

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

**Nombre del producto:** Vastarel ® MR

(Diclorhidrato de Trimetazidina)

**Forma farmacéutica:** Comprimido recubierto de liberación modificada.

**Fortaleza:** 35 mg

**Presentación:** Estuche por un 1 ó 2 blísteres de PVC/L con 30 comprimidos recubiertos de liberación modificada cada uno.

**Titular del Registro Sanitario, país:** Les Laboratoires Servier, Francia.

**Fabricante, país:** Les Laboratoires Servier Industrie, Francia.

**Número de Registro Sanitario:** 1812

**Fecha de Inscripción:** 19 de septiembre de 2002

**Composición:** Cada comprimido recubierto de liberación modificada contiene:

Diclorhidrato de Trimetazidina                      35, mg

**Plazo de validez:** 36 meses

**Condiciones de almacenamiento:** Almacenar por debajo de 30 °C.

### 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.

### Contraindicaciones

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

### Precauciones.

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.

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

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

- Insuficiencia renal moderada.
- Pacientes de edad avanzada mayores de 75 años.

Este medicamento está generalmente desaconsejado durante la lactancia.

## Advertencias especiales y precauciones de uso.

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.

## Efectos indeseables.

Respecto a las reacciones adversas asociadas a la trimetazidina y al uso de dicho principio activo.

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
	Frecuencia no conocida	Síntomas parkinsonianos (temblor, acinesia, hipertonía), inestabilidad de la marcha, síndrome de piernas inquietas, otros trastornos del movimiento relacionados,
	Frecuencia no conocida	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
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, náuseas y vómitos
	Frecuencia no conocida	Estreñimiento
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción, prurito, urticaria
	Frecuencia no conocida	Pustulosis exantemática generalizada aguda
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Astenia

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuencia no conocida	Agranulocitosis Trombocitopenia Púrpura trombocitopénica
Trastornos hepatobiliares	Frecuencia no conocida	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.

#### **Posología y modo de administración**

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), 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.

##### *Población pediátrica*

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

No hay datos disponibles.

#### **Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han identificado interacciones medicamentosas.

#### **Uso en 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. 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.

## **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias.**

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

### **Sobredosis**

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

### **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  $\beta$ -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  $\beta$ -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;  $p=0,005$ ).

### **Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

- 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 ( $\geq 85$  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).

**Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto: No procede.**

**Fecha de aprobación/ revisión del texto: 20 de abril del 2018**