VASTAREL® MR
dicloridrato de trimetazidina
35 mg

Comprimidos Revestidos de Liberação Prolongada

Laboratórios Servier do Brasil Ltda.

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

VASTAREL® MR
dicloridrato de trimetazidina 35mg

APRESENTAÇÕES
Caixas contendo 30 ou 60 comprimidos revestidos de liberação prolongada.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:
Cada comprimido revestido de liberação prolongada de VASTAREL® MR contém:
dicloridrato de trimetazidina ..... 35 mg
(equivalente a 27,48 mg de trimetazidina)
Excipientes q.s.p.....1 comprimido revestido

Excipientes: fosfato de cálcio dibásico dihidratado, dióxido de silício, macrogol, glicerol, hipromelose, óxido de ferro vermelho, dióxido de titânio, povidona e estearato de magnésio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES
VASTAREL® MR é indicado no tratamento da cardiopatia isquêmica e na insuficiência cardíaca de causa isquêmica em pacientes que utilizam outros medicamentos concomitantes para o tratamento desta doença.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Os benefícios clínicos da trimetazidina no tratamento da cardiopatia isquêmica foram demonstrados através de vários estudos clínicos, desde o lançamento do produto no mercado.

Estudo multicêntrico de avaliação da eficácia anti-isquêmica e tolerabilidade de VASTAREL® MR em pacientes com angina estável previamente tratados com medicamento antianginoso convencional. Os resultados apontaram uma melhora significativa na capacidade e tolerância ao exercício. Outros resultados apontam uma redução significativa da ocorrência de episódios de angina e do consumo de nitratos, sugerindo que VASTAREL® MR seja eficaz e bem tolerado, como combinação no tratamento para doenças arteriais coronarianas em pacientes diabéticos não controlados com agentes hemodinâmicos.

Referência Bibliográfica: Szwed, H et al: The antiischaemic effects of and tolerabillity of trimetazidine in Coronary Diabetic Patients. A Sub-study from Trimpol-1. Cardiovascular Drugs and Therapy 1999:13:217-222

Estudo multicêntrico aberto de avaliação da eficácia anti-isquêmica e tolerabilidade de VASTAREL® MR em pacientes acima de 65 anos com doença arterial coronariana e tratados com VASTAREL® MR em combinação com tratamento hemodinâmico prévio. Os resultados apontaram uma melhora significativa na capacidade e tolerância ao exercício. Outros resultados apontam uma redução significativa da ocorrência de episódios de angina e do consumo de nitratos, sugerindo que VASTAREL® MR seja eficaz e bem tolerado, como combinação no tratamento para doenças arteriais coronarianas em pacientes idosos com angina pectoris.

Referência Bibliográfica: Szwed, H et al: The antiiscahemic effects of and tolerabillity of trimetazidine in elderly patients with angina pectoris. Clin Drug Invest 2000 jan; 19 (1):1-8.

Estudo randomizado placebo controlado, duplo cego, constatou que o tratamento com VASTAREL® MR melhorou a função ventricular esquerda, sintomas, metabolismo glicêmico e função endotelial. A

alteração do substrato preferencial para obtenção de energia de ácidos graxos para metabolismo glicêmico por VASTAREL® MR surge como um tratamento adjunto efetivo em pacientes com diabetes com cardiomiopatia pós-isquêmica.

Referência Bibliográfica: Fragasso, G et al: Short and long-term beneficial effects of trimetazidine inpatients with diabetes and ischemic cadiomyopathy. American Heart J 2003; 146: e18.

Num estudo com 426 pacientes, randomizado, duplo cego 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 infra desnivelamento 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.

Referência Bibliográfica: Szwed, H et al, Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol. Results of a randomized, double-blind, multicentre study (TRIMPOL II). Eur Heart J, Vol. 22, issue 24, December 2001.

