



AUTORIZAȚIE DE PUNERE PE PIAȚĂ NR. 3763/2011/01

Anexa 2

Rezumatul caracteristicilor produsului

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Trimetazidină Atb 35 mg comprimate cu eliberare prelungită

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține diclorhidrat de trimetazidină 35 mg.

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține 2,37 mmol (54,5 mg) sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare prelungită.

Comprimate cu eliberare prelungită rotunde, biconvexe, albe până la aproape albe, prevăzute cu un orificiu pe o singură față.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1. Indicații terapeutice

Trimetazidina este indicată la adulți ca terapie adăugată la tratamentul simptomatic al pacienților cu angină pectorală stabilă insuficient controlată terapeutic sau care prezintă intoleranță la tratamentele antianginoase de primă linie.

#### 4.2. Doze și mod de administrare

*Mod de administrare:*

##### Adulți:

Doza recomandată este un comprimat care conține trimetazidină 35 mg de 2 ori pe zi, în timpul meselor.

*Grupe speciale de pacienți:*

Pacienți cu insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30-60 ml/min) (vezi pct. 4.4. și 5.2.), doza recomandată este 1 comprimat a 35 mg, dimineața, la micul dejun.

Pacienți vârstnici

Pacienții vârstnici pot prezenta o expunere crescută la trimetazidină, din cauza scăderii funcției renale în corelație cu vârsta (vezi pct. 5.2.). La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30-60 ml/min), doza recomandată este 1 comprimat a 35 mg dimineața, la micul dejun. Creșterea dozelor la pacienții vârstnici trebuie efectuată cu precauție (vezi pct. 4.4.).

Copii și adolescenți:

Siguranța și eficacitatea trimetazidinei la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite.

Nu sunt disponibile date.

#### **4.3. Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la punctul 6.1.
- Boală Parkinson, simptome parkinsoniene, tremor, sindromul picioarelor neliniștite și alte tulburări de mișcare.
- Insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min).

#### **4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

În cazul crizelor de angină pectorală, trebuie reevaluată coronaropatia și reconsiderat tratamentul (tratament medicamentos, eventual revascularizare).

Trimetazidina poate provoca sau agrava simptomele parkinsoniene (tremor, akinezie, hipertonie), care trebuie investigate în mod regulat, mai ales la pacienții vârstnici. În situațiile incerte, pacienții trebuie îndrumați către un medic neurolog pentru investigații adecvate.

Apariția tulburărilor de mișcare, cum sunt simptomele parkinsoniene, sindromul picioarelor neliniștite, tremorul și instabilitatea în mers, trebuie să ducă la întreruperea definitivă a tratamentului cu trimetazidină.

Aceste cazuri au o incidență scăzută și sunt de obicei reversibile după întreruperea tratamentului. Majoritatea pacienților s-au recuperat, în decurs de 4 luni după întreruperea administrării de trimetazidină. Dacă simptomele parkinsoniene persistă mai mult de 4 luni după întreruperea administrării medicamentului, trebuie solicitată opinia unui medic neurolog.



Pot apărea căderi, corelate cu instabilitatea în mers sau cu hipotensiunea arterială, în special la pacienții care urmează tratament antihipertensiv (vezi pct. 4.8.).

Se recomandă precauție la prescrierea trimetazidinei la pacienții care prezintă expunere crescută:

- insuficiență renală moderată (vezi punctele 4.2. și 5.2.)
- pacienți cu vârsta peste 75 de ani (vezi pct. 4.2.).

Acest medicament conține 2,37 mmol (54,5 mg) sodiu pe doză. Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții care urmează o dietă cu restricție de sodiu.

#### **4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au evidențiat interacțiuni cu alte medicamente sau alimente.

Trimetazidina poate fi prescrisă în asociere cu heparină, calciparină, anticoagulante, medicamente utilizate în tulburări ale metabolismului lipidic, acidul acetilsalicilic, medicamente beta-blocante, inhibitoare ale canalelor de calciu, glicozide digitale.

#### **4.6. Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### *Sarcină*

Nu există date suficiente referitoare la utilizarea de trimetazidină 35 mg la femeile gravide. Studiile efectuate la animale sunt insuficiente (vezi pct. 5.3), prin urmare riscul la făt este necunoscut. Prin urmare, se recomandă evitarea utilizării acestui medicament pe parcursul sarcinii.

##### *Alăptare*

Nu se cunoaște dacă trimetazidina 35 mg se excretă în laptele uman sau animal. Deoarece nu poate fi exclusă excreția în laptele matern și riscul pentru copii, nu se recomandă alăptarea pe parcursul tratamentului.

