

FOLLETO DE INFORMACIONAL PROFESIONAL

VASTAREL MR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA, 35 MG Reg. ISP N° F-14336/09

1. DENOMINACION DEL MEDICAMENTO

VASTAREL MR, comprimidos recubiertos de liberación prolongada 35 mg

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Comprimido recubierto de liberación prolongada

4. DATOS CLINICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la angina de pecho en pacientes con angina crónica estable y que no toleran los tratamientos convencionales.

4.2 Posología y modo de administración

La dosis es 1 comprimido de 35 mg de trimetazidina dos veces al día 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 está generalmente desaconsejado durante la lactancia (ver sección 4.6).

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, hipertonia), 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.

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).

4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Sin objeto. No se conoce hasta la fecha.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

Los estudios realizados en animales no han puesto en evidencia un efecto teratogénico; en ausencia de datos clínicos, no se puede excluir el riesgo de malformación; en consecuencia y como medida de precaución, es preferible no prescribir este medicamento durante el embarazo.

Lactancia

Ante la ausencia de datos sobre el paso a leche materna, la lactancia está desaconsejada durante la duración del tratamiento.

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

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, normalmente reversibles tras la interrupción del tratamiento.
	Frecuencia no conocida	Trastornos del sueño (insomnio, somnolencia)
Trastornos cardíacos	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 conocida	Estreñimiento
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción, prurito, urticaria
	Frecuencia no conocida	Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), angioedema
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

4.9 Sobredosis

Sin objeto. Hasta la fecha no se han descrito síntomas de intoxicación

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

OTRO MEDICAMENTO EN CARDIOLOGÍA 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 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 tiasa, 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 35 mg 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 35 mg 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.

- En un estudio clínico específico en una población anciana que recibió una posología de 2 comprimidos al día en 2 tomas, se observó un incremento de la exposición plasmática utilizando un método de cinética poblacional.

5.3 Datos de seguridad preclínica

Sin objeto.

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

No han sido descritas

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, 30, 60 comprimidos en placas termoformadas (PVC/Aluminio)

7. Bibliografía

Información científica de Les Laboratoires Serviré, Francia

Laboratorios Serviré Chile Ltda.