

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE  
CONCORDATA CON LE AUTORITÀ REGOLATORIE EUROPEE E  
L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

**Comunicazione Diretta agli Operatori Sanitari  
sulla restrizione delle indicazioni per medicinali a base di trimetazidina**

Gentile dottoressa, Egregio dottore,

Riepilogo

- I medicinali a base di trimetazidina devono essere prescritti solo nei pazienti adulti quale terapia aggiuntiva per il trattamento sintomatico dell'angina pectoris stabile non adeguatamente controllata dalle terapie antianginose di prima linea o nei pazienti intolleranti a queste terapie.
- Il profilo beneficio/rischio di trimetazidina non la rende più indicata per il trattamento sintomatico delle vertigini e degli acufeni nonché per il trattamento sintomatico della riduzione dell'acuità visiva e dei disturbi del campo visivo, presumibilmente di origine vascolare. I pazienti attualmente trattati (per le suddette indicazioni) devono rivedere il loro trattamento in occasione della prossima visita di controllo.
- Trimetazidina non deve essere usata nei pazienti affetti da malattia di Parkinson, sintomi parkinsoniani, tremori, sindrome delle gambe senza riposo, e altri disturbi del movimento correlati.
- Trimetazidina non deve essere usata nei pazienti con grave insufficienza renale. Nei pazienti con insufficienza renale moderata e negli anziani la dose deve essere ridotta.

Ulteriori informazioni

A seguito di una revisione di tutti i dati disponibili, il Comitato Europeo per i Prodotti Medicinali per Uso Umano (CHMP) ha concluso che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali a base di trimetazidina resta positivo solo come terapia aggiuntiva in una popolazione limitata di pazienti con angina pectoris stabile che non sono adeguatamente controllati o che sono intolleranti alle terapie antianginose di prima linea. Per tutte le altre indicazioni l'efficacia non è stata ritenuta sufficientemente documentata secondo la metodologia e le linee guida attuali. Pertanto, il Comitato ha ritenuto che il rischio fosse superiore alle evidenze di efficacia clinicamente significativa e ha concluso che tutte le altre indicazioni fossero eliminate dalle autorizzazioni all'immissione in commercio di questi medicinali.

La rivalutazione di sicurezza si è concentrata sull'incidenza dei sintomi parkinsoniani che possono essere associati all'utilizzo di trimetazidina. Trimetazidina può provocare o peggiorare i sintomi parkinsoniani (tremore, acinesia, ipertonica) che devono essere indagati, in particolare nei pazienti anziani e nei pazienti con insufficienza renale nei quali si prevede una maggiore esposizione.

Pertanto, trimetazidina è controindicata nei pazienti con morbo di Parkinson, sintomi parkinsoniani, tremore, sindrome delle gambe senza riposo e altri disturbi del movimento e nei pazienti con grave insufficienza renale.

Il manifestarsi di disturbi del movimento quali sintomi parkinsoniani, sindrome delle gambe senza riposo, tremore, andatura instabile deve condurre alla sospensione definitiva di trimetazidina. I casi riportati sono solitamente reversibili dopo l'interruzione del trattamento. Nella maggior parte dei pazienti guariti, i sintomi sono scomparsi entro i 4 mesi successivi alla sospensione di trimetazidina. Se i sintomi parkinsoniani persistono per oltre 4 mesi dopo l'interruzione del medicinale, occorre consultare un neurologo. In generale, nei casi dubbi, i pazienti devono essere indirizzati a un neurologo per effettuare gli opportuni accertamenti.

Per ulteriori informazioni, si invita a fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto allegato.

#### **Richiamo alla segnalazione**

I medici e gli altri operatori sanitari sono tenuti a segnalare qualsiasi sospetta reazione avversa associata ai medicinali a base di trimetazidina.

**L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti gli Operatori Sanitari l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego. Le Segnalazioni di Sospetta Reazione Avversa da Farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza dell'Operatore stesso. La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA ([www.agenziafarmaco.it](http://www.agenziafarmaco.it)) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.**

#### **Allegati:**

All.1 Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

VASTAREL 20 mg compresse rivestite

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita contiene:

*Principio attivo:*

Trimetazidina dicloridrato 20 mg

*Eccipienti:* Giallo tramonto FCF S (E110), Rosso cocciniglia A (E124)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Comprese rivestite

### 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

2-3 compresse nelle 24 ore, al momento dei pasti principali.

Nel trattamento dei pazienti anziani la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare un'eventuale riduzione dei dosaggi sopraindicati.

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 in età 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.

#### **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**

Poiché il farmaco viene escreto principalmente per via urinaria, la posologia in pazienti con patologie renali deve essere stabilita sulla base della residua funzionalità del rene.

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.

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 facciano riferimento 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).

#### *Informazioni importanti su alcuni eccipienti*

A causa della presenza di Giallo tramonto FCF S (E110) e Rosso cocciniglia A (E124) in VASTAREL 20 mg compresse rivestite, vi è un possibile rischio di reazioni allergiche.

#### **4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

Non sono state dimostrate interazioni con diltiazem, propranololo e ciclosporina.

#### **4.6. 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 i neonati/lattanti non può essere escluso. Vastarel non deve essere utilizzato durante l'allattamento.

#### 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 seguente frequenza:

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 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 cutaneo, prurito, orticaria.
	Non nota	Esantema eritematoso acuto generalizzato (AGEP), 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: tachicardia, senso di oppressione toracica, epatite, agranulocitosi, trombocitopenia, pancreatite.

#### 4.9. Sovradosaggio

L'elevato margine terapeutico rende improbabile la comparsa di incidenti gravi da sovradosaggio. Secondo dati farmacologici ottenuti dopo somministrazione i.v. 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 preparati cardiaci  
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 transmembranari 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  $\beta$ -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  $\beta$ -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 100mg/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 endpoints 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**

- L'assorbimento 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<sup>-1</sup> dopo somministrazione unica di 40 mg di trimetazidina;
- il farmaco ha una buona diffusione tissutale; la fissazione proteica è debole: il suo valore misurato in vitro è di circa il 21%;
- Vastarel (trimetazidina) è eliminato principalmente per via urinaria: il tempo di emivita medio è di 5,5 ore;
- la biodisponibilità delle compresse in rapporto alla via intravenosa è superiore all'85%.

## **5.3. Dati preclinici di sicurezza**

Non riportati.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

amido di mais  
glicerolo  
ipromellosa  
Rosso cocciniglia A (E124)  
Giallo tramonto FCF (E110)  
mannitolo  
titanio diossido  
macrogol 6000  
povidone  
magnesio stearato  
talco

### **6.2. Incompatibilità**

Nessuna.

### **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

**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 di Ripoli, 207/v

50126 FIRENZE

**8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

A.I.C. n°: 027511029

**9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

novembre 2004

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Settembre 2012