

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trimetazydyna Mylan, 35 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletkę zawiera 35 mg trimetazydyny dichlorowodoru, równoważność 27,5 mg trimetazydyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz: punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Różowe kuliste, obustronnie wypukłe tabletki z wytłoczoną liczbą "35" po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

### 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

##### Dawkowanie

Dawka wynosi 1 tabletkę 35 mg trimetazydyny (w postaci dichlorowodoru) dwa razy na dobę, podczas posiłków. Po 3 miesiącach należy ponownie ocenić korzyści z terapii. W przypadku braku odpowiedzi, należy przerwać stosowanie trimetazydyny.

##### Szczególne grupy pacjentów

##### *Zaburzenia 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.

##### *Ciężkie zaburzenia czynności wątroby*

Ze względu na brak doświadczenia klinicznego trimetazydyna nie jest zalecana u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

##### *Osoby 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.

### Sposób podawania

Podanie doustne.

Jedna tabletką rano i 1 tabletką wieczorem z posiłkiem, popijając szklanką wody.

### **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**

Ten produkt leczniczy nie leczy napadów dławicy piersiowej, ani też nie jest przeznaczony do leczenia początkowego niestabilnej dławicy piersiowej lub zawału mięśnia sercowego. Nie należy stosować produktu w okresie poprzedzającym hospitalizację ani też na jej początku.

W przypadku napadu dławicy piersiowej należy ponownie ocenić chorobę niedokrwinną serca oraz rozważyć dostosowanie sposobu 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 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).

Ten produkt leczniczy na ogół nie jest zalecany kobietom karmiącym piersią (patrz punkt 4.6).

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

Nie stwierdzono występowania interakcji z innymi lekami ani pokarmami.

Trimetazydynę można stosować z heparyną, kalcyperyą, doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi, lekami stosowanymi w zaburzeniach gospodarki lipidowej, kwasem salicylowym, lekami beta-adrenolitycznymi, lekami blokującymi kanał wapniowy, glikozydami naparstnicy.

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

##### Ciąża

Brak jest lub jest ograniczona ilość danych dotyczących stosowania trimetazydyny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa są niewystarczające (patrz punkt 5.3). Stosowanie trimetazydyny nie jest wskazane w czasie ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących środków antykoncepcyjnych.

##### Karmienie piersią

Nie wiadomo czy metabolity trimetazydyny są wydzielane do mleka kobiet karmiących piersią. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków lub niemowląt. Nie zaleca się stosowania trimetazydyny u kobiet w okresie karmienia piersią.

##### Płodność

Badania toksycznego wpływu na reprodukcję u szczurów nie wykazały wpływu na płodność u obu płci (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

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

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Zalecane określenie
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zawroty głowy, ból głowy
	Nieznana	Objawy parkinsonizmu (drżenie, bezruch, hipertonia), niestabilny chód, zespół niespokojnych nóg, inne powiązane zaburzenia ruchowe, zwykle przemijające po przerwaniu leczenia, zaburzenia snu (bezsenność, senność)
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, zaczerwienienie twarzy

Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Ból brzucha, biegunka, niestrawność, nudności i wymioty
	Nieznana	Zaparcia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka, świąd, pokrzywka
	Nieznana	Ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP), obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Astenia
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Nieznana	Agranulocytoza, małopłytkowość, płamica małopłytkowa
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	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**

Dostępne dane dotyczące przedawkowania trimetazydyny są ograniczone. Leczenie powinno być objawowe.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

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

#### 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 utleniania glukozy prowadzi do optymalizacji procesów energetycznych w komórkach, co warunkuje utrzymanie ich prawidłowego metabolizmu podczas niedokrwienia.

#### U zwierząt

W warunkach niedokrwienia serca trimetazydyna hamuje  $\beta$ -oksydację kwasów tłuszczowych przez zablokowanie tiolazy długołańcuchowego 3-ketoacylokoenzymu A, dlatego trimetazydyna pośrednio nasila utlenianie glukozy. Działanie przeciwniedokrwienne trimetazydyny wykazano *in vitro* w izolowanych komórkach mięśnia sercowego oraz w izolowanych sercach poddanych niedotlenieniu (np. zapobieganie zmniejszeniu wewnątrzkomórkowego ATP, wewnątrzkomórkowej kwasicy, gromadzeniu  $\text{Na}^+$  i  $\text{Ca}^{2+}$  oraz ucieczce  $\text{K}^+$ ) oraz w badaniach *in vivo*, szczególnie na szczurach, w których wykazano działanie trimetazydyny ograniczające obszar martwicy po zamknięciu tętnicy

wieńcowej. Trimetazydyna nie ma znaczącego wpływu na ogólnoustrojowe lub wieńcowe parametry hemodynamiczne.

#### Działanie farmakodynamiczne

U pacjentów z chorobą niedokrwienną 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.

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu u 426 pacjentów (TRIMPOL-II), trimetazydyna (60 mg na 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;  $p=0,005$ ).

