

Allegato III

**Emendamenti ai relativi paragrafi del Riassunto delle Caratteristiche
del Prodotto e al foglio illustrativo**

A. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

4.1 Indicazioni terapeutiche

[le indicazioni attualmente approvate devono essere cancellate e sostituite dalle seguenti]

Trimetazidina è indicata negli adulti come terapia aggiuntiva per il trattamento sintomatico dei pazienti con angina pectoris stabile non adeguatamente controllati o intolleranti alle terapie antianginose di prima linea.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

[le seguenti frasi devono essere aggiunte]

La dose è una compressa da 20 mg o 1 ml (20 gocce) di gocce orali soluzione di trimetazidina tre volte al giorno durante i pasti.

La dose è una compressa da 35 mg di trimetazidina due volte al giorno durante i pasti.

[...]

Popolazioni speciali

Pazienti con insufficienza renale

Nei pazienti con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina [30-60] ml/min) (vedere paragrafi 4.4 e 5.2), la posologia raccomandata è 1 compressa da 20 mg o 1 ml (20 gocce) di gocce orali soluzione due volte al giorno, ovvero una al mattino e una alla sera durante i pasti.

Nei pazienti con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina [30-60] ml/min) (vedere paragrafi 4.4 e 5.2), la posologia raccomandata è 1 compressa da 35 mg al mattino durante la colazione.

Pazienti anziani

I pazienti anziani possono presentare un aumento dell'esposizione alla trimetazidina a causa della riduzione della funzionalità renale connessa all'età (vedere paragrafo 5.2). Nei pazienti con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina [30-60] ml/min), la dose raccomandata è 1 compressa da 20 mg o 1 ml (20 gocce) di gocce orali soluzione due volte al giorno, una al mattino e una alla sera durante i pasti.

La titolazione della dose nei pazienti anziani deve essere effettuata con cautela (vedere paragrafo 4.4).

I pazienti anziani possono presentare un aumento dell'esposizione alla trimetazidina a causa della riduzione della funzionalità renale connessa all'età (vedere paragrafo 5.2). Nei pazienti con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina [30-60] ml/min), la dose raccomandata è 1 compressa da 35 mg al mattino durante la colazione.

L'incremento della dose nei pazienti anziani deve essere effettuata con cautela (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione in età pediatrica:

La sicurezza e l'efficacia di trimetazidina nei bambini di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

[...]

4.3 Controindicazioni

[le controindicazioni attualmente approvate devono essere cancellate e sostituite dalle seguenti]

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Morbo di Parkinson, sintomi parkinsoniani, tremore, sindrome delle gambe senza riposo e altri disturbi del movimento correlati.
- Insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

[le seguenti frasi devono essere aggiunte]

[...]

Trimetazidina può provocare o peggiorare i sintomi parkinsoniani (tremore, acinesia, ipertonìa) che devono essere regolarmente monitorati, in particolare nei pazienti anziani. In caso di dubbio, è opportuno che i pazienti facciano riferimento ad un neurologo per le opportune indagini.

La comparsa di disturbi motori quali sintomi parkinsoniani, sindrome delle gambe senza riposo, tremori, andatura instabile deve condurre alla definitiva sospensione di trimetazidina.

Questi casi hanno una bassa incidenza e sono solitamente reversibili dopo l'interruzione del trattamento. La maggior parte dei pazienti è guarita entro 4 mesi dalla sospensione di trimetazidina. Se i sintomi parkinsoniani persistono per oltre 4 mesi dalla sospensione del trattamento, occorre consultare un neurologo.

Possono verificarsi cadute in relazione all'andatura instabile o all'ipotensione, in particolare in pazienti sottoposti a terapia antipertensiva (vedere paragrafo 4.8).

Particolare cautela deve essere adottata nel prescrivere trimetazidina a pazienti nei quali si prevede un aumento dell'esposizione:

- insufficienza renale moderata (vedere paragrafi 4.2 e 5.2),
- pazienti di età superiore a 75 anni (vedere paragrafo 4.2).

[...]

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

[le frasi attualmente approvate per questo paragrafo devono essere cancellate e sostituite dalle seguenti]

Negli studi clinici trimetazidina non ha mostrato effetti emodinamici; tuttavia, nell'esperienza post-marketing sono stati osservati casi di capogiro e sonnolenza (vedere paragrafo 4.8) che possono influire sulla capacità di guidare e utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

[le seguenti frasi devono essere aggiunte]

[...]

Classificazione per sistemi e	Frequenza	Termine di riferimento
-------------------------------	-----------	------------------------

organi		
Patologie del sistema nervoso	Comune	Capogiro, mal di testa
	Non nota	Sintomi parkinsoniani (tremore, acinesia, ipertonia), andatura instabile, sindrome delle gambe senza riposo, altri disturbi del movimento correlati, solitamente reversibili dopo l'interruzione del trattamento
	Non nota	Disturbi del sonno (insonnia, sonnolenza)
Patologie cardiache	Raro	Palpitazioni, extrasistole, tachicardia
Patologie vascolari	Raro	Ipotensione arteriosa, ipotensione ortostatica che può essere associata a malessere, capogiro o cadute, in particolare in pazienti sottoposti a terapia antipertensiva, vampate di calore
Patologie gastrointestinali	Comune	Dolore addominale, diarrea, dispepsia, nausea e vomito
	Non nota	Stipsi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Rash cutaneo, prurito, orticaria.
	Non nota	Esantema eritematoso acuto generalizzato (AGEP), angioedema
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Astenia
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non nota	Agranulocitosi Trombocitopenia Porpora trombocitopenica
Patologie epatobiliari	Non nota	Epatite

[...]

5.1 Proprietà farmacodinamiche

[le seguenti frasi devono essere aggiunte]

[...]

Meccanismo d'azione

[...]

Trimetazidina inibisce la β -ossidazione degli acidi grassi bloccando il 3-ketoacil-CoA tiolasi a catena lunga, che aumenta l'ossidazione del glucosio. In una cellula ischemica, l'energia ottenuta durante l'ossidazione del glucosio richiede un minor consumo di ossigeno che nel processo di β -ossidazione. Il potenziamento dell'ossidazione del glucosio ottimizza i processi energetici cellulari, mantenendo pertanto un metabolismo energetico adeguato durante l'ischemia.

Effetti farmacodinamici

In pazienti con patologia cardiaca ischemica, trimetazidina funge da agente metabolico, preservando i livelli intracellulari di fosfato ad alta energia nel miocardio. Gli effetti anti-ischemici sono ottenuti senza effetti emodinamici concomitanti.

Efficacia e sicurezza clinica

Studi clinici hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza di trimetazidina nel trattamento dei pazienti affetti da angina cronica, in monoterapia o nei casi in cui il beneficio di altri medicinali antianginosi era insufficiente.

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo condotto su 426 pazienti (TRIMPOL-II), trimetazidina (60mg/die) aggiunta a metoprololo 100mg/die (50 mg 2 volte al dì) per 12 settimane migliorava significativamente dal punto di vista statistico i parametri delle prove da sforzo e i sintomi clinici rispetto al placebo: durata totale dell'esercizio +20,1s, $p=0,023$, carico di lavoro totale +0,54 METs, $p=0,001$, tempo di insorgenza del sottoslivellamento del tratto ST di 1 mm +33,4s, $p=0,003$, tempo di insorgenza dell'angina +33,9s, $p<0,001$, attacchi di angina/settimana -0,73, $p=0,014$ e consumo di nitrati a breve durata d'azione/settimana, -0,63, $p=0,032$, senza cambiamenti emodinamici.

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo condotto su 223 pazienti (Sellier), una compressa a rilascio modificato da 35 mg di trimetazidina (due volte al dì) aggiunta a 50 mg di atenololo (una volta al dì) per 8 settimane produceva un aumento significativo (+34,4s, $p=0,03$) del tempo di insorgenza del sottoslivellamento del tratto ST di 1 mm nelle prove da sforzo, in un sottogruppo di pazienti ($n=173$), rispetto al placebo, 12 ore dopo l'assunzione del medicinale. Una differenza significativa è stata inoltre evidenziata per il tempo di insorgenza dell'angina pectoris ($p=0,049$). Nessuna differenza significativa fra i gruppi è stata riscontrata per gli altri endpoints secondari (durata totale dell'esercizio, carico di lavoro totale ed endpoint clinici).

In uno studio in doppio cieco, randomizzato, della durata di tre mesi condotto su 1962 pazienti (studio VASCO) on top ad atenololo 50 mg/die, sono stati testati due dosaggi di trimetazidina (70 mg/die e 140 mg/die) verso placebo. Nella popolazione globale, che includeva pazienti sintomatici e pazienti asintomatici, trimetazidina non ha dimostrato benefici né sugli endpoint ergometrici (durata totale dell'esercizio, tempo di insorgenza del sottoslivellamento del tratto ST di 1 mm e tempo di insorgenza dell'angina) né sugli endpoint clinici. Tuttavia, nel sottogruppo di pazienti sintomatici ($n=1574$) definito in una analisi post-hoc, trimetazidina (140 mg) ha migliorato significativamente la durata dell'esercizio totale (+23,8 s vs +13,1 s del placebo; $p=0,001$) e il tempo di insorgenza dell'angina (+46,3 s vs +32,5 del placebo; $p=0,005$).

B. Foglio illustrativo

[le seguenti frasi devono essere aggiunte nei relativi paragrafi]

1. Che cos'è Vastarel e a cosa serve

Questo medicinale è destinato ad essere utilizzato in pazienti adulti in associazione con altri medicinali per trattare l'angina pectoris (dolore al petto causato da malattia coronarica).

2. Cosa deve sapere prima di prendere Vastarel

Non prenda Vastarel :

- se è allergico a trimetazidina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6),
- se è affetto da morbo di Parkinson: patologia cerebrale che interessa i movimenti del corpo (tremore, rigidità posturale, movimenti rallentati e andatura incerta, instabile),
- se è affetto da problemi renali gravi.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Vastarel.

[...]

Questo medicinale può causare o peggiorare sintomi quali tremore, rigidità posturale, movimenti rallentati e andatura incerta, instabile, in particolare in pazienti anziani; tali sintomi devono essere analizzati e riferiti al medico che potrebbe rivalutare il trattamento.

[...]

Bambini e adolescenti

Vastarel non è raccomandato in bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni.

[...]

Gravidanza e allattamento

[...]

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o se sta pianificando una gravidanza, chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Questo medicinale può provocare capogiro e sonnolenza che possono influire sulla capacità di guidare o utilizzare macchinari.

3. Come prendere Vastarel

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dei dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata di Vastarel 20 mg è di una compressa da assumere tre volte al giorno durante i pasti.

La dose raccomandata di Vastarel 20 mg/ml soluzione è di 20 gocce da assumere tre volte al giorno durante i pasti.

La dose raccomandata di Vastarel 35 mg è di una compressa da assumere due volte al giorno durante i pasti al mattino e alla sera.

Se ha problemi renali o se ha più di 75 anni, il medico potrà modificare la dose raccomandata.

[...]

4. Possibili effetti indesiderati

[...]

Comuni:

Capogiro, mal di testa, dolore addominale, diarrea, indigestione, nausea, vomito, rash cutaneo, prurito, orticaria e debolezza.

Rari:

Battito cardiaco veloce o irregolare (palpitazioni), extrasistole, tachicardia, ipotensione ortostatica che provoca capogiro, stordimento o svenimento, sensazione di testa vuota o di svenimento, malessere (sensazione generale di non stare bene), capogiro, cadute, vampate di calore.

Frequenza non nota

Sintomi extrapiramidali (movimenti inusuali, compresi tremore e scosse delle mani e delle dita, movimenti di torsione del corpo, andatura incerta e rigidità delle braccia e delle gambe), solitamente reversibili dopo l'interruzione del trattamento.

Disturbi del sonno (insonnia, sonnolenza), stipsi, grave rash cutaneo generalizzato con formazione di vesciche, gonfiore del viso, labbra, bocca, lingua o gola che può provocare difficoltà a deglutire o a respirare.

Notevole riduzione del numero di globuli bianchi che aumenta la probabilità di infezioni, diminuzione del numero di piastrine con aumento del rischio di sanguinamento o ecchimosi.

Patologia epatica (nausea, vomito, perdita di appetito, sensazione generale di malessere, febbre, prurito, ittero, feci leggermente colorate, urine di colore scuro).

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista.
o al farmacista.