

RESUMEN DE LAS CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO

1. DENOMINACION DEL MEDICAMENTO

VASTAREL MR, comprimido pelliculado de liberación modificada

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Diclorhidrato de Trimetazidina.....35,00 mg
Para un comprimido pelliculado
Excipientes, ver 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Comprimido pelliculado de liberación modificada

4. DATOS CLINICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Trimetazidina está indicada en adultos como terapia adicional para el tratamiento sintomático de pacientes con angina de pecho estable que no están adecuadamente controlados o no toleran terapias antianginosas de primera línea.

4.2 Posología y modo de administración

Posología

Vía oral

La dosis es 1 comprimido de 35 mg de trimetazidina dos veces al día, por la mañana y por la noche con las comidas.

El beneficio del tratamiento debe ser evaluado nuevamente después de tres meses y la trimetazidina debe suspenderse en ausencia de respuesta.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina [30-60] ml/min) (ver secciones 4.4 y 5.2), la dosis recomendada es de 1 comprimido de 35 mg por la mañana durante el desayuno.

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada pueden tener mayor exposición a trimetazidina debido a una disminución de la función renal relacionada con la edad (ver sección 5.2). En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina [30-60] ml/min), la dosis recomendada es de 1 comprimido de 35 mg por la mañana durante el desayuno.

El ajuste de dosis en los pacientes de edad avanzada se debe realizar con precaución (ver sección 4.4).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de trimetazidina en niños menores de 18 años. No hay datos disponibles.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

- Enfermedad de Parkinson, síntomas parkinsonianos, temblores, síndrome de piernas inquietas, y otros trastornos del movimiento relacionados,
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).

4.4 Advertencias especiales y precauciones particulares de empleo

Este medicamento no es un tratamiento curativo de la angina de pecho. Tampoco está indicado como tratamiento inicial de la angina inestable o del infarto de miocardio, ni en el período prehospitalario, ni durante los primeros días de hospitalización.

En caso de producirse una crisis anginosa, deberá realizarse una nueva evaluación de la arteriopatía coronaria y estudiarse una posible adaptación del tratamiento (tratamiento farmacológico y eventualmente revascularización).

Trimetazidina puede causar o empeorar los síntomas parkinsonianos (temblor, acinesia, hipertonía), que se deben investigar regularmente, especialmente en pacientes de edad avanzada. En casos dudosos, los pacientes deben ser remitidos a un neurólogo para que realice las investigaciones pertinentes.

La aparición de alteraciones del movimiento tales como síntomas parkinsonianos, síndrome de piernas inquietas, temblores, inestabilidad de la marcha, debe llevar a la retirada definitiva de trimetazidina.

Estos casos tienen una baja incidencia y son normalmente reversibles tras la interrupción del tratamiento. La mayoría de los pacientes se recuperaron en un plazo de 4 meses tras la retirada de la trimetazidina. Si los síntomas parkinsonianos persisten durante más de 4 meses tras la interrupción del tratamiento, se debe solicitar la opinión de un neurólogo.

Reacciones adversas cutáneas graves (RACG)

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (RACG) asociadas al tratamiento con trimetazidina, como la reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y la pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), que pueden poner en peligro la vida o ser mortales. En el momento de la prescripción, se debe advertir a los pacientes de los signos y síntomas y vigilarlos estrechamente para detectar tales reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas indicativos de estas reacciones, se debe suspender inmediatamente la administración de trimetazidina y considerar un tratamiento alternativo (según proceda).

Pueden producirse caídas, relacionadas con la inestabilidad de la marcha o la hipotensión, en particular en pacientes que estén tomando antihipertensivos (ver sección 4.8).

Se debe tener precaución al prescribir trimetazidina a pacientes en los que se espera una mayor exposición:

- Insuficiencia renal moderada (ver secciones 4.2 y 5.2),
- Pacientes de edad avanzada mayores de 75 años (ver sección 4.2).

Este medicamento está generalmente desaconsejado durante la lactancia (ver sección 4.6).

Deportistas

Este medicamento contiene un principio activo que puede dar un resultado positivo en las pruebas realizadas en los controles antidopaje.

4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han identificado interacciones medicamentosas.

4.6 Fertilidad, Embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos sobre el uso de la trimetazidina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto a la toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de la trimetazidina durante el embarazo

Lactancia

Se desconoce si la trimetazidina o sus metabolitos pasan a la leche materna humana. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes. La trimetazidina no se debe utilizar durante la lactancia.

Fertilidad

Los estudios de toxicidad para la reproducción con machos y hembras de rata no han mostrado efectos sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la aptitud para conducir vehículos y utilizar máquinas

En los estudios clínicos, trimetazidina no tiene efectos hemodinámicos, sin embargo en la experiencia post-comercialización se han observado casos de mareos y somnolencia (ver sección 4.8), que pueden afectar a la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Efectos adversos

Respecto a las reacciones adversas asociadas a la trimetazidina y al uso de dicho principio activo, ver también la sección 4.4.

