

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

DILATAN MR 35 mg comprimate cu eliberare prelungită

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține diclorhidrat de trimetazidină 35 mg.
Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate cu eliberare prelungită

Comprimate acoperite cu un film uniform, omogen, de culoare roz, cu suprafață convexă și margini intacte.

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

Doza recomandată este un comprimat care conține trimetazidină 35 mg de 2 ori pe zi, în timpul meselor.
Comprimatele cu eliberare prelungită se administrează cu un pahar de apă, 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 punctele 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 punctul 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 punctul 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

Acest medicament nu este recomandat în crizele de angină pectorală; de asemenea, nu trebuie administrat ca tratament inițial în angina instabilă sau infarctul miocardic acut.

Dacă în timpul tratamentului cu Dilatan MR 35 mg apar dureri anginoase, sunt necesare reinvestigarea coronaropatiei și reevaluarea tratamentului.

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-a 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 punctul 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 punctul 4.2).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost raportate interacțiuni cu alte medicamente.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Studiile efectuate la animale nu au pus în evidență efecte teratogene; totuși, în absența datelor clinice, riscul malformațiilor congenitale nu poate fi exclus. De aceea, ca măsură de precauție, se recomandă evitarea administrării acestui medicament în timpul sarcinii.

În absența datelor privind excreția medicamentului în laptele matern, alăptarea nu este recomandată pe durata tratamentului.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule sau 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 amețeli sau somnolență (vezi punctul 4.8) care pot influența capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Trimetazidina este bine tolerată. Frecvent, s-au raportat tulburări gastro-intestinale (greață și vărsături).

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Termen utilizat
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
	Cu frecvență necunoscută	Tulburări ale somnului (insomnie, somnolență)
Tulburări acustice și vestibulare	Cu frecvență necunoscută	Vertij
Tulburări cardiace	Rare	Palpitații, extrasistole, tahicardie
Tulburări vasculare	Rare	Hipotensiune arterială, hipotensiune arterială ortostatică ce poate fi asociată cu stare generală de rău, amețeli sau căderi, 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 la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România.

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478 – RO

Tel: +4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Până în prezent nu au fost raportate cazuri de supradozaj cu trimetazidină.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte medicamente pentru afecțiuni cardiace, codul ATC: C01EB15

Prin protejarea metabolismului energetic în celulele expuse la hipoxie sau ischemie, trimetazidina previne scăderea nivelurilor intracelulare de ATP, asigurând astfel funcționarea corectă a pompelor ionice și a fluxului transmembranar de sodiu-potasiu, menținând astfel homeostazia celulară.

Trimetazidina crește rezerva coronariană, întârziind astfel instalarea ischemiei induse de efort, începând din a 15-a zi de tratament; limitează variațiile tensiunii arteriale, fără variații semnificative ale frecvenței cardiace; scade semnificativ frecvența crizelor de angină pectorală; produce diminuarea semnificativă a necesarului de nitroglicerină.

Are un efect semnificativ asupra severității, duratei și frecvenței crizelor de vertij. Trimetazidina nu produce deprimare vestibulară și, astfel, favorizează mecanismele de compensare vestibulară. Ameliorează acuitatea vizuală și câmpul vizual, acestea fiind corelate cu modificări anatomice favorabile. Aceasta duce la o regresie a simptomelor funcționale în patologia retiniană, în special în degenerările maculare senile.

Mecanism de acțiune

Trimetazidina inhibă β -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 β -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 statistic 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 prelungită 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 criteriile 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

Administrată pe cale orală trimetazidina este absorbită rapid.

Volumul aparent de distribuție este de 4,8 l/kg. Trimetazidina se leagă de proteinele plasmatice în proporție mică (16%).

Trimetazidina se elimină în principal prin urină, în special sub formă nemodificată.

Timpul de înjumătățire plasmatică al trimetazidinei este în medie de 6 ore.

5.3 Date preclinice de siguranță

Vezi pct. 4.6 *Fertilitatea, sarcina și alăptarea*.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Hipromeloză E 4M CR,

Celuloză microcristalină PH 101,

Povidonă K 30,

Dioxid de siliciu coloidal anhidru,

Stearat de magneziu;

Film:

Opadry II 85F 24190 roz [macrogol 3350, talc, alcool polivinilic parțial hidrolizat, dioxid de titan (E 171), Ponceau 4R (E 124), galben amurg (E 110), galben de chinolină (E 104)]

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

1 an

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

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

Cutie cu 6 blistere din PVC-PE-PVDC/Al a câte 10 comprimate cu eliberare prelungită

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Nu sunt necesare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Terapia SA
Str. Fabricii nr. 124, Cluj-Napoca, județul Cluj, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12284/2019/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: August 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie, 2021

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro> .