

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

VASTAREL 35 MG, comprimé pelliculé à libération modifiée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Dichlorhydrate de trimétazidine.....35,00 mg

Pour un comprimé pelliculé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé à libération modifiée.

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

Un comprimé de trimétazidine 35 mg deux 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 - 60ml/min]) (voir rubriques 4.4 et 5.2), est 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 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.

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 < 30ml/min).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Ce médicament est généralement déconseillé pendant l'allaitement (cf. Grossesse et Allaitement).

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).

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

Sans objet.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Les études réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ; en l'absence de données en clinique, le risque malformatif ne peut être exclu ; en conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas prescrire pendant la grossesse.

Allaitement

En l'absence de données sur le passage dans le lait maternel, l'allaitement est déconseillé pendant la durée du traitement.

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

Les effets indésirables considérés comme possiblement liés au traitement par la trimétazidine sont classés en fonction de leur fréquence, selon la convention suivante: 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 ($< 1/10\ 000$), indéterminé (ne pouvant être estimé à partir des données disponibles).

Système - organe - classe	Fréquence	Effets indésirables
---------------------------	-----------	---------------------

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
	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 hépto-biliaires	Indéterminée	Hépatite

4.9. Surdosage

Sans objet.

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 metoprolol 100 mg/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 hrs 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 (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.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

- Par voie orale, la concentration maximale s'observe en moyenne 5 hrs après la prise du comprimé. Sur 24 hrs, la concentration plasmatique se maintient à des concentrations supérieures ou égales à 75 % de la concentration maximale pendant 11 hrs.
L'état d'équilibre est atteint au plus tard à la 60^{ème} heure.
- Les caractéristiques pharmacocinétiques du Vastarel 35 mg ne sont pas influencées par la prise du repas.
- Le volume apparent de distribution est de 4,8 l/kg ; la fixation protéique de la trimétazidine est faible : sa valeur mesurée in vitro est de 16%.
- L'élimination de la trimétazidine se fait principalement par voie urinaire essentiellement sous forme de produit inchangé.
La demi-vie d'élimination de Vastarel 35 mg est en moyenne de 7 hrs chez le volontaire sain jeune, de 12 hrs chez le sujet âgé de 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.
- Une étude clinique spécifique, menée dans une population âgée, à la posologie de 2 comprimés par jour en 2 prises, analysée par une approche de cinétique de population, a montré une augmentation de l'exposition plasmatique ne justifiant pas de modification posologique.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Hydrogénophosphate de calcium dihydraté, hypromellose, povidone, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, macrogol 6000.

Pelliculage : dioxyde de titane (E 171), glycérol, hypromellose, macrogol 6000, oxyde de fer rouge (E172), stéarate de magnésium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

En dessous de 30°C

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

10, 30, 60 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium)

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

LES LABORATOIRES SERVIER-FRANCE

8. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

09.2012