

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL VASTAREL CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 80 mg

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ~~VASTAREL LP 80 mg~~ CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 80 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vastarel, cápsula de liberación prolongada 40 mg

Vastarel, cápsula de liberación prolongada 80 mg

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Vastarel, cápsula de liberación prolongada 40 mg:

Una cápsula de liberación prolongada contiene Según lo aprobado en el registro sanitario.

Vastarel, cápsula de liberación prolongada 80 mg:

Una cápsula de liberación prolongada contiene Según lo aprobado en el registro sanitario.

Excipiente con efecto conocido:

Vastarel, cápsula de liberación prolongada 40 mg:

Según lo aprobado en el registro sanitario.

Vastarel, cápsula de liberación prolongada 80 mg:


Según lo aprobado en el registro sanitario.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.


3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula de liberación prolongada

Vastarel, cápsula de liberación prolongada 40 mg:

Gránulos recubiertos esféricos de color blanco o casi blanco, envasados en una cápsula de gelatina dura de tamaño 3 con cuerpo blanco y tapa blanca, con el logo de Servier  y la cifra "40" impresos en gris sobre esta.

Vastarel cápsula de liberación prolongada 80 mg:

Gránulos recubiertos esféricos de color blanco o casi blanco, envasados en una cápsula de gelatina dura de tamaño 2 con cuerpo blanco y tapa rojo anaranjado, con el logo de Servier  y la cifra "80" impresos en blanco sobre esta.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VASTAREL CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

80 mg

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

La 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 forma de administración

Posología

La dosis recomendada es 1 cápsula de 80 mg de dihidrocloruro de trimetazidina una vez al día por la mañana o **2 cápsulas de 40 mg una por la mañana y otra por la tarde.**

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina [30-60] ml/min) (ver secciones 4.4 y 5.2), se recomienda reducir la dosis (a la mitad) por la mañana.

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada pueden tener mayor exposición a la 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) (ver secciones 4.4 y 5.2), se recomienda reducir la dosis (a la mitad). El ajuste de la 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 la trimetazidina en niños menores de 18 años ni en adolescentes. No hay datos disponibles.

Forma de administración

Las cápsulas deben tomarse por vía oral sin abrirlas, una vez al día por la mañana, con o sin alimentos.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (ver 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 y precauciones especiales de empleo

Debido a la ausencia de datos clínicos adecuados, no se recomienda utilizar este medicamento en caso de insuficiencia hepática grave.

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 posible revascularización).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL VASTAREL CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 80 mg

La 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 o inestabilidad de la marcha, debe llevar a la retirada definitiva de la 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).

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, malabsorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarosa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han confirmado interacciones medicamentosas.

Hasta la fecha, no se han confirmado interacciones farmacocinéticas relacionadas con este medicamento en ensayos clínicos llevados a cabo con pacientes de edad avanzada.

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 el principio activo o sus metabolitos pasan a la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes. Por consiguiente, no se recomienda el uso de la trimetazidina durante la lactancia.

Fertilidad

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL VASTAREL CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 80 mg

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas, definidas como acontecimientos adversos posiblemente relacionados con el tratamiento con trimetazidina, se enumeran a continuación conforme a la siguiente convención de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\,000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Término preferido
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	No conocida	Agranulocitosis Trombocitopenia Púrpura trombocitopénica
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareo, cefalea
	No conocida	Síntomas parkinsonianos (temblor, acinesia, hipertonía), inestabilidad de la marcha, síndrome de piernas inquietas y otros trastornos del movimiento relacionados, normalmente reversibles tras la interrupción del tratamiento.
	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, mareo o caída, en particular en pacientes que toman antihipertensivos, rubefacción.
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, náuseas y vómitos
	No conocida	Estreñimiento
Trastornos hepatobiliares	No conocida	Hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción, prurito, urticaria
	No conocida	Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), angioedema
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Astenia

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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VASTAREL CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

80 mg

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Terapia cardíaca; Otras preparaciones cardíacas. Código ATC: C01EB15

Mecanismo de acción

En caso de isquemia o hipoxia, la trimetazidina mantiene el equilibrio energético intracelular e impide la disminución de la concentración intracelular de ATP. La actividad de las bombas iónicas adecuadas y el transporte Na⁺-K⁺ continuo en las membranas celulares garantizan la homeostasis celular.

La 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 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, la 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 la 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, de forma estadísticamente significativa, los parámetros de las pruebas de esfuerzo y los síntomas clínicos en comparación con placebo: duración total del ejercicio +20,1 s, $p = 0,023$, capacidad total de esfuerzo +0,54 MET, $p = 0,001$, tiempo hasta la disminución del segmento ST de 1 mm +33,4 s, $p = 0,003$, tiempo hasta la aparición de la angina +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 subgrupo de pacientes ($n = 173$), en comparación con placebo, 12 horas después de tomar el medicamento. Se observó también una diferencia significativa en cuanto al tiempo hasta la aparición de la angina de pecho ($p = 0,049$). No se pudieron demostrar 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, la 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 *a posteriori*, la trimetazidina (140 mg) mejoró significativamente la duración total del ejercicio (+23,8 s frente a +13,1 s placebo; $p = 0,001$) y el tiempo hasta la aparición de la angina (+46,3 s frente a +32,5 s placebo; $p = 0,005$).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VASTAREL CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

80 mg

En un estudio de aceptabilidad aleatorizado y doble ciego de 3 meses de duración llevado a cabo en 165 pacientes en el que el fármaco en estudio se administró además de ambos tratamientos antianginosos de rutina y el tratamiento profiláctico secundario, el perfil de seguridad de trimetazidina 80 mg una vez al día fue parecido al de la trimetazidina de liberación modificada (MR) 35 mg dos veces al día. No se notificó ningún acontecimiento adverso inesperado y el estudio no mostró ninguna preocupación en relación con la toma una vez al día de trimetazidina 80 mg.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral de una cápsula de trimetazidina MR 80 mg, el perfil farmacocinético de la trimetazidina es plano y la concentración máxima de trimetazidina se alcanza alrededor de 14 horas después de la toma del fármaco. A lo largo del intervalo de administración, es decir, 24 horas, la concentración plasmática se mantiene durante 15 horas en niveles iguales o superiores al 75 % de la concentración máxima. El estado de equilibrio se alcanza tras la tercera dosis (al cabo de 3 días).

La ingesta de alimentos no ejerce ningún efecto sobre la farmacocinética de la trimetazidina tras la administración de la formulación de MR de 80 mg.

Distribución

El volumen de distribución es de 4,8 l/kg; la unión a las proteínas es baja (16 %).

Eliminación

La trimetazidina se elimina principalmente a través de la orina, básicamente en forma inalterada.

La semivida de eliminación es, de promedio, de 7 horas en voluntarios jóvenes sanos y de 12 horas en personas de edad avanzada (mayores de 65 años).

El aclaramiento corporal total de la trimetazidina consiste, en mayor medida, en el aclaramiento renal, directamente relacionado con el aclaramiento de la creatinina y, en menor medida, en el aclaramiento hepático, que disminuye con la edad.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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/min) 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.

En un estudio clínico específico llevado a cabo en una población de edad avanzada (mayores de 75 años) con una dosis de 2 comprimidos de trimetazidina MR 35 mg al día en 2 tomas, analizado mediante un método de farmacocinética poblacional, se observó que, de promedio, la exposición plasmática aumentó el doble en los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina por debajo de 30 ml/min) en comparación con aquellos con un aclaramiento de creatinina por encima de 60 ml/min.

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.

Población pediátrica

La farmacocinética de la trimetazidina no se ha estudiado en niños menores de 18 años ni en adolescentes.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VASTAREL CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA
80 mg**

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

La administración oral repetida de 40 veces la dosis terapéutica en perros y 200 veces la dosis terapéutica en ratas no produjo ninguna muerte ni cambios físicos, biológicos, anatómicos o conductuales.

La administración oral de 100 veces la dosis terapéutica en humanos no afectó a las funciones reproductoras: fertilidad, concepción, embarazo, embriogénesis, lactancia, desarrollo peri- y posnatal y rendimiento reproductivo de los animales.

No se observaron indicios de mutagenicidad en los estudios *in vitro* e *in vivo*.

6. DATOS FARMACÉUTICOS**6.1. Lista de excipientes**

Vastarel, cápsula de liberación prolongada **40 mg**
Según lo aprobado en el registro sanitario.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Según lo aprobado en el registro sanitario.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS SERVIER CHILE LTDA.