

## **REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

### **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Productal 40 mg capsule cu eliberare prelungită

Productal 80 mg capsule cu eliberare prelungită

### **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Productal 40 mg capsule cu eliberare prelungită

O capsulă cu eliberare prelungită conține diclorhidrat de trimetazidină 40 mg.

Excipient cu efect cunoscut: sfere de zahăr 18,340 mg

Productal 80 mg capsule cu eliberare prelungită

O capsulă cu eliberare prelungită conține diclorhidrat de trimetazidină 80 mg.

Excipient cu efect cunoscut: sfere de zahăr 36,680 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Capsule cu eliberare prelungită

Productal 40 mg capsule cu eliberare prelungită

Capsule gelatinoase tari nr. 3, cu capul și corpul de culoare albă opac, imprimate cu cerneală de culoare gri, cu sigla Servier și „40”, care conțin granule sferice albe până la aproape albe.

Productal 80 mg capsule cu eliberare prelungită

Capsule gelatinoase tari nr. 2, cu capul de culoare albă opac și corpul de culoare portocaliu-roșu opac, imprimate cu cerneală de culoare albă, cu sigla Servier și „80”, care conțin granule sferice albe până la aproape albe.

### **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

### Doze

Doza recomandată este o capsulă care conține diclorhidrat de trimetazidină 80 mg o dată pe zi. Beneficiul tratamentului trebuie evaluat după trei luni, iar administrarea trimetazidinei trebuie întreruptă dacă nu apare răspuns la tratament.

### Grupe speciale de pacienți

#### *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 capsulă a 40 mg dimineața.

#### *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 capsulă a 40 mg dimineața.

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.

### Mod de administrare

Capsulele trebuie administrate oral, fără a fi desfăcute, o dată pe zi, de exemplu dimineața.

## 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 constituie un tratament curativ pentru crizele de angină pectorală și nici nu este indicat ca tratament inițial pentru angina instabilă sau infarctul miocardic acut. Nu se recomandă inițierea tratamentului în ambulator și nici în primele zile de spitalizare.

În cazul crizelor de angină pectorală, trebuie reevaluată boala coronariană 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-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).

Sportivi:

Acest medicament conține o substanță activă care poate da reacții pozitive la testele anti-doping.

Acest medicament conține zaharoză. Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la fructoză, malabsorbție de glucoză-galactoză sau insuficiență a sucrozei-izomaltazei nu trebuie să utilizeze acest medicament.

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

Nu au fost identificate interacțiuni cu alte medicamente.

#### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

*Sarcina*

Nu există date privind utilizarea trimetazidinei la femeile gravide. Studiile la animale nu au indicat efecte nocive directe sau indirecte privind toxicitatea asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Productal în timpul sarcinii.

*Alăptarea*

Nu se cunoaște dacă trimetazidina sau metaboliții săi se excretă în laptele uman. Nu poate fi exclus un oarecare risc asupra nou-născuților/sugarilor. Productal nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

*Fertilitatea*

Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere nu au evidențiat efecte asupra fertilității la șobolanii de ambele sexe (vezi pct. 5.3).

#### 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

Reacțiile adverse, definite ca evenimentele adverse a fi cel puțin posibil datorate tratamentului cu trimetazidină, sunt clasificate după frecvență folosind următoarea convenție:

- foarte frecvente (>1/10),
- frecvente (>1/100, <1/10),
- mai puțin frecvente (>1/1000, <1/100),
- rare (>1/10000, <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 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 exentematoasă acută generalizată (PEAG), angioedem
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Astenie
Tulburări hematologice și limfatic	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  
Bucuresti 011478- RO  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)  
Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## 4.9 Supradozaj

Sunt disponibile informații foarte limitate privind supradozajul la trimetazidină; tratamentul este simptomatic.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

#### Mecanism de acțiune

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

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.

În același timp, trimetazidina favorizează producția fosfolipidelor membranare și încorporarea lor în membrană, protejând-o împotriva agresiunilor. Schimbarea substratului energetic, de la oxidarea acizilor grași către oxidarea glucozei, poate explica proprietățile antianginoase ale trimetazidinei.

### 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 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;  $p=0,005$ ).

Într-un studiu de acceptabilitate randomizat, dublu orb, cu durata de 3 luni, efectuat la 165 pacienți, profilul de siguranță al trimetazidinei 80 mg, administrată o dată pe zi ca tratament adăugat terapiei antianginoase obișnuite și celei de prevenție secundară, s-a dovedit a fi similar cu cel al trimetazidinei

MR 35 mg, administrată de două ori pe zi. Nu au fost raportate evenimente adverse neașteptate, iar studiul nu a evidențiat îngrijorări privind administrarea trimetazidinei 80 mg o dată pe zi.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

După administrarea orală a trimetazidinei 80 mg capsule, profilul farmacocinetic al trimetazidinei este constant, cu o concentrație plasmatică maximă atinsă după aproximativ 14 ore de la administrare. Pe parcursul intervalului de dozare, adică 24 ore, concentrația plasmatică se menține timp de 15 ore la valori mai mari sau egale cu 75% din concentrația plasmatică maximă.

Starea de echilibru este atinsă după administrarea celei de-a treia doze (3 zile). Consumul de alimente nu are niciun efect asupra farmacocineticii trimetazidinei, după administrarea formulării 80 mg.

### Distribuție

Volumul de distribuție este de 4,8 l pe kg; trimetazidina se leagă de proteinele plasmatice în proporție mică (16%).

### Eliminare

Trimetazidina se elimină în principal în urină, în special sub formă nemodificată. Timpul de înjumătățire plasmatică este în medie de 7 ore la voluntarii tineri sănătoși și de 12 ore la vârstnici (peste 65 ani). Clearance-ul total al trimetazidinei se compune în principal din clearance-ul renal, care este direct corelat cu clearance-ul creatininei și, într-o măsură mai mică, cu clearance-ul hepatic, care scade odată cu vârsta.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Vârstnici:*

Vârstnicii pot prezenta o expunere crescută la trimetazidină, din cauza scăderii funcției renale în corelație cu vârsta. Un studiu clinic specific, efectuat la pacienți vârstnici (cu vârsta mai mare de 75 ani) cărora li s-au administrat 2 comprimate trimetazidină MR 35 mg pe zi, în 2 prize, și care au fost testați printr-o metodă de cinetică populațională, a demonstrat o creștere medie de 2 ori a expunerii plasmatice la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min), comparativ cu pacienții vârstnici cu clearance-ul creatininei > 60 ml/min.

Nu au fost identificate îngrijorări privind siguranța la pacienții vârstnici, comparativ cu populația generală.

#### *Insuficiență renală:*

Expunerea la trimetazidină crește în medie de 1,7 ori la pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30-60 ml/min) și în medie de 3,1 ori la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min), comparativ cu voluntarii sănătoși cu funcție renală normală. Nu au fost identificate îngrijorări privind siguranța la acest grup de pacienți, comparativ cu populația generală.

#### *Copii și adolescenți:*

Farmacocinetica trimetazidinei nu a fost studiată la copiii și adolescenții (cu vârsta < 18 ani).

### 5.3 Date preclinice de siguranță

Administrarea orală de doze repetate la câini, până la doze de 40 de ori mai mari decât doza terapeutică, și la șobolani până la doze de 200 de ori mai mari, nu a indus nici un deces și nici modificări fizice, biologice, anatomo-biologice sau comportamentale.

Administrarea orală a unei doze de 100 de ori mai mare decât doza terapeutică la om nu a modificat funcția de reproducere (fertilitatea, fertilizarea, sarcina, embriogeneza, alăptarea, dezvoltarea peri- și post-natală și performanțele reproductive ale animalelor).

În studiile *in vitro* și *in vivo* nu s-au observat efecte mutagene.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

#### Preductal 40 mg

##### Conținutul capsulei

Sfere de zahăr

Hipromeloză

Etilceluloză

Acetilcitrat de tributil

Talc

Stearat de magneziu

##### Învelișul capsulei

Gelatină

Dioxid de titan (E171)

##### Cerneală de imprimare

Șelac (E 904),

Alcool deshidratat (E 1510), Izopropanol,

Butanol,

Propilenglicol (E 1520) ,

Amoniac soluție concentrată (E 527),

Hidroxid de potasiu (E 525),

Dioxid de titan (E 171),

Oxid negru de fer (E 172).

#### Preductal 80 mg

##### Conținutul capsulei

Sfere de zahăr

Hipromeloză

Etilceluloză

Acetilcitrat de tributil

Talc

Stearat de magneziu

##### Învelișul capsulei

Gelatină

Dioxid de titan (E171)

Oxid roșu de fer (E172)

##### Cerneală de imprimare

Șelac (E 904) (in etanol 45%),

Dioxid de titan (E 171),  
Izopropanol,  
Soluție amoniac (E 527),  
N-butanol,  
Propilenglicol (E 1520),  
Simeticonă.

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

24 luni

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu blistere din poliamidă-aluminiu-PVC/Aluminiu care conține 30 capsule.  
Cutie cu blistere din poliamidă-aluminiu-PVC/Aluminiu care conține 60 capsule.  
Cutie cu blistere din poliamidă-aluminiu-PVC/Aluminiu care conține 90 capsule.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

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

LES LABORATOIRES SERVIER  
50, rue Carnot, 92284 Suresnes Cedex, Franța

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

15313/2024/01-03  
15314/2024/01-03

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: februarie 2024

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Februarie 2024

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