

Anexo III

Alterações a incluir nas secções relevantes do resumo das características do medicamento e folheto informativo.

A. Resumo das Características do Medicamento

4.1 Indicações terapêuticas

[As indicações atualmente aprovadas devem ser eliminadas e substituídas pela seguinte]

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

[O texto abaixo deve ser inserido]

A posologia é um comprimido de 20 mg, ou 1 ml (20 gotas) de solução oral, de trimetazidina três vezes ao dia durante as refeições.

A posologia é um comprimido de 35 mg de trimetazidina duas 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, ou 1 ml (20 gotas) de solução oral, duas vezes ao dia, isto é, uma vez de manhã e uma à noite durante as refeições.

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 35 mg de manhã durante o pequeno-almoço.

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, ou 1 ml (20 gotas) de solução oral, 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).

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 35 mg de manhã durante o pequeno-almoço.

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

[As contraindicações atualmente aprovadas devem ser eliminadas e substituídas pelas seguintes]

- 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

[O texto abaixo deve ser inserido]

[...]

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)

[...]

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

[O texto atualmente aprovado desta secção deve ser eliminado e substituído pelo seguinte]

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

[O texto abaixo deve ser inserido]

[...]

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Termo preferido
<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.
	Desconhecida	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

[...]

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

[O texto abaixo deve ser inserido]

[...]

Mecanismo de ação

[...]

A trimetazidina inibe a β -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 β -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; $p = 0,005$).

B. Folheto Informativo

[O texto abaixo deve ser inserido nas secções relevantes]

1. O que é <nome de fantasia> e para que é utilizado

Este medicamento é indicado, em combinação com outros medicamentos, para o tratamento da angina de peito (dor no peito causada por doença coronária), em doentes adultos.

2. O que precisa de saber antes de tomar <nome de fantasia>

Não tome <nome de fantasia>

- se tem alergia (hipersensibilidade) à substância ativa ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem a doença de Parkinson: doença do cérebro que afeta os movimentos (tremores, postura rígida, movimentos lentos e arrastados, caminhar desequilibrado),
- se tem problemas renais graves.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar <nome de fantasia>.

[...]

Este medicamento, especialmente em doentes idosos, pode causar ou agravar sintomas como tremor, postura rígida, movimentos lentos e arrastados, caminhar desequilibrado, os quais devem ser comunicados ao seu médico que poderá investigar e reavaliar o tratamento.

[...]

Crianças e adolescentes

<Nome de fantasia> não é recomendado em crianças com menos de 18 anos.

[...]

Gravidez e amamentação

[...]

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Este medicamento pode causar tonturas e sonolência que podem afetar a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

3. Como tomar <nome de fantasia>

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada do <nome de fantasia> 20 mg é 1 comprimido três vezes ao dia durante as refeições.

A dose recomendada do <nome de fantasia> 20 mg/ml solução oral é 20 gotas três vezes ao dia durante as refeições.

A dose recomendada do <nome de fantasia> é um comprimido de 35 mg duas vezes ao dia, de manhã e à noite, durante as refeições.

Se tiver problemas renais, ou se tiver mais de 75 anos, o seu médico poderá ajustar a dose recomendada.
[...]

4. Efeitos secundários possíveis

[...]

Frequentes:

Tonturas, dor de cabeça, dor abdominal, diarreia, indigestão, mal-estar, vômitos, erupção na pele, coceira, urticária e sensação de fraqueza.

Raros:

Batimentos cardíacos rápidos ou irregulares (também chamados de palpitações), batimentos cardíacos a mais, batimentos cardíacos mais rápidos, descida da pressão arterial quando se está de pé o que pode causar tonturas, vertigem ou desmaio, sensação generalizada de mal-estar, tonturas, quedas, rubor.

Frequência desconhecida:

Sintomas extrapiramidais (movimentos não habituais, incluindo tremor e agitação das mãos e dedos, movimentos anormais do corpo, andar arrastado e rigidez dos braços e pernas), habitualmente reversíveis após a descontinuação do tratamento.

Alterações do sono (dificuldade em dormir, sonolência), obstipação, erupção cutânea generalizada grave com bolhas, inchaço da face, lábios, boca, língua ou garganta que podem causar dificuldade em engolir ou respirar.

Diminuição grave no número de células brancas do sangue o que possibilita o aparecimento de infecções, redução de plaquetas sanguíneas o que aumenta o risco de hemorragia e nódos negros.

Doença hepática (náuseas, vômitos, perda de apetite, sensação de mal-estar geral, febre, comichão, olhos e pele amarelada, fezes claras, urina escura).

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico.