

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

VASTAREL 80 mg, gélule à libération prolongée.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une gélule à libération prolongée contient 80 mg de dichlorhydrate de trimétazidine

Excipient(s) à effet notoire :
Sucrose 33,75 mg par gélule

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule à libération prolongée.

Gélule avec un corps blanc et une tête rouge orangée imprimée avec le logo Servier  blanc.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose est une gélule de 80 mg de trimétazidine une fois par jour pendant le petit déjeuner.

Le bénéfice du traitement doit être réévalué après trois mois et la trimétazidine doit être arrêtée en l'absence de réponse

Populations particulières

Insuffisants rénaux

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine [30 - 60 ml/min]) (voir rubriques 4.4 et 5.2), il est recommandé de réduire la dose de moitié, c'est-à-dire un comprimé de 35 mg/jour 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 - 60 ml/min]), il est recommandé de réduire la dose de moitié, c'est-à-dire un comprimé de 35 mg/jour le matin, au petit-déjeuner. Chez les sujets âgés, l'adaptation posologique doit être effectuée avec précaution (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de la trimétazidine n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 18 ans. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

La gélule doit être prise oralement sans être ouverte, une fois par jour le matin pendant le petit déjeuner.

4.3. Contre-indications

- 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 < 30 ml/min).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Ce médicament n'est pas un traitement curatif de la crise d'angor, il n'est pas non plus indiqué comme traitement initial de l'angor instable, ou de l'infarctus du myocarde, ni dans la phase pré-hospitalière ni pendant les premiers jours d'hospitalisation.

En cas de survenue d'une crise d'angor, une réévaluation de la coronaropathie s'impose, et une adaptation du traitement doit être discutée (traitement médicamenteux et éventuellement revascularisation).

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).

Ce médicament est généralement déconseillé pendant l'allaitement (voir rubrique 4.6).

Ce médicament contient du sucrose. Ce médicament ne doit pas être prescrit chez les patients atteints de rares problèmes héréditaires d'intolérance au fructose, de malabsorption du glucose/galactose ou de déficience en sucrase isomaltase.

Sportifs : Ce médicament contient une substance active pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune interaction médicamenteuse n'a été identifiée.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de la trimétazidine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de VASTAREL pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si la trimétazidine/métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveaux-nés/nourissons ne peut être exclu. VASTAREL ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Les études de reprotoxicité n'ont pas montré d'effet sur la fertilité des rats mâles et femelles (voir rubrique 5.3).

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

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.

4.8. Effets indésirables

Concernant les effets indésirables associés à l'utilisation de la trimétazidine, voir également la rubrique 4.4.

Le tableau ci-dessous inclut les réactions indésirables issues des notifications spontanées et de la littérature scientifique.

Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être calculée, à partir des données disponibles).

Système - organe - classe	Fréquence	Effets indésirables
Affections du système nerveux	Fréquent	Sensations vertigineuses, 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 Troubles du sommeil (insomnie, somnolence)
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Indéterminée	Vertige
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
-----------------------------	--------------	----------

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration.

4.9. Surdosage

Les informations disponibles en cas de surdosage avec la trimétazidine sont limitées. Le traitement doit être symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Autre médicament en cardiologie a visée anti-angineuse, code ATC : C01EB15

Mécanisme d'action

La trimétazidine, en préservant le métabolisme énergétique de la cellule exposée à l'hypoxie ou à l'ischémie, empêche l'abaissement du taux intracellulaire de l'A.T.P. Elle assure ainsi le fonctionnement des pompes ioniques et des flux transmembranaires sodium-potassium et maintient l'homéostasie cellulaire. 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 générée dans la cellule ischémisée 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 metoprolol 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 + 20,1 s, $p=0,023$, travail total +0,54 METs, $p=0,001$, délai d'apparition d'un sous-décalage du segment ST de 1mm +33,4 s, $p=0,003$, délai d'apparition de l'angor +33,9 s, $p<0,001$, 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 35 mg, pendant 8 semaines, a entraîné un allongement significatif (+34,4 s, $p=0,03$) 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 cliniques).

