

## **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Metazydyna MR, 35 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu zawiera 35 mg trimetazydyny dichlorowodoru.  
Substancje pomocnicze: każda tabletki zawiera 114,20 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu

Różowa, okrągła, obustronnie wypukła tabletki powlekana z nadrukiem „U 10” po jednej stronie.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Metazydyna MR jest wskazana u dorosłych w terapii skojarzonej w objawowym leczeniu pacjentów ze stabilną dławicą piersiową, u których leczenie przeciwdławicowe pierwszego rzutu jest niewystarczające lub nie jest tolerowane.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

#### Dawkowanie

##### *Dorośli*

Dawka wynosi jedną tabletkę 35 mg trimetazydyny (w postaci dichlorowodoru) dwa razy na dobę, podczas posiłków.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Metazydyna MR jest przeciwwskazana u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) (patrz punkt 4.3). U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30-60 ml/min; patrz punkty 4.4 i 5.2), zalecana dawka wynosi 1 tabletkę 35 mg rano, podczas śniadania.

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

U pacjentów w podeszłym wieku ekspozycja na trimetazydynę może być zwiększona wskutek związanego z wiekiem pogorszenia czynności nerek (patrz punkt 5.2). U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30-60 ml/min) zalecana dawka wynosi 1 tabletkę 35 mg rano podczas śniadania. Ustalanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku należy przeprowadzać z zachowaniem ostrożności (patrz punkt 4.4).

##### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Metazydyna MR u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

#### Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletkę należy połknąć w całości popijając szklanką wody podczas posiłku.

#### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Choroba Parkinsona, objawy parkinsonizmu, drżenia, zespół niespokojnych nóg oraz inne powiązane zaburzenia ruchowe.
- Ciężkie zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min).

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Metazydyna MR nie jest produktem do leczenia napadów dławicy piersiowej, ani też leczenia początkowego niestabilnej dławicy piersiowej lub zawału mięśnia sercowego. Nie należy stosować produktu w okresie poprzedzającym hospitalizację ani też na jej początku. W przypadku napadów dławicy piersiowej należy rozważyć wykonanie angiografii tętnic wieńcowych i wybrać odpowiednią metodę leczenia (leczenie farmakologiczne i możliwość wykonania rewaskularyzacji).

Trimetazydyna może powodować lub nasilać objawy parkinsonizmu (drżenie, bezruch, hipertonia), co należy systematycznie sprawdzać, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku. W przypadkach budzących wątpliwość pacjentów należy skierować do neurologa w celu odpowiedniego zbadania.

Wystąpienie zaburzeń ruchowych, takich jak objawy parkinsonizmu, zespół niespokojnych nóg, drżenia, niestabilny chód, powinny prowadzić do definitywnego odstawienia trimetazydyny.

Przypadki te występują rzadko i są zwykle odwracalne po przerwaniu leczenia. Większość pacjentów wyzdrowiała w ciągu 4 miesięcy po odstawieniu trimetazydyny. Jeśli objawy parkinsonizmu utrzymują się dłużej niż przez 4 miesiące po odstawieniu leku, potrzebna jest ocena neurologa.

Może dochodzić do upadków związanych z niestabilnym chodem lub niedociśnieniem, zwłaszcza u pacjentów przyjmujących leki przeciwnadciśnieniowe (patrz punkt 4.8).

Należy zachować ostrożność podczas przepisywania trimetazydyny pacjentom, u których można spodziewać się zwiększonej ekspozycji:

- z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 5.2);
- w podeszłym wieku powyżej 75 lat (patrz punkt 4.2).

Metazydyna MR jest przeciwwskazana u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) (patrz punkt 4.3).

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, z niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie stwierdzono występowania interakcji z innymi produktami leczniczymi ani pokarmem. Trimetazydynę można stosować w skojarzeniu z heparyną, kalcyparyną, doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi, produktami leczniczymi stosowanymi w zaburzeniach gospodarki lipidowej, kwasem acetylosalicylowym, lekami beta-adrenolitycznymi, antagonistami kanału wapniowego i glikozydami naporstnicy.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Nie ma odpowiednich danych (lub ich ilość jest ograniczona), dotyczących stosowania trimetazydyny u kobiet w ciąży. W badaniach doświadczalnych na zwierzętach nie stwierdzono działania

teratogennego. Jednak, w związku z brakiem danych klinicznych, nie można wykluczyć ryzyka wad rozwojowych u płodu. Dlatego też, z powodu bezpieczeństwa nie zaleca się stosowania produktu leczniczego w okresie ciąży.

#### Karmienie piersią

Nie określono, czy trimetazydyna i (lub) jej metabolity przenikają do mleka kobiecego. Nie można wykluczyć związanego z tym ryzyka dla dziecka. Nie zaleca się stosowania produktu Metazydyna MR w okresie karmienia piersią.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

W badaniach klinicznych trimetazydyna nie wykazywała działania hemodynamicznego, jednak po wprowadzeniu produktu do obrotu obserwowano przypadki zawrotów głowy i senności (patrz punkt 4.8), co może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

Trimetazydyna może powodować następujące działania niepożądane pogrupowane poniżej według częstości występowania:

bardzo częste ( $\geq 1/10$ ); częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt częste ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadkie ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadkie ( $< 1/10\ 000$ ), w tym pojedyncze przypadki.

#### *Zaburzenia układu nerwowego*

*Często:* zawroty głowy, ból głowy.

*Częstość nieznana:* objawy parkinizmu (drżenie, bezruch, hipertonia), niestabilny chód, zespół niespokojnych nóg, inne powiązane zaburzenia ruchowe, zwykle przemijające po przerwaniu leczenia; zaburzenia snu (bezsenność, senność).

#### *Zaburzenia serca*

*Rzadko:* palpacje, skurcze dodatkowe, tachykardia.

#### *Zaburzenia naczyniowe*

*Rzadko:* niedociśnienie tętnicze, niedociśnienie ortostatyczne, które może być związane ze złym samopoczuciem, zawrotami głowy lub upadkami, zwłaszcza u pacjentów przyjmujących leki przeciwnadciśnieniowe, zaczerwienienie twarzy.

#### *Zaburzenia żołądka i jelit*

*Często:* ból brzucha, biegunka, niestrawność, nudności i wymioty.

*Częstość nieznana:* zaparcia.

#### *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*

*Często:* wysypka, świąd, pokrzywka.

*Częstość nieznana:* ostra uogólniona osutka kropkowa (AGEP), obrzęk naczynioruchowy.

#### *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*

*Często:* astenia.

#### *Zaburzenia krwi i układu chłonnego*

*Częstość nieznana:* agranulocytoza, małopłytkowość, plamica małopłytkowa.

#### *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*

*Częstość nieznana:* zapalenie wątroby.

### **4.9 Przedawkowanie**

Dane dotyczące przedawkowania trimetazydyny są nieliczne. Leczenie powinno być

objawowe.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki stosowane w chorobach serca, kod ATC: C01EB15.

#### Mechanizm działania

Trimetazydyna hamuje  $\beta$ -oksydację kwasów tłuszczowych przez zablokowanie tiolazy długołańcuchowego 3-ketoacylokoenzymu A, co nasila utlenianie glukozy. W niedokrwionej komórce energia uzyskiwana w procesie utleniania glukozy wymaga mniejszego zużycia tlenu niż w procesie  $\beta$ -oksydacji. Nasilenie utlenienia glukozy prowadzi do optymalizacji procesów energetycznych w komórkach, co warunkuje utrzymanie ich prawidłowego metabolizmu podczas niedokrwienia.

#### Rezultat działania farmakodynamicznego

U pacjentów z chorobą niedokrwinną trimetazydyna działa jak czynnik metaboliczny, zachowując w mięśniu sercowym wewnątrzkomórkowe stężenie wysokoenergetycznych fosforanów. Działanie przeciwniedokrwienne jest osiągnięte bez jednoczesnego wpływu na parametry hemodynamiczne.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badania kliniczne wykazały skuteczność i bezpieczeństwo trimetazydyny w leczeniu pacjentów z przewlekłą dławicą piersiową, zarówno jako jedyne leku jak i wówczas, gdy korzyść ze stosowania innych produktów leczniczych przeciw niedokrwieniu była niewystarczająca. 35

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu u 426 pacjentów (TRIMPOL-II), trimetazydyna (60 mg/dobę) dodana do metoprololu 100 mg na dobę (50 mg dwa razy na dobę) podawanego przez 12 tygodni spowodowała znaczącą statystycznie poprawę parametrów elektrokardiograficznej próby wysiłkowej oraz objawów klinicznych w porównaniu z placebo: wydłużenie całkowitego czasu trwania wysiłku o 20,1 s,  $p=0,023$ , zwiększenie całkowitej wartości wykonanej pracy o 0,54 METs,  $p=0,001$ , wydłużenie czasu do obniżenia odcinka ST o 1 mm o 33,4 s,  $p=0,003$ , wydłużenie czasu do wystąpienia bólu dławicowego o 33,9 s,  $p<0,001$ , zmniejszenie częstości bólów dławicowych o 0,73/tydzień,  $p=0,014$  i zmniejszenie liczby przyjmowanych tabletek krótko działających azotanów o 0,63/tydzień,  $p=0,032$ , nie powodując przy tym zmian parametrów hemodynamicznych.

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu u 223 pacjentów (Sellier) jedna tabletką o zmodyfikowanym uwalnianiu trimetazydyny (w postaci dichlorowodoru) 35 mg (dwa razy na dobę) dodana do atenololu 50 mg (raz na dobę) przez 8 tygodni powodowała w 12 godzin po przyjęciu znaczące statystycznie wydłużenie (o 34,4 s,  $p=0,03$ ) czasu do obniżenia odcinka ST o 1 mm podczas próby wysiłkowej w podgrupie pacjentów ( $n=173$ ), w porównaniu z placebo. Stwierdzono także znaczącą różnicę odnośnie czasu do wystąpienia bólu dławicowego ( $p=0,049$ ). Nie znaleziono znaczących różnic między grupami odnośnie innych wtórnych punktów końcowych (całkowity czas trwania wysiłku, całkowita wartość wykonanej pracy i kliniczne punkty końcowe).

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym, trwającym trzy miesiące badaniu u 1962 pacjentów (badanie Vasco), w którym stosowano 50 mg/dobę atenololu, badano dwie dawki trimetazydyny (w postaci dichlorowodoru) (70 mg/dobę i 140 mg/dobę) względem placebo. W całej populacji, złożonej z pacjentów bez objawów oraz z pacjentów z objawami, trimetazydyna nie wykazała korzyści odnośnie punktów końcowych zarówno ergometrycznych (całkowity czas trwania wysiłku, czas do obniżenia odcinka ST o 1 mm oraz czas do wystąpienia bólu dławicowego) jak i klinicznych. Jednakże w podgrupie pacjentów z objawami ( $n=1574$ ), określonej w analizie *post-hoc*, trimetazydyna (w postaci dichlorowodoru 140 mg) znacząco wydłużyła całkowity czas trwania wysiłku (+23,8 s wobec +13,1 s po placebo;  $p=0,001$ ) oraz czas do wystąpienia bólu dławicowego (+46,3 s wobec +32,5 s po placebo;  $p=0,005$ ).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Po podaniu doustnym, maksymalne stężenie występuje przeciętnie 5 godzin po przyjęciu tabletki. Stan stacjonarny stężenia we krwi jest osiągany po 60 godzinach i utrzymuje się przez cały okres leczenia. Pokarm nie wpływa na właściwości farmakokinetyczne trimetazydyny w postaci tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu.

### Dystrybucja

Trimetazydyna wiąże się z białkami osocza w około 16%. Objętość dystrybucji wynosi 4,8 l/kg, co wskazuje na jej łatwe przenikanie do tkanek.

### Eliminacja

Trimetazydyna jest wydalana głównie w moczu, w postaci niezmienionej. Średni okres półtrwania trimetazydyny wynosi około 7 godzin u zdrowych młodych ochotników i 12 godzin u pacjentów w wieku powyżej 65 roku życia.

Całkowity klirens trimetazydyny jest wynikiem głównie klirensu nerkowego, który bezpośrednio skorelowany jest z klirensem kreatyniny i w mniejszym stopniu klirensu wątrobowego, który zmniejsza się z wiekiem.

### Pacjenci w podeszłym wieku

Szczegółowe badania kliniczne przeprowadzone w populacji pacjentów w podeszłym wieku otrzymujących 2 tabletki na dobę przyjmowane w 2 dawkach, analizowane metodą kinetyki populacyjnej, wykazują zwiększenie ekspozycji w osoczu, co jednak nie uzasadnia zmiany dawkowania.

### Pacjenci z niewydolnością wątroby

Brak danych farmakokinetycznych dotyczących stosowania trimetazydyny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ostre i przewlekłe badania toksyczności na zwierzętach wykazały pogorszoną tolerancję trimetazydyny w przypadku stosowania bardzo dużej dawki – 40 mg/kg mc./dobę, pozostawały jednak bez wpływu na śmiertelność. Podczas rocznego podawania trimetazydyny w dawce od 50 do 200 mg/kg mc./dobę obserwowano zmiany parametrów diagnostycznych (leukopenia, zwiększenie stężenia LDL oraz aktywności fosfatazy alkalicznej), przy braku zmian histopatologicznych. Trimetazydyna nie wykazała działania genotoksycznego, teratogennego ani toksycznego wpływu na reprodukcję.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

#### Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna

Guma ksantan

Powidon K-30

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

#### Otoczka tabletki

Opadry 02G84552 Pink:

- Hypromeloza 5 cP

- Tytanu dwutlenek (E 171)

- Magnezu stearynian

- Makrogol 6000
- Glicerol
- Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Tusz:

- Opacode-S-1-17823 Black
- Szelak
- Alkohol izopropylowy
- Żelaza tlenek czarny (E172)
- Alkohol N-butyłowy
- Glikol propylenowy
- Wodorotlenek amonowy

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

2 lata

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Butelka z HDPE zamknięta wieczkiem z PP i środkiem pochłaniającym wilgoć, zawierająca 100, 500 tabletek.

Blistry Aluminium/Aluminium w tekturowym pudełku zawierające 60, 90 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Brak szczególnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Adamed Sp. z o.o.  
Pieńków 149  
05-152 Czosnów, Polska

## **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

19813

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

01.03.2012

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

12.2012