

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**VASTAREL 20 mg, comprimé pelliculé****2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Dichlorhydrate de trimétazidine..... 20,00 mg

Pour un comprimé pelliculé.

Excipients à effet notoire : Jaune orangé S (E 110) et rouge de cochenille A (E 124).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUEComprimé pelliculé.**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**

Voie orale.

Un comprimé de trimétazidine 20 mg, trois fois par jour au moment des repas.

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**

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

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]), la posologie recommandée est d'un comprimé de 20 mg deux fois par jour, i.e., un comprimé le matin et un le soir, au moment des repas. 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 chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

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 liées.

• 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).

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

Ce médicament contient du jaune orangé S (E110) et du rouge cochenille A (E124) et peut provoquer des réactions allergiques.

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 nouveau-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
	Indéterminée	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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

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

AUTRE MEDICAMENT EN CARDIOLOGIE A VISEE ANTI-ANGINEUSE, code ATC : C01EB15

(C : système cardio-vasculaire)

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 ainsi 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 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 1mm +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 35 mg, 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 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 dosages de trimétazidine (70 mg/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*.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

- Par voie orale, l'absorption de la trimétazidine est rapide et le pic plasmatique apparaît moins de 2 heures après la prise du médicament.
- La concentration plasmatique maximale atteinte, après administration unique per os de 20 mg de trimétazidine, est d'environ 55 ng.mL⁻¹.
- L'état d'équilibre, atteint entre 24 et 36 heures lors d'une administration répétée, est très stable au cours du traitement.

Distribution

- Le volume apparent de distribution est de 4,8 l/kg ce qui préjuge d'une bonne diffusion tissulaire; la fixation protéique est faible : sa valeur mesurée in vitro est de 16 %.

Elimination

- 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 6 heures.

Linéarité

La pharmacocinétique de la Trimétazidine est linéaire suite à l'administration d'une dose unique allant jusqu'à 100 mg. Les doses répétées montrent une pharmacocinétique linéaire dans le temps.

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 de 75 à 84 ans ou très âgés (≥85 ans) a montré que l'exposition à la trimétazidine en cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine entre 30 et 60ml/min) était respectivement augmentée d'un facteur 1.0 et 1.3 en comparaison aux participants plus jeunes (30-65 ans) présentant une insuffisance rénale modérée. Aucun problème de sécurité n'a été observé chez les sujets âgés par rapport à la population générale.

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 30ml/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 les chiens et chez les rats par voie orale ont montré un bon profil de sécurité.

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

Les études de reprotoxicité réalisées chez la souris, le lapin et le rat n'ont pas montré d'embryotoxicité ni de tératogénicité. Chez le rat, la fertilité n'a pas été altérée et aucun effet sur le développement postnatal n'a été observé.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Amidon de maïs, mannitol, povidone, stéarate de magnésium, talc

Pelliculage : Mélange d'excipients pour enrobage rouge 37771 FRG (dioxyde de titane (E 171), glycérol, laque aluminique jaune orangé S (E 110), laque aluminique rouge cochenille A (E 124), macrogol 6000, hypromellose, stéarate de magnésium).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à l'abri de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

10, 15, 20, 25, 30, 40, 60 ou 100 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

LES LABORATOIRES SERVIER

50 RUE CARNOT
92284 SURESNES
FRANCE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 322 044 6 5 : plaquette(s) PVC-aluminium de 10 comprimé(s).
- 34009 322 045 2 6 : plaquette(s) PVC-aluminium de 15 comprimé(s).
- 34009 322 046 9 4 : plaquette(s) PVC-aluminium de 20 comprimé(s).
- 34009 322 047 5 5 : plaquette(s) PVC-aluminium de 25 comprimé(s).
- 34009 322 048 1 6 : plaquette(s) PVC-aluminium de 30 comprimé(s).
- 34009 322 049 8 4 : plaquette(s) PVC-aluminium de 40 comprimé(s).
- 34009 322 050 6 6 : plaquette(s) PVC-aluminium de 60 comprimé(s).
- 34009 322 051 2 7 : plaquette(s) PVC-aluminium de 100 comprimé(s).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en cardiologie. Renouvellement non restreint.