

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

VASTAREL 20 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa rivestita con film contiene 20 mg di trimetazidina dicloridrato.

Eccipienti con effetti noti:

Giallo tramonto FCF lacca di alluminio (E110) e pigmento di alluminio rosso cocciniglia ponceau 4R (E124).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Comprese rivestite con film.

Comprese rosse, rotonde, biconvesse.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Trimetazidina è indicata negli adulti come terapia aggiuntiva per il trattamento sintomatico dei pazienti con angina pectoris stabile non adeguatamente controllati o intolleranti alle terapie antianginose di prima linea.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose è una compressa da 20 mg tre volte al giorno durante i pasti.

Popolazioni speciali

Pazienti con insufficienza renale

Nei pazienti con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina [30-60] ml/min) (vedere paragrafi 4.4 e 5.2), la posologia raccomandata è 1 compressa da 20 mg due volte al giorno, ovvero una al mattino e una alla sera durante i pasti.

Pazienti anziani

I pazienti anziani possono presentare un aumento dell'esposizione alla trimetazidina a causa della riduzione della funzionalità renale connessa all'età (vedere paragrafo 5.2). Nei pazienti con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina [30-60] ml/min), la dose raccomandata è 1 compressa da 20 mg due volte al giorno, una al mattino e una alla sera durante i pasti.

La titolazione della dose nei pazienti anziani deve essere effettuata con cautela (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di trimetazidina nei bambini di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Le compresse devono essere assunte durante i pasti.

4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Morbo di Parkinson, sintomi parkinsoniani, tremore, sindrome delle gambe senza riposo e altri disturbi del movimento correlati.
- Insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min).
- Gravidanza e allattamento.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Questo farmaco non cura gli attacchi di angina e non è indicato quale trattamento iniziale dell'angina instabile o dell'infarto del miocardio. Non deve essere impiegato nella fase pre-ospedaliera né durante i primi giorni di ricovero.

In caso di attacco di angina, la malattia anginosa deve essere rivalutata ed il trattamento riconsiderato.

Il prodotto non è indicato per la terapia a lungo termine, né in età pediatrica (vedere paragrafo 4.2).

Trimetazidina può provocare o peggiorare i sintomi parkinsoniani (tremore, acinesia, ipertonìa) che devono essere regolarmente monitorati, in particolare nei pazienti anziani. In caso di dubbio, è opportuno che i pazienti siano indirizzati ad un neurologo per le opportune indagini.

La comparsa di disturbi motori quali sintomi parkinsoniani, sindrome delle gambe senza riposo, tremori, andatura instabile deve condurre alla definitiva sospensione di trimetazidina.

Questi casi hanno una bassa incidenza e sono solitamente reversibili dopo l'interruzione del trattamento. La maggior parte dei pazienti è guarita entro 4 mesi dalla sospensione di trimetazidina. Se i sintomi parkinsoniani persistono per oltre 4 mesi dalla sospensione del trattamento, occorre consultare un neurologo.

Possono verificarsi cadute in relazione all'andatura instabile o all'ipotensione, in particolare in pazienti sottoposti a terapia antipertensiva (vedere paragrafo 4.8).

Particolare cautela deve essere adottata nel prescrivere trimetazidina a pazienti nei quali si prevede un aumento dell'esposizione:

- insufficienza renale moderata (vedere paragrafi 4.2 e 5.2),
- pazienti di età superiore a 75 anni (vedere paragrafo 4.2).

Eccipienti con effetto noto

Questo medicinale contiene giallo tramonto FCF lacca di alluminio (E110) e pigmento di alluminio rosso cocciniglia ponceau 4R (E124), che possono causare reazioni allergiche.

Atleti

Questo medicinale contiene un principio attivo che può dare positività ai test antidoping.

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Non sono state identificate interazioni con altri farmaci.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non esistono dati relativi all'uso della trimetazidina in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva. Sulla base di quanto sopra l'utilizzo di Vastarel durante la gravidanza deve essere evitato.

Allattamento

Non è noto se la trimetazidina o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per neonati/lattanti non può essere escluso. Vastarel non deve essere utilizzato durante l'allattamento.

Fertilità

Studi di tossicità riproduttiva non hanno mostrato effetti sulla fertilità nei ratti maschi e femmine (vedere paragrafo 5.3).

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Negli studi clinici trimetazidina non ha mostrato effetti emodinamici; tuttavia, nell'esperienza post-marketing sono stati osservati casi di capogiro e sonnolenza (vedere paragrafo 4.8) che possono influire sulla capacità di guidare e utilizzare macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

Durante il trattamento sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati, classificati secondo la frequenza indicata di seguito:

Molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Termine di riferimento
Patologie del sistema nervoso	Comune	Capogiro, mal di testa
	Non nota	Sintomi parkinsoniani (tremore, acinesia, ipertonìa), andatura instabile, sindrome delle gambe senza riposo, altri disturbi del movimento correlati, solitamente reversibili dopo l'interruzione del trattamento
	Non nota	Disturbi del sonno (insonnia, sonnolenza)
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non nota	Vertigine
Patologie cardiache	Raro	Palpitazioni, extrasistole, tachicardia
Patologie vascolari	Raro	Ipotensione arteriosa, ipotensione ortostatica che può essere associata a malessere, capogiro o cadute, in particolare in pazienti sottoposti a terapia antipertensiva, vampate di calore
Patologie gastrointestinali	Comune	Dolore addominale, diarrea, dispepsia, nausea e vomito
	Non nota	Stipsi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Rash, prurito, orticaria
	Non nota	Pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG), angioedema
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Astenia

Patologie del sistema emolinfopoietico	Non nota	Agranulocitosi Trombocitopenia Porpora trombocitopenica
Patologie epatobiliari	Non nota	Epatite

Nell'esperienza post-marketing sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati: senso di oppressione toracica, pancreatite.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle sospette reazioni avverse che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco Sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9. Sovradosaggio

L'elevato margine terapeutico rende improbabile la comparsa di incidenti gravi da sovradosaggio. Secondo dati farmacologici ottenuti dopo somministrazione endovenosa la sintomatologia di un eventuale sovradosaggio potrebbe manifestarsi con un abbassamento delle resistenze periferiche, ipotensione e vampate al volto.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri farmaci cardiovascolari antianginosi.
Codice ATC: C01EB15

Meccanismo d'azione

Vastarel (trimetazidina) interviene nel metabolismo energetico della cellula esposta all'ipossia o all'ischemia ed evita la caduta dei tassi intracellulari dell'ATP. Essa contribuisce al regolare funzionamento delle pompe ioniche e dei flussi trans-membrana sodio-potassio e a mantenere l'omeostasi cellulare.

Studi controllati, condotti in doppio cieco nell'angina pectoris, hanno dimostrato che nei pazienti con angina pectoris, Vastarel (trimetazidina):

- aumenta le possibilità di sforzo fisico fin dal quindicesimo giorno di trattamento, come lo dimostra l'aumento significativo del lavoro totale alla prova da sforzo;
- diminuisce significativamente la frequenza delle crisi anginose;
- provoca una diminuzione significativa del consumo di trinitrina.

Trimetazidina inibisce la β -ossidazione degli acidi grassi bloccando il 3-ketoacil-CoA tiolasi a catena lunga, che aumenta l'ossidazione del glucosio. In una cellula ischemica, l'energia ottenuta durante l'ossidazione del glucosio richiede un minor consumo di ossigeno che nel processo di β -ossidazione. Il potenziamento dell'ossidazione del glucosio ottimizza i processi energetici cellulari, mantenendo pertanto un metabolismo energetico adeguato durante l'ischemia.

Effetti farmacodinamici

In pazienti con patologia cardiaca ischemica, trimetazidina funge da agente metabolico, preservando i livelli intracellulari di fosfato ad alta energia nel miocardio. Gli effetti anti-ischemici sono ottenuti senza effetti emodinamici concomitanti.

Efficacia e sicurezza clinica

Studi clinici hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza di trimetazidina nel trattamento dei pazienti affetti da angina cronica, in monoterapia o nei casi in cui il beneficio di altri medicinali antianginosi era insufficiente.

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo condotto su 426 pazienti (TRIMPOL-II), trimetazidina (60mg/die) aggiunta a metoprololo 100 mg/die (50 mg 2 volte al dì) per 12 settimane migliorava significativamente dal punto di vista statistico i parametri delle prove da sforzo e i sintomi clinici rispetto al placebo: durata totale dell'esercizio +20,1s, $p=0,023$, carico di lavoro totale +0,54 METs, $p=0,001$, tempo di insorgenza del sottoslivellamento del tratto ST di 1 mm +33,4s, $p=0,003$, tempo di insorgenza dell'angina +33,9s, $p<0,001$, attacchi di angina/settimana -0,73, $p=0,014$ e consumo di nitrati a breve durata d'azione/settimana, -0,63, $p=0,032$, senza cambiamenti emodinamici.

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo condotto su 223 pazienti (Sellier), una compressa a rilascio modificato da 35 mg di trimetazidina (due volte al dì) aggiunta a 50 mg di atenololo (una volta al dì) per 8 settimane produceva un aumento significativo (+34,4s, $p=0,03$) del tempo di insorgenza del sottoslivellamento del tratto ST di 1 mm nelle prove da sforzo, in un sottogruppo di pazienti ($n=173$), rispetto al placebo, 12 ore dopo l'assunzione del medicinale. Una differenza significativa è stata inoltre evidenziata per il tempo di insorgenza dell'angina pectoris ($p=0,049$). Nessuna differenza significativa fra i gruppi è stata riscontrata per gli altri endpoint secondari (durata totale dell'esercizio, carico di lavoro totale ed endpoint clinici).

In uno studio in doppio cieco, randomizzato, della durata di tre mesi condotto su 1962 pazienti (studio VASCO) on top ad atenololo 50 mg/die, sono stati testati due dosaggi di trimetazidina (70 mg/die e 140 mg/die) verso placebo. Nella popolazione globale, che includeva pazienti sintomatici e pazienti asintomatici, trimetazidina non ha dimostrato benefici né sugli endpoint ergometrici (durata totale dell'esercizio, tempo di insorgenza del sottoslivellamento del tratto ST di 1 mm e tempo di insorgenza dell'angina) né sugli endpoint clinici. Tuttavia, nel sottogruppo di pazienti sintomatici ($n=1574$) definito in una analisi post-hoc, trimetazidina (140 mg) ha migliorato significativamente la durata dell'esercizio totale (+23,8 s vs +13,1 s del placebo; $p=0,001$) e il tempo di insorgenza dell'angina (+46,3 s vs +32,5 del placebo; $p=0,005$).

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

In seguito a somministrazione orale, l'assorbimento della trimetazidina è rapido ed il picco plasmatico appare, in media, 2 ore dopo l'assunzione del farmaco. La concentrazione plasmatica massima ottenuta è di circa 85 ng x ml⁻¹ dopo somministrazione unica di 40 mg di trimetazidina.

Distribuzione

Il farmaco ha una buona diffusione tissutale; la fissazione proteica è debole: il suo valore misurato *in vitro* è di circa il 21%.

Eliminazione

Vastarel (trimetazidina) è eliminato principalmente per via urinaria: il tempo di emivita medio è di 5,5 ore.

Linearità

Dopo singola somministrazione superiore ai 100 mg, la farmacocinetica della trimetazidina è lineare con la dose. In seguito a dosaggio multiplo, la farmacocinetica della trimetazidina è lineare nel tempo.

La biodisponibilità delle compresse in rapporto alla via intravenosa è superiore all'85%.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

I pazienti anziani possono presentare un aumento dell'esposizione alla trimetazidina a causa di una riduzione della funzionalità renale connessa all'età.

Uno studio di farmacocinetica dedicato condotto somministrando trimetazidina a rilascio modificato (MR) al dosaggio di 35 mg due volte al giorno ha evidenziato che nei pazienti anziani (75-84 anni) o molto anziani (≥ 85 anni) con normale funzione renale l'esposizione alla trimetazidina aumentava di 1,2 e 1,5 volte rispetto ai soggetti più giovani con età 30-65 anni. Nei pazienti anziani (75-84 anni) o molto anziani (≥ 85 anni) un'insufficienza renale moderata (clearance di creatinina tra 30 e 60 ml/min) ha aumentato rispettivamente di 1 volta e 1,3 volte l'esposizione alla trimetazidina rispetto ai soggetti più giovani (30-65 anni) con un'insufficienza renale moderata.

Pazienti con insufficienza renale

L'esposizione alla trimetazidina è aumentata in media di 1,7 volte nei pazienti con insufficienza renale moderata (clearance di creatinina compresa tra 30 e 60 ml/min) ed in media di 3,1 volte nei pazienti con insufficienza renale grave (clearance di creatinina inferiore a 30 ml/min) rispetto a volontari sani giovani con funzione renale normale.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica della trimetazidina non è stata studiata nella popolazione pediatrica (bambini con età inferiore ai 18 anni).

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità cronica condotti per via di somministrazione orale nei cani (da 5 a 40 mg.kg⁻¹.d⁻¹) e nei ratti (da 5 a 200 mg.kg⁻¹.d⁻¹) hanno mostrato un buon profilo di sicurezza.

Non sono stati individuati né effetti embrio-fetotossici né teratogeni nei topi e nei conigli. Uno studio generale sulla riproduzione e l'embriogenesi in 3 generazioni di ratti non ha mostrato anomalie. Il potenziale genotossico è stato ampiamente valutato con studi in vitro, che hanno incluso la valutazione del potenziale mutagenico e clastogenico, e con uno studio in vivo. Tutti i test sono risultati negativi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Amido di mais, glicerolo, ipromellosa, pigmento di alluminio rosso cocciniglia ponceau 4R (E124), giallo tramonto FCF lacca di alluminio (E110), mannitolo, titanio diossido, macrogol 6000, povidone, magnesio stearato, talco.

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

3 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Le compresse rivestite sono confezionate in blisters termoformati costituiti da un accoppiato PVC/alluminio.

I blisters sono racchiusi in astuccio di cartone che contiene anche il foglio illustrativo.
Confezione: scatola da 60 compresse rivestite con film.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

I.F.B. Stroder S.r.l.
Via Luca Passi, 85
00166 ROMA

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.I.C. n. 027511029

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 31/10/1994
Data del rinnovo più recente: 15/11/2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO