

### **Annexe III**

**Amendements aux rubriques concernées du Résumé des Caractéristiques  
du Produit et Notice**

## A. Résumé des Caractéristiques du Produit

### 4.1 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.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

*[le libellé mentionné ci-dessous doit être ajouté]*

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.

[...]

#### 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 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.

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

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**

*[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).

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

*[le libellé mentionné ci-dessous doit être ajouté]*

[...]

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).

[...]

### **4.7 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.

### **4.8 Effets indésirables**

*[le libellé mentionné ci-dessous doit être ajouté]*

[...]

<b>Système- organe - classe</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Effets indésirables</b>
<b>Affections du système nerveux</b>	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)
<b>Affections cardiaques</b>	Rare	Palpitations, extrasystoles, tachycardie
<b>Affections vasculaires</b>	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
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Fréquent	Douleur abdominale, diarrhée, dyspepsie, nausée et vomissement
	Indéterminée	Constipation
<b>Affections de la peau et des tissus sous-cutanés</b>	Fréquent	Rash, prurit, urticaire
	Indéterminée	PEAG (pustulose exanthématique aiguë généralisée), angioedème
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Fréquent	Asthénie
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	Indéterminée	Agranulocytose Thrombocytopénie Purpura thrombocytopénique
<b>Affections hépato-biliaires</b>	Indéterminée	Hépatite

[...]

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

*[le libellé mentionné ci-dessous doit être ajouté]*

[...]

#### 5 Mécanisme d'action

[...]

La trimétazidine inhibe la  $\beta$ -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  $\beta$ -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 + 20,1s,  $p=0,023$ , 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 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*.

## **B. Notice**

*[le libellé mentionné ci-dessous doit être ajouté dans les rubriques concernées]*

### **1. Qu'est-ce que < nom de fantaisie> et dans quel cas est-il utilisé?**

Ce médicament est préconisé chez l'adulte en association à d'autres médicaments, dans le traitement de l'angine de poitrine (douleur de la poitrine due à une maladie coronarienne).

### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre < nom de fantaisie> ?**

#### **Ne prenez jamais < nom de fantaisie> :**

- Si vous êtes allergique à la trimétazidine ou à l'un des autres composants de ce médicament (mentionné en rubrique 6),
- Si vous avez une maladie de Parkinson : maladie du cerveau affectant les mouvements (tremblement, raideur de la posture, mouvements lents, démarche déséquilibrée avec une tendance à trainer les pieds),
- Si vous avez des problèmes rénaux graves.

#### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre < nom de fantaisie>.

[...]

Ce médicament peut induire ou aggraver des symptômes tels que tremblement, raideur de la posture, mouvements lents, démarche déséquilibrée avec une tendance à trainer les pieds, surtout chez les personnes âgées, qu'il convient de rechercher et de signaler à votre médecin, qui pourra réévaluer votre traitement.

[...]

#### **Enfants et adolescents**

< nom de fantaisie> ne doit pas être administré aux enfants âgés de moins de 18 ans.

[...]

#### **Grossesse et allaitement**

[...]

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifier une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

### Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ce médicament peut vous donner la sensation d'avoir la tête qui tourne et vous donner envie de dormir, ce qui peut affecter votre capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

### 3. Comment prendre < nom de fantaisie > ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La posologie recommandée de < nom de fantaisie > 20 mg, est d'un comprimé trois fois par jour, à prendre au cours des repas.

La posologie recommandée de < nom de fantaisie > 20 mg/ml, est de 20 gouttes trois fois par jour, à prendre au cours des repas.

La posologie recommandée de < nom de fantaisie > 35 mg, est d'un comprimé deux fois par jour, matin et soir, à prendre au cours des repas.

Si vous avez des problèmes au niveau du rein ou que vous êtes âgés de plus de 75 ans, votre médecin peut ajuster la posologie recommandée.

[...]

### 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

[...]

#### *Fréquent:*

Vertige, maux de tête, douleur abdominale, diarrhée, digestion difficile, sensation d'être malade, vomissement, éruption cutanée, démangeaison, urticaire et sensation de fatigue.

#### *Rare:*

Battements rapides ou irréguliers du cœur (appelés également palpitations), battements cardiaques extrasystoliques, accélération des battements du cœur, chute de la pression artérielle lors du passage à la position debout pouvant s'accompagner de vertiges, sensation accentuée de lumière, évanouissement, malaise (en général vous ne vous sentez pas bien), chute, rougeurs brusques du visage.

#### *Indéterminé :*

Symptômes extrapyramidaux (mouvements inhabituels incluant tremblement des mains et des doigts, déformation des mouvements du corps, démarche en trainant des pieds, raideur des bras et des jambes) habituellement réversibles à l'arrêt du traitement.

Troubles du sommeil (difficulté à s'endormir, somnolence), constipation, importante rougeur se généralisant à tout le corps avec des pustules, gonflement du visage, des lèvres, de la langue et de la gorge pouvant provoquer des difficultés pour avaler ou respirer.

Diminution importante du nombre de cellules sanguines de la lignée blanche pouvant provoquer le plus souvent des infections, diminution du nombre de plaquettes dans le sang pouvant augmenter le risque de saignement ou d'ecchymoses.

Maladie du foie (nausées, vomissement, perte d'appétit, sensation de malaise, fièvre, démangeaison, jaunissement de la peau et des yeux, selles de couleur claire, urine de couleur sombre).

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.