

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Preductal 20 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține diclorhidrat de trimetazidină 20 mg.

Excipienți: roșu coșenilă A (E 124) 0,369 mg; galben amurg FCF (E 110) 0,0420 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate rotunde, biconvexe.

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.

Beneficiile tratamentului trebuie reevaluate după 3 luni de tratament și acesta trebuie întrerupt în absența răspunsului terapeutic.

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 trebuie administrat la 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).

Productul conține roșu coșenilă A (E 124) și galben amurg FCF (E 110). Poate determina reacții alergice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcină

Nu există date privind utilizarea trimetazidinei la femeile gravide. Studiile la animale nu au evidențiat 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 20 mg în timpul sarcinii.

Alăptare

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 20 mg nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitate

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 considerate cel puțin posibil datorate tratamentului cu trimetazidină, sunt clasificate după frecvență 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).

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	Erupecie 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 limfactice	Cu frecvență necunoscută	Agranulocitoză Trombocitopenie Purpură trombocitopenică
Tulburări hepatobiliare	Cu frecvență necunoscută	Hepatită

Datorită prezenței excipienților roșu coșenilă A (E 124) și galben amurg FCF (E 110) în compoziția medicamentului, pot să apară reacții alergice.

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

Sunt disponibile date foarte limitate privind supradozajul cu trimetazidină. Se recomandă tratament 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 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.

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 (studiu 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, absorbția trimetazidinei este rapidă, iar concentrația plasmatică maximă este atinsă în mai puțin de 2 ore.

După o singură doză orală de 20 mg clorhidrat de trimetazidină, concentrația plasmatică maximă este de aproximativ 55 ng/ml.

După administrări repetate, concentrația plasmatică la starea de echilibru este atinsă după 24 – 36 ore și rămâne stabilă pe toată durata tratamentului.

Distribuție

Volumul aparent de distribuție este de 4,8 l/kg, ceea ce sugerează o difuzie bună în țesuturi. Legarea de proteine este redusă; măsurătorile *in vitro* dau valori de 16%.

Eliminare

Trimetazidina este excretată în principal prin urină, în special în forma nemetabolizată. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 6 ore.

Linearitate

După administrarea unei doze unice de până la 100 mg, farmacocinetica trimetazidinei este liniară. Administrarea repetată a demonstrat un răspuns farmacocinetic liniar în timp.

Vârstnici

Vârstnicii pot prezenta o expunere crescută la trimetazidină, din cauza scăderii funcției renale în corelație cu vârsta. Un studiu de farmacocinetică dedicat, efectuat la participanți vârstnici (75-84 ani) sau foarte vârstnici (≥ 85 ani), a demonstrat că insuficiența renală moderată (clearance-ul creatininei 30-60 ml/min) a crescut expunerea la trimetazidină de 1,0 ori și, respectiv, 1,3 ori comparativ cu participanții mai tineri (30-65 ani) cu insuficiență renală moderată.

Un studiu clinic specific, efectuat la pacienți vârstnici (peste 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 cei cu clearance-ul creatininei > 60 ml/min.

Nu au fost identificate aspecte 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 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 aspecte privind siguranța la acest grup de pacienți, comparativ cu populația generală.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica trimetazidinei nu a fost studiată la copii și adolescenți (cu vârsta sub 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

Nucleu

Stearat de magneziu

Amidon de porumb

Manitol

Povidonă

Talc.

Film

Glicerol

Hipromeloză

Macrogol 6000

Stearat de magneziu

Galben amurg FCF (E 110)

Roșu coșenilă A (E 124)

Dioxid de titan (E 171).

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 30°C în ambalajul original

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 2 blistere din PVC/Al a câte 30 comprimate filmate

Cutie cu 20 blistere din PVC/Al a câte 25 comprimate filmate

Cutie cu 40 blistere din PVC/Al a câte 25 comprimate filmate

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 AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

2161/2009/01-02-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației –Noiembrie 2009

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2017