

FICHA TÉCNICA

ADVERTENCIA TRIÁNGULO NEGRO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Trimetazidina Davur 20 mg comprimidos recubiertos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 20 mg de trimetazidina dihidrocloruro.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos de color rojo a marrón.

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 recomendada es 1 comprimido de 20 mg de trimetazidina 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.

Pacientes con 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).

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.

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).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No ha sido reseñada ninguna interacción medicamentosa; en particular, la trimetazidina puede ser prescrita en asociación con la heparina, la calciparina, las antivitaminas K, los hipolipemiantes orales, la aspirina, los beta-bloqueantes, los inhibidores cálcicos, digitálicos (la trimetazidina no modifica los niveles plasmáticos de digoxina).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los estudios en animales no han demostrado un efecto teratogénico; sin embargo, en ausencia de datos clínicos, no se puede excluir el riesgo de malformación. Por tanto, debe evitarse su uso durante el embarazo.

Lactancia

En ausencia de datos de excreción en leche materna, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento.

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

Las reacciones adversas se indican según la Clasificación de Órganos y Sistemas (SOC) de MedDRA. Dentro de cada SOC, las reacciones adversas se ordenan por frecuencia. La frecuencia de las reacciones adversas se define mediante 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 ($< 1/10\ 000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

SOC	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
		Trastornos del sueño (insomnio, somnolencia)
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	Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), angioedema
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de	Frecuentes	Astenia

administración		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuencia no conocida	Agranulocitosis Trombocitopenia Púrpura trombocitopénica
Trastornos hepato biliares	Frecuencia no conocida	Hepatitis
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuencia no conocida	Vértigo

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, Website: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

El elevado margen terapéutico hace difícil los accidentes graves por intoxicación.

Los datos farmacológicos indican que la sobredosis podría manifestarse por bajada de la resistencia periférica con hipotensión y sofocos. En este caso, debe iniciarse un tratamiento sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros preparados para el corazón, código ATC: C01EB15

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 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

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.

Farmacocinética en Poblaciones Especiales:

Pacientes de edad avanzada

El aclaramiento total se reduce en la población de edad avanzada debido a las disminuciones normales en la función renal relacionadas con la edad. Un análisis farmacocinético poblacional mostró que la farmacocinética de la trimetazidina no se ve afectada en gran medida por la edad. Las exposiciones sólo aumentaron 1,1 veces y 1,4 veces para los voluntarios de 55 a 65 años y mayores de 75 años de edad respectivamente, estos valores no justifican una alteración de la dosis.

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 aproximadamente de 2 veces en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina entre 30 y 60 ml/min), tras la administración de un comprimido de trimetazidina 35 mg diariamente y una media de 3,1 veces en pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min) tras la administración de un comprimido de trimetazidina 35 mg en días alternos (un comprimido cada dos días), en comparación con voluntarios sanos con una función renal normal (ver secciones 4.2 y 4.3).

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

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

Excipientes del núcleo

Celulosa microcristalina,
Almidón de maíz pregelatinizado,
Manitol (E-421),
Povidona,
Behenato de glicerol,
Estearato de magnesio.

Excipientes de recubrimiento

Eudragit E 100,
Talco,
Dióxido de titanio (E-171),
Óxido de hierro rojo (E-172),
Macrogol 6000.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

5 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30°C.
Conservar en el envase original.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Trimetazidina Davur 20 mg comprimidos recubiertos EFG se presenta en estuches de 60 comprimidos recubiertos, acondicionados en blister de aluminio/PVDC-PVC.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Davur, S.L.U.
C/Anabel Segura 11, Edificio Albatros B, 1ª planta,
Alcobendas, 28108 Madrid (España)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

64.309

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

Fecha de la primera autorización: 22/10/2001

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

02/2022

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