

Proyecto de prospecto

VASTAREL LP TRIMETAZIDINA

Comprimidos recubiertos de liberación modificada Venta bajo receta Industria Francesa

Composición

Cada comprimido recubierto de liberación modificada contiene:
Trimetazidina diclorhidrato 35,00 mg. Excipientes: Hidrogenofosfato de calcio dihidratado, Hipromelosa, Povidona, Sílice coloidal anhidra, Estearato de magnesio, Macrogol 6000, Recubrimiento rosa 5361 (constituido por: dióxido de titanio (E171), glicerol, hipromelosa, macrogol 6000, óxido de hierro rojo (E172), estearato de magnesio), c.s.

Acción terapéutica:

Antisquémico.
Codigo ATC: C01EB15

Indicaciones terapéuticas:

Indicado 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.

Acción Farmacológica:

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 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; $p=0,005$).

Propiedades Farmacocinéticas:

- Por vía oral, la concentración máxima se observa a las 5 horas después de la toma del comprimido. Durante 24 horas, la concentración plasmática se mantiene en niveles superiores o iguales al 75% de la concentración máxima durante 11 horas. El estado de equilibrio se alcanza como máximo a las 60 horas.
- La ingesta de comidas no modifica las características farmacocinéticas del medicamento.

- El volumen de distribución es de 4,8 l/kg, la fijación a proteínas plasmáticas es baja, siendo su valor in vitro del 16%.

- La eliminación de la trimetazidina es principalmente por vía urinaria en forma de producto no modificado.

La vida media de eliminación es de 7 horas en el voluntario sano joven y de 12 horas en personas de más de 65 años.

El clearance total de la trimetazidina es la resultante de un clearance renal mayoritario directamente correlacionado con el clearance de la creatinina y, en menor medida, del clearance hepático que disminuye con la edad.

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).

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

Modo de administración y Posología:

Vía oral.

Según criterio médico.

Posología orientativa: un comprimido por la mañana y otro por la noche, durante las comidas.

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

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. 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.

Contraindicaciones:

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

Advertencias y Precauciones de empleo:

El resultado del tratamiento debe ser evaluado a los tres meses, y en ausencia de la respuesta esperada debe suspenderse la medicación.

Este medicamento no constituye 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 adecuación del tratamiento (tratamiento farmacológico y eventualmente revascularización).

La trimetazidina puede causar o agravar los síntomas parkinsonianos (temblores, acinesia, hipertonía), que se deben investigar regularmente, especialmente en pacientes de edad avanzada. En los casos dudosos, los pacientes deben ser derivados 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, deben 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 reacciones adversas).

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

- Insuficiencia renal moderada (ver posología),
- Pacientes de edad avanzada mayores de 75 años (ver posología).

Niños y Adolescentes:

Este medicamento no debe administrarse a niños menores de 18 años debido a la ausencia de datos de seguridad y de eficacia.

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 "Datos de seguridad preclínica"). 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 "Datos de seguridad preclínica").

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 que pueden afectar a la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Interacciones medicamentosas:

A la fecha no se han reportado.

Reacciones adversas:

Respecto a las reacciones adversas asociadas a la trimetazidina y al uso de dicho principio activo, ver también "Advertencias y Precauciones especiales de empleo".

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, normalmente reversibles tras la interrupción del tratamiento.
	Frecuencia no conocida	Trastornos del sueño (insomnio, somnolencia)
Trastornos del oído y del laberinto	No conocida	Vértigo
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

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

Sobredosis:

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

En caso de sobredosis accidental o voluntaria consultar a su médico ó al centro de asistencia toxicológica: Hospital Posadas, tel. 0800-333-0160 / (011) 4658-7777; Hospital Gutiérrez, tel. 0800-444-8694 / (011) 4962-6666/2247; Hospital Pedro de Elizalde, tel. (011) 4300-2115 / (011) 4362-6063 urgentemente e informar el estado del paciente.

Presentación:

Envases de 30, 60 y 100 comprimidos recubiertos de liberación modificada.

Conservación:

Conservar en su envase original a temperatura no mayor de 30°C. No debe utilizarse después de la fecha de su vencimiento indicada en el envase.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 37068

Elaborado en: Les Laboratoires Servier Industrie - Francia

Representante e importador: SERVIER ARGENTINA S.A.

Av. del Libertador 5930 8° Piso (C1428ARP) Capital Federal.

Tel: 0800-777-SERVIER (7378437)

Directora Técnica: Nayla Sabbatella (Farmacéutica)

Versión: Mayo 2018