#### W kardiologii

W kontrolowanych badaniach u pacjentów ze stabilną dusznicą bolesną trimetazydyna:

- znacząco obniża częstość i nasilenie bólów dusznicowych, co umożliwia zmniejszenie przyjmowanych dawek azotanów
- zapobiega wystąpieniu dysfunkcji komór serca podczas niedokrwienia
- zwiększa rezerwę wieńcową, od 15 dnia stosowania znacząco wydłuża czas do pojawienia się niedokrwienia wywołanego wysiłkiem
- w tych samych badaniach stwierdzono, że trimetazydyna nie obniża ciśnienia tętniczego krwi ani aktywności mięśnia sercowego.

U pacjentów ze stabilną dławicą piersiową przeprowadzono 3-miesięczne badanie z zastosowaniem podwójnie ślepej próby i grupą kontrolną otrzymującą placebo.

Wykazano, że trimetazydyna powoduje:

- wydłużenie czasu do pojawienia się niedokrwienia wywołanego wysiłkiem
- zwiększenie rezerwy wieńcowej przejawiającej się:
  - wydłużeniem czasu wysiłku do wystąpienia obniżenia odcinka ST o 1 mm
  - zwiększeniem wydolności podczas prób wysiłkowych
  - wydłużeniem całkowitego czasu trwania próby wysiłkowej
  - zmniejsza częstość napadów bólów dławicowych oraz zużycie nitrogliceryny.

Działanie przeciwniedokrwienne i przeciwdławicowe utrzymuje się przez 12 godzin po przyjęciu leku.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie:

Trimetazydyna po podaniu doustnym wchłania się z przewodu pokarmowego i osiąga maksymalne stężenie w osoczu po około pięciu godzinach od podania leku.

Stale stężenie leku w osoczu jest osiągnięte po 60 godzinach i jest stabilne przez cały okres leczenia. Nie stwierdzono interakcji z pokarmami.

### 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 okres półtrwania wynosi 7 godzin u młodych zdrowych ochotników, u pacjentów powyżej 65 lat zwiększa się do 12 godzin.

Całkowity klirens trimetazydyny jest wynikiem w większości klirensu nerkowego bezpośrednio związanego z klirensiem kreatyniny oraz w mniejszym stopniu klirensu wątrobowego, który zmniejsza się wraz z wiekiem.

### Szczególne grupy pacjentów:

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

W swoistym badaniu klinicznym, przeprowadzonym w populacji osób starszych, przy dawkowaniu 2 tabletek na dobę w 2 dawkach podzielonych, analizowanym zgodnie z zasadami farmakokinetyki populacyjnej, wykazano zwiększenie stężenia w osoczu. U pacjentów w podeszłym wieku ekspozycja na trimetazydynę może być zwiększona wskutek związanego z wiekiem pogorszenia czynności nerek. Badanie farmakokinetyczne przeprowadzone u pacjentów w podeszłym wieku (75-84 lata) lub uczestników w bardzo podeszłym wieku ( $\geq 85$  lat) wykazało, że u uczestników w bardzo podeszłym wieku z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30-60 ml/min), ekspozycja na trimetazydynę zwiększyła się odpowiednio o współczynnik 1,0 i 1,3, w porównaniu z młodszymi uczestnikami (30-65 lat) z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek.

#### *Zaburzenie czynności nerek*

Ekspozycja na trimetazydynę jest zwiększona średnio o 1,7 u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30-60 ml/min) oraz średnio o 3,1 u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami z prawidłową czynnością nerek. Nie zaobserwowano problemów bezpieczeństwa w tej grupie w porównaniu do populacji ogólnej.

#### *Zaburzenie czynności wątroby*

Brak dostępnych danych dotyczących stosowania trimetazydyny u pacjentów z upośledzoną czynnością wątroby.

### *Dzieci i młodzież*

Nie badano parametrów farmakokinetycznych trimetazydyny u dzieci i młodzieży (<18 lat).

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym doustnym u psów i szczurów wykazały dobry profil bezpieczeństwa.

Genotoksyczność, w tym działanie mutagenne i klastogenne oceniano w badaniach *in vitro* oraz w jednym badaniu *in vivo*. Wszystkie wyniki badań były ujemne.

Badania toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa prowadzone na myszach, królikach i szczurach nie wykazały embriotoksycznego lub teratogennego wpływu trimetazydyny. Nie zaobserwowano zmian płodności u szczurów ani wpływu na rozwój poporodowy.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki:

Wapnia wodorofosforan dwuwodny  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Powidon (K 30)  
Guma ksantan  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Magnezu stearynian

#### Otoczka tabletki:

Hypromeloza  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Makrogol 400  
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

18 miesięcy:  
Blistry z folii PVC/Aclar/Aluminium

2 lata:  
Blistry z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium  
Blistry z folii OPA/Aluminium/PE/Aluminium

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

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister z folii:

PVC/Aclar/Aluminium

OPA/Aluminium/PVC/Aluminium

OPA/Aluminium/PE/Aluminium

Tabletki są dostępne w opakowaniach po 10, 20, 30, 40, 60 i 90 sztuk.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania**

Bez szczególnych wymagań.

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

Mylan S.A.S

117 Allée des Parcs

69 800, Saint-Priest

Francja

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr: 18762

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10 październik 2011 r.

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

11/2016