Num estudo com 223 pacientes, randomizados, duplo cego e controlado por placebo (Sellier), um comprimido de liberação modificada de 35 mg (duas vezes ao dia) adicionado a 50 mg de atenolol (uma vez ao dia) durante 8 semanas, produziu, um aumento significativo (+34,4s, p=0,03) no tempo necessário ao aparecimento de infra desnivelamento de 1 mm no segmento ST nas provas de esforço, no subgrupo de pacientes (n=173), quando comparado com o placebo, após 12 horas da administração do medicamento. Foi também identificada uma diferença significativa no tempo para o aparecimento da angina pectoris (p=0,049). Nenhuma diferença significativa entre os grupos foi encontrada para os outros objetivos secundários (duração total do exercício, carga total e resultados clínicos).

Referência Bibliográfica: Sellier P, Broustet J. Assessment of anti-ischaemic and anti-anginal effect at trough plasma concentration and safety of trimetazidine MR 35 mg in patients with stable angina pectoris: a multicenter, double-blind, placebo- controlled study. American Journal of Cardiovascular Drugs: drugs devices and other interventions 2003;3(5):361-369. (PE32583)

Em um estudo randomizado, duplo-cego, 3 meses com 1962 pacientes (Estudo VASCO) foi comparado o uso de 50mg/dia de atenolol associado a 2 doses de trimetazidina (70mg/dia e 140mg/dia) VS placebo. Na população em geral, incluindo os pacientes sintomáticos e assintomáticos, o uso da trimetazidina não demonstrou o benefício, tanto nos objetivos ergométricos (duração total do exercício, tempo para surgir 1 mm ST e tempo para o aparecimento da angina) como clínicos. Contudo, no subgrupo de pacientes 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 (+43,6s versus +32,5s placebo; p=0,005).

Referência Bibliográfica: Danchin N, et al. Efficacy Comparison of Trimetazidine with Therapeutic Alternatives in Stable Angina Pectoris: A Network Meta-Analysis. Cardiology 2011;120:59–72

Foi realizado um estudo de acompanhamento médio de 13 ± 3 meses com 55 pacientes com insuficiência cardíaca num modelo aberto, onde estes foram alocados aleatoriamente. Um grupo foi tratado com terapia convencional em associação à trimetazidina (20mg três vezes ao dia) (28 pacientes) enquanto o outro com terapia convencional (27 pacientes). No grupo que utilizou trimetazidina, a classe funcional NYHA melhorou significativamente comparada com o grupo da terapia convencional isolada (p < 0.0001). A associação da trimetazidina reduziu significativamente o índice diastólico de dilatação cardíaca (de 98 ± 36ml para 81 ± 27ml, p=0.04) e aumentou a fração de ejeção de 36± 7% para 43±10% (p=0.002).

Referência Bibliográfica: Fragasso, G et al: A Randomizes Clinical Trial of trimetazidine, a partial free fatty acid oxidation inhibitor, in patients with heart failure. Journal of the American College os Cardiology. Vol 48 nº,2006; 992-998.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação
Ao preservar o metabolismo energético das células expostas a hipóxia ou isquemia, a trimetazidina previne a diminuição nos níveis intracelulares de ATP, assegurando assim o bom funcionamento das bombas iônicas e do fluxo transmembranar de sódio-potássio, enquanto mantém a homeostase celular.
A Trimetazidina inibe a β-oxidação dos ácidos graxos por bloqueio da cadeia longa da 3-cetoacil CoA tiolase, que aumenta a oxidação da glicose. Numa célula isquêmica, a energia obtida durante a oxidação da glicose requer menos consumo de oxigênio do que no processo de β-oxidação. A potencialização da oxidação da glicose otimiza o processo de energia celular, e com isso mantém o metabolismo energético apropriado durante a isquemia.

Efeitos Farmacodinâmicos
Nos pacientes 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.

Propriedades farmacológicas:
A trimetazidina é um agente anti-isquêmico de ação exclusivamente metabólica, que age independentemente de quaisquer alterações hemodinâmicas. Como demonstrado em estudos com miócitos isolados, VASTAREL® MR otimiza o metabolismo cardíaco durante e após a isquemia, através da transferência do metabolismo do ácido graxo para o metabolismo da glicose. Estimulando esta via, a trimetazidina restabelece o elo entre glicólise e oxidação da glicose e mantém a produção de ATP, beneficiando a viabilidade dos miócitos e a própria função cardíaca. Através deste exclusivo mecanismo de ação, a trimetazidina reduz o acúmulo de lactato na célula, minimizando a acidose intracelular e preservando, dessa forma, a integridade das membranas intra e extracelulares, além de assegurar o funcionamento das bombas iônicas e o fluxo transmembrana de sódio e potássio, mantendo a homeostase celular. Estas propriedades anti-isquêmicas foram amplamente confirmadas em estudos clínicos, tanto em regime de monoterapia quanto em associação. Graças a seu exclusivo modo de ação metabólico, a trimetazidina reduz as crises de angina, aumenta a tolerância ao exercício e melhora a contratilidade cardíaca dos pacientes coronariopatas sem modificar seus parâmetros hemodinâmicos sistêmicos. Esta importante eficácia anti-isquêmica foi confirmada em monoterapia versus placebo e versus drogas de referência, e é também observada na terapia em associação.
Estudos clínicos demonstraram que o uso de trimetazidina em pacientes portadores de insuficiência cardíaca resulta em: aumento da capacidade funcional (conforme classificação da New York Heart Association), aumento da capacidade física (conforme teste ergométrico em esteira), redução nos volumes ventriculares e aumento da contratilidade cardíaca (conforme ecocardiograma) e redução dos níveis séricos de BNP - Brain Natriuretic Peptide (conforme dosagem sanguínea).
Por apresentar eficácia anti-isquêmica exclusivamente por ação metabólica, a trimetazidina demonstrou ser altamente eficaz e segura tanto em monoterapia como em associação com drogas de efeito hemodinâmico (betabloqueadores, antagonistas do cálcio e nitratos), uma vez que não apresenta nenhum tipo de interação medicamentosa com estas drogas. Devido a um modo de ação totalmente diferente dos demais agentes anti-isquêmicos clássicos, a eficácia da trimetazidina é sinérgica quando usada em conjunto com outros agentes anti-isquêmicos, sem sobreposição.

Estudos em animais:
A atividade da trimetazidina sobre o metabolismo celular foi investigada em cães com insuficiência aórtica ou coronariana e em camundongos sob hipóxia severa, comprovando evitar:
- o acúmulo de lactato ao nível do tecido miocárdico;
- a redução da taxa de intermediários da glicólise ao nível da célula hepática.
O estudo do potencial energético celular, efetuado em ratos após injeção de vasopressina, e em camundongos sob hipóxia severa, demonstrou que a trimetazidina:
- evita, ao nível das células miocárdicas, a depleção das reservas energéticas de ATP;
- ao nível dos neurônios, evita a redução intracelular das reservas de ATP e de AMP cíclico;
- mantém, no hepatócito, a atividade funcional das enzimas mitocondriais, sede da produção energética celular.

A trimetazidina opõe-se, também, às modificações eletrofisiológicas induzidas pela isquemia:

- diminuindo a elevação do segmento ST no ECG de cães submetidos a infarto do miocárdio experimental;
- após isquemia cerebral provocada em coelhos, facilita o aparecimento de uma atividade elétrica global ao EEG, e permite um retorno precoce à reatividade cortical.

Desta maneira, a trimetazina é capaz de:
- ajudar a manter o metabolismo energético no coração e órgãos neurosensoriais durante episódios de isquemia e hipóxia;
- reduzir a acidose intracelular e alterações no fluxo iônico transmembrana causado pela isquemia;
- diminuir a migração e infiltração de neutrófilos polinucleares em tecidos cardíacos isquêmicos e perfusados. Isto também reduz o tamanho dos infartos experimentais;
- exercer essa ação na ausência de qualquer efeito hemodinâmico direto.

Concluindo, a trimetazidina corrige os distúrbios metabólicos provocados pela isquemia experimental.