#### **4.7.Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Trimetazidina nu a avut efecte hemodinamice în studiile clinice; cu toate acestea, pe baza experienței după punerea pe piață, au fost observate cazuri de amețeală sau somnolență (vezi punctul 4.8) care pot influența capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

#### **4.8.Reacții adverse**

Reacțiile adverse sunt clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvența este definită utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.



*Tulburări ale sistemului nervos:*

- frecvente: amețeli, cefalee
- cu frecvență necunoscută: simptome parkinsoniene (tremor, akinezie, hipertonie), instabilitate în mers, sindromul picioarelor neliniștite, alte tulburări de mișcare, de obicei reversibile după întreruperea tratamentului. Tulburări ale somnului (insomnie, somnolență).

*Tulburări cardiace:*

- rare: palpitații, extrasistole, tahicardie.

*Tulburări vasculare:*

- rare: hipotensiune arterială, hipotensiune arterială ortostatică ce poate fi asociată cu stare generală de rău, amețală sau cădere, în special la pacienții care utilizează tratament antihipertensiv, hiperemie tranzitorie la nivelul feței și gâtului.

*Tulburări gastro-intestinale:*

- frecvente: dureri abdominale, diaree, dispepsie, greață, vărsături.
- cu frecvență necunoscută: constipație.

*Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:*

- frecvente: erupție cutanată tranzitorie, prurit, urticarie.
- cu frecvență necunoscută: pustuloză exantematoasă acută generalizată (PEAG), angioedem.

*Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:*

- frecvente: astenie.

*Tulburări hematologice și limfatice:*

- cu frecvență necunoscută: agranulocitoză, trombocitopenie, purpură trombocitopenică.

*Tulburări hepatobiliare:*

- cu frecvență necunoscută: hepatită.

**Raportarea reacțiilor adverse suspectate**

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

#### **4.9. Supradozaj**

Nu s-au raportat cazuri de intoxicație cu trimetazidină prin supradozaj. Datele farmacologice evidențiază totuși, că supradozajul poate fi indicat de reducerea rezistenței periferice și se poate manifesta cu hipotensiune arterială și bufeuri. În acest caz, trebuie inițiat tratament simptomatic.



## 5. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 5.1. Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte medicamente cardiace, codul ATC: C01EB15.

#### Mecanism de acțiune:

Trimetazidina inhibă  $\beta$ -oxidarea acizilor grași prin blocarea 3-cetoacil-CoA-tiolazei cu lanț lung, ceea ce duce la creșterea oxidării glucozei. În celula ischemică, energia rezultată în timpul oxidării glucozei necesită un consum mai mic de oxigen comparativ cu cel necesar în cursul procesului de  $\beta$ -oxidare.

Potențarea oxidării glucozei optimizează procesele energetice celulare, menținând astfel un metabolism energetic adecvat în caz de ischemie.

#### Efecte farmacodinamice:

La pacienții cu boală cardiacă ischemică, trimetazidina acționează ca substanță implicată în metabolism, menținând la nivelul miocardului concentrații intracelulare ale fosfatului ce asigură o valoare energetică crescută. Efectele anti-ischemice sunt obținute fără efecte hemodinamice concomitente.

#### Eficacitate și siguranță clinică:

Studiile clinice au demonstrat eficacitatea și siguranța trimetazidinei în tratamentul pacienților cu angină pectorală cronică, fie în cazul administrării în monoterapie, fie în cazul în care beneficiul tratamentului cu alte medicamente antianginoase nu a fost suficient.

Într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, care a inclus 426 pacienți (TRIMPOL-II), trimetazidina (60 mg pe zi), adăugată la tratamentul zilnic cu metoprolol 100 mg (50 mg de două ori pe zi) timp de 12 săptămâni, a îmbunătățit semnificativ statistice parametrii probelor de efort și simptomele clinice, comparativ cu placebo; durata totală a efortului +20,1 s,  $p=0,023$ ; capacitatea totală de efort +0,54 METs,  $p=0,001$ ; timpul până la apariția subdenivelării cu 1 mm a segmentului ST +33,4 s,  $p=0,003$ ; timpul până la debutul episodului de angină pectorală +33,9 s,  $p<0,001$ ; episoade de angină pectorală per săptămână -0,73,  $p=0,014$ ; utilizare de nitrați cu acțiune de scurtă durată per săptămână -0,63,  $p=0,032$ , fără modificări hemodinamice.

Într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, care a inclus 223 pacienți (Sellier), un comprimat cu eliberare modificată care conține trimetazidină 35 mg (administrat de două ori pe zi), adăugat la tratamentul cu atenolol 50 mg (o dată pe zi) timp de 8 săptămâni, a determinat la un subgrup de pacienți ( $n=173$ ), la 12 ore de la administrarea medicamentului, o creștere semnificativă (+34,4 s,  $p=0,03$ ) a timpului până la apariția subdenivelării cu 1 mm a segmentului ST la probele de efort, comparativ cu placebo. O diferență semnificativă a fost dovedită și în ceea ce privește timpul până la debutul episodului de angină pectorală ( $p=0,049$ ). Nu s-au evidențiat diferențe



semnificative între grupuri pentru celelalte criterii de evaluare secundare (durata totală a efortului, capacitatea totală de efort și criterii cu privire la simptomatologia clinică).

Într-un studiu randomizat, dublu-orb, cu durata de trei luni, care a inclus 1962 pacienți (studiul Vasco), au fost evaluate două doze de trimetazidină (70 mg pe zi și 140 mg pe zi) adăugate la tratamentul cu atenolol 50 mg pe zi, comparativ cu placebo. În populația generală, care a inclus atât pacienți asimptomatici cât și pacienți simptomatici, administrarea de trimetazidină nu a reușit să demonstreze un beneficiu în ceea ce privește atât rezultatele ergometrice (durata totală a efortului, timpul până la apariția subdenivelării cu 1 mm a segmentului ST, timpul până la debutul episodului de angină pectorală) cât și rezultatele clinice. Cu toate acestea, în subgrupul pacienților simptomatici (n=1574) stabilit ca urmare a unei analize post-hoc, trimetazidina (140 mg) a îmbunătățit semnificativ durata totală a efortului (+23,8 s, comparativ cu +13,1 s pentru placebo);  $p=0,001$ ) și timpul până la debutul episodului de angină pectorală (+46,3 s, comparativ cu +32,5 s pentru placebo;  $p=0,005$ ).

## 5.2. Proprietăți farmacocinetice

### *Absorbție:*

După administrarea orală și absorbție din tractul digestiv, concentrația plasmatică maximă a trimetazidinei este atinsă după aproximativ 5 ore.

Concentrația plasmatică la starea de echilibru a medicamentului se obține după 60 de ore și este stabilă pe parcursul tratamentului. Nu se cunosc interacțiuni cu alimente.

### *Distribuție:*

Trimetazidina se leagă de proteinele plasmatică în procent de aproximativ 16%. Volumul aparent de distribuție este de 4,8 l/kg, ceea ce semnifică o distribuție bună a medicamentului la nivel tisular.

### *Eliminare:*

Trimetazidina se elimină în principal în urină, în special sub formă nemodificată. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a trimetazidinei este în medie de 7 ore, acesta crește la 12 ore la subiecții cu vârsta peste 65 ani.

### **Farmacocinetica la categorii speciale de pacienți:**

Nu sunt disponibile date farmacocinetice referitoare la utilizarea trimetazidinei la pacienții cu insuficiență hepatică.

## 5.3. Date preclinice de siguranță

Toxicitatea după doză unică a trimetazidinei este redusă la șoareci, șobolani și porcușori de Guineea. Studiile de toxicitate cu doze repetate au fost efectuate la șobolani și câini și nu a fost descoperit nici un organ implicat din punct de vedere toxic. Trimetazidina nu a avut efect genotoxic în cadrul unor studii efectuate *in vitro* și *in vivo*. Studiile de toxicitate asupra reproducerii au fost efectuate la șobolani, șoareci și iepuri și



trimetazidina s-a dovedit a nu avea efecte adverse asupra funcției de reproducere (în special efecte teratogene).

În studiile embriotoxice la șobolani și iepuri trimetazidina nu a prezentat efecte teratogenice. Nu s-au observat modificări ale funcției de reproducere în cadrul unui studiu efectuat la trei generații de șobolani. Nu s-au efectuat studii convenționale referitoare la fertilitate și dezvoltare pre-postnatală.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1. Lista excipienților**

*Nucleu:*

Clorură de sodiu

Povidonă K 30

Stearat de magneziu

*Film:*

Acetat de celuloză (CA-398-10)

Hipromeloză (HPMC 6 cps).

### **6.2. Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3. Perioada de valabilitate**

3 ani.

### **6.4. Precauții speciale pentru păstrare**

Nu sunt necesare condiții speciale de păstrare.

### **6.5. Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 3 blistere din PVC-PVDC/Al a câte 10 comprimate cu eliberare prelungită.

### **6.6. Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Fără cerințe speciale.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Antibiotice SA

Str. Valea Lupului nr. 1, 707410 Iași, România

## **NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**



3763/2011/01

**DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Autorizare-Septembrie 2011

**DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Mai 2014