzione del trattamento. La maggioranza dei pazienti che sono guariti ha visto scomparire i sintomi entro quattro mesi dalla sospensione della trimetazidina. Se i sintomi parkinsoniani persistono più di quattro mesi dopo l'interruzione del medicinale, va chiesta la consulenza di un neurologo. È necessario prestare la massima cautela quando si prescrive la trimetazidina ai pazienti per cui si prevede un moderato aumento dell'esposizione a causa della compromissione renale o in pazienti anziani di età superiore a 75 anni.

Il CHMP ha approvato una comunicazione diretta agli operatori sanitari (DHPC) per comunicare l'esito della presente revisione.

Il CHMP ha inoltre concordato un protocollo di studio per valutare l'effetto della compromissione renale e dell'età sulla farmacocinetica della trimetazidina affinché venga condotto lo studio. Sono stati inoltre concordati uno studio post-autorizzazione sulla sicurezza (studio PASS, "*Post-Authorisation Safety Study*") per affrontare tutti i rischi importanti, potenziali e identificati, soprattutto il parkinsonismo, e uno studio sull'utilizzo del medicinale per verificare la *compliance* dei medici prescrittori per quanto riguarda la limitazione dell'indicazione dopo le modifiche apportate all'autorizzazione all'immissione in commercio.

Rapporto rischi / benefici

Di conseguenza, il comitato ha concluso che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti trimetazidina come terapia adiuvante per il trattamento sintomatico dei pazienti con angina pectoris stabile che non sono adeguatamente controllati o sono intolleranti alle terapie antianginose di prima linea, rimane positivo nelle normali condizioni d'uso e soggetto alle limitazioni, avvertenze, modifiche alle informazioni sul prodotto, attività di farmacovigilanza aggiuntive e misure di minimizzazione del rischio convenute. Per le due indicazioni rimanenti riguardanti il trattamento sintomatico del tinnito, delle vertigini e dei disturbi del campo visivo, il CHMP ha concluso che, alla luce dei dati da poco disponibili sulla sicurezza e dell'efficacia molto limitata, i benefici non superano più i rischi nelle normali condizioni d'uso e per questa ragione tali indicazioni terapeutiche devono essere rimosse.

Motivi della variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Considerato che

- il comitato ha preso in considerazione il deferimento presentato ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE;

- il comitato ha revisionato tutti i dati presentati disponibili ricavati dagli studi clinici, dalla letteratura pubblicata e dall'esperienza post-immissione in commercio, sulla sicurezza dei medicinali contenenti trimetazidina, in particolare per quanto riguarda la sindrome di Parkinson ed eventi correlati. Il comitato ha concluso che la trimetazidina è associata alla comparsa della sindrome di Parkinson e dei sintomi correlati;
- il comitato ha inoltre considerato i dati cumulativi sulla sicurezza e l'efficacia presentati per le indicazioni del trattamento profilattico degli attacchi di angina pectoris, del trattamento sintomatico adiuvante delle vertigini e del tinnito, del trattamento adiuvante della diminuzione dell'acuità visiva e dei disturbi del campo visivo dovuti a cause vascolari;
- il comitato è del parere che i benefici continuano a superare i rischi nei pazienti con angina pectoris, ma il trattamento deve essere limitato all'uso adiuvante ai trattamenti esistenti nei pazienti che non sono adeguatamente controllati o sono intolleranti ad altri medicinali per l'angina pectoris;
- per le indicazioni riguardanti il trattamento sintomatico del tinnito, delle vertigini e dei disturbi del campo visivo, il CHMP ha concluso che, alla luce dei dati da poco disponibili sulla sicurezza e dell'efficacia molto limitata, i benefici non superano più i rischi nelle normali condizioni d'uso e per questa ragione tali indicazioni terapeutiche devono essere rimosse;
- considerati tutti i dati attualmente disponibili sulla sicurezza, il comitato ha concluso che la trimetazidina deve essere controindicata nei pazienti con malattia di Parkinson, sintomi parkinsoniani, tremori, sindrome delle gambe senza riposo e altri disturbi correlati al movimento, nonché nei pazienti con compromissione renale grave (*clearance* della creatinina < 30 ml/min);
- il comitato ha inoltre raccomandato di indicare che la trimetazidina può causare o peggiorare i sintomi parkinsoniani (tremori, acinesia, ipertonìa). La comparsa di disturbi del movimento come sintomi parkinsoniani, sindrome delle gambe senza riposo, tremori, instabilità dell'andatura deve portare alla sospensione definitiva della trimetazidina. Questi casi hanno bassa prevalenza e sono generalmente reversibili dopo l'interruzione del trattamento. È necessario prestare la massima cautela quando si prescrive la trimetazidina ai pazienti per cui si prevede un aumento dell'esposizione, come in caso di compromissione renale moderata e pazienti anziani di età superiore a 75 anni,

il comitato ha quindi concluso che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti trimetazidina resta positivo nelle normali condizioni d'uso e soggetto alle limitazioni, avvertenze, modifiche alle informazioni sul prodotto, attività di farmacovigilanza aggiuntive e misure di minimizzazione del rischio convenute, unicamente come terapia adiuvante per il trattamento sintomatico dei pazienti con angina pectoris stabile che non sono adeguatamente controllati o sono intolleranti alle terapie antianginose di prima linea.