Dans une étude randomisée, en double-aveugle (étude Vasco), conduite pendant trois mois chez 1962 patients recevant 50 mg d'aténolol par jour, deux doses de trimétazidine (70 mg/j et 140 mg/j)

ont été évaluées 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 (+23,8 s versus +13,1 s placebo, $p=0,001$) et le délai d'apparition de l'angor (+43,6 s versus +32,5 s placebo ; $p=0,005$), dans le sous-groupe de patients symptomatiques ($n=1574$).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale d'une gélule de trimétazidine 80 mg, le profil pharmacocinétique de la trimétazidine est plat, avec une concentration maximale atteinte environ 14 heures après la prise. Sur un intervalle de prise de 24 heures, la concentration se maintient à des concentrations supérieures ou égales à 75 % de la concentration maximale pendant 15 heures. L'état d'équilibre est atteint à la troisième prise (3 jours).

Les caractéristiques pharmacocinétiques de la trimétazidine 80 mg ne sont pas influencées par la prise de nourriture.

Distribution

Le volume apparent de distribution est de 4,8 L/kg ; la fixation protéique de la trimétazidine est faible (16%).

Élimination

L'élimination de la trimétazidine se fait principalement par voie urinaire essentiellement sous forme de produit inchangé. La demi-vie d'élimination est en moyenne de 7 heures chez le volontaire sain jeune et de 12 heures chez le sujet âgé (plus de 65 ans). La clairance totale de la trimétazidine est la résultante d'une clairance rénale majoritaire directement corrélée à la clairance de la créatinine et, à moindre titre, d'une clairance hépatique qui diminue avec l'âge.

Populations particulières

Sujets âgés

L'exposition à la trimétazidine peut être augmentée chez les patients âgés en raison de la diminution de la fonction rénale liée à l'âge. Une étude clinique spécifique, menée dans une population âgée (> 75 ans), à la posologie de 2 comprimés par jour de trimétazidine 35 mg en 2 prises, analysée par une approche de cinétique de population, a montré une augmentation de l'exposition plasmatique d'un facteur 2 en moyenne chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min) en comparaison aux participants âgés présentant une clairance de la créatinine supérieure à 60 mL/min.

Aucun problème de sécurité n'a été observé dans la population âgée par rapport à la population générale.

Insuffisance rénale

L'exposition à la trimétazidine est en moyenne multipliée par 2,4 chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 60 mL/min) et par 4 chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min) en comparaison aux volontaires sains ayant une fonction rénale normale.

Aucun problème de sécurité n'a été observé dans cette population par rapport à la population générale.

Population pédiatrique

Les paramètres pharmacocinétiques de la trimétazidine n'ont pas été évalués dans la population pédiatrique (<18 ans).

5.3. Données de sécurité préclinique

Les études de toxicité chronique réalisées chez le chien (5 à 40 mg.kg⁻¹.j⁻¹) et chez le rat (5 à 200 mg.kg⁻¹.j⁻¹) par voie orale ont montré un bon profil de sécurité.

Aucune toxicité embryofœtale et aucune tératogénicité n'ont été détectées chez la souris ni chez le lapin. Une étude générale sur la reproduction et l'embryogénèse réalisée chez trois générations de rat n'a montré aucune anomalie.

Le potentiel génotoxique a été évalué dans des études in vitro incluant l'évaluation du potentiel mutagène et clastogène et dans une étude in vivo. Tous les tests se sont révélés négatifs.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Contenu de la gélule :

Sphères de sucre contenant sucrose et amidon de maïs
Hypromellose
Ethylcellulose
Acétylcitrate de tributyle
Talc
Stéarate de magnésium

Enveloppe de la gélule :

Gélatine
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer rouge (E172)

Encre d'impression :

Gomme-laque 45% dans l'éthanol
Dioxyde de titane (E171)
Siméthicone
Propylène glycol (E1520)
Hydroxyde d'ammonium 28% (E527)

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

30 mois.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C .

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Cartons de 30, 60 et 90 gélules en plaquettes formées d'une feuille de polyamide-aluminium-PVC et d'une feuille d'aluminium.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

LES LABORATOIRES SERVIER-FRANCE

8. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

09/03/2021