Estudos em seres humanos:
Estudos controlados em duplo-cego demonstraram que em pacientes coronariopatas, a trimetazidina:
- aumenta a reserva coronária, ou seja, retarda o aparecimento das alterações isquêmicas aos esforços (a partir do 15º dia de tratamento);
- diminui significativamente a frequência das crises anginosas;
- propicia uma redução significativa no consumo de nitratos;
- aumenta a capacidade de exercício;
- melhora a contratilidade cardíaca;

Um estudo de dois meses em pacientes recebendo atenolol 50mg, adicionando VASTAREL® MR 35mg produziu um aumento significativo no tempo de 1-mm na depressão do segmento ST em testes de esforço, quando comparado ao placebo, 12 horas após a administração do medicamento.

Propriedades farmacocinéticas:
Após a administração oral, a concentração máxima é atingida em torno de 5 horas (em média) após a tomada do comprimido. Durante as 24 horas, a concentração plasmática se mantém igual ou superior a 75% da concentração máxima para a 11ª hora.
O estado de equilíbrio é alcançado na 60ª hora, no máximo.
As características farmacocinéticas de VASTAREL® MR não são afetadas pela ingestão de alimentos.
O volume de distribuição aparente é de 4,8 L/kg; a fixação proteica da trimetazidina é fraca: seu valor medido in vitro é de 16%.
A eliminação da trimetazidina é feita principalmente por via urinária, essencialmente sob a forma inalterada.
A meia-vida de eliminação do VASTAREL® MR é, em média de 7 horas no paciente voluntário jovem e de 12 horas no idoso com mais de 65 anos.
O clearance total da trimetazidina é resultante de um clearance renal predominante que é diretamente relacionado ao clearance da creatinina e, em menor grau, a um clearance hepático que diminui com a idade.

Populações Especiais

Idosos
Um estudo clínico específico realizado com uma população idosa (com mais de 75 anos) utilizando uma posologia de 2 comprimidos de trimetazidina MR 35mg por dia, em duas tomadas, analisados por um método cinético de população, demonstrou um aumento de 2 vezes na exposição plasmática em pacientes com insuficiência renal grave (depuração de creatinina abaixo de 30ml / min) em comparação com aqueles com depuração da creatinina acima de 60 ml / min.
A exposição à trimetazidina pode ser aumentada em pacientes idosos devido a uma diminuição da função renal relacionada à idade. Um estudo de farmacocinética especificamente realizado em idosos de 75-84 anos ou pacientes muito idosos (≥85 anos) demonstrou que, em caso de insuficiência renal moderada (depuração da creatinina entre 30 e 60 mL/min) aumentou 1,0 e 1,3 vezes, respectivamente, a exposição à trimetazidina em comparação com os participantes mais jovens (30-65 anos) com insuficiência renal moderada.

Nenhuma preocupação de segurança foi observada na população idosa em comparação com a população em geral.

Insuficiência renal
A exposição à trimetazidina aumenta em média 1,7 vezes em pacientes com insuficiência renal moderada (depuração da creatinina entre 30 e 60 mL/min) e, em média, 3,1 vezes nos pacientes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina abaixo de 30 mL/min) em comparação com voluntários jovens saudáveis, com função renal normal.
Nenhuma preocupação de segurança foi observada nessa população em comparação à população em geral.

População pediátrica
A farmacocinética da trimetazidina não foi estudada na população pediátrica (menores de18 anos).

Dados de segurança pré-clínica
A administração oral repetida em cães até uma dose de 40 vezes superior à dose terapêutica e ratos até uma dose 200 vezes superior não induziu qualquer morte e quaisquer modificações físicas, biológicas, anatomo-biológicas ou comportamentais.
A administração oral de uma dose 100 vezes superior à dose terapêutica em humanos não modificou a função reprodutiva: fertilidade, fertilização, gravidez, embriogênese, lactação, desenvolvimento peri e pós-natal e desempenho reprodutivo dos animais.
Não foi observada mutagenicidade em estudos in vitro e in vivo.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- VASTAREL® MR está contraindicado em pacientes com hipersensibilidade a trimetazidina ou a qualquer um dos componentes da fórmula.
- Doença de Parkinson, sintomas parkinsonianos, tremores, síndrome da perna inquieta e outras alterações relacionadas ao movimento.
- Insuficiência renal grave (depuração da creatinina < 30ml/min).

