

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 recommandée est d'une gélule de 80 mg de dichlorhydrate de trimétazidine une fois par jour, le matin.

Populations particulières

Insuffisants rénaux

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine : 30 à 60 mL/min) (voir rubriques 4.4 et 5.2), il est recommandé de réduire la dose (moitié de la dose) le matin .

Sujets âgés

Les patients âgés peuvent présenter une augmentation de l'exposition à la trimétazidine, en raison d'une diminution de la fonction rénale liée à l'âge (voir rubrique 5.2). Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine : 30 à 60 mL/min) (voir rubriques 4.4 et 5.2) il est recommandé de réduire la dose (moitié de la dose). Chez les sujets âgés, l'ajustement de la dose doit être effectué avec précaution (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

La gélule doit être prise par voie orale, sans être ouverte, une fois par jour le matin sans tenir compte des repas.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active 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 troubles liés de la mobilité.
 - 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 envisagée (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 symptômes parkinsoniens, syndrome des jambes sans repos, tremblements, 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.

Réactions cutanées graves (effets indésirables cutanés graves, EICGs)

Des effets indésirables cutanés graves, y compris une réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) et une pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), pouvant engager le pronostic vital ou être fatals, ont été rapportés en association avec le traitement par trimétazidine.

Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et symptômes et doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour détecter ces réactions cutanées. Si des signes et des symptômes évocateurs de ces réactions apparaissent, la trimétazidine doit être arrêtée immédiatement et un traitement alternatif doit être envisagé (le cas échéant).

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 contient du saccharose. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose, de malabsorption du glucose/ galactose ou de déficit en saccharose isomaltase ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Aucune interaction médicamenteuse n'a été identifiée.

Des interactions pharmacocinétiques liées à ce produit n'ont pas non plus été identifiées jusqu'à présent dans les essais cliniques chez des patients âgés.

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 substance active/ ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. VASTAREL ne doit donc 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

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables, considérés comme des événements indésirables ayant une relation au moins possible avec le traitement par trimétazidine ; leur fréquence est indiquée selon la convention suivante :

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

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Terme préférentiel
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquence indéterminée	Agranulocytose Thrombocytopénie Purpura thrombocytopénie
Affections du système nerveux	Fréquent	Sensation vertigineuse, céphalées
	Peu fréquent	Paresthésie
	Fréquence indéterminée	Symptômes parkinsoniens (tremblement, akinésie, hypertonie), instabilité posturale, syndrome des jambes sans repos et autres troubles de la mobilité liés, habituellement réversibles à l'arrêt du traitement

	Fréquence indéterminée	Troubles du sommeil (insomnie, somnolence)
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Fréquence indéterminée	Vertige
Affections cardiaques	Rare	Palpitations, extrasystoles, tachycardie
Affections vasculaires	Rare	Hypotension artérielle, hypotension orthostatique pouvant être associée à une maladie, une sensation vertigineuse ou une chute, en particulier chez les patients prenant un traitement antihypertenseur, flushing
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Douleur abdominale, diarrhée, dyspepsie, nausées et vomissement
	Fréquence indéterminée	Constipation
Affections hépatobiliaires	Fréquence indéterminée	Hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Rash, prurit, urticaire
	Fréquence indéterminée	DRESS (réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques), pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) (voir rubrique 4.4), angioedème
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Asthénie

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 de trimétazidine sont limitées. Le traitement doit être symptomatique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Autre médicament en cardiologie à visée anti-angineuse, Code ATC : C01EB15

Mécanisme d'action

Lorsqu'il existe une ischémie ou une hypoxie, la trimétazidine, maintient l'équilibre énergétique intracellulaire et empêche ainsi une diminution de la concentration intracellulaire d'ATP.

L'homéostasie cellulaire est assurée grâce à l'activité des pompes ioniques appropriées et au maintien du transport de $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ des membranes cellulaires.

La trimétazidine inhibe la β -oxydation des acides gras en bloquant la 3-ketoacyl coenzyme A thiolase à chaîne longue, ce qui stimule l'oxydation du glucose.

Dans une cellule ischémisée, l'oxydation du glucose nécessite une plus faible consommation d'oxygène qu'au cours d'une β -oxydation. La potentialisation de l'oxydation du glucose optimise le processus énergétique cellulaire et permet ainsi 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, en préservant les taux intracellulaires de phosphates énergétiques au niveau myocardique. Les effets anti-ischémiques sont obtenus en l'absence d'effets hémodynamiques concomitants.

Efficacité et sécurité cliniques

Les études cliniques ont démontré l'efficacité et la sécurité de la trimétazidine dans le traitement de patients atteints d'un angor chronique, que ce soit en monothérapie ou en association avec d'autres traitements antiangineux lorsque ces derniers n'étaient pas suffisamment efficaces.

Dans une étude randomisée, en double-aveugle, contrôlée contre placebo (TRIMPOL-II), menée auprès de 426 patients, la trimétazidine (60 mg/jour) associée à du métoprolol à 100 mg par jour (50 mg 2 fois par jour) pendant 12 semaines a amélioré de façon statistiquement significative les paramètres des épreuves d'effort et les symptômes cliniques par rapport au 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 de 1 mm du segment ST +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 modifications hémodynamiques.

Dans une étude randomisée, en double-aveugle, contrôlée contre placebo (Sellier), menée auprès de 223 patients, l'administration (2 fois par jour) d'un comprimé à libération modifiée de trimétazidine 35 mg associée à 50 mg d'aténolol (une fois par jour) pendant 8 semaines a entraîné par rapport au placebo, un allongement significatif (+34,4 s, $p = 0,03$) du délai d'apparition d'un sous-décalage de 1 mm du segment ST à l'épreuve d'effort 12 heures après la prise du médicament, dans un sous-groupe de patients ($n = 173$). Une différence significative a également été mise en évidence sur le délai d'apparition de l'angor ($p = 0,049$). Aucune différence significative n'a été démontrée entre les groupes pour les critères de jugement secondaires (durée totale de l'exercice, travail total et critères de jugement cliniques).

Dans une étude randomisée, en double-aveugle (étude Vasco), menée pendant trois mois auprès de 1962 patients recevant 50 mg d'aténolol par jour, deux dosages de trimétazidine (70 mg/jour et 140 mg/jour) ont été évalués versus placebo. Dans la population totale, incluant des patients symptomatiques et asymptomatiques, la trimétazidine n'a pas démontré de bénéfice sur les critères de jugement 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. En revanche, dans le sous-groupe de patients symptomatiques ($n = 1574$) défini dans une analyse *post-hoc*, la trimétazidine (140 mg) a 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 (+46,3 s versus +32,5 s placebo ; $p = 0,005$).

Dans une étude randomisée, en double-aveugle, d'acceptabilité menée pendant trois mois auprès de 165 patients recevant également des traitements antiangineux de routine et un traitement de

prévention secondaire, le profil de tolérance de la trimétazidine administrée à raison de 80 mg une fois par jour s'est révélé similaire à celui de la trimétazidine à libération modifiée administrée à raison de 35 mg deux fois par jour. Aucun événement indésirable suspecté n'a été rapporté et l'étude n'a montré aucun problème relatif à la prise de 80 mg de trimétazidine une fois par jour.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale d'une gélule de 80 mg de trimétazidine, le profil pharmacocinétique de la trimétazidine est plat, avec un pic de concentration de trimétazidine atteint environ 14 heures après la prise du médicament. Au cours de l'intervalle d'administration, c'est-à-dire 24 heures, la concentration plasmatique reste pendant 15 heures à des niveaux supérieurs ou égaux à 75 % de la concentration maximale. Un état d'équilibre est atteint après la prise de la troisième dose (après 3 jours).

La prise de nourriture n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique de la trimétazidine après l'administration de la formulation à libération modifiée de 80 mg.

Distribution

Le volume de distribution est de 4,8 L/kg ; la fixation protéique 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 résulte principalement d'une clairance rénale directement corrélée à la clairance de la créatinine et, dans une moindre mesure, 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 de pharmacocinétique réalisée spécifiquement chez des participants âgés (75 à 84 ans) ou très âgés (≥ 85 ans) a montré qu'une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine entre 30 et 60 mL/min) augmentait l'exposition à la trimétazidine respectivement d'un facteur 1,0 et 1,3 par rapport à celle observée chez des participants plus jeunes (30 à 65 ans) présentant une insuffisance rénale modérée.

Une étude clinique spécifique réalisée chez une population âgée (plus de 75 ans) à une posologie de 2 comprimés par jour de trimétazidine 35 mg en 2 prises et analysée par une méthode cinétique de population, a montré en moyenne une multiplication par 2 de l'exposition plasmatique chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min) par rapport à ceux ayant une clairance de la créatinine supérieure à 60 mL/min.

Insuffisance rénale

L'exposition à la trimétazidine est en moyenne multipliée par 1.7 chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 60 mL/min) et par 3.1 chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min) par rapport à des volontaires sains ayant une fonction rénale normale.

Population pédiatrique

Les paramètres pharmacocinétiques de la trimétazidine n'ont pas été évalués chez les enfants de moins de 18 ans et les adolescents.

5.3. Données de sécurité préclinique

L'administration orale répétée de 40 fois la dose thérapeutique chez le chien et de 200 fois chez le rat n'a pas provoqué le décès, ni de modifications physiques, biologiques, anatomiques ou comportementales.

L'administration orale de 100 fois la dose thérapeutique humaine n'a pas affecté les fonctions de reproduction : fertilité, conception, grossesse, embryogenèse, lactation, développement péri- et postnatal et performances reproductives des animaux.

Aucun signe de mutagénicité n'a été détecté dans les études in vitro et in vivo.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Contenu de la gélule :

Sphères de sucre contenant du saccharose et de l'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 (E904)
Dioxyde de titane (E171)
Siméthicone
Propylène glycol (E1520)
Hydroxyde d'ammonium 28% (E527)

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

36 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

Boîtes 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. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

VOIR AUTORISATION DE COMMERCIALISATION DU PAYS

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

VOIR AUTORISATION DE COMMERCIALISATION DU PAYS

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

15/08/2024

11. DOSIMETRIE

NA

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

NA

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE
