

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Trimetazidina Jaba 20 mg Comprimidos Revestidos

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido contém 20 mg de Trimetazidina dicloridrato.

*Excipientes ver 6.1.*

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos revestidos.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações Terapêuticas

A trimetazidina está indicada em adultos como terapêutica adicional para o tratamento sintomático de doentes com angina de peito estável que não estão controlados adequadamente, ou são intolerantes às terapêuticas antianginosas de primeira linha.

#### 4.2. Posologia e Modo de Administração

A posologia é um comprimido de 20 mg de trimetazidina três vezes ao dia durante as refeições.

##### Populações especiais

##### *Doentes com compromisso renal*

Em doentes com compromisso renal moderado (depuração da creatinina [30-60] ml/min) (ver secções 4.4 e 5.2), a dose recomendada é 1 comprimido de 20 mg duas vezes ao dia, isto é, uma vez de manhã e uma à noite durante as refeições.

##### *Doentes idosos*

Os doentes idosos devido à diminuição da função renal relacionada com a idade podem ter maior exposição à trimetazidina (ver secção 5.2). Em doentes com compromisso renal moderado (depuração da creatinina [30-60] ml/min), a dose recomendada é 1 comprimido de 20 mg duas vezes ao dia, isto é, uma vez de manhã e uma à noite durante as refeições.

O ajuste da dose nos doentes idosos deve ser realizado com cuidado (ver secção 4.4).

##### *População pediátrica*

A segurança e eficácia da trimetazidina em crianças com menos de 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

### **4.3 Contraindicações**

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1.

- Doença de Parkinson, sintomas de parkinsonismo, tremores, síndrome da perna inquieta, e outras alterações relacionadas com o movimento,
- Compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min.).

#### **4.4. Advertências e Precauções Especiais de Utilização**

Este medicamento por conter na sua composição glicerol como excipiente, pode ser prejudicial em doses elevadas. Pode provocar dor de cabeça, alterações estomacais e diarreia.

A trimetazidina pode causar ou agravar os sintomas de parkinsonismo (tremores, acinesia, hipertonia), que devem ser investigados regularmente, especialmente nos doentes idosos. Em casos duvidosos, os doentes devem ser referenciados para um neurologista para avaliação adequada.

A ocorrência de alterações de movimento, tais como as dos sintomas de parkinsonismo, síndrome da perna inquieta, tremores, instabilidade da marcha deve levar à descontinuação definitiva da trimetazidina.

Estes casos têm uma incidência baixa e são habitualmente reversíveis após a descontinuação do tratamento. A maioria dos doentes recuperou no período de 4 meses após a descontinuação da trimetazidina. Se os sintomas de parkinsonismo persistirem por mais de 4 meses após a descontinuação do medicamento, deve ser solicitada a opinião de um neurologista.

Podem ocorrer quedas, relacionadas com a instabilidade da marcha ou hipotensão, em particular nos doentes sob terapêutica anti-hipertensiva (ver secção 4.8).

Recomenda-se precaução ao prescrever trimetazidina a doentes em que seja esperada uma maior exposição:

- Compromisso renal moderado (ver secções 4.2 e 5.2)
- Doentes idosos com mais de 75 anos (ver secção 4.2)

#### **4.5.**

#### **Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não foi referenciada nenhuma interação medicamentosa; em particular a Trimetazidina pode ser prescrita em associação com a heparina, a calciparina, as antivitaminas K, os hipolipemiantes orais, a aspirina, os beta-bloqueantes, os inibidores de cálcio e com os digitálicos (a Trimetazidina não modifica os níveis plasmáticos de digoxina).

Recomenda-se evitar a associação de Trimetazidina com IMAO, apesar de não existir evidência de interação.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

Apesar de não se ter observado nenhuma toxicidade embrionária ou teratogénica no decurso da experimentação animal, deve-se evitar a administração durante os três primeiros meses de gravidez, salvo indicação médica em contrário.

Na ausência de dados sobre a passagem para o leite materno, não se aconselha o aleitamento durante o período de tratamento.

#### 4.7. Efeitos sobre a Capacidade de Conduzir e Utilizar Máquinas

Nos estudos clínicos com a trimetazidina não se observaram efeitos hemodinâmicos, contudo têm sido observados, na experiência pós-comercialização, casos de tonturas e sonolência (ver secção 4.8), o que pode afetar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

#### 4.8. Efeitos indesejáveis

Reações adversas, definidas como eventos adversos considerados como possivelmente atribuídos à trimetazidina estão abaixo listados usando a seguinte convenção de frequência:

Muito frequentes (>1/10); frequentes (>1/100, <1/10), pouco frequentes (>1/1.000, <1/100); raros (>1/10.000, <1/1.000), muito raros (<1/10.000); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

<b>Classes de sistemas de órgãos</b>	<b>Frequência</b>	<b>Termo preferido</b>
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	Frequente	Tonturas, cefaleias
	Desconhecida	Sintomas de parkinsonismo (tremores, acinesia, hipertonia), instabilidade na marcha, síndrome da perna inquieta, outras alterações relacionadas com o movimento, habitualmente reversíveis após a descontinuação do tratamento. Alterações do sono (insónia, sonolência).
<i>Cardiopatias</i>	Rara	Palpitações, extrassístoles, taquicardia.
<i>Vasculopatias</i>	Rara	Hipotensão arterial, hipotensão ortostática que pode ser associada a mal-estar geral, tonturas ou queda, em particular em doentes medicados com anti-hipertensores, rubor.
<i>Doenças gastrointestinais</i>	Frequente	Dor abdominal, diarreia, dispepsia, náuseas e vômitos
	Desconhecida	Obstipação
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>	Frequente	Erupção cutânea, prurido, urticária
	Desconhecida	Exantema pustuloso agudo e generalizado (AGEP), angioedema.
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	Frequente	Astenia
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>	Desconhecida	Agranulocitose, Trombocitopenia, Purpura trombocitopénica
<i>Afeções hepatobiliares</i>	Desconhecida	Hepatite

## 4.9 Sobredosagem

Não se observou nenhum caso de intoxicação. A elevada margem terapêutica, torna difícil a existência de acidentes graves por intoxicação.

Os dados farmacêuticos indicam que a intoxicação poderia manifestar-se por uma diminuição da resistência periférica com hipotensão e falta de ar.

Em casos de sobredosagem, deverá instaurar-se um tratamento sintomático.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo Farmacoterapêutico : 3.5.1. – Aparelho cardiovascular. Vasodilatadores. Antianginosos.

Código ATC: C01EB15

Os dados experimentais realizados tanto *in vitro* como *in vivo* demonstraram que a Trimetazidina exerce um efeito protetor sobre a estrutura e sobre as funções celulares de diversos tecidos ou órgãos, perante os efeitos da hipóxia, da isquemia ou das perturbações metabólicas que delas derivam.

### 5.1 Propriedades Farmacodinâmicas

O efeito protetor celular explica-se graças às propriedades da Trimetazidina:

- A Trimetazidina evita a quebra do metabolismo energético durante a isquemia, permitindo uma reposição rápida dos processos de fosforilação oxidativa na reperfusão.
- A Trimetazidina diminui a acidose intracelular e corrige as alterações dos fluxos iônicos transmembranares provocados pela isquemia.
- A Trimetazidina opõe-se aos efeitos nocivos dos radicais livres.

#### Mecanismo de ação

A trimetazidina inibe a  $\beta$ -oxidação dos ácidos gordos por bloqueio da 3-cetoacil CoA tiolase de cadeia longa e como consequência aumenta a oxidação da glucose. Numa célula em isquemia, a energia obtida durante a oxidação da glucose requiere menos consumo de oxigénio do que no processo de  $\beta$ -oxidação. A potenciação da oxidação da glucose otimiza o processo de energia celular, e com isso mantém o metabolismo energético apropriado durante a isquemia.

#### Efeitos farmacodinâmicos

Nos doentes com cardiopatia isquémica, a trimetazidina atua como um agente metabólico preservando os níveis intracelulares de fosfatos de alta energia miocárdicos. Os efeitos anti-isquémicos são alcançados sem efeitos hemodinâmicos concomitantes.

#### Eficácia e segurança clínicas

Estudos clínicos demonstraram a eficácia e segurança da trimetazidina no tratamento de doentes com angina crónica, quer isoladamente ou quando o benefício de outros medicamentos antianginosos foi insuficiente.

Num estudo com 426 doentes aleatorizados, em dupla ocultação e controlado por placebo (TRIMPOL-II), a trimetazidina (60 mg/dia) adicionada ao metoprolol 100 mg diários (50 mg duas vezes ao dia) durante 12 semanas melhorou significativamente os sintomas clínicos e os parâmetros das provas de esforço, quando comparados com o placebo: duração total do exercício + 20,1s,  $p=0,023$ ; carga total +0,54 METs,  $p=0,001$ ; tempo para o aparecimento de infradesnívelamento de 1 mm no segmento ST +33,4s,  $p=0,003$ ; tempo para o aparecimento da angina +33,9s,  $p<0,001$ ; crises anginosas por semana -0,73,  $p=0,014$  e consumo de nitratos de ação rápida por semana, -0,63,  $p=0,032$ , sem alterações hemodinâmicas.

Num estudo com 223 doentes aleatorizados, em dupla ocultação e controlado por placebo (Sellier), um comprimido de libertação modificada de 35 mg (duas vezes ao dia) adicionado a 50 mg de atenolol (uma vez ao dia) durante 8 semanas, originou, 12 horas após a toma, um aumento significativo (+34,4s,  $p=0,03$ ) do tempo necessário ao aparecimento de infradesnívelamento de 1 mm no segmento ST nas provas de esforço, no subgrupo de doentes ( $n=173$ ), quando comparado com o placebo. Foi também identificada uma diferença significativa no tempo para o aparecimento da angina pectoris ( $p=0,049$ ). Não foi possível encontrar diferenças significativas entre grupos para os outros objetivos secundários (duração total do exercício total, carga total e resultados clínicos).

Num estudo de três meses com 1962 doentes aleatorizados, em dupla ocultação (Estudo Vasco) em adição a 50 mg/dia de atenolol foram testados versus placebo, duas dosagens de trimetazidina (70 mg/dia e 140 mg/dia). Na população em geral, incluindo doentes assintomáticos e sintomáticos, a trimetazidina não conseguiu demonstrar o benefício, tanto nos objetivos ergonómicos (duração total do exercício, tempo para surgir 1 mm ST e tempo para o aparecimento da angina) como clínicos. Contudo, no subgrupo de doentes sintomáticos ( $n=1574$ ) definidos numa análise *post-hoc*, a trimetazidina (140 mg) melhorou significativamente a duração total do exercício (+23,8s versus +13,1s placebo;  $p=0,001$ ) e o tempo para o aparecimento da angina (+46,3s versus +32,5s placebo;  $p=0,005$ ).

## 5.2 Propriedades Farmacocinéticas

A Trimetazidina é rapidamente absorvida por via oral e o seu pico plasmático surge em menos de 2 horas após a administração do medicamento.

A concentração plasmática máxima alcançada após uma administração oral única de 20 mg de trimetazidina é de aproximadamente 55 ng/ml.

O estado de equilíbrio alcançado entre as 24 horas e as 36 horas com administrações repetidas, é muito estável durante o tratamento.

O volume de distribuição é de 4,8 l/kg, o que indica uma boa difusão tecidular. A ligação plasmática é baixa sendo o seu valor médio *in vitro* de 16%.

A eliminação da Trimetazidina é rápida e faz-se principalmente por via urinária.

O tempo de semivida é de aproximadamente 6 horas.

A biodisponibilidade em relação à via intravenosa é superior a 85%.

## 5.3 Dados de Segurança Pré-Clínica

*Em animais:*

A administração reiterada no cão alcança doses 40 vezes superior à dose terapêutica e no rato alcança doses até 200 vezes superior, sem provocar nem a morte, nem modificações físicas, biológicas, anatomobiológicas ou comportamentais.

A administração oral de doses até 100 vezes a dose terapêutica no homem, não modifica a reprodução, fertilidade, fecundidade, gestação, embriogênese, lactância, desenvolvimento peri e pós-natal e capacidade reprodutora dos animais.

*No homem:*

Atualmente não existem dados obtidos de ensaios no homem. Existe uma ampla experiência de pós-comercialização sem terem sido mencionados efeitos adversos significativos.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1. Lista dos Excipientes**

Excipientes do núcleo:

Celulose microcristalina 102;  
Amido de milho pré-gelificado;  
Manitol;  
Povidona K30;  
Glicerilo, behenato;  
Estearato de magnésio.

Excipientes do revestimento:

Copolímero de metacrilato de butilo;  
Talco;  
Dióxido de titânio (E171);  
Óxido de ferro vermelho (E172);  
Macrogol 6000.

### **6.2. Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3. Prazo de Validade**

3 anos

### **6.4. Precauções Especiais de Conservação**

Conservar a temperaturas inferiores a 25°C.

### **6.5. Natureza e Conteúdo do Recipiente**

Blisters de alumínio/PVDC-PVC em embalagens de 20 e 60 comprimidos revestidos.

### **6.6. Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Não existem requisitos especiais.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

**7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Jaba Recordati S.A.  
Lagoas Park, Edifício 5, Torre C, Piso 3  
2740-298 Porto Salvo  
Portugal

**8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

474 78 95 - Embalagem de 20 comprimidos.  
474 79 94 - Embalagem de 60 comprimidos.

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 25 de julho de 2003

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

novembro de 2012