

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Trimetazidină LPH 20 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține diclorhidrat de trimetazidină 20 mg.
Excipienți cu efect cunoscut: Ponceau 4R (E124), galben amurg (E110).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct.6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate biconvexe, cu aspect uniform, structură compactă și omogenă, cu margini intacte, cu diametrul de 7 mm, de culoare roșie rubinie.

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 20 mg de 3 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 punctele 4.4 și 5.2), doza recomandată este 1 comprimat a 20 mg de două ori pe zi, adică 1 comprimat dimineața și 1 comprimat seara, în timpul meselor.

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 20 mg de două ori pe zi, adică 1 comprimat dimineața și 1 comprimat seara, în timpul meselor. 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

Trimetazidină LPH 20 mg comprimate filmate nu este recomandat ca tratament curativ al crizelor de angină pectorală sau ca tratament inițial în cazul anginei instabile sau al infarctului miocardic, înainte de spitalizare și în timpul primelor zile de spitalizare.

În cazul reapariției crizelor anginoase, se impune reevaluarea coronaropatiei și, de asemenea, trebuie discutată adaptarea tratamentului (tratament medicamentos și, 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-a recuperat, în decurs de 4 luni după întreruperea administrării de trimetazidină. Dacă simptomele extrapiramidale 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).

Comprimatele filmate de Trimetazidină LPH 20 mg conțin coloranții Ponceau 4R (E124) și galben amurg (E110), care pot provoca reacții alergice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Până în prezent, nu au fost raportate interacțiuni cu alte produse medicamentoase.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Studiile realizate la animale nu au pus în evidență un efect teratogen. Totuși, în absența datelor clinice, se va evita administrarea în cursul sarcinii.

De asemenea, se va evita administrarea medicamentului în cursul alăptării.

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

4.8 Reacții adverse

Tulburări gastro-intestinale moderate (greață și vărsături) au fost observate la un număr mic de pacienți. Acestea nu impun, de obicei, întreruperea tratamentului.

Reacțiile adverse au fost observate și raportate cu următoarea frecvență: 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).

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 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, prurit, urticarie
	Cu frecvență necunoscută	Pustuloză exentematoasă acută generalizată (PEAG), angioedem
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Astenie
Tulburări hematologice și limfactice	Cu frecvență necunoscută	Agranulocitoză Trombocitopenie Purpură trombocitopenică

Tulburări hepatobiliare	Cu frecvență necunoscută	Hepatită
Tulburări acustice și vestibulare	Cu frecvență necunoscută	Vertij

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,

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

Supradozajul este puțin probabil. Măsurile terapeutice sunt: lavaj gastric, terapie de susținere a funcțiilor vitale și medicație simptomatică.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte preparate pentru afecțiuni cardiace

Cod ATC: C01EB15

Față de medicamentele antianginoase clasice, efectul diclorhidratului de trimetazidină este independent de nevoile tisulare sau de aportul de oxigen. Diclorhidratul de trimetazidină acționează direct la nivelul celulei ischemice, fără a produce modificări hemodinamice semnificative. Diclorhidratul de trimetazidină are o importantă acțiune citoprotectoare. Limitează acidoza intracelulară, acumularea de sodiu și calciu, menține funcția contractilă împiedicând citoliza și distrugerea membranei celulare produse de radicalii liberi, prin toate acestea reducând efectele negative ale ischemiei miocardice. Îmbunătățirea funcțiilor celulare explică efectele benefice ale diclorhidratului de trimetazidină asupra ischemiei miocardice de repaus sau asupra celei induse de dobutamină. De asemenea, se îmbunătățește și funcția contractilă a ventriculului stâng.

Mecanism de acțiune

Diclorhidratul de trimetazidină modifică substratul energetic al miocardului, inhibând fosforilarea oxidativă, metabolismul acizilor grași și favorizând glicoliza aerobă. Efectele favorabile ale diclorhidratului de trimetazidină se produc fără modificări hemodinamice semnificative ale frecvenței cardiace și tensiunii arteriale, atât în condiții de repaus cât și în timpul exercițiului fizic. Diclorhidratul de trimetazidină nu modifică consumul de oxigen la nivelul miocardului.

Diclorhidratul de trimetazidină scade frecvența crizelor anginoase și crește toleranța la efort. Creșterea toleranței la efort se face fără o creștere disproporționată a consumului de oxigen la nivelul miocardului, ca rezultat direct al acțiunii citoprotectoare.

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 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 criteriul 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

Absorbția diclorhidratului de trimetazidină după administrare orală, este rapidă. Eliminarea diclorhidratului de trimetazidină se face în principal pe cale urinară, în cea mai mare parte ca produs nemodificat.

Proprietățile farmacocinetice nu sunt influențate de alimente.

Vârstnici

Clearance-ul total este redus la vârstnici datorită scăderilor normale legate de vârstă ale funcției renale. Analiza PK a populației a arătat că PK-ul de trimetazidină nu este afectat în mare măsură de vârstă. Expunerile au crescut doar de 1,1 ori și de 1,4 ori la voluntarii cu vârste cuprinse între 55 și 65 de ani și respectiv la cei cu vârsta mai mare de 75 de ani, acestea nu justifică o modificare a dozei.

Nu au fost observate probleme de siguranță la pacienții vârstnici, comparativ cu populația generală.

Insuficiență renală

După administrarea unui comprimat de trimetazidină 35 mg zilnic, expunerea la trimetazidină crește în medie de aproximativ 2 ori la pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30-60 ml/min) iar după administrarea unui comprimat de trimetazidină 35 mg o dată la 2 zile, expunerea crește de 3,1 ori la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min), comparativ cu voluntarii sănătoși cu funcție renală normală (vezi pct. 4.2 și 4.3).

Nu au fost observate probleme de siguranță la acest grup de pacienți, comparativ cu populația generală.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu sunt disponibile.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Manitol

Amidon de porumb

povidonăTalc

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Ulei hidrogenat vegetal

Stearat de magneziu.

Film:

Opadry II 85 F 25247 Red (alcool polivinilic parțial hidrogenat, macrogol 3350, talc, Ponceau 4R (E124), dioxid de titan (E171), galben de chinolină (E104), galben amurg (E110).

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

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/Al a câte 20 comprimate filmate.
Cutie cu 2 blistere din PVC/Al a câte 15 comprimate filmate.
Cutie cu 100 blistere din PVC/Al a câte 20 comprimate filmate.
Cutie cu 100 blistere din PVC/Al a câte 15 comprimate filmate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Labormed Pharma S.A.,
Bd. Theodor Pallady nr. 44 B, Sector 3,
București, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13335/2020/01-02-03-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare - Decembrie 2005
Reînnoirea autorizației – Iulie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2020