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Este medicamento não é um tratamento curativo de uma crise de angina de peito e nem é indicado como tratamento inicial da angina instável ou infarto do miocárdio. Não é indicado na fase pré-hospitalar ou durante os primeiros dias de hospitalização.
No caso de uma crise de angina, a coronariopatia deve ser reavaliada e uma adaptação do tratamento deve ser considerada (tratamento com medicamento e possível revascularização).
A trimetazidina pode causar ou agravar os sintomas parkinsonianos (tremores, acinesia, hipertonia) que devem ser investigados regularmente, especialmente em pacientes idosos. Em casos duvidosos, os pacientes devem ser encaminhados para um neurologista para avaliação adequada. A ocorrência de alterações de movimento, tais como as dos sintomas parkinsonianos, síndrome da perna inquieta, tremores ou instabilidade da marcha deve levar à descontinuação definitiva do VASTAREL® MR.

Estes casos têm uma incidência baixa e são habitualmente reversíveis após a descontinuação do tratamento. A maioria dos pacientes se recuperaram no período de 4 meses após a descontinuação do VASTAREL® MR. Se os sintomas parkinsonianos persistirem por mais de 4 meses após a descontinuação do medicamento, deve ser solicitada a opinião de um neurologista.

Reações adversas cutâneas graves (SCARs)
Reações adversas cutâneas graves (SCARs), incluindo reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) e pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA), que podem ser fatais ou potencialmente fatais, foram relatadas em associação com o tratamento com trimetazidina. No momento da prescrição, os pacientes devem ser avisados sobre os sinais e sintomas e monitorados de perto quanto às reações cutâneas. Se surgirem sinais e sintomas sugestivos dessas reações, a trimetazidina deve ser retirada imediatamente e um tratamento alternativo deve ser considerado, conforme apropriado.

Podem ocorrer quedas, relacionadas com a instabilidade postural ou hipotensão, em particular nos pacientes em tratamento anti-hipertensivo (ver item 9. Reações Adversas).

Recomenda-se precaução ao prescrever VASTAREL® MR para pacientes em que sejam esperadas uma maior exposição:
- Insuficiência Renal moderada (ver item 3. Característica Farmacológica).
- Pacientes idosos com mais de 75 anos (ver item 3. Característica Farmacológica).

Pacientes com insuficiência renal:
Em pacientes com insuficiência renal moderada (depuração da creatinina [30-60] ml/min), a dose recomendada é de 1 comprimido de 35mg de manhã durante o café da manhã.

Pacientes idosos:
Os pacientes idosos devido à diminuição da função renal relacionada com a idade, podem ter maior exposição à trimetazidina (ver item 3. Características Farmacológicas). Em pacientes com insuficiência renal moderada (depuração da creatinina [30-60] ml/min), a dose recomendada é de 1 comprimido de VASTAREL® MR de manhã durante o café da manhã. O ajuste da dose nos pacientes idosos deve ser realizado com cuidado.

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

Condução de veículos e operações de máquinas:
Nos estudos clínicos com a trimetazidina não se observaram efeitos hemodinâmicos, contudo, têm sido observados, na experiência pós-comercialização, casos de tonturas e sonolência (ver item 9. Reações adversas), o que pode afetar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Informe ao seu paciente que ele deve evitar se levantar rapidamente, dirigir veículos e/ou operar máquinas durante o tratamento, principalmente se estiver sentindo alguma das reações descritas acima (ver também o item 9. Reações Adversas).

Gravidez:
Não existem dados sobre o uso de trimetazidina em mulheres grávidas. Estudos feitos em animais não demonstraram efeitos nocivos diretos e indiretos em relação à toxicidade reprodutiva (ver item 3. Característica Farmacológica). Como medida preventiva, é preferível evitar o uso de VASTAREL® MR durante a gravidez.