En el siguiente cuadro se incluyen reacciones adversas procedentes de informes espontáneos y de publicaciones científicas.

Las reacciones adversas están incluidas a continuación usando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Grupo Sistémico	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareos, cefaleas
	Poco	Parestesia
	Frecuencia no conocida	Síntomas parkinsonianos (temblor, acinesia, hipertonia), inestabilidad de la marcha, síndrome de piernas inquietas, otros trastornos del movimiento relacionados, normalmente reversibles tras la interrupción del tratamiento.
	Frecuencia no	Trastornos del sueño (insomnio, somnolencia)
Trastornos del oído y del laberinto	No conocida	Vértigo
Trastornos cardiacos	Raras	Palpitaciones, extrasístoles, taquicardia
Trastornos vasculares	Raras	Hipotensión arterial, hipotensión ortostática que puede estar asociada con malestar, mareos o caídas, en particular en pacientes que toman antihipertensivos, rubefacción.
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, náuseas y vómitos
	Frecuencia no	Estreñimiento
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción, prurito, urticaria
	Frecuencia no	Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), Pustulosis exantemática generalizada aguda (ver

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de	Frecuentes	Astenia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuencia no conocida	Agranulocitosis Trombocitopenia Púrpura trombocitopénica
Trastornos hepatobiliares	Frecuencia no	Hepatitis

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

4.9 Sobredosis

La información disponible relativa a la sobredosis con trimetazidina es limitada. El tratamiento debe ser sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

OTRO MEDICAMENTO EN CARDIOLOGIA CON EFECTOS ANTIANGINOSOS

Código ATC: C01EB15 (C: aparato cardiovascular)

Mecanismo de acción

La trimetazidina, al conservar el metabolismo energético de la célula expuesta a la hipoxia o a la isquemia, impide la disminución de la concentración intracelular de ATP. De este modo, garantiza el funcionamiento correcto de las bombas iónicas y de los flujos transmembrana sodio-potasio y mantiene la homeostasis celular.

Trimetazidina inhibe la β -oxidación de los ácidos grasos mediante el bloqueo de la cadena larga 3-cetoacil-CoA tiolasa, lo que aumenta la oxidación de la glucosa. En una célula isquémica, la energía obtenida durante la oxidación de glucosa requiere menos consumo de oxígeno que en el proceso de β -oxidación. La potenciación de la oxidación de la glucosa optimiza los procesos energéticos celulares, manteniendo así el metabolismo energético adecuado durante la isquemia.

Efectos farmacodinámicos

En los pacientes con cardiopatía isquémica, trimetazidina actúa como un agente metabólico, preservando los niveles intracelulares de fosfato de alta energía en el miocardio. Los efectos antiisquémicos se consiguen sin efectos hemodinámicos concomitantes.

Eficacia clínica y seguridad

Los estudios clínicos han demostrado la eficacia y seguridad de trimetazidina en el tratamiento de pacientes con angina crónica, ya sea sola o cuando el beneficio de otros medicamentos antianginosos fue insuficiente.

En un estudio aleatorizado con 426 pacientes, doble ciego, controlado con placebo (TRIMPOL-II), la trimetazidina (60 mg/día) administrada junto con metoprolol 100 mg al día (50 mg dos veces al día) durante 12 semanas, mejoró significativamente los parámetros ergométricos de las pruebas de esfuerzo y los síntomas clínicos en comparación con el placebo: duración total del ejercicio +20,1 s, $p = 0,023$, capacidad total de esfuerzo +0,54 METs, $p = 0,001$, tiempo hasta la disminución del segmento ST de 1 mm +33,4 s, $p = 0,003$, tiempo hasta la aparición de la angina de +33,9 s, $p < 0,001$, episodios de angina por semana -0,73, $p = 0,014$ y consumo de nitratos de acción corta por semana, -0.63, $p = 0,032$, sin cambios hemodinámicos.

En un estudio aleatorizado con 223 pacientes, doble ciego, controlado con placebo (Sellier), un comprimido de liberación modificada con 35 mg de trimetazidina (dos veces al día) administrado junto con 50 mg de atenolol (una vez al día) durante 8 semanas, produjo un aumento significativo (+34,4 s, $p = 0,03$) en el tiempo hasta la disminución del segmento ST de 1 mm en las pruebas de esfuerzo, en un sub-grupo de pacientes ($n=173$), en comparación con el placebo, 12 horas después de tomar el medicamento. Se observó también una diferencia significativa para el tiempo hasta la aparición de la angina de pecho ($p=0,049$). No se pudieron encontrar diferencias significativas entre grupos para los otros criterios de valoración secundarios (duración total del ejercicio, capacidad total de esfuerzo y criterios de valoración clínicos).

En un estudio aleatorizado, de tres meses, con 1962 pacientes, doble ciego (estudio Vasco) en asociación con atenolol 50 mg/d, se estudiaron dos dosis de trimetazidina (70 mg/d y 140 mg/d) frente a placebo. En la población general, incluyendo tanto pacientes asintomáticos como sintomáticos, trimetazidina no pudo demostrar un beneficio en los criterios de valoración ergométricos (duración total del ejercicio, tiempo hasta la disminución del segmento ST de 1 mm y tiempo hasta la aparición de angina) ni en los criterios de valoración clínicos. Sin embargo, en el subgrupo de pacientes sintomáticos ($n=1574$) definido en un análisis post-hoc, trimetazidina (140 mg) mejoró significativamente la duración total del ejercicio (+23,8 s versus +13,1 s placebo; $p=0,001$) y el tiempo hasta la aparición de la angina (+46,3 s versus +32,5 s placebo; $p=0,005$).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

- La concentración máxima alcanzada por vía oral se obtiene, por término medio, a las 5 horas de la toma del comprimido. A lo largo de 24 horas, la concentración plasmática se mantiene en niveles iguales o superiores al 75% de la concentración máxima durante 11 horas. El estado de equilibrio se alcanza, como muy tarde, al cabo de 60 horas.
- Las características farmacocinéticas de VASTAREL MR no se ven influidas por la ingesta de alimentos.
- El volumen aparente de distribución es de 4,8 l/kg; la unión de la trimetazidina a las proteínas es baja, siendo su valor hallado in vitro de 16%.
- La trimetazidina se elimina fundamentalmente a través de la orina, básicamente en forma intacta. La semivida de eliminación de VASTAREL MR es de una media de 7 horas en voluntarios jóvenes sanos y de 12 horas en personas mayores de 65 años. El aclaramiento total de la trimetazidina depende del aclaramiento renal mayoritario correlacionado directamente con el aclaramiento de la creatinina y, en menor medida, del aclaramiento hepático, que disminuye con la edad.

Población especial

Pacientes de edad avanzada

En un estudio clínico específico en una población de edad avanzada que recibió una dosis de 2 comprimidos al día de Trimetazidina MR 35 mg al día en 2 tomas, se observó un incremento de la exposición plasmática utilizando un método de farmacocinética poblacional.

Los pacientes de edad avanzada pueden registrar una exposición aumentada a la trimetazidina debido a la disminución de la función renal relacionada con la edad. En un estudio farmacocinético específico en pacientes de edad avanzada (75-84 años) o de edad muy avanzada (≥ 85 años) se demostró que la insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina entre 30 y 60 ml/mn) aumentó, respectivamente, 1,0 y 1,3 veces la exposición a la trimetazidina en comparación con los pacientes más jóvenes (30-65 años) con insuficiencia renal moderada.

Insuficiencia renal

La exposición a la trimetazidina aumenta, de promedio, 1,7 veces en los pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina entre 30 y 60 ml/min) y 3,1 veces en los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min) en comparación con voluntarios sanos con una función renal normal.

No se observó ninguna preocupación relativa a la seguridad en esta población en comparación con la población general.

Población pediátrica

La farmacocinética de la trimetazidina no se ha estudiado en la población pediátrica (<18 años de edad).

5.3 Datos de seguridad preclínica

Los estudios sobre toxicidad crónica llevados a cabo por vía oral en perros y en ratas mostraron un buen perfil de seguridad.

El potencial genotóxico se evaluó en estudios in vitro, en los que se incluyó la evaluación del potencial mutágeno y clastógeno, y en un estudio in vivo. Todas las pruebas fueron negativas.

Los estudios de toxicidad para la reproducción en ratones, conejos y ratas no mostraron embriotoxicidad ni teratogenicidad. En ratas, la fertilidad no se vio afectada y no se produjo ningún efecto sobre el desarrollo posnatal

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Hidrogenofosfato de calcio dihidratado, hipromelosa, povidona, sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio.

Película: dióxido de titanio (E 171), glicerol, hipromelosa, macrogol 6000, óxido de hierro rojo (E 172), estearato de magnesio.

6.2 Incompatibilidades

Sin objeto.

6.3 Tiempo de conservación

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Inferiores a 30°C

6.5 Tipo y contenido del embalaje exterior

10, 20, 28, 30, 56, 60, 90, 100 o 120 comprimidos en placas termoformadas (PVC/Aluminio)

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACION DE LIBRE VENTA

LES LABORATOIRES SERVIER- FRANCIA

FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

16/07/2024