

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trimetazidinum 123ratio, 35 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 35 mg dichlorowodoru trimetazydyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

Różowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane (o średnicy ok. 9,2 mm).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Trimetazydyna 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

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

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 ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności trimetazydyny u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

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

W przypadku ciężkiej niewydolności wątroby, z powodu braku klinicznego doświadczenia, przyjmowanie produktu leczniczego nie jest zalecane.

Trimetazydyna 35 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu nie są wskazana w leczeniu ataków dławicy piersiowej, jak również w początkowym leczeniu niestabilnej dławicy piersiowej lub zawału mięśnia sercowego. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany w leczeniu przedszpitalnym czy podczas pierwszych dni hospitalizacji. W przypadku ataku dławicy piersiowej, należy ponownie ocenić chorobę niedokrwienną serca i ponownie dostosować leczenie (farmakoterapia i rewaskularyzacja jeśli potrzeba).

Trimetazydyna może powodować lub nasilać objawy parkinsonizmu (drżenie, bezruch, hipertonia), co należy systematycznie sprawdzać, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku. W przypadkach budzących wątpliwości 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).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie obserwowano interakcji z innymi lekami lub żywnością.

Trimetazydyna może być podawana łącznie z heparyną, kalcyparyną, doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi, lekami stosowanymi w zaburzeniach metabolizmu lipidów, kwasem salicylowym, beta-adrenolitykami, lekami blokującymi kanały wapniowe, glikozydami naparstnicy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane kliniczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania trimetazydyny u kobiet w ciąży są niewystarczające. Badania na zwierzętach są niewystarczające (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko

dla płodu jest nieznane. Stosowanie trimetazydyny u kobiet w ciąży nie jest zalecane chyba, że jest konieczne.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy trimetazydyna przenika do mleka kobiet i zwierząt.

Ponieważ nie można wykluczyć przenikania do mleka kobiet i ryzyka dla karmionego dziecka stosowanie trimetazydyny podczas karmienia piersią nie jest zalecane.

Wpływ na płodność

Badania toksycznego wpływu na reprodukcję nie wykazały żadnego wpływu na płodność myszy, szczurów i królików (patrz punkt 5.3).

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

Klasyfikacja spodziewanej częstotliwości:

Bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1,000$ i $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10,000$ i $< 1/1,000$); bardzo rzadko ($< 1/10,000$), częstość nieznana (nie może zostać określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Zalecane określenie
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zawroty głowy, ból głowy
	Częstość nieznana	Objawy parkinsonizmu (drżenie, bezruch, hipertonia), niestabilny chód, zespół niespokojnych nóg, inne powiązane zaburzenia ruchowe, zwykle przemijające po przerwaniu leczenia
	Częstość nieznana	Zaburzenia snu (bezsenność, senność)
Zaburzenia ucha i błędnika	Częstość nieznana	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Zaburzenia serca	Rzadko	Palpitacje, 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, zaczerwienie 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 krostkowa (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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłaszano żadnych przypadków zatrucia spowodowanych przedawkowaniem trimetazydyny.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki stosowane w chorobach serca

Kod ATC: C01EB15 (C: Układ sercowo-naczyniowy)

Mechanizm działania

Trimetazydyna hamuje β -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

β -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 jedynego leku jak i wówczas, gdy korzyść ze stosowania innych produktów leczniczych przeciw niedokrwieniu była niewystarczająca.

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 dichlorowodorku) 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 dichlorowodorku) (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 dichlorowodorku 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

Trimetazydyna po podaniu doustnym i wchłonięciu z przewodu pokarmowego osiąga maksymalne stężenie w surowicy po około 5 godzinach po podaniu leku.

Stan nasycenia w surowicy jest osiągnięty po 60 godzinach i jest stabilny w okresie leczenia. Nie obserwowano interakcji z żywnością.

Dystrybucja

Lek wiąże się z białkami osocza w około 16%. Objętość dystrybucji wynosi 4,8 l/kg, co oznacza dobre przenikanie leku do tkanek.

Wydalenie

Trimetazydyna jest wydalana głównie z moczem, w postaci niezmienionej. Średni półokres trwania wynosi 7 godzin, zaś u pacjentów powyżej 65 roku życia wzrasta do 12 godzin.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku klirens całkowity zmniejsza się na skutek związanego z wiekiem pogorszenia czynności nerek. Populacyjna analiza farmakokinetyczna wykazała, że wiek pacjenta w niewielkim stopniu wpływa na farmakokinetykę trimetazydyny. Narażenie zwiększyło się tylko 1,1-krotnie u ochotników w wieku od 55 do 65 lat i 1,4-krotnie u ochotników w wieku powyżej 75 lat, co nie wiąże się z koniecznością zmiany dawki.

Nie zaobserwowano zagrożenia w zakresie bezpieczeństwa stosowania u pacjentów w podeszłym wieku w porównaniu z ogółem populacji.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 30- 60 ml/min) narażenie na trimetazydynę zwiększa się średnio około 2-krotnie po podaniu jednej tabletki trimetazydyny o mocy 35 mg raz na dobę, a u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) zwiększa się średnio 3,1-krotnie po podaniu jednej tabletki trimetazydyny o mocy 35 mg co drugą dobę, w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami z prawidłową czynnością nerek (patrz punkty 4.2 i 4.3).

Nie zaobserwowano zagrożenia w zakresie bezpieczeństwa stosowania w tej grupie pacjentów w porównaniu z ogółem populacji.

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność trimetazydyny u myszy, szczurów i świnek morskich jest niska. W badaniach toksyczności wielokrotnego podania trimetazydyny u szczurów i psów nie zidentyfikowano toksycznego wpływu na narząd docelowy. Trimetazydyna nie wykazała genotoksyczności w wynikach badań *in vitro* i *in vivo*.

Podczas badania toksycznego wpływu trimetazydyny na układ rozrodczy u szczurów, myszy i królików nie wykazano niekorzystnego wpływu na funkcje rozrodcze (w szczególności nie zaobserwowano efektu teratogennego). Nie wykazano wpływu toksycznego na zarodek podczas badań embriotoksycznych przeprowadzonych na szczurach i królikach.

W trzystopniowych badaniach na szczurach nie obserwowano zmian funkcji rozrodczych. Nie przeprowadzono konwencjonalnych badań wpływu na płodność oraz rozwój przed- i poporodowy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Hypromeloza

Wapnia wodorofosforan dwuwodny

Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna

AquaPolish pink 045.17:
Hypromeloza
Kwas stearynowy
Makrogol 6000
Glicerol
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek, czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

20, 60 i 120 tabletek o przedłużonym uwalnianiu pakowane w przezroczystych blistrach PVC/PVDC/Aluminium.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

123ratio Sp. z o.o., ul. Emilii Plater 53, 00-113 Warszawa

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

18077

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.04.2011

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17.03.2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU

CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO