

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Protrimid, 35 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu zawiera 35 mg trimetazydyny dichlorowodoru (*Trimetazidini dihydrochloridum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: sól.

Każda tabletki zawiera 54,43 mg sodu (2,37 mmola sodu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu

Biała, obustronnie wypukła, okrągła tabletki powlekana, gładka po obu stronach z wgłębieniem po jednej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Trimetazydyna jest wskazana w skojarzonym leczeniu objawowym dorosłych pacjentów ze stabilną dławicą piersiową, u których leczenie przeciwdławicowe pierwszego rzutu jest niewystarczające lub nie jest tolerowane.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zazwyczaj stosowana dawka to 35 mg trimetazydyny dichlorowodoru (1 tabletki) 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 to 35 mg trimetazydyny dichlorowodoru, rano, podczas śniadania. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) stosowanie trimetazydyny jest przeciwwskazane.

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

U pacjentów w podeszłym wieku narażenie na trimetazydynę może być zwiększone, 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 to 35 mg trimetazydyny dichlorowodoru, rano, podczas śniadania. U pacjentów w podeszłym wieku należy zachować ostrożność podczas dostosowywania dawki (patrz punkt 4.4).

##### *Dzieci i młodzież*

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

U pacjentów przed zabiegiem chirurgicznym modyfikacja dawki nie jest konieczna.

### **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**

Produktu leczniczego nie należy stosować w leczeniu napadów dławicowych ani też w leczeniu początkowym niestabilnej dławicy piersiowej lub zawału mięśnia sercowego. Nie należy stosować produktu w okresie poprzedzającym hospitalizację ani też na jej początku. W przypadku napadu dławicowego należy ponownie ocenić chorobę wieńcową 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 wątpliwość pacjentów należy skierować na konsultację neurologiczną.

W przypadku wystąpienia zaburzeń ruchowych, takich jak objawy parkinsonizmu, zespół niespokojnych nóg, drżenia, niestabilny chód, należy odstawić trimetazydynę. Zaburzenia 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 zalecając produkt leczniczy pacjentom, u których można spodziewać się zwiększonego narażenia na substancję czynną. Są to pacjenci:

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

#### Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera 54,43 mg sodu w każdej tabletkce, co odpowiada 2,72% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

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

Nie stwierdzono występowania interakcji z innymi produktami leczniczymi ani pokarmami.

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

#### *Ciąża*

W badaniach doświadczalnych na zwierzętach nie stwierdzono działania teratogennego, jednak nie wykonano odpowiednio liczebnych, dobrze kontrolowanych obserwacji u kobiet ciężarnych, dlatego też nie można wykluczyć ryzyka wystąpienia wad rozwojowych u płodu. Z powodu bezpieczeństwa nie zaleca się stosowania leku w czasie ciąży.

#### *Karmienie piersią*

Nie wiadomo, czy produkt leczniczy przenika do mleka kobiecego. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu w okresie karmienia piersią.

## Płodność

Badanie przeprowadzone na szczurach nie wykazało toksycznego działania trimetazydyny na rozród.

### 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

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Często (<math>\geq 1/100</math> do <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Rzadko (<math>\geq 1/10\ 000</math> do <math>&lt; 1/1\ 000</math>)</b>	<b>Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)</b>
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, ból głowy		Objawy parkinsonizmu (drżenie, bezruch, hipertonia), niestabilny chód, zespół niespokojnych nóg, inne powiązane zaburzenia ruchowe, zwykle przemijające po przerwaniu leczenia, zaburzenia snu (bezsenność, senność)
Zaburzenia ucha i błędnika			Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Zaburzenia serca		Kołatanie serca, skurcze dodatkowe, tachykardia	
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie tętnicze, niedociśnienie ortostatyczne, które może być związane ze złym samopoczuciem, zawrotami głowy lub upadkami, zwłaszcza u pacjentów przyjmujących leki przeciwnadciśnieniowe, nagłe zaczerwienienie twarzy	
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha, biegunka, niestrawność, nudności i wymioty		Zaparcie

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka, świąd, pokrzywka		Ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP), obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Agranulocytoza, małopłytkowość, plamica małopłytkowa
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			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](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Dostępne są ograniczone dane dotyczące przedawkowania trimetazydyny. 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 zapobiega zmniejszeniu stężenia wewnątrzkomórkowego ATP, zachowując metabolizm energetyczny w komórkach narażonych na niedotlenienie i niedokrwienie, co zapewnia prawidłową czynność pompy jonowej i przezłonowy napływ jonów sodu i potasu oraz utrzymuje homeostazę komórek. Działaniu temu, obserwowanemu głównie w mięśniu serca i narządach neurosensorycznych, nie towarzyszy działanie hemodynamiczne ani inne działanie na naczynia krwionośne.

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.

#### Działanie farmakodynamiczne

U pacjentów z chorobą niedokrwioną serca 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 podawanej w monoterapii, jak i w przypadku, gdy korzyść ze stosowania innych produktów leczniczych przeciw niedokrwieniu była niewystarczająca.

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu kontrolowanym placebo, z udziałem 426 pacjentów (TRIMPOL-II), podawanie trimetazydyny (60 mg na dobę) w skojarzeniu z metoprololem w dawce 100 mg na dobę (50