Categoria C: este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação:
Desconhece-se se a trimetazidina / metabolitos são excretados no leite humano. Um risco para recém-nascidos e bebês não pode ser excluído.
VASTAREL® MR não deve ser usado durante a amamentação.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano. Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois pode ser excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

Fertilidade:
Os estudos de toxicidade reprodutiva não demonstraram efeito sobre a fertilidade em ratos do sexo feminino e masculino (ver item 3. Características Farmacológicas).

Atletas:
Este medicamento contém uma substância ativa que pode causar uma reação positiva em testes de doping.

Este medicamento pode causar doping.

Atenção: contém os corantes óxido de ferro vermelho e dióxido de titânio.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:
Não foram observadas interações medicamentosas entre a trimetazidina e outros medicamentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
VASTAREL® MR deve ser armazenado na sua embalagem original, em temperatura ambiente (de 15ºC a 30ºC), protegido da luz e umidade.
Nestas condições, este medicamento possui prazo de validade de 24 (vinte e quatro) meses, a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

CARACTERÍSTICAS FÍSICAS E ORGANOLÉPTICAS:
VASTAREL® MR é apresentado sob a forma de comprimidos revestidos lenticulares de cor rosa.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
Os comprimidos devem ser ingeridos com copo de água, no momento das refeições.
A posologia recomendada é de 1 comprimido de 35mg duas vezes ao dia, um de manhã, durante o café da manhã e outro à noite, durante o jantar.
Os benefícios do tratamento devem ser avaliados após três meses e a trimetazidina deve ser descontinuada se não houver resposta ao tratamento.
A segurança e eficácia da trimetazidina em crianças com menos de 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas, definidas como eventos adversos possivelmente atribuíveis ao tratamento com trimetazidina, estão listadas usando a seguinte convenção de frequência: muito comum (>1/10); comum (>1/100, ≤1/10); incomum (>1/1.000, ≤1/100); rara (>1/10.000, ≤1/1.000); muito rara (≤1/10.000); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).
A tabela abaixo inclui as reações adversas de notificações espontâneas e literatura científica com o uso de VASTAREL® MR.

Classe de sistema de Órgãos	Frequência	Termo Preferido
Alterações do Sistema Nervoso	Comum	Tonturas, Cefaleia
	Incomum	Parestesia
	Desconhecido	Sintomas parkinsonianos (tremores, acinesia, hipertonia), instabilidade postural, síndrome da perna inquieta, outras alterações relacionadas ao movimento, normalmente reversível após descontinuação de tratamento. Alterações do sono (insônia, sonolência).
Distúrbios do ouvido e labirinto	Desconhecido	Vertigem
Alterações cardiovasculares	Rara	Palpitações, extrassístoles, taquicardia
Alterações Vasculares	Rara	Hipotensão, hipotensão ortostática que pode estar associada a mal-estar, vertigem ou queda, particularmente em pacientes que estão em tratamento anti-hipertensivo, vermelhidão.
Alterações gastrointestinais	Comum	Dor abdominal, diarreia, dispepsia, náuseas e vômitos.
	Desconhecida	Constipação
Alterações da pele e tecido subcutâneo	Comum	Erupção cutânea, prurido, urticária
	Desconhecido	Reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA) (ver item 5. Advertências e precauções) e angiodema
Alterações Gerais e condições de administração	Comum	Astenia
Alterações sanguíneas e do sistema linfático	Desconhecida	Agranulocitose, trombocitopenia, púrpura trombocitopênica
Alterações hepatobiliares	Desconhecida	Hepatite

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

A informação disponível sobre a superdose de trimetazidina é limitada. O tratamento deverá ser sintomático.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS:

Registro: 1.1278.0055

VENDA SOB PRESCRIÇÃO.

Registrado e produzido por:
Laboratórios Servier do Brasil Ltda.
Estrada dos Bandeirantes, n.º 4211 - Jacarepaguá
Rio de Janeiro – RJ – Indústria Brasileira
C.N.P.J. 42.374.207/0001–76

Serviço de Atendimento ao Consumidor: 0800 – 7033431

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 15/10/2025.

2025.10.15_BU_PS_VASTAREL 35 MG_COM REV