FICHA TÉCNICA

ADVERTENCIA TRIÁNGULO NEGRO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

IDAPTAN 20 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un comprimido contiene:

Trimetazidina diclorhidrato (DCI): 20 mg

Excipientes con efecto conocido:
Almidón de maíz: 26 mg
Laca de aluminio amarillo anaranjado (E110): 0,042 mg
Laca de aluminio de ponceau 4R (E124): 0,369 mg

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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 es 1 comprimido de 20 mg tres veces al día con las comidas.
Los beneficios del tratamiento deben reevaluarse después de 3 meses de tratamiento, interrumpiéndose el mismo en caso de no haber obtenido respuesta.

Poblaciones especiales

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 20 mg dos veces al día, es decir, uno por la mañana y otro por la noche durante las comidas.

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 20 mg dos veces al día, es decir, uno por la mañana y otro por la noche durante las comidas.
El ajuste de dosis en los pacientes de edad avanzada se debe realizar con precaución (ver sección 4.4).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de trimetazidina en niños menores de 18 años.
No hay datos disponibles.

Forma de administración

Vía oral.

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 y precauciones especiales de empleo

Este medicamento no es un tratamiento curativo para las crisis de angina de pecho, tampoco está indicado como tratamiento inicial de la angina inestable o del infarto de miocardio. No debe ser utilizado en la fase prehospitalaria ni durante los primeros días de hospitalización.

En caso de una crisis de angina de pecho, debe reevaluarse la coronariopatía y considerarse la adaptación del tratamiento (tratamiento farmacológico y posible revascularización).

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, 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.

Reacciones adversas cutáneas graves (SCARs)

En asociación con el tratamiento con trimetazidina se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCARs), incluyendo reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), que pueden ser potencialmente mortales o mortales. En el momento de la prescripción, los pacientes deben ser advertidos de los signos y síntomas y vigilados estrechamente para detectar reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas que sugieran la aparición de estas reacciones, se debe retirar inmediatamente trimetazidina y considerar un tratamiento alternativo (según proceda).

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).

Deportistas:

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Este medicamento contiene un principio activo que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control de dopaje.

Advertencias sobre excipientes:
Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene laca de aluminio amarillo anaranjado (E110) y laca de aluminio de ponceau 4R (E124).
Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han identificado interacciones con otros medicamentos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos relativos al uso de trimetazidina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Idaptan durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si trimetazidina/metabolitos se excretan en la leche humana. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Idaptan no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

Los estudios sobre la función reproductora en ratas hembra y macho no mostraron efectos en la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir 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. Reacciones adversas

A continuación se listan las reacciones adversas, definidas como eventos adversos considerados al menos posiblemente atribuibles al tratamiento con trimetazidina, usando las siguientes frecuencias: Muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Grupo Sistémico	**Frecuencia**	**Reacciones adversas**
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareos, cefaleas
	Poco frecuentes	Parestesia
	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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	Frecuencia no conocida	Trastornos del sueño (insomnio, somnolencia)
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuencia no conocida	Vértigo
Trastornos cardiacos	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	Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) (ver sección 4.4), 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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros preparados para el corazón, código ATC: C01EB15 (C: Sistema Cardiovascular).

Mecanismo de acción

Mediante la preservación del metabolismo energético de las células expuestas a la hipoxia o isquemia, trimetazidina previene una disminución de las concentraciones de ATP intracelular, asegurando de esta manera el funcionamiento adecuado de las bombas iónicas y del flujo transmembranario de sodio-potasio, al mismo tiempo que se 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 anti-isquémicos 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

Absorción
Por vía oral, la absorción de la trimetazidina es rápida y el pico plasmático aparece en menos de 2 horas tras la toma del medicamento.
La concentración plasmática máxima alcanzada, tras administración única vía oral de 20 mg de trimetazidina, es de aproximadamente 55 ng/ml.
El estado de equilibrio, alcanzado entre las 24 y las 36 horas en administración repetida, es muy estable durante el curso del tratamiento.

Distribución
El volumen aparente de distribución es de 4,8 l/kg, lo cual indica una buena difusión tisular; la fijación proteica es débil; su valor medido *in vitro* es del 16%.

Eliminación

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La eliminación de la trimetazidina se hace principalmente por vía urinaria, principalmente en forma inalterada. La vida media de eliminación es de aproximadamente 6 horas.

Linealidad
Trimetazidina tiene una farmacocinética lineal tras la administración de una única dosis de hasta 100 mg. Dosis repetidas mostraron una respuesta farmacocinética lineal en el tiempo.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada
Los pacientes de edad avanzada pueden tener aumentada la exposición a trimetazidina debido a la disminución relacionada con la edad de la función renal. Un estudio especiliazado en farmacocinética realizado en participantes ancianos (75-84 años) o muy ancianos (≥ 85 años) mostró que la insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina entre 30 y 60 ml/min) aumentó respectivamente en 1,0 y 1,3 veces la exposición a Trimetazidina en comparación con participantes más jóvenes (30-65 años) con insuficiencia renal moderada.

Un estudio clínico específico realizado en una población anciana (mayor a 75 años de edad) utilizando una dosis de 2 comprimidos de trimetazidina de liberación modificada de 35 mg al día tomados en 2 dosis, analizados por un método de cinética de población, mostró de media un aumento de 2 veces en la exposición plasmática en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor a 30 ml/min) en comparación con aquellos con un aclaramiento de creatinina por encima de 60 ml/min.

No se observaron problemas de seguridad en la población de edad avanzada en comparación con la población general.

Insuficiencia renal
La exposición a trimetazidina se incrementa una media de 1,7 veces en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina entre 30 y 60 ml/min), y de media unas 3,1 veces en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor a 30 ml/min) en comparación con voluntarios sanos, con función renal normal.

No se observaron problemas de seguridad en esta población en comparación con la población general.

Población pediátrica
La farmacocinética de trimetazidina no ha sido estudiada en población pediátrica (<18 años de edad).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

La administración reiterada en el perro alcanza una dosis 40 veces superior a la dosis terapéutica y en la rata hasta 200 veces superior, sin provocar ni la muerte, ni modificaciones físicas, biológicas, anatomobiológicas o de comportamiento.
La administración oral de dosis hasta 100 veces la dosis terapéutica humana no modifica las funciones de la reproducción, fertilidad, fecundación, gestación, embriogénesis, lactancia, desarrollo peri y post natal y capacidades reproductoras de los animales.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Almidón de maíz, manitol, povidona, estearato de magnesio, talco, dióxido de titanio (E 171), glicerol, laca de aluminio amarillo anaranjado (E110), laca de aluminio de ponceau 4R (E124), macrogol 6000, hipromelosa.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30ºC.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envase de 60 comprimidos, conteniendo blisters de PVC/aluminio.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Servier, S.L.
Glorieta Mar Caribe, 1
28043 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

56.704

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

14/11/2005

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

06/2022

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) http://www.aemps.gob.es/.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios