

Anexo I

Lista das denominações, formas farmacêuticas, dosagens, via de administração dos medicamentos, titulares da autorização de introdução no mercado nos Estados-membros

Estado Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Áustria	Servier Austria GmbH Mariahilfer Straße 20/5 Vienna 1070 Austria	Vastarel 35 mg - Filmtabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung	35 mg	Comprimido de libertação modificada revestido por película	Via oral
Bulgária	Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot 92284 Suresnes cedex France	Preductal MR	35 mg	Comprimido de libertação modificada	Via oral
Bulgária	Medica AD Industrial area Sandanski 2800 Bulgaria	Prectazidine MR	35 mg	Comprimido de libertação modificada	Via oral
Bulgária	Actavis Group PTC ehf., Reykjavikurvegi 76-78 220 Hafnarfjordur Iceland	Vascotasin	35 mg	Comprimido de libertação modificada	Via oral
Bulgária	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Trimetazidine-ratiopharm	35 mg	Comprimido de libertação modificada	Via oral
Bulgária	S.C. Labormed Pharma S.A. 44 B, Theodor Pallady, sector 3 Bucharest Romania	Predozone	20 mg	Comprimido revestido	Via oral
Bulgária	Sopharma AD 16 Iliensko shosse str. 1220 Sofia Bulgaria	Trimductal	20 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Bulgária	Mylan S.A.S. 117 Allee des Parcs 69800 Saint Priest France	Trimetazigen MR	35 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Bulgária	Glenmark Pharmaceuticals s.r.o. Hvezdova 1716/2b Prague 4, 140 78 Czech Republic	Apstar	35 mg	Comprimido de libertação modificada	Via oral

Bulgária	Gedeon Richter Plc. Gyomroi ut 19-21 H- 1103 Budapest Hungary	Moduxin MR	35 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Bulgária	Sandoz d.d. Verovskova 57 1000 Ljubljana Slovenia	Trimeluzine	35 mg	Comprimido de libertação modificada	Via oral
Chipre	Les Laboratoires Servier 50, rue Carnot 92284 Suresnes cedex France	VASTAREL 20 mg	20mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Chipre	Les Laboratoires Servier 50, rue Carnot 92284 Suresnes cedex France	VASTAREL	20mg/ml	Gotas orais	Via oral
Chipre	Les Laboratoires Servier 50, rue Carnot 92284 Suresnes cedex France	VASTAREL MR	35mg	Comprimido de libertação modificada revestido por película	Via oral
República Checa	Les Laboratoires Servier 50, rue Carnot 92284 Suresnes cedex France	PREDUCTAL MR	35 mg	Comprimido de libertação modificada	Via oral
República Checa	Actavis Group PTC ehf., Hafnarfjörður Reykjavíkurvegur 76-78 220 Hafnarfjörður Iceland	TRIMETAZIDIN ACTAVIS 35 MG	35 mg	Comprimido de libertação modificada	Via oral
República Checa	Mylan S.A.S 117 Allée des Parcs 69 800, Saint-Priest France	TRIMETAZIDIN MYLAN 35 MG	35mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
República Checa	SANDOZ s.r.o. U Nákladového nádraží 10 130 00 Prague Czech Republic	TRIMETAZIDIN SANDOZ 35 MG	35mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
República Checa	Glenmark Pharmaceuticals s.r.o Hvezdova 1716/2b Prague 4, 140 78 Czech Republic	PORTORA 35 MG TABLETY S PRODLOUŽENÝM UVOLŇOVÁNÍM	35 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral

República Checa	Teva Pharmaceuticals CR, S.r.o. Radlická 3185/1c 150 00 Prague 5 Czech Republic	TRIMETAZIDIN TEVA RETARD 35 MG	35 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Dinamarca	Les Laboratoires Servier 50, rue Carnot 92284 Suresnes cedex France	Vastarel	20 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Estónia	Les Laboratoires Servier 50, rue Carnot 92284 Suresnes cedex France	TRIMETAZIDINE MR SERVIER	35mg	Comprimido de libertação modificada	Via oral
Estónia	Les Laboratoires Servier 50, rue Carnot 92284 Suresnes cedex France	PREDUCTAL MR	35mg	Comprimido de libertação modificada	Via oral
Estónia	Actavis Group PTC ehf Reykjavikurvegi 76-78 220 Hafnarfjörður Island	TRIMETAZIDINE ACTAVIS	35mg	Comprimido de libertação modificada	Via oral
Estónia	Teva Pharma B.V. Computerweg 10 3542 DR Utrecht The Netherlands	TRIMETAZIDINE TEVA 35 MG	35 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Estónia	Sandoz d.d. Verovskova 57 SI-1000 Ljubljana Slovenia	ZIDMETIN	35 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
França	BIOGARAN 15, boulevard Charles de Gaulle 92707 Colombes Cedex France	TRIMETAZIDINE ALMUS	20 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
França	BIOGARAN 15, boulevard Charles de Gaulle 92707 Colombes Cedex France	TRIMETAZIDINE BIOGARAN	20 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

França	BIOGARAN 15, boulevard Charles de Gaulle 92707 Colombes Cedex France	TRIMETAZIDINE BIOGARAN	20 mg/ml	Solução oral	Via oral
França	BIOGARAN 15, boulevard Charles de Gaulle 92707 Colombes Cedex France	TRIMETAZIDINE BIOGARAN	35 mg	Comprimido de libertação modificada revestido por película	Via oral
França	CRISTERS 22 quai Gallieni 92150 Suresnes France	TRIMETAZIDINE CRISTERS	20 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
França	QUALIMED 117, allée des Parcs 69800 Saint-Priest France	TRIMETAZIDINE QUALIMED	20 mg/ml	Gotas orais, solução	Via oral
França	QUALIMED 117, allée des Parcs 69800 Saint-Priest France	TRIMETAZIDINE QUALIMED	35 mg	Comprimido de libertação modificada revestido por película	Via oral
França	Les Laboratoires Servier 50, rue Carnot 92284 Suresnes cedex France	VASTAREL	20 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
França	Les Laboratoires Servier 50, rue Carnot 92284 Suresnes cedex France	VASTAREL	20 mg/ml	Gotas orais, solução	Via oral
França	Les Laboratoires Servier 50, rue Carnot 92284 Suresnes cedex France	VASTAREL	35 mg	Comprimido de libertação modificada revestido por película	Via oral
França	VENIPHARM 4, bureaux de la Colline 92213 Saint-Cloud France	TRANETIZ	35 mg	Comprimido de libertação modificada revestido por película	Via oral
França	VENIPHARM 4, bureaux de la Colline 92213 Saint-Cloud France	TRIGEMAX	35 mg	Comprimido de libertação modificada revestido por película	Via oral

França	BIOGARAN 15, boulevard Charles de Gaulle 92707 Colombes Cedex France	TRIMETAZIDINE BGR	35 mg	Comprimido de liberação modificada revestido por película	Via oral
França	CLL PHARMA Nice Premier - Arénas 455, Promenade des Anglais 06299 Nice Cedex 03 France	TRIMETAZIDINE CLL PHARMA	35 mg	Comprimido de liberação modificada revestido por película	Via oral
França	SOCIÉTÉ IPSOR GENERIQUES - IGEN 18, avenue des Champs-Élysées 75008 Paris France	TRIMETAZIDINE IGEN	20 mg/ml	Gotas orais, solução	Via oral
França	LABORATOIRES IPSOR 18 Avenue des Champs Elysees 75008 Paris France	TRIMETAZIDINE IPSOR	20 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
França	LABORATOIRES IPSOR 18 Avenue des Champs Elysees 75008 Paris France	TRIMETAZIDINE IPSOR	20 mg/ml	Gotas orais, solução	Via oral
França	PLUS PHARMACIE SA 26, boulevard Paul Vaillant-Couturier 94200 Ivry-sur-Seine France	TRIMETAZIDINE ISOMED	35 mg	Comprimido de liberação modificada revestido por película	Via oral
França	CLL PHARMA Nice Premier - Arénas 455, Promenade des Anglais 06299 Nice Cedex 03 France	TRIMETAZIDINE MILGEN	20 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

França	CLL PHARMA Nice Premier - Arénas 455, Promenade des Anglais 06299 Nice Cedex 03 France	TRIMETAZIDINE MILGEN	20 mg/ml	Gotas orais, solução	Via oral
França	RATIOPHARM GMBH Graf Arco Strasse 3 89079 Ulm Germany	TRIMETAZIDINE RATIOPHARM	35 mg	Comprimido de liberação modificada revestido por película	Via oral
França	SUBSTIPHARM 8, rue Bellini 75116 Paris France	TRIMETAZIDINE SUBSTIPHARM	20 mg/ml	Gotas orais, solução	Via oral
França	ZYDUS FRANCE 25, rue des Peupliers ZAC Les Hautes Pâtures - Parc d'Activités des Peupliers 92000 Nanterre France	TRIMETAZIDINE ZYDUS	20 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
França	ZYDUS FRANCE 25, rue des Peupliers ZAC Les Hautes Pâtures - Parc d'Activités des Peupliers 92000 Nanterre France	TRIMETAZIDINE ZYDUS	20 mg/ml	Solução oral	Via oral
França	VENIPHARM 4, bureaux de la Colline 92213 Saint-Cloud France	TRIMEVENI	35 mg	Comprimido de liberação modificada revestido por película	Via oral
França	TEVA SANTE Le Palatin 1 1 cours du Triangle 92936 Paris la Défense Cedex France	TRIMETAZIDINE TEVA	20 mg/ml	Solução oral	Via oral

França	TEVA SANTE Le Palatin 1 1 cours du Triangle 92936 Paris la Défense Cedex France	TRIMETAZIDINE TEVA	20 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
França	TEVA SANTE Le Palatin 1 1 cours du Triangle 9296 Paris la Défense Cedex France	TRIMETAZIDINE TEVA	35 mg	Comprimido de liberação modificada revestido por película	Via oral
França	SANOFI AVENTIS FRANCE 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris France	TRIMETAZIDINE WINTHROP	20 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
França	SANOFI AVENTIS FRANCE 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris France	TRIMETAZIDINE WINTHROP	20 mg/ml	Solução oral	Via oral
França	SANOFI AVENTIS FRANCE 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris France	TRIMETAZIDINE WINTHROP	35 mg	Comprimido de liberação modificada revestido por película	Via oral
França	AJC INVEST 6, rue de la Rochefoucauld 16000 Angoulême France	RIMETAZE	20mg	Comprimido revestido por película	Via oral
França	AJC INVEST 6, rue de la Rochefoucauld 16000 Angoulême France	RIMETAZE	20 mg/ml	Solução oral	Via oral
França	MYLAN SAS 117, allée des Parcs 69800 Saint-Priest France	TRIMETAZIDINE MYLAN	20 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

França	MYLAN SAS 117, allée des Parcs 69800 Saint-Priest France	TRIMETAZIDINE MYLAN	20 mg/ml	Solução oral	Via oral
França	MYLAN SAS 117, allée des Parcs 69800 Saint-Priest France	TRIMETAZIDINE MYLAN	35 mg	Comprimido de libertação modificada revestido por película	Via oral
França	SANDOZ 49, avenue Georges Pompidou 92300 Levallois-Perret France	TRIMETAZIDINE SANDOZ	20 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
França	SANDOZ 49, avenue Georges Pompidou 92300 Levallois-Perret France	TRIMETAZIDINE SANDOZ	20 mg/ml	Solução oral	Via oral
França	ACTAVIS France La Boursidière Centre d'Affaires 92357 Le Plessis Robinson France	TRIMETAZIDINE ACTAVIS	20 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
França	QUALIMED 117, allée des Parcs 69800 Saint-Priest France	TRIMETAZIDINE QUALIMED	20 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
França	PLUS PHARMACIE SA 26, boulevard Paul Vaillant- Couturier 94200 Ivry-sur-Seine France	TRIMETAZIDINE ISOMED	20 mg	Comprimido revestido	Via oral
França	EG LABO - LABORATOIRES EUROGENERIC "Le Quintet" - bâtiment A 12, rue Danjou 92517 Boulogne Billancourt Cedex France	TRIMETAZIDINE EG	20 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

França	EG LABO - LABORATOIRES EUROGENERICS "Le Quintet" - bâtiment A 12, rue Danjou 92517 Boulogne Billancourt Cedex France	TRIMETAZIDINE EG	20 mg/ml	Solução oral	Via oral
França	EG LABO - LABORATOIRES EUROGENERICS "Le Quintet" - bâtiment A 12, rue Danjou 92517 Boulogne Billancourt Cedex France	TRIMETAZIDINE EG	35 mg	Comprimido de libertação modificada revestido por película	Via oral
França	ARROW GENERIQUES 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	TRIMETAZIDINE ARROW	20 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
França	ARROW GENERIQUES 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	TRIMETAZIDINE ARROW	20 mg/ml	Solução oral	Via oral
França	RATIOPHARM GMBH Graf Arco Strasse 3 89079 Ulm Germany	TRIMETAZIDINE RATIOPHARM	20 mg	Comprimido revestido	Via oral
França	RATIOPHARM GMBH Graf Arco Strasse 3 89079 Ulm Germany	TRIMETAZIDINE RATIOPHARM	20 mg/ml	Solução oral	Via oral
França	SANDOZ 49, avenue Georges Pompidou 92300 Levallois-Perret France	TRIMETAZIDINE SANDOZ	35 mg	Comprimido de libertação modificada revestido por película	Via oral
Alemanha	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3 89079 Ulm Germany	Trimetazidin-ratiopharm 35 mg Retardtabletten	35 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral

Alemanha	Mepha Investigacao, Desenvolvimento e Fabricacao Farmaceutica, Lda. Lagoas Park, Edificio 5A, Piso 2 2740-298 Porto Salvo Portugal	Mephatrium 35 mg Retardtabletten	35 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Grécia	HELP ABEE, Valaoritou 10 Metamorfosi Attikis 14452 Greece	NOVAZIDINE	20mg/ml	Gotas orais, solução	Via oral
Grécia	FOINIXFARM EPE Dervenakion 38 & Sachini Gerakas 15344 Greece	ZIDIN	20mg/ml	Gotas orais, solução	Via oral
Grécia	SERVIER HELLAS PHARMACEUTICALS Ltd, Ethnikis Antistaseos 72 & Agamemnonos Greece	VASTAREL	20 mg/tab	Comprimido revestido por película	Via oral
Grécia	SERVIER HELLAS PHARMACEUTICALS Ltd, Ethnikis Antistaseos 72 & Agamemnonos Greece	VASTAREL	20mg/ml	Gotas orais, solução	Via oral
Grécia	SERVIER HELLAS PHARMACEUTICALS Ltd, Ethnikis Antistaseos 72 & Agamemnonos Greece	VASTAREL	35 mg/tab	Comprimido de libertação controlada	Via oral
Hungria	Richter Gedeon nyrt. Gyömrői út 19-21. 1103 Budapest Hungary	Moduxin MR	35 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Hungria	Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot 92284 Suresnes cedex France	Preductal MR	35 mg	Comprimido de libertação modificada revestido por película	Via oral

Hungria	EGIS Gyógyszergyár nyrt. Keresztúri út 30-38. 1106 Budapest Hungary	Adexor MR	35 mg	Comprimido de libertação modificada revestido por película	Via oral
Hungria	Glenmark Pharmaceuticals s.r.o Hvezdova 1716/2b Prague 4, 140 78 Czech Republic	APSTAR 35 mg retard tableta	35 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Hungria	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	TRIMETAZIDIN-RATIOPHARM 35 mg retard tableta	35 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Hungria	Mylan S.A.S 117 Allee des Parcs 69800 Saint Priest France	TRIMETAZIDINE MYLAN 35 mg retard tableta	35 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Hungria	Actavis Group PTC ehf., Hafnarfjörður Reykjavíkurvegur 76-78 220 Hafnarfjörður Iceland	VASCOTASIN 35 mg módosított hatóanyagleadású tableta	35 mg	Comprimido de libertação modificada	Via oral
Hungria	Sandoz Hungária Kft. 1114 Budapest Bartók Béla út 43-47. Magyarország Hungary	TRIMETAZIDINE SANDOZ 35 mg retard tableta	35 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Irlanda	Servier Laboratories (Ireland) Ltd First Floor, Block 2 West Pier Business Campus Old Dunleary Road, Dun Laoghaire Dublin Ireland	Vastarel	20mg	Comprimido revestido por película	Via oral

Irlanda	Servier Laboratories (Ireland) Ltd First Floor, Block 2 West Pier BusinessCampus Old Dunleary Road, Dun Laoghaire Dublin Ireland	Trimetazidine	35mg	Comprimido de libertação prolongada revestido por película	Via oral
Irlanda	Servier Laboratories (Ireland) Ltd First Floor, Block 2 West Pier BusinessCampus Old Dunleary Road, Dun Laoghaire Dublin Ireland	Vastarel	35mg	Comprimido de libertação prolongada revestido por película	Via oral
Itália	Istituto Farmaco Biologico Stroder S.R.L. Via di Ripoli, 207V - 50126 Firenze Italy	VASTAREL	20 MG	Comprimido revestido	Via oral
Letónia	Gedeon Richter Plc. H-1103 Budapest Gyömrői út 19-21 Hungary	Moduxin 35 mg ilgstošās darbības tabletes	35 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Letónia	Actavis Group PTC ehf., Reykjavíkurvegi 76-78, 220 Hafnarfjörður Iceland	Trimetazidine Actavis 35 mg ilgstošās darbības tabletes	35 mg	Comprimido de libertação modificada	Via oral
Letónia	Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot 92284 Suresnes cedex France	Preductal MR 35 mg ilgstošās darbības apvalkotās tabletes	35 mg	Comprimido de libertação modificada	Via oral
Letónia	Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot 92284 Suresnes cedex France	Trimetazidine MR Servier 35 mg ilgstošās darbības apvalkotās tabletes	35 mg	Comprimido de libertação modificada	Via oral
Letónia	Teva Pharma B.V. Computerweg 10, 3542 DR Utrecht The Netherlands	Trimetazidine Teva 35 mg ilgstošās darbības tabletes	35 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral

Letónia	Sandoz d.d Verovskova 57, SI-1000 Ljubljana Slovenia	Zidmetin 35 mg ilgstošās darbības tabletes	35 mg	Comprimido de libertação modificada	Via oral
Lituânia	Sandoz d.d Verovskova 57, SI-1000 Ljubljana Slovenia	Zidmetin	35 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Lituânia	Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot 92284 Suresnes cedex France	Preductal MR	35 mg	Comprimido de libertação modificada revestido por película	Via oral
Lituânia	Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot 92284 Suresnes cedex France	Trimetazidine MR Servier	35 mg	Comprimido de libertação modificada revestido por película	Via oral
Lituânia	Teva Pharma B.V. Computerweg 10 3542 DR Utrecht The Netherlands	Trimetazidine-Teva	35 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Lituânia	Actavis Group PTC ehf., Reykjavíkurvegi 76-78 220 Hafnarfjörður Iceland	Trimetazidine Actavis	35 mg	Comprimido de libertação modificada	Via oral
Luxemburgo	Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot 92284 Suresnes cedex France	Vastarel-20	20mg	Comprimido revestido	Via oral
Luxemburgo	Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot 92284 Suresnes cedex France	Vastarel	20mg/ml	Gotas	Via oral
Luxemburgo	Les Laboratoires Servier 50, rue Carnot 92284 Suresnes cedex France	Vastarel-35	35mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Malta	Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot 92284 Suresnes cedex France	VASTAREL 20 mg	20 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

Malta	Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot 92284 Suresnes cedex France	VASTAREL MR	35 mg	Comprimido de libertação modificada revestido por película	Via oral
Polónia	Ethifarm Sp. z o. o. ul. Hiacyntowa 39 60-175 Poznań Poland	Cyto-Protectin MR	35mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Polónia	Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o. Ostrzykowitzna 14A 05-170 Zakroczym Poland	Trimeductan MR	35mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Polónia	Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A. Marszałka J. Piłsudskiego 5, 95-200 Pabianice Poland	Metazydyna	20 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Polónia	Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot 92284 Suresnes cedex France	Preductal	20 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Polónia	ANPHARM Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne S.A. ul. Annopol 6B 03-236 Warszawa Poland	Preductal MR	35 mg	Comprimido de libertação modificada revestido por película	Via oral
Polónia	Gedeon Richter Polska Sp. z o.o. Graniczna str. 35 05-825 Grodzisk Mazowiecki Poland	Protevasc SR	35 mg	Comprimido de libertação modificada revestido por película	Via oral
Polónia	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 Ulm, 89079 Germany	Trimetaratio	20 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

Polónia	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 Ulm, 89079 Germany	Trimetazidine-ratiopharm PR	35 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Polónia	Ethifarm Sp. z o. o. ul. Hiacyntowa 39 60-175 Poznań Poland	Cyto-Protectin MR	35mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Polónia	Glenmark Pharmaceuticals s.r.o. Hvezdova 1716/2b Praga 4 CZ-140 78 Czech Republic	Portora	35 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Polónia	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 Praga 10, Dolni Mecholupy 10237 Dolni Mecholupy Czech Republic	Trimedal	35 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Polónia	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Austria	Dimesar	35 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Portugal	Servier Portugal - Especialidades Farmacêuticas, Lda. Av. António Augusto de Aguiar, 128 1069-133 Lisboa Portugal	Vastarel	20 mg	Comprimido revestido	Via oral
Portugal	Servier Portugal - Especialidades Farmacêuticas, Lda. Av. António Augusto de Aguiar, 128 1069-133 Lisboa Portugal	Vastarel	20 mg/ml	Solução oral	Via oral

Portugal	Sanofi-Aventis - Produtos Farmacêuticos, Lda. Empreendimento Lagoas Park, Edifício 7 - 3º Piso 2740-244 Porto Salvo Portugal	Trimetazidina Zentiva	20 mg	Comprimido revestido	Via oral
Portugal	Labesfal - Laboratórios Almiro, S.A. Zona Industrial do Lagedo 3465-157 Santiago de Besteiros Portugal	Trimetazidina Labesfal 20 mg Comprimidos Revestidos	20 mg	Comprimido revestido	Via oral
Portugal	Mylan, Lda. Rua Doutor António Loureiro Borges, Edifício Arquiparque 1, R/C Esqº 1499-016 Algés Portugal	Trimetazidina Mylan	20 mg	Comprimido revestido	Via oral
Portugal	Generis Farmacêutica, S.A. Rua João de Deus, 19 2700-487 Amadora Portugal	Trimetazidina Generis 20 mg Comprimidos Revestidos	20 mg	Comprimido revestido	Via oral
Portugal	Servier Portugal - Especialidades Farmacêuticas, Lda. Av. António Augusto de Aguiar, 128 1069-133 Lisboa Portugal	Vastarel LM	35 mg	Comprimido de libertação modificada	Via oral
Portugal	Bluepharma Genéricos - Comércio de Medicamentos, S.A. São Martinho do Bispo 3045-016 Coimbra Portugal	Trimetazidina Bluepharma 20 mg Comprimidos	20 mg	Comprimido revestido	Via oral
Portugal	Vida - Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua da Estação, 42 - Vala do Carregado 2600-726 Castanheira do Ribatejo Portugal	Trimetazidina Vida	20 mg	Comprimido revestido	Via oral

Portugal	Helm Portugal, Lda. Estrada Nacional n.º 10, Km 140, 260 2695-066 Bobadela - Loures Portugal	Trimetazidina Baldacci 20 mg Comprimidos	20 mg	Comprimido revestido	Via oral
Portugal	Mepha - Investigação, Desenvolvimento e Fabricação Farmacêutica, Lda. Lagoas Park, Edifício 5 A - Piso 2 2740-298 Porto Salvo Portugal	Trimetazidina Mepha 20 mg Comprimidos Revestidos	20 mg	Comprimido revestido	Via oral
Portugal	Jaba Recordati, S. A. Lagoas Park, Edifício 5, Torre C, Piso 3 2740- 298 Porto Salvo Portugal	Trimetazidina Jaba 20 mg Comprimidos revestidos	20 mg	Comprimido revestido	Via oral
Portugal	Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda Lagoas Park, Edifício 1 - 3º 2740-264 Porto Salvo Portugal	Trimetazidina Teva	20 mg	Comprimido revestido	Via oral
Portugal	Les Laboratoires Servier 50, rue Carnot 92284 Suresnes cedex France	Tacirel LM	35 mg	Comprimido de libertação modificada	Via oral
Portugal	Cinfa Portugal, Lda. Av. Tomás Ribeiro, 43 - Bloco 1, 4º B - Edifício Neopark 2790-221 Carnaxide Portugal	Trimetazidina Cinfa 20 mg Comprimidos revestidos por película	20 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Portugal	Ratiopharm - Comércio e Indústria de Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Quinta do Pinheiro - Edifício Tejo - 6º Piso 2790-143 Carnaxide Portugal	Trimetazidina Ratiopharm	20 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

Portugal	Ratiopharm - Comércio e Indústria de Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Quinta do Pinheiro - Edifício Tejo - 6º Piso 2790-143 Carnaxide Portugal	Trimetazidina Ratiopharm	35 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Portugal	Generis Farmacêutica, S.A. Rua João de Deus, 19 2700-487 Amadora Portugal	Trimetazidina Generis	35 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Portugal	Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda Lagoas Park, Edifício 1 - 3º 2740-264 Porto Salvo Portugal	Trimetazidina Teva	35 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Portugal	Labesfal - Laboratórios Almiro, S.A. Zona Industrial do Lagedo 3465-157 Santiago de Besteiros Portugal	Trimetazidina Labesfal	35 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Portugal	Sandoz Farmacêutica, Lda. Alameda da Beloura, Edifício 1, 2º - Escritório 15 2710-693 Sintra Portugal	Trimetazidina Sandoz	35 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Portugal	Mepha - Investigação, Desenvolvimento e Fabricação Farmacêutica, Lda. Lagoas Park, Edifício 5 A - Piso 2 2740-298 Porto Salvo Portugal	Trimetazidina Mepha LP	35 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Portugal	Bluepharma Genéricos - Comércio de Medicamentos, S.A. São Martinho do Bispo 3045-016 Coimbra Portugal	Trimetazidina Bluepharma LP	35 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral

Portugal	Sandoz Farmacêutica, Lda. Alameda da Beloura, Edifício 1, 2º - Escritório 15 2710-693 Sintra Portugal	Trimetazidina Itraxel	35 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Portugal	Pharmakern Portugal - Produtos Farmacêuticos, Sociedade Unipessoal, Lda. Edifício Atlas II, Av. José Gomes Ferreira, N.º 11 - 3º, Sala 31 - Miraflores 1495-139 Algés Portugal	Lupamadazine	35 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Portugal	Mylan, Lda. Rua Doutor António Loureiro Borges, Edifício Arquiparque 1, R/C Esqº 1499-016 Algés Portugal	Trimetazidina Mylan	35 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Portugal	Sanofi-Aventis - Produtos Farmacêuticos, Lda. Empreendimento Lagoas Park, Edifício 7 - 3º Piso 2740-244 Porto Salvo Portugal	Zilutra	35 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Roménia	MYLAN S.A.S. 117, Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Trimetazidina Mylan	35 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Roménia	S.C. TERAPIA S.A. Str. Fabricii nr. 124 Cluj Napoca România	DILATAN MR 35 mg, comprimate filmate cu eliberare modificată, 35 mg	35 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Roménia	S.C. TERAPIA S.A. Str. Fabricii nr. 124 Cluj Napoca România	DILATAN 20 mg, comprimate filmate, 20 mg	20mg	Comprimido revestido por película	Via oral

Roménia	S.C. VIM SPECTRUM S.R.L., Șos. Sighișoarei nr. 409, Sat Corunca, Com. Livezeni Jud. Mureș România	TRIMETAZIDIN VIM SPECTRUM 20 mg, capsule	20 mg	Cápsula	Via oral
Roménia	Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot 92284 Suresnes cedex France	PREDUCTAL MR 35 mg, comprimate filmate cu eliberare modificată	35 mg	Comprimido de libertação modificada	Via oral
Roménia	Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot 92284 Suresnes cedex France	PREDUCTAL 20 mg, comprimate filmate	20 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Roménia	GEDEON RICHTER ROMÂNIA S. A. Str. Cuza - Vodă nr. 99 – 105 Târgu – Mureș România	MODUXIN MR 35 mg, comprimate filmate cu eliberare prelungită	35 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Roménia	GEDEON RICHTER ROMÂNIA S. A. Str. Cuza - Vodă nr. 99 – 105 Târgu – Mureș România	MODUXIN 20 mg, comprimate filmate	20 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Roménia	S.C. TERAPIA S.A. Str. Fabricii nr. 124 Cluj Napoca România	TRIMETAZIDINA 20 mg, drajeuri	20 mg	Comprimido revestido	Via oral
Roménia	LABORMED PHARMA S.A. Bd. Theodor Pallady nr. 44B sector 3, București România	TRIMETAZIDINĂ LPH 35mg, comprimate filmate cu eliberare modificată	35 mg	Comprimido de libertação modificada	Via oral
Roménia	LABORMED PHARMA S.A. Bd. Theodor Pallady nr. 44B sector 3, București România	TRIMETAZIDINĂ LPH 20 mg, comprimate filmate	20 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

Roménia	LABORMED PHARMA S.A. Bd. Theodor Pallady nr. 44B sector 3, București România	Oxcardin 20 mg, comprimate filmate	20 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Roménia	LABORMED PHARMA S.A. Bd. Theodor Pallady nr. 44B sector 3, București România	Oxcardin MR 35mg, comprimate filmate cu eliberare modificată	35 mg	Comprimido de libertação modificada	Via oral
Roménia	GLENMARK PHARMACEUTICALS s.r.o. Hvezdova 1716/2b, Prague 4, 140 78 Czech Republic	APSTAR 35 mg comprimate cu eliberare prelungită	35 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Roménia	S.C.SANDOZ S.R.L. Str. Livezeni nr. 7A 540472 Târgu Mureș România	TRIMELUZINE 35 mg comprimate cu eliberare prelungită	35 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Eslováquia	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Trimetazidin-ratiopharm 20 mg	20 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Eslováquia	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Trimetazidin ratiopharm retard 35 mg	35 mg	Comprimido de libertação modificada revestido por película	Via oral
Eslováquia	PRO.MED.CS PRAHA a.s. Telčská 1 140 00 Praha Czech Republic	Angitrim	20 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Eslováquia	EGIS Pharmaceuticals PLC Keresztúri út 30-38, 1106 Budapest Hungary	Adexor	20 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Eslováquia	Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot 92284 Suresnes cedex France	PREDUCTAL MR	35 mg	Comprimido de libertação modificada revestido por película	Via oral

Eslováquia	Mylan S.A.S 117, Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Trimetazidin Mylan 35 mg	35 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Eslováquia	Deml Group s.r.o. Jeneweinova 51a 617 00 Brno Czech Republic	Trimetazidin - DemlGroup PR 35 mg	35 mg	Comprimido de libertação prolongada revestido por película	Via oral
Eslováquia	Actavis Group PTC ehf Reykjavkurvegi 76-78 220 Hafnarfiroi Iceland	Vascotazin 35 mg	35 mg	Comprimido de libertação modificada	Via oral
Eslováquia	Glenmark Pharmaceuticals s.r.o. Hvezdova 1716/2b 140 78 Praha 4 Czech Republic	Apstar 35 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním	35 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Eslovénia	Servier Pharma d.o.o. Pot k sejmiscu 33 SI-1231 Ljubljana Crnuce Slovenia	PREDUCTAL MR 35 mg filmsko obložene tablete s prirejenim sproščanjem	35 mg	Comprimido de libertação modificada revestido por película	Via oral
Eslovénia	Servier Pharma d.o.o. Pot k sejmiscu 33 SI-1231 Ljubljana Crnuce Slovenia	TRIMETAZIDIN SERVIER 35 mg filmsko obložene tablete s prirejenim sproščanjem	35 mg	Comprimido de libertação modificada revestido por película	Via oral
Espanha	LABORATORIOS DAVUR, S.L. C/ Teide, 4- planta baja Polígono Empresarial La Marina 28703 San Sebastian de los Reyes (MADRID) Spain	TRIMETAZIDINA DAVUR 20 mg comprimidos recubiertos EFG	20 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Espanha	RIMAFAR, S.L. Polígono Industrial Malpica Calle C, Nº 4 50016 ZARAGOZA Spain	TRIMETAZIDINA RIMAFAR 20 mg comprimidos recubiertos EFG	20 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

Espanha	RATIOPHARM ESPAÑA, S.A. Avda. Burgos, 16 D-5ª planta 28036 MADRID Spain	TRIMETAZIDINA RATIOPHARM 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG	20 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Espanha	DANVAL, S.A. Avda. de los Madroños, 33 28043 Madrid Spain	IDAPTAN 20 mg comprimidos recubiertos con película	20 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Espanha	DANVAL, S.A. Avda. de los Madroños, 33 28043 Madrid Spain	IDAPTAN 20 mg/ml solución oral	20 mg/ml	Solução oral	Via oral
Espanha	LABORATORIOS CINFA, S.A. C/ Olaz-Chipi, 10 Polígono Industrial Areta 31620 Huarte (PAMPLONA) Spain	TRIMETAZIDINA CINFA 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG	20 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Espanha	PENSA PHARMA, S.A.U. C/ Jorge Comín (Médico Pediatra) 3-bajos 46015 Valencia Spain	TRIMETAZIDINA PENSA 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG	20 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

Anexo II

**Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos das
Autorizações de Introdução no Mercado**

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica de medicamentos contendo trimetazidina (ver Anexo I)

A trimetazidina (TMZ) é um agente metabólico que tem por finalidade conferir proteção contra a isquemia através de um aumento do metabolismo da glicose relativamente ao dos ácidos gordos. O seu mecanismo de ação resulta, em parte, do seu efeito no metabolismo celular. Ao diminuir a oxidação dos ácidos gordos ao nível da 3-cetoacil-CoA tiolase, favorece a oxidação da glicose, melhorando a utilização das reservas energéticas das células na eventualidade de uma isquemia. A trimetazidina não tem qualquer efeito hemodinâmico na pressão arterial ou na frequência cardíaca.

Os medicamentos contendo trimetazidina estão indicados no tratamento profilático de crises de angina de peito, tratamento sintomático auxiliar de vertigens e zumbidos (acufenos) e tratamento auxiliar de diminuição da acuidade visual e perturbações do campo visual por motivos vasculares.

Os medicamentos com trimetazidina estão autorizados em 21 Estados-Membros da UE. Começaram por ser autorizados em França, em 1978, e estão disponíveis em três formas farmacêuticas diferentes na UE: comprimido de 20 mg, solução oral de 20 mg/ml e comprimido de libertação modificada (LM) de 35 mg.

A 22 de abril de 2011, a França pediu ao CHMP a emissão de um parecer nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE, sobre se a Autorização de Introdução no Mercado para os medicamentos que contêm trimetazidina deveria ser mantida, alterada, suspensa ou retirada com base no aumento das notificações relativas a sintomas de parkinsonismo.

Note-se que todos os dados apresentados e avaliados no âmbito desta consulta são dados novos, que apenas ficaram disponíveis após a primeira Autorização de Introdução no Mercado da trimetazidina.

EFICÁCIA

Angina de peito

A experiência clínica com a trimetazidina remonta ao início da década de 70.

O CHMP teve em conta todos os estudos apresentados para esta indicação. Contudo, o estudo TRIMPOL-II (2001), o estudo da autoria de Sellier (2003) e os dados revistos do estudo VASCO (2011) foram os estudos que forneceram evidências geradas para fundamentar a indicação adjuvante da trimetazidina nos doentes sintomáticos com angina de peito. Estes dados suportam a eficácia da trimetazidina como terapêutica adjuvante dos bloqueadores beta. Além disso, os dois estudos da autoria de Manchanda (1997 e 2003) e outros quatro estudos menores são considerados como fundamentando a eficácia da trimetazidina como terapêutica adjuvante dos bloqueadores dos canais do cálcio (BCC).

Num estudo de 426 doentes aleatorizado, em dupla ocultação e controlado por placebo (TRIMPOL-II), a trimetazidina (60 mg/dia) adicionada a metoprolol 100 mg diariamente (50 mg duas vezes ao dia) durante 12 semanas melhorou de forma estatisticamente significativa os parâmetros dos testes de exercício e os sintomas clínicos em comparação com placebo: duração total do exercício +20,1 s, $p=0,023$, carga de trabalho total +0,54 MET, $p=0,001$, período de tempo até à depressão de 1 mm do segmento ST +33,4 s, $p=0,003$, período de tempo até ao início da angina de peito +33,9 s, $p<0,001$, crises de angina/semana -0,73, $p=0,014$ e consumo de nitratos de duração de ação curta/semana, -0,63, $p=0,032$, sem alterações hemodinâmicas.

O estudo TRIMPOL-II demonstrou que a trimetazidina melhora significativamente a capacidade para realizar exercício e a isquemia do miocárdio induzida pela prática de exercício, quando adicionada ao

metoprolol. Note-se que o estudo foi realizado utilizando o protocolo Bruce, conhecido por subestimar o efeito do tratamento com fármacos em comparação com o protocolo Bruce modificado. Por conseguinte, os resultados do estudo podem ser considerados conservadores em termos da magnitude do efeito da trimetazidina. Ainda que seja possível encarar a metodologia seguida pelo titular da AIM como não estando totalmente em conformidade com as normas atualmente aceites, não é visível qualquer enviesamento maior que afete a interpretação dos resultados do estudo e todas as análises demonstram um efeito benéfico da trimetazidina em associação com o metoprolol na tolerância ao exercício, isquemia do miocárdio e sintomas clínicos. A análise pós hoc do estudo em 298 doentes a receber trimetazidina em associação sobretudo com o metoprolol está em conformidade e é considerada útil para uma melhor avaliação do efeito da trimetazidina numa população de doentes frequentemente difícil de tratar com agentes hemodinâmicos. É importante notar que a eficácia foi confirmada tanto nos doentes a tomar a dose máxima do metoprolol, como nos doentes com angina de peito recorrente.

O estudo de Sellier (2003) teve por objetivo avaliar a eficácia da associação de trimetazidina LM 70 mg/dia em doentes com angina de peito e insuficientemente controlados com 50 mg/dia de atenolol após dois meses de tratamento. Duzentos e vinte e três doentes foram atribuídos aleatoriamente neste estudo em dupla ocultação e controlado por placebo, no qual um comprimido de libertação modificada de 35 mg de trimetazidina (duas vezes ao dia) foi adicionado a 50 mg de atenolol (uma vez por dia) durante 8 semanas, tendo gerado um aumento significativo (+34,4 s, $p=0,03$) do período de tempo até à depressão de 1 mm do segmento ST nos testes de exercício, num subgrupo de doentes ($n=173$), em comparação com placebo, 12 horas após a toma do fármaco. Tornou-se também clara uma diferença significativa relativamente ao período de tempo até ao início da angina de peito ($p=0,049$). Não se constatou qualquer diferença significativa entre os grupos relativamente aos outros parâmetros de avaliação final secundários (duração total do exercício, carga de trabalho total e parâmetros de avaliação final clínicos).

Para demonstrar a existência de um benefício a nível dos episódios diários de angina, é importante avaliar adequadamente a ocorrência no início do estudo de angina e uso sublingual de nitrato e calcular o tamanho da amostra com base no efeito previsto do tratamento. O estudo de Sellier foi um estudo de exercício que não foi desenhado à partida para avaliar os parâmetros clínicos. Considera-se que o estudo só é adequado para mostrar a eficácia da trimetazidina relativamente ao parâmetro de avaliação final primário, ou seja, o período de tempo até ao início da angina de peito, dado não ter sido possível detetar qualquer diferença significativa entre grupos relativamente aos outros parâmetros de avaliação final secundários (duração total do exercício, carga de trabalho total e parâmetros de avaliação final clínicos).

Num estudo de 1962 doentes, com duração de três meses, aleatorizado e em dupla ocultação (estudo VASCO, 2011) foram testadas duas dosagens de trimetazidina (70 mg/d e 140 mg/d), em associação com atenolol 50 mg/d, *versus* placebo. Na população global, incluindo doentes assintomáticos e sintomáticos, a trimetazidina não conseguiu demonstrar qualquer benefício a nível dos parâmetros de avaliação final ergométricos (duração total do exercício, período de tempo até ao início da depressão de 1 mm do segmento ST e período de tempo até ao início da angina de peito) e clínicos. Contudo, no subgrupo de doentes sintomáticos ($n= 1574$), a trimetazidina (140 mg) melhorou significativamente a duração total do exercício (+23,8 s *versus* +13,1 s placebo; $p=0,001$) e o período de tempo até ao início da angina de peito (+46,3 s *versus* +32,5 s placebo; $p=0,005$).

O estudo VASCO foi realizado em doentes sintomáticos e assintomáticos com doença cardíaca isquémica crónica. Menos de 50 % dos doentes incluídos no estudo VASCO sofria de angina de peito estável crónica, apesar de doença arterial coronária provável. A presença de angina de peito estável constitui um critério de inclusão essencial, na medida em que identifica a população-alvo para a utilização de medicamentos antianginosos. Na realidade, sabe-se que os doentes com doença arterial

coronária comprovada que são assintomáticos poderão não sofrer de isquemia induzível e que, nestes doentes, os tratamentos antianginosos são ineficazes na melhoria da capacidade para a prática de exercício.

O estudo VASCO demonstrou uma diferença significativa a nível do efeito nos parâmetros ergométricos entre a trimetazidina na dosagem mais elevada (140 mg) e o placebo no grupo de doentes sintomáticos. A análise realizada pelo titular da AIM foi repetida de forma independente pelos Institutos de Saúde Italianos (ISS). Esta análise demonstrou que, nos doentes com angina de peito estável crónica, a trimetazidina administrada como terapêutica adjuvante do atenolol melhorou significativamente a tolerância ao exercício ($p < 0,01$), o período de tempo até à depressão de 1 mm do segmento ST e o período de tempo até ao início da angina. A melhoria do parâmetro de avaliação final primário com a trimetazidina foi observada na análise agregada dos doentes a receber 35 e 70 mg duas vezes por dia e na análise dos doentes a receber 35 mg duas vezes por dia ou 70 mg duas vezes por dia.

A eficácia da trimetazidina foi também resumida numa recente meta-análise de rede que incluiu 358 ensaios clínicos e 27 058 doentes. Demonstrou-se que a trimetazidina apresenta um efeito extremamente semelhante ao dos agentes antianginosos não redutores da frequência cardíaca: nicorandilo, ranolazina, di-hidropiridinas e nitratos de longa duração de ação, com menos de alguns segundos de diferença relativamente aos parâmetros ergométricos da prova de esforço (ETT). A eficácia da trimetazidina está suficientemente demonstrada enquanto terapêutica adjuvante a curto e médio prazos (semanas/meses) para doentes sintomáticos com angina de peito não controlados adequadamente com terapêuticas antianginosas de primeira linha ou que são intolerantes a essas mesmas terapêuticas.

O CHMP considera que a indicação revista está em conformidade com as evidências científicas disponíveis no momento presente relativamente à trimetazidina enquanto terapêutica adjuvante e é suportada por ensaios que foram disponibilizados após a Autorização de Introdução no Mercado inicial e considerados como possuindo uma qualidade metodológica suficiente e ainda por meta-análises que chegaram a conclusões semelhantes. Inquéritos recentes realizados em pessoas com doença arterial coronária demonstraram que a maioria dos doentes com angina de peito não recebe uma terapêutica antianginosa adequada devido a intolerância hemodinâmica ou incompetência cronotrópica. Por conseguinte, a trimetazidina enquanto terapêutica adjuvante pode constituir um fármaco de tratamento opcional a ser utilizado em associação com medicamentos antianginosos de primeira linha, sobretudo nos doentes em que não é possível alcançar um controlo ótimo dos sintomas com outros medicamentos antianginosos em monoterapia, devido a intolerância hemodinâmica ou incompetência cronotrópica.

Otorrinolaringologia (ORL)

Em resposta ao pedido do CHMP relativamente à reavaliação da relação risco-benefício da trimetazidina (todas as formas e dosagens) nas indicações ORL, foram apresentados 9 estudos clínicos (Wayoff, 1984; Sterkers, 2001; Vitte, 2002; Haguenaer, 1980; Kluyskens, 1990; Martini, 1990; Morgon 1990; Coyas 1990 e o estudo francês da cóclea, 2009, apresentado como suporte da segurança, considerando que o objetivo de eficácia não foi alcançado) enquanto referências da literatura. A maioria destes estudos incluiu doentes com patologias muito heterogéneas e diversos graus de gravidade com ausência de estratificação prévia relativamente a essas patologias, além de

uma duração do tratamento muito limitada (entre 2 e 3 meses), o que não está de acordo com o que é exigido por estas patologias, que requerem tratamentos a longo prazo.

Entre estes estudos, cinco deles foram realizados em comparação com o placebo, incluindo o estudo adicional publicado em 1990 por Coyas. Regra geral, cada estudo incluiu vários objetivos (avaliações farmacodinâmicas ou clínicas). Misturaram também patologias e sintomatologias ORL de diferentes etiologias, tais como acufenos, diferentes tipos de vertigens ou surdez. Os estudos principais realizados *versus* placebo foram o estudo Wayoff (acufenos, tonturas e perda de audição) e o estudo Morgon (acufenos). Estes são estudos cujos resultados, frequentemente apresentados como estando a favor da trimetazidina em termos estatísticos, são discutíveis essencialmente por motivos metodológicos. Dois estudos adicionais e mais recentes centraram-se nas tonturas. Contudo, a natureza exploratória do estudo de Sterkers (2001) e as populações extremamente pequenas incluídas (28 doentes) não permitem que se atribua qualquer peso demonstrativo aos resultados notificados. Além disso, o estudo de Vitte (2002) sofria das mesmas debilidades metodológicas que os estudos de Wayoff e Morgon. Os estudos de reduzida dimensão de Sterckers e Vitte sugeriram resultados favoráveis com base no questionário do *Dizziness Handicap Inventory* (inventário do impacto das tonturas). Estes resultados foram agregados sem confirmação do efeito benéfico. Foram realizados três estudos em comparação com a beta-histina (Haguenauer, 1980; Kluyskens, 1990; Martini, 1990) com o objetivo de demonstrar o benefício clínico da trimetazidina no tratamento das tonturas. Nenhum destes três estudos fora predefinido como estudo de não inferioridade. Por conseguinte, não são fiáveis os resultados que foram apresentados como suportando uma eficácia semelhante. Deste modo, nenhum destes elementos derivados dos dados pós-aprovação demonstrou um benefício clínico relevante da trimetazidina nos doentes que sofrem de acufenos, tonturas ou perda de audição.

Em conclusão, os dados apresentados relativos à trimetazidina no que se refere às indicações ORL suportam de forma insuficiente a demonstração de um benefício clínico relevante para esses doentes com sintomatologia de acufenos, vertigens ou perda de audição visados pelas indicações terapêuticas ORL, conforme atualmente mencionado nas Autorizações de Introdução no Mercado. Os estudos sugeriam uma metodologia limitada no campo ORL e não confirmam a atual metodologia de investigação que aplica os princípios estatísticos básicos da metodologia dos ensaios clínicos. Dos dez estudos apresentados, nove deles não aplicam os princípios metodológicos relevantes atualmente exigidos para comprovação da eficácia. Por conseguinte, considerando estas debilidades metodológicas, o dossiê é insuficiente para concluir que a trimetazidina tenha demonstrado de forma satisfatória um benefício clínico enquanto tratamento sintomático adjuvante para tonturas, acufenos ou perda de audição.

O CHMP concluiu que os dados limitados gerados pelos ensaios clínicos apresentados para a indicação ORL suportam de forma insuficiente a demonstração de um benefício clínico relevante da trimetazidina relativamente aos doentes que sofrem de acufenos, vertigens ou perda de audição, não sendo possível suportar a indicação ORL atualmente registada nem as indicações recentemente reivindicadas.

Oftalmologia

Em resposta ao pedido do CHMP de reavaliação da relação risco-benefício da trimetazidina (todas as formas e dosagens) nas suas indicações oftalmológicas, o pacote clínico apresentado é constituído por nove estudos. Oito deles mostram inclusões de doentes com patologias bastante heterogéneas e diversos graus de gravidade com ausência de estratificação prévia relativamente a essas patologias, além de durações curtas do tratamento (entre 2 e 6 meses), quando se sabe que estas patologias progridem lentamente e exigem tratamentos alargados. Estas patologias causam, numa última fase, cegueira. A maioria dos ensaios clínicos oftalmológicos com trimetazidina foi realizada com a dose de 20 mg mas, em alguns estudos, as doses diárias utilizadas (20 mg e 40 mg/dia) foram mais baixas do

que as recomendadas na atual Autorização de Introdução no Mercado (60 mg ou 70 mg), o que constitui também uma limitação destes estudos, sobretudo no que respeita à documentação da segurança na dosagem registada.

Entre estes nove estudos, três foram estudos não comparativos (Guillaumat, 1982; Millara, 1988; Nowak, 2007); três foram estudos comparativos de curta duração (até 3 meses) realizados em comparação com medicamentos utilizados na altura destes estudos (por exemplo, cinarizina e piridoxilato, que deixaram de ser consideradas terapêuticas de eleição para o tratamento ou a prevenção das doenças da retina ou do glaucoma pelos oftalmologistas); dois estudos foram realizados em comparação com placebo (Couderc, 1984 e Aron-Rosa, 1988). Por último, o estudo mais recente que utilizou uma metodologia adequada só foi apresentado para efeitos de segurança, na medida em que o objetivo de eficácia não foi alcançado (França ARMD 2, 2008).

Os estudos clínicos que fundamentam o campo oftálmico padecem de falhas metodológicas graves.

A natureza não comparativa de três estudos realizados em doentes com perturbações heterogêneas da visão não permitiu que se chegasse a qualquer conclusão quanto à existência de um benefício clínico.

Os três estudos de curta duração (até 3 meses) realizados em comparação com os medicamentos de referência da altura (por exemplo, cinarizina e piridoxilato) incluíram um número reduzido de doentes com patologias muito heterogêneas ou mal definidas (n=19, n=24 e n=8, respetivamente, no caso dos estudos de Cornand (1982), Cordella (1982) e Perdriel (1988)). Além disso, estes estudos apresentam outras debilidades específicas: o estudo Cordella (*versus* cinarizina) não incluiu uma comparação entre grupos. Além disso, a multiplicidade das comparações não foi tida em conta nas análises estatísticas e os critérios não foram apresentados de forma hierárquica. Assim, esta comparação não pode ter qualquer valor demonstrativo. E, por último, o estudo eletroretinográfico de dose única de Perdriel (*versus* piridoxilato) utilizou uma forma intravenosa injetável de trimetazidina 20 mg que não foi autorizada.

O estudo mais recente realizado com trimetazidina 35 mg de 1999 (França, ARMD 2) abrangeu um número mais elevado de doentes monitorizados durante 3 a 5 anos. Os resultados deste estudo não evidenciam qualquer benefício clínico da trimetazidina em comparação com o placebo para prevenir a bilateralização da neovascularização da coroide em doentes com degeneração macular relacionada com a idade, principal critério de avaliação escolhido para demonstrar o benefício clínico da trimetazidina 35 mg no abrandamento da progressão da degeneração macular relacionada com a idade (DMI).

Com base nos dados apresentados para as indicações oftalmológicas, o CHMP considerou que as evidências não cumprem quer os requisitos, quer os critérios para a avaliação da eficácia atualmente exigidos para estas patologias. Os dados apresentados que comparam a TMZ com placebo ou com os outros medicamentos de referência ou que são baseados em coortes sem medicamento comparador fornecem provas insuficientes de um benefício clínico relevante da trimetazidina no tratamento auxiliar de diminuição da acuidade visual e perturbações do campo visual por motivos vasculares. O CHMP concluiu que, após a avaliação de todos estes estudos, a eficácia da trimetazidina não foi comprovada na indicação oftalmológica.

SEGURANÇA

Um estudo de prescrição em França demonstrou que a trimetazidina foi prescrita a doentes nas indicações cardiovasculares em 45,3 % dos casos, nas indicações ORL em 30 % dos casos e nas indicações oftalmológicas em 0,4 % dos casos. Em 24,3 % dos casos, a indicação era desconhecida. Os doentes com um perfil cardiovascular eram significativamente mais velhos (média de idades: 74,8 anos) do que os doentes com um perfil oftalmológico e ORL (70,3 anos e 63,5 anos, respetivamente).

A principal reação adversa medicamentosa (RAM) grave identificada está relacionada com a síndrome de Parkinson e sintomas relacionados. Este risco foi identificado no enquadramento pós-comercialização no mercado e na literatura com base no seguinte: interrupção positiva dos sintomas de Parkinson após a única interrupção da TMZ, retoma positiva, prescrição concomitante significativamente mais elevada de medicamentos antiparkinsonianos no grupo TMZ em comparação com o grupo de controlo (estudo IMS) e um número significativamente mais elevado de doentes que iniciam a toma de medicamentos antiparkinsonianos após a introdução da TMZ em comparação com o grupo de controlo (estudo IMS).

A população mais exposta com base nos dados de vendas é composta por doentes com idade superior a 75 anos, os quais receberam o tratamento por períodos muito longos, principalmente nas indicações cardiológicas.

A taxa de notificação da síndrome de Parkinson plausivelmente relacionada com a trimetazidina tem-se mantido estável ao longo dos últimos 8 anos, apesar do aumento, desde 2007, do número de notificações espontâneas de síndrome de Parkinson e sintomas relacionados.

Sabe-se que os sintomas extrapiramidais notificados em doentes a receberem TMZ têm uma prevalência baixa (incidência de 0,36/100 000 doentes-anos), sendo, de um modo geral, reversíveis após a interrupção da TMZ. Contudo, alguns doentes apresentaram sintomas apenas parcialmente reversíveis após a interrupção da TMZ, não sendo possível excluir a ligação à TMZ em alguns casos de sintomas não reversíveis.

Tendo em conta todos os dados atualmente disponíveis, o CHMP concluiu que os medicamentos contendo trimetazidina devem ser contraindicados nos doentes com doença de Parkinson, sintomas de parkinsonismo, tremores, síndrome das pernas inquietas e outras perturbações da locomoção relacionadas. Além disso, o RCM deve ser alterado de modo a incluir uma advertência relacionada com o parkinsonismo induzido pela trimetazidina, o seu diagnóstico e controlo. Estas alterações são consideradas adequadas para o controlo do risco de sintomas de parkinsonismo e tremores.

Os doentes idosos podem sofrer uma exposição maior à trimetazidina devido à diminuição da função renal relacionada com a idade. Os dados farmacocinéticos da população indicam que os acontecimentos adversos graves foram mais frequentes nos doentes idosos tratados com concentrações plasmáticas de trimetazidina altas. O estudo farmacocinético Emeriau revelou concentrações plasmáticas de trimetazidina altas em doentes idosos a receber a dose habitual de 35 mg duas vezes por dia. Deste modo, o RCM foi alterado para passar a incluir informações sobre a dose nos idosos e nos doentes com insuficiência renal moderada (depuração da creatinina de [30-60] ml/min). Além disso, foi acordado com o titular da AIM a realização de um estudo farmacocinético destinado a estudar os efeitos da insuficiência renal e da idade no perfil de segurança da trimetazidina.

Tendo em conta todos os dados atualmente disponíveis, o CHMP concluiu que os medicamentos contendo trimetazidina devem ser contraindicados nos doentes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min).

Durante o procedimento de consulta, foram evidenciados alguns novos efeitos adversos potenciais, muito raros e reversíveis, incluindo trombocitopenia, agranulocitose e disfunção hepática, os quais foram incluídos no plano de gestão dos riscos (PGR) e se refletiram nas secções correspondentes do RCM.

O estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo e a longo prazo, proposto para avaliação nos doentes pós angioplastia coronária (PCI) e o estudo de coortes prospetivo e comparativo destinado a avaliar a prevalência dos SEP nos doentes a receber a trimetazidina podem ser adequados para dissipar as preocupações com a eficácia e a segurança a longo prazo da trimetazidina.

O CHMP solicitou a realização de um estudo PASS que abordasse todos os riscos importantes, potenciais e identificados, sobretudo o parkinsonismo, e de um estudo de utilização do fármaco para monitorizar se as medidas de minimização dos riscos implementadas em resultado do procedimento de consulta são eficazes.

Conclusão geral

Globalmente, o CHMP concluiu que, após a avaliação dos dados recentemente disponíveis, os benefícios continuam a ser superiores aos riscos nos doentes com angina de peito, mas que o tratamento deve ser restringido a uma terapêutica adjuvante dos tratamentos existentes em doentes não controlados adequadamente com outros medicamentos para a angina de peito ou que são intolerantes a esses medicamentos. A nova redação proposta na indicação da angina de peito está em conformidade com os dados de eficácia e segurança disponíveis avaliados. No caso das duas indicações restantes de tratamento sintomático de acufenos, vertigens e perturbações do campo visual, o CHMP concluiu que, tendo em conta os dados de segurança recentemente disponíveis e a eficácia muito limitada, os benefícios deixaram de ser superiores aos riscos nas condições normais de utilização e, por conseguinte, estas indicações terapêuticas devem ser eliminadas.

Nos doentes com insuficiência renal moderada (depuração da creatinina [30-60] ml/min), a dose recomendada foi adicionada ao RCM. Os doentes idosos podem sofrer uma exposição maior à trimetazidina devido à diminuição da função renal relacionada com a idade. A titulação da dose nos doentes idosos deve ser levada a cabo com precaução. Tendo em conta todos os dados atualmente disponíveis, o CHMP concluiu que a trimetazidina deve ser contraindicada nos doentes com doença de Parkinson, sintomas de parkinsonismo, tremores, síndrome das pernas inquietas e outras perturbações da locomoção relacionadas, bem como nos doentes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min).

O CHMP decidiu que a trimetazidina pode causar ou agravar os sintomas de parkinsonismo (tremores, aquinesia, hipertonia), os quais devem ser regularmente analisados, sobretudo no caso dos doentes idosos. Os casos que suscitem dúvidas devem ser encaminhados para um neurologista para a realização de exames complementares de diagnóstico adequados. A ocorrência de perturbações da locomoção, como sintomas de parkinsonismo, síndrome das pernas inquietas, tremores e instabilidade da marcha deve conduzir à interrupção definitiva da trimetazidina. Estes casos têm uma prevalência baixa e são habitualmente reversíveis após a descontinuação do tratamento. Na maioria dos doentes que recuperaram, constatou-se o desaparecimento dos sintomas no espaço de quatro meses após a interrupção da trimetazidina. Caso os sintomas de parkinsonismo persistam por mais de quatro meses após a descontinuação do fármaco, é necessário consultar um neurologista. A trimetazidina deve ser prescrita com especial cuidado a doentes nos quais se espera um aumento da exposição devido a insuficiência renal moderada e nos doentes idosos com idade superior a 75 anos.

O CHMP aprovou uma Comunicação Dirigida aos Profissionais de Saúde (DHPC) que comunicasse o resultado da presente revisão.

O CHMP decidiu também que é necessário elaborar o protocolo de um estudo destinado a avaliar o efeito da insuficiência renal e da idade na farmacocinética da trimetazidina. Foi ainda acordada a realização de um estudo de segurança pós-autorização (estudo PASS) para abordar todos os riscos importantes, potenciais e identificados, sobretudo o parkinsonismo, e de um estudo de utilização do fármaco para verificar a conformidade dos prescritores relativamente à indicação restrita após alterações dos termos da Autorização de Introdução no Mercado.

Relação risco-benefício

Por conseguinte, o Comitê concluiu que a relação risco-benefício dos medicamentos contendo trimetazidina, enquanto terapêutica adjuvante para o tratamento sintomático de doentes com angina de peito estável não controlados adequadamente com terapêuticas antianginosas de primeira linha ou intolerantes a essas terapêuticas, se mantém positiva nas condições normais de utilização, sujeita às restrições, advertências, alterações dos termos da Informação do Medicamento, atividades de farmacovigilância adicionais e medidas de minimização dos riscos acordadas. No caso das duas indicações restantes de tratamento sintomático de acufenos, vertigens e perturbações do campo visual, o CHMP concluiu que, considerando os dados de segurança recentemente disponíveis e a eficácia muito limitada, os benefícios deixaram de ser superiores aos riscos nas condições normais de utilização e, por conseguinte, estas indicações terapêuticas devem ser eliminadas.

Fundamentos para a alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado

Considerando que

- o Comitê teve em conta o procedimento de consulta realizado nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE;
- o Comitê reviu todos os dados disponíveis apresentados derivados dos estudos clínicos, literatura publicada e experiência pós-comercialização no mercado relacionados com a segurança dos medicamentos contendo trimetazidina, sobretudo no que se refere à síndrome de Parkinson e acontecimentos relacionados. O Comitê concluiu que a trimetazidina está associada à ocorrência da síndrome de Parkinson e sintomas relacionados;
- o Comitê teve também em conta os dados cumulativos de eficácia e segurança apresentados relativamente às indicações do tratamento profilático das crises de angina de peito, tratamento sintomático auxiliar de vertigens e acufenos e tratamento auxiliar de diminuição da acuidade visual e perturbações do campo visual por motivos vasculares;
- o Comitê considera que os benefícios continuam a ser superiores aos riscos nos doentes com angina de peito, mas que o tratamento deve ser restringido a uma terapêutica adjuvante dos tratamentos existentes em doentes não controlados adequadamente com outros medicamentos para a angina de peito ou que são intolerantes a esses medicamentos;
- no caso das indicações de tratamento sintomático de acufenos, vertigens e perturbações do campo visual, o CHMP concluiu que, considerando os dados de segurança recentemente disponíveis e a eficácia muito limitada, os benefícios deixaram de ser superiores aos riscos nas condições normais de utilização e, por conseguinte, estas indicações terapêuticas devem ser eliminadas;
- tendo em conta todos os dados de segurança atualmente disponíveis, o Comitê concluiu que a trimetazidina deve ser contraindicada nos doentes com doença de Parkinson, sintomas de parkinsonismo, tremores, síndrome das pernas inquietas e outras perturbações da locomoção relacionadas, bem como nos doentes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min);
- o Comitê recomendou também que a trimetazidina pode causar ou agravar os sintomas de parkinsonismo (tremores, aquinesia, hipertonia). A ocorrência de perturbações da locomoção, como sintomas de parkinsonismo, síndrome das pernas inquietas, tremores e instabilidade da marcha deve conduzir à descontinuação definitiva da trimetazidina. Estes casos têm uma prevalência baixa e são habitualmente reversíveis após a descontinuação do tratamento. A

trimetazidina deve ser prescrita com especial cuidado a doentes nos quais se espera um aumento da exposição, tal como sucede com a insuficiência renal moderada e nos doentes idosos com idade superior a 75 anos.

Por conseguinte, o Comité concluiu que a relação risco-benefício dos medicamentos contendo trimetazidina se mantém positiva nas condições normais de utilização, sujeita às restrições, advertências, alterações dos termos da Informação do Medicamento, atividades de farmacovigilância adicionais e medidas de minimização dos riscos acordadas, apenas como terapêutica adjuvante para o tratamento sintomático de doentes com angina de peito estável não controlados adequadamente com terapêuticas antianginosas de primeira linha ou intolerantes a essas terapêuticas.

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 infradesnivelamento 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 infradesnivelamento 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 nódulos 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.

Anexo IV

Condições para as Autorizações de Introdução no Mercado

Condições para as Autorizações de Introdução no Mercado

As Autoridades Nacionais Competentes (ANC) do(s) Estado(s)-Membro(s) ou Estado(s)-Membro(s) de Referência (EMR), sempre que aplicável, deverão assegurar que as seguintes condições são cumpridas pelo(s) titular(es) da AIM:

Condições	Data
Circulação da Comunicação Dirigida aos Profissionais de Saúde (DHPC) de acordo com o plano de ação e condições acordados pelo CHMP.	No espaço de 30 dias após a Decisão da Comissão
<p><u>Aspeto clínico/segurança</u></p> <p>O titular da AIM deve realizar um estudo farmacocinético que avalie o efeito da insuficiência renal e da idade na farmacocinética da trimetazidina nos termos do protocolo acordado pelo CHMP. Os resultados finais do estudo serão apresentados às ANC/EMR até:</p>	30 de setembro de 2014
<p><u>Farmacovigilância 1</u></p> <p>O titular da AIM deve realizar um estudo de utilização do fármaco para verificar a conformidade dos prescritores relativamente à indicação restrita após as alterações dos termos da Autorização de Introdução no Mercado. O protocolo do estudo final será apresentado aos EM/EMR no espaço de 60 dias após a Decisão da Comissão, para ser finalmente aprovado antes do início do estudo. O relatório do estudo final será apresentado às ANC/EMR até:</p>	30 de setembro de 2014
<p><u>Farmacovigilância 2</u></p> <p>O titular da AIM realizará um estudo PASS para abordar todos os riscos importantes, potenciais e identificados, sobretudo o parkinsonismo. O protocolo do estudo integral relativo ao estudo de caso-controlo dentro da coorte da Sociedade Europeia de Cardiologia para estudar a potencial associação entre os sintomas extrapiramidais (SEP) e a trimetazidina será apresentado aos EM/EMR no espaço de 60 dias após a Decisão da Comissão, para ser finalizado antes do início do estudo. O relatório do estudo final será apresentado aos EM/EMR até:</p>	31 de março de 2015: estudo piloto 31 de dezembro de 2016: coorte principal (resultados a 1 ano)