

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vastarel 20 mg Comprimidos revestidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido contém 20 mg de dicloridrato de trimetazidina.

Excipientes com efeito conhecido:

Laca de alumínio de amarelo *sunset* FCF (E110) - 0,042 mg

Laca de alumínio *ponceau* 4R (E124) - 0,369 mg

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido

Comprimido revestido redondo de cor vermelha.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

A trimetazidina está indicada em adultos como terapêutica adicional para o tratamento sintomático de doentes com angina de peito estável que não estão controlados adequadamente, ou são intolerantes às terapêuticas antianginosas de primeira linha.

4.2 Posologia e modo de administração

A posologia é um comprimido de 20 mg de trimetazidina três vezes ao dia, durante as refeições.

Populações especiais

Compromisso renal

Em doentes com compromisso renal moderado (depuração da creatinina [30-60] ml/min) (ver secções 4.4 e 5.2), a dose recomendada é 1 comprimido de 20 mg, duas vezes ao dia, isto é, uma vez de manhã e uma à noite durante as refeições.

Idosos

Os doentes idosos devido à diminuição da função renal relacionada com a idade podem ter maior exposição à trimetazidina (ver secção 5.2). Em doentes com compromisso renal moderado (depuração da creatinina [30-60] ml/min), a dose recomendada é 1 comprimido de 20 mg, duas vezes ao dia, isto é, uma vez de manhã e uma à noite, durante as refeições.

O ajuste da dose nos doentes idosos deve ser realizado com cuidado (ver secção 4.4).

População pediátrica

A segurança e eficácia da trimetazidina em crianças com menos de 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Doença de Parkinson, sintomas de parkinsonismo, tremores, síndrome da perna inquieta, e outras alterações relacionadas com o movimento,
- Compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min.).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Este medicamento não é um tratamento de cura para ataques de angina, nem está indicado como tratamento inicial para a angina instável ou enfarte do miocárdio. Não deve ser utilizado em fase pré-hospitalar nem durante os primeiros dias de hospitalização

Em caso de uma crise de angina, a coronariopatia deve ser reavaliada e considerada uma adaptação do tratamento (medicamentosa e possível revascularização).

A trimetazidina pode causar ou agravar os sintomas de parkinsonismo (tremores, acinesia, hipertonia), que devem ser investigados regularmente, especialmente nos doentes idosos. Em casos duvidosos, os doentes devem ser referenciados para um neurologista para avaliação adequada.

A ocorrência de alterações de movimento, tais como as dos sintomas de parkinsonismo, síndrome da perna inquieta, tremores, instabilidade da marcha deve levar à descontinuação definitiva da trimetazidina.

Estes casos têm uma incidência baixa e são habitualmente reversíveis após a descontinuação do tratamento. A maioria dos doentes recuperou no período de 4 meses após a descontinuação da trimetazidina. Se os sintomas de parkinsonismo persistirem por mais de 4 meses após a descontinuação do medicamento, deve ser solicitada a opinião de um neurologista.

Podem ocorrer quedas, relacionadas com a instabilidade da marcha ou hipotensão, em particular nos doentes sob terapêutica anti-hipertensiva (ver secção 4.8).

Recomenda-se precaução ao prescrever trimetazidina a doentes em que seja esperada uma maior exposição:

- Compromisso renal moderado (ver secções 4.2 e 5.2)
- Doentes idosos com mais de 75 anos (ver secção 4.2)

Atletas:

Este medicamento contém uma substância ativa que pode originar uma reação positiva em controlos de dopagem.

Precauções particulares ligadas aos excipientes

Este medicamento contém os corantes amarelo *sunset* (E110) e vermelho *ponceau* (E124). Pode causar reações alérgicas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não está referida nenhuma interação medicamentosa.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados sobre o uso da trimetazidina em mulheres grávidas.

Os estudos realizados no animal não evidenciaram efeitos nocivos diretos ou indiretos com respeito a toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Como medida de precaução, é preferível evitar o uso de Vastarel durante a gravidez.

Amamentação

Não se tem conhecimento se a trimetazidina/metabolitos são excretados no leite materno. O risco para os recém-nascidos/crianças não pode ser excluído. Vastarel não deve ser usado durante o aleitamento.

Fertilidade

Estudos de toxicidade reprodutiva em ratos machos e fêmeas demonstraram que não há efeito na fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Nos estudos clínicos com a trimetazidina não se observaram efeitos hemodinâmicos, contudo têm sido observados, na experiência na pós-comercialização, casos de tonturas e sonolência (ver secção 4.8), o que pode afetar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Reações adversas, definidas como eventos adversos considerados como possivelmente atribuídos à trimetazidina estão abaixo listados usando a seguinte convenção de frequência:

Muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000, < 1/100$); raros ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Termo preferido
Doenças do sangue e do sistema linfático	Desconhecida	Agranulocitose, Trombocitopenia, Púrpura trombocitopénica
Doenças do sistema nervoso	Frequente	Tonturas, cefaleias
	Desconhecida	Sintomas de parkinsonismo (tremores, acinesia, hipertonia), instabilidade na marcha, síndrome da perna inquieta, outras alterações relacionadas com o movimento, habitualmente reversíveis após a descontinuação do tratamento.
	Desconhecida	Alterações do sono (insónia, sonolência).

Afeções do ouvido e do labirinto	Desconhecida	Vertigem
Cardiopatias	Rara	Palpitações, extrassístoles, taquicardia.
Vasculopatias	Rara	Hipotensão arterial, hipotensão ortostática que pode ser associada a mal-estar geral, tonturas ou queda, em particular em doentes medicados com anti-hipertensores, rubor.
Doenças gastrointestinais	Frequente	Dor abdominal, diarreia, dispepsia, náuseas e vômitos
	Desconhecida	Obstipação
Afeções hepatobiliares	Desconhecida	Hepatite
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequente	Erupção cutânea, prurido, urticária
	Desconhecida	Exantema pustuloso agudo e generalizado (AGEP), angioedema.
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequente	Astenia

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel:+351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

A experiência de sobredosagem é muito limitada. Os doentes devem ser monitorizados sobre o plano cardiovascular e hemodinâmico. O tratamento deve ser sintomático.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 3.5.1 - Aparelho cardiovascular. Vasodilatadores. Antianginosos.
Código ATC: C01EB15

Mecanismo de ação

A trimetazidina, preservando os metabolismos energéticos da célula exposta à hipóxia ou à isquemia, evita a descida da taxa intracelular do ATP, assegurando assim o funcionamento das bombas iônicas e dos fluxos transmembranares sódio-potássio e mantendo a homeostase celular.

A trimetazidina inibe a beta-oxidação dos ácidos gordos por bloqueio da 3-cetoacil CoA tiolase de cadeia longa e como consequência aumenta a oxidação da glucose. Numa célula em isquemia, a energia obtida durante a oxidação da glucose requer menos consumo de oxigênio do que no processo de beta-oxidação. A potenciação da oxidação da glucose otimiza o processo de energia celular, e com isso mantém o metabolismo energético apropriado durante a isquemia.

Efeitos farmacodinâmicos

Nos doentes com cardiopatia isquêmica, a trimetazidina atua como um agente metabólico preservando os níveis intracelulares de fosfatos de alta energia miocárdicos. Os efeitos anti-isquêmicos são alcançados sem efeitos hemodinâmicos concomitantes.

Eficácia e segurança clínicas

Estudos clínicos demonstraram a eficácia e segurança da trimetazidina no tratamento de doentes com angina crônica, quer isoladamente ou quando o benefício de outros medicamentos antianginosos foi insuficiente.

Num estudo com 426 doentes aleatorizados, em dupla ocultação e controlado por placebo (TRIMPOL-II), a trimetazidina (60 mg/dia) adicionada ao metoprolol 100 mg diários (50 mg duas vezes ao dia) durante 12 semanas melhorou significativamente os sintomas clínicos e os parâmetros das provas de esforço, quando comparados com o placebo: duração total do exercício + 20,1s, $p=0,023$; carga total +0,54 METs, $p=0,001$; tempo para o aparecimento de infradesnívelamento de 1 mm no segmento ST +33,4s, $p=0,003$; tempo para o aparecimento da angina +33,9s, $p<0,001$; crises anginosas por semana -0,73, $p=0,014$ e consumo de nitratos de ação rápida por semana, -0,63, $p=0,032$, sem alterações hemodinâmicas.

Num estudo com 223 doentes aleatorizados, em dupla ocultação e controlado por placebo (Sellier), um comprimido de libertação modificada de 35 mg (duas vezes ao dia) adicionado a 50 mg de atenolol (uma vez ao dia) durante 8 semanas, originou, 12 horas após a toma, um aumento significativo (+34,4s, $p=0,03$) do tempo necessário ao aparecimento de infradesnívelamento de 1 mm no segmento ST nas provas de esforço, no subgrupo de doentes ($n=173$), quando comparado com o placebo. Foi também identificada uma diferença significativa no tempo para o aparecimento da angina pectoris ($p=0,049$). Não foi possível encontrar diferenças significativas entre grupos para os outros objetivos secundários (duração total do exercício total, carga total e resultados clínicos).

Num estudo de três meses com 1962 doentes aleatorizados, em dupla ocultação (Estudo Vasco) em adição a 50 mg/dia de atenolol foram testados versus placebo, duas dosagens de trimetazidina (70 mg/dia e 140 mg/dia). Na população em geral, incluindo doentes assintomáticos e sintomáticos, a trimetazidina não conseguiu demonstrar o benefício, tanto nos objetivos ergonômicos (duração total do exercício, tempo para surgir 1 mm ST e tempo para o aparecimento da angina) como clínicos. Contudo, no subgrupo de doentes sintomáticos ($n=1574$) definidos numa análise post-hoc, a trimetazidina (140 mg) melhorou significativamente a duração total do exercício (+23,8s versus +13,1s placebo; $p=0,001$) e o tempo para o aparecimento da angina (+46,3s versus +32,5s placebo; $p=0,005$).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

- Por via oral, a absorção da trimetazidina é rápida e o pico plasmático aparece menos de 2 horas após a toma do medicamento,
- A concentração plasmática máxima atingida, após administração única por via oral de 20 mg de trimetazidina, é de cerca de 55 nanogramas/ml.
- O estado de equilíbrio, atingido entre 24 e 36 horas quando de administração repetida, é muito estável durante o tratamento.

Distribuição

- O volume aparente de distribuição é de 4,8 l/kg, o que mostra uma boa difusão celular; a fixação proteica é fraca: o seu valor medido in vitro é de 16%.

Eliminação

- A eliminação da trimetazidina faz-se principalmente por via urinária, essencialmente sob forma de produto inalterado.
- A semivida de eliminação é em média de 6 horas.

Linearidade

A farmacocinética da trimetazidina é linear após a administração de uma única dose até 100 mg. Doses repetidas mostraram uma resposta farmacocinética linear com o tempo.

Populações especiais

Idosos

Os idosos podem ter maior exposição à trimetazidina, devido à diminuição da função renal relacionada com a idade. Um estudo farmacocinético específico realizado com doentes idosos (75-84 anos) ou muito idosos (≥ 85 anos), mostrou que o compromisso renal moderado (depuração da creatinina entre 30 e 60 ml / min) aumentou a exposição à trimetazidina em 1,0 e 1,3 vezes respetivamente, em comparação com os doentes mais jovens (30-65 anos) com compromisso renal moderado.

Um estudo clínico específico realizado numa população idosa (com idade superior a 75 anos de idade), utilizando uma dosagem de 1 comprimido de libertação modificada de trimetazidina 35 mg 2 vezes ao dia, analisado por um método cinético populacional, mostrou em média um aumento de 2 vezes na exposição plasmática em doentes com compromisso renal grave (depuração de creatinina inferior a 30 ml / min), em comparação com aqueles com uma depuração da creatinina acima de 60 ml / min.

Não foi observado qualquer problema de segurança na população idosa, em comparação com a população em geral.

Compromisso renal

A exposição da Trimetazidina é aumentada, em média, 1,7 vezes em doentes com compromisso renal moderado (depuração da creatinina entre 30 e 60 ml / min), e, em média, 3,1 vezes em doentes com compromisso renal grave (depuração de creatinina inferior a 30 ml / min), em comparação com voluntários saudáveis, com função renal normal.

Não foi observada qualquer problema de segurança neste tipo de população, em comparação com a população em geral.

População pediátrica

A farmacocinética da trimetazidina não foi estudada na população pediátrica (<18 anos).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Administrações repetidas no cão e no rato até doses 40 e 200 vezes respetivamente superiores à dose terapêutica, mostraram uma muito baixa toxicidade nos animais.

Após administração oral de dose 100 vezes superior à dose terapêutica, não foi detetado efeito embrio-fetotóxico nem teratogenicidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo

Manitol

Estearato de magnésio

Povidona

Talco

Água purificada

Amido de milho

Revestimento

Macrogol 6000

Hipromelose

Estearato de magnésio

Glicerol

Dióxido de titânio (E171)

Laca de alumínio *ponceau* 4R (E124)

Laca de alumínio de amarelo *sunset* FCF (E110)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Caixas com 20 e 60 comprimidos revestidos em blister PVC/Alu.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Servier Portugal - Especialidades Farmacêuticas, Lda.
Avenida António Augusto de Aguiar, 128
1069-133 Lisboa
Portugal
Tel: 21 312 20 00
e-mail: servier.portugal@servier.com

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 9553032 - 20 comprimidos revestidos, 20 mg, blister PVC/Alu
Nº de registo: 9553024 - 60 comprimidos revestidos, 20 mg, blister PVC/Alu

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/ RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 17 de maio de 1982
Data da última renovação: 11 de agosto de 2003

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

02/2021