

Lettre aux professionnels de santé

Octobre 2012

L'ANSM a lancé une procédure de réévaluation du bénéfice/risque des spécialités à base de trimétazidine. L'arbitrage réalisé par l'Agence Européenne du Médicament débouche sur des modifications substantielles de l'usage de ces spécialités que nous vous transmettons par la présente.

Information concernant la restriction des indications des spécialités à base de trimétazidine

Madame, Monsieur, cher Confrère,

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), en accord avec l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) et les laboratoires concernés, souhaite vous communiquer des informations importantes concernant les spécialités à base de trimétazidine.

En résumé

- Les spécialités à base de trimétazidine sont désormais réservées à la prescription en association dans le traitement symptomatique des patients adultes atteints d'angine de poitrine (angor) stable insuffisamment contrôlés, ou présentant une intolérance aux traitements angiex de première intention.
- Compte tenu de son profil bénéfice/risque, la trimétazidine n'est plus indiquée ni dans le traitement symptomatique des vertiges et des acouphènes, ni dans le traitement d'appoint des baisses d'acuité et des troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire. Les patients jusqu'à présent traités par la trimétazidine pour ces indications devront bénéficier d'un changement de traitement lors de leur prochaine consultation de routine.
- La trimétazidine ne doit pas être utilisée chez les patients atteints de maladie de Parkinson, de symptômes parkinsoniens, de tremblements, de syndrome des jambes sans repos, et d'autres anomalies motrices reliées.
- La trimétazidine ne doit pas être utilisée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère. La posologie doit être diminuée chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée et chez les patients âgés.

Compléments d'information

Suite à l'évaluation de l'ensemble des données disponibles, le CHMP (Comité des médicaments à usage humain de l'Agence Européenne du Médicament) a conclu que le rapport bénéfice/risque des spécialités à base de trimétazidine reste positif seulement en association, dans une population limitée aux patients atteints d'angine de poitrine stable insuffisamment contrôlés par les traitements antiangiex de première intention, ou présentant une intolérance à ces traitements.

Dans les autres indications (ORL et ophtalmologie), l'efficacité a été considérée comme insuffisamment documentée au vu des recommandations et méthodologies actuellement en vigueur. Ainsi, le Comité a estimé que le risque était supérieur au bénéfice clinique et a retiré ces indications des autorisations de mise sur le marché de ces spécialités.

La revue des données relatives à la sécurité d'emploi s'est concentrée sur la survenue de symptômes parkinsoniens pouvant être associés à l'utilisation de la trimétazidine. La trimétazidine peut induire ou aggraver des symptômes parkinsoniens (tremblement, akinésie, hypertonie), qui doivent être recherchés, surtout chez les sujets âgés et les patients atteints d'insuffisance rénale chez lesquels une augmentation de l'exposition est attendue.

Par conséquent, la trimétazidine est contre-indiquée chez les patients atteints de maladie de Parkinson, de symptômes parkinsoniens, de tremblements, de syndrome des jambes sans repos et d'autres anomalies motrices reliées, ainsi que chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère.

La survenue de troubles du mouvement tels que des symptômes parkinsoniens, un syndrome des jambes sans repos, des tremblements, une instabilité posturale, doit conduire à l'arrêt définitif de la trimétazidine. Les symptômes rapportés sont habituellement réversibles et disparaissent dans les 4 mois suivant l'arrêt du traitement chez la

majorité des patients qui ont récupéré. Si les symptômes parkinsoniens persistent plus de 4 mois après l'arrêt du traitement, un neurologue doit être consulté pour avis. De manière générale, en cas de doute, les patients doivent être adressés à un neurologue pour des examens appropriés.

Pour tout complément d'information, veuillez vous reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit joint à cette communication.

Déclaration des effets indésirables

L'ANSM vous rappelle que tout effet indésirable doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site internet de l'ANSM : www.ansm.sante.fr ou dans les premières pages du dictionnaire VIDAL).

Information

Pour toute question complémentaire, nous vous remercions de bien vouloir contacter les laboratoires concernés (voir liste ci-dessous).

Je vous prie de croire, Madame, Monsieur, cher Confrère, en l'expression de mes salutations distinguées.



Pr Dominique MARANINCHI
Directeur général de l'ANSM

Liste des spécialités à base de trimétazidine commercialisées en France en octobre 2012 concernées par cette information

Spécialités	Laboratoires	Déclaration des effets indésirables	Information médicale
Trimétazidine Arrow	Arrow génériques	Par email : PV@arrow-generiques.com Par tel : 04 72 71 63 97	Par email : infomed@arrow-generiques.com Par tel : 04 72 71 63 97
Trimétazidine Biogaran	Biogaran	Par email : pharmacovigilance@fr.biogaran.com	Par tel : 01.55.72.41.00 Par courrier : 15 Bd Charles de Gaulle 92707 COLOMBES cedex
Trimétazidine Cristers	Cristers	Par email : pharmacovigilance@cristers.com	Par tel : 01 42 04 94 20 Par courrier : A l'attention de Monsieur HERVE ABOU Pharmacien Responsable - 22 Quai Gallieni – 92150 Suresnes
Trimétazidine EG	EG Labo Laboratoires Eurogenerics	Par tél: 01 46 94 86 96 Par courrier: Le Quintet Bat A 12 rue Danjou 92100 Boulogne Billancourt	
Trimétazidine Mylan	Mylan	Par email : PV_Generiques_France@mylan.fr	Par tel : 04 37 25 75 00
Trimétazidine Ratiopharm	Teva Santé	Par email : safety.france@tevafrance.com	
Trimétazidine Teva		Par tel : 0800 51 34 11	
Trimétazidine Isomed			
Trimétazidine Zentiva	Sanofi	Par tel : Département d'information médicale et scientifique au 0800 394 000 (métropole) ou au 0 800 626 626 (Dom-Tom)	Par tel : Département d'information médicale et scientifique au 0800 394 000 (métropole) ou au 0 800 626 626 (Dom-Tom)
Trimétazidine Zydus	Zydus France	Par tel : 01 41 19 18 50 Par email : francoise.jacquet@zydusfrance.com	Par tel : 01 41 19 18 50 Par courrier : Zydus France – 25, parc d'activités des Peupliers, Bâtiment L, 92000 NANTERRE
Vastarel	Les laboratoires Servier	Par email : mail.pharmvigi.france@fr.netgrs.com	Par tel : 01 55 72 60 00 Par courrier : 50, rue Carnot – 92284 Suresnes Cedex

Actualisation des rubriques du RCP des spécialités à base de trimétazidine

« Indications thérapeutiques »

Les indications actuellement approuvées doivent être supprimées et remplacées par les suivantes :

La trimétazidine est indiquée en association dans le traitement symptomatique des patients adultes atteints d'angine de poitrine (angor) stable insuffisamment contrôlés, ou présentant une intolérance aux traitements antiangineux de première intention.

« Posologie et mode d'administration » Ajout de :

Un comprimé de trimétazidine 20 mg ou 1 ml (20 gouttes) de la solution buvable, gouttes, trois fois par jour au moment des repas.

Un comprimé de trimétazidine 35 mg deux fois par jour au moment des repas.

Insuffisants rénaux : La posologie recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (Clairance de la créatinine [30 - 60ml/ min]) (voir rubriques 4.4 et 5.2), est d'un comprimé de 20 mg deux fois par jour, i.e., un le matin et un le soir, au moment des repas ou de 1 ml (20 gouttes) de la solution buvable, gouttes, deux fois par jour, i.e. une fois le matin et une fois le soir, au moment des repas ou d'un comprimé de 35 mg le matin, au petit-déjeuner.

Sujets âgés : Une augmentation de l'exposition à la trimétazidine, due à une insuffisance rénale liée à l'âge (voir rubrique 5.2), peut avoir lieu chez les sujets âgés. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (Clairance de la créatinine [30 - 60ml/ min]), la posologie recommandée est d'un comprimé de 20 mg deux fois par jour, i.e., un le matin et un le soir, au moment des repas ou de 1 ml (20 gouttes) de la solution buvable, gouttes, deux fois par jour, i.e. une fois le matin et une fois le soir, au moment des repas ou d'un comprimé de 35 mg le matin, au petit-déjeuner.

Chez les sujets âgés, l'adaptation posologique doit être effectuée avec précaution (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique : La tolérance et l'efficacité de la trimétazidine n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 18 ans. Il n'y a pas de données disponibles.

« Contre-indications »

Les contre-indications actuellement approuvées doivent être supprimées et remplacées par les suivantes :

- Hypersensibilité à la trimétazidine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Maladie de Parkinson, symptômes parkinsoniens, tremblement, syndrome des jambes sans repos et autres anomalies motrices reliées.
- Insuffisance rénale sévère (Clairance de la créatinine < 30ml/ min).

« Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » Ajout de :

La trimétazidine peut induire ou aggraver des symptômes parkinsoniens (tremblement, akinésie, hypertonie), qui doivent être régulièrement recherchés, surtout chez les sujets 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 posturale, doit conduire à l'arrêt définitif de la trimétazidine.

L'incidence de ces cas est faible et ils sont habituellement réversibles à l'arrêt du traitement. La majorité des patients récupère dans les 4 mois suivant l'arrêt de la trimétazidine. Si les symptômes parkinsoniens persistent plus de 4 mois après l'arrêt du traitement, il faut demander l'avis d'un neurologue.

Des chutes peuvent survenir en lien avec une instabilité posturale ou une hypotension artérielle, en particulier chez les patients sous traitement antihypertenseur (voir rubrique 4.8).

La trimétazidine doit être prescrite avec précaution chez les patients pour lesquels une augmentation de l'exposition est attendue :

- Insuffisance rénale modérée (voir rubriques 4.2 et 5.2),
- Sujets âgés de plus de 75 ans (voir rubrique 4.2).

« Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines »

Le libellé actuellement approuvé doit être supprimé et remplacé par le suivant :

La trimétazidine n'a pas montré d'effets hémodynamiques dans les études cliniques, cependant des cas de vertiges et de somnolence ont été observés après commercialisation (voir rubrique 4.8), pouvant affecter l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

« Effets indésirables » Ajout de :

Système- organe - classe	Fréquence	Effets indésirables
Affections du système nerveux	Fréquent	Vertiges, céphalées
	Indéterminée	Symptômes parkinsoniens (tremblement, akinésie, hypertonie), instabilité posturale, syndrome des jambes sans repos, autres anomalies motrices reliées, habituellement réversibles à l'arrêt du traitement

Système- organe - classe	Fréquence	Effets indésirables
	Indéterminée	Troubles du sommeil (insomnie, somnolence)
Affections cardiaques	Rare	Palpitations, extrasystoles, tachycardie
Affections vasculaires	Rare	Hypotension artérielle, hypotension orthostatique pouvant être associée à un malaise, un vertige ou une chute, en particulier chez les patients recevant un traitement antihypertenseur, flushing
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Douleur abdominale, diarrhée, dyspepsie, nausée et vomissement
	Indéterminée	Constipation
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	Fréquent	Rash, prurit, urticaire
	Indéterminée	PEAG (pustulose exanthématique aiguë généralisée), angioedème
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Asthénie
Affections hématologiques et du système lymphatique	Indéterminée	Agranulocytose Thrombocytopénie Purpura thrombocytopénique
Affections hépato-biliaires	Indéterminée	Hépatite

« **Propriétés pharmacodynamiques** » Ajout de :

Mécanisme d'action : La trimétazidine inhibe la β -oxydation des acides gras en bloquant la 3-ketoacyl coenzyme A thiolase, ce qui par conséquent stimule l'oxydation du glucose. L'énergie ainsi générée dans la cellule ischémiée par oxydation du glucose, requiert une consommation moindre en oxygène par rapport à la β -oxydation. La potentialisation de l'oxydation du glucose optimise le processus énergétique cellulaire et permet de ce fait le maintien d'un métabolisme énergétique adéquat pendant l'ischémie.

Effets pharmacodynamiques : chez les patients ayant une cardiopathie ischémique, la trimétazidine agit comme un agent métabolique, préservant au niveau myocardique les taux intracellulaires de phosphates énergétiques. Les effets anti-ischémiques sont obtenus en l'absence d'effets hémodynamiques concomitants.

Efficacité et sécurité clinique : Les études cliniques ont démontré l'efficacité et la sécurité de la trimétazidine dans le traitement de patients atteints d'un angor chronique, en monothérapie ou en association à d'autres traitements antiangineux chez des patients insuffisamment contrôlés.

Dans une étude randomisée, en double-aveugle, contrôlée *versus* placebo (TRIMPOL-II), conduite chez 426 patients pendant 12 semaines, la trimétazidine (60 mg/ jour) en association au métoprolol 100 mg par jour (50 mg 2 fois par jour), a amélioré de façon statistiquement significative les paramètres d'épreuves d'effort et les symptômes cliniques *versus* placebo : durée totale de l'exercice + 20,1s, $p=0,023$, travail total +0,54 METs, $p=0,001$, délai d'apparition d'un sous-décalage du segment ST de 1 mm +33,4s, $p=0,003$, délai d'apparition de l'angor +33,9s, $p<0,001$, fréquence des crises angineuses/ semaine, -0,73, $p=0,014$, consommation hebdomadaire de dérivés nitrés d'action rapide -0,63, $p=0,032$, sans changement hémodynamique.

Dans une étude randomisée, en double-aveugle, contrôlée *versus* placebo (Sellier), conduite chez 223 patients recevant 50 mg d'aténolol (une fois par jour), l'ajout d'un comprimé à libération modifiée (2 fois par jour) de trimétazidine 35mg, pendant 8 semaines, a entraîné un allongement significatif (+34,4s, $p=0,03$) *versus* placebo, du délai d'apparition d'un sous-décalage de 1 mm du segment ST à l'épreuve d'effort, dans un sous-groupe de patients ($n=173$), 12 heures après la prise. Une différence significative a également été mise en évidence sur le délai d'apparition de l'angor ($p=0,049$). Il n'y a pas de différence significative entre les groupes, sur les critères secondaires d'évaluation (durée totale de l'exercice, travail total et critères d'évaluation clinique).

Dans une étude randomisée, en double-aveugle (étude Vasco), conduite pendant trois mois chez 1962 patients recevant 50 mg d'aténolol par jour, deux dosages de trimétazidine (70mg/ j et 140mg/j) ont été évalués *versus* placebo. La trimétazidine n'a pas démontré de bénéfice dans la population totale, incluant des patients symptomatiques et asymptomatiques, sur les critères d'évaluation ergométriques (durée totale de l'effort, délai d'apparition d'un sous-décalage ST de 1 mm et délai d'apparition de l'angor) et cliniques. La trimétazidine (140 mg) a cependant amélioré de façon significative la durée totale de l'effort (+23,8s *versus* +13,1s placebo ; $p=0,001$) et le délai d'apparition de l'angor (+43,6s *versus* +32,5s placebo ; $p=0,005$), dans le sous-groupe de patients symptomatiques ($n=1574$) défini dans une analyse *post-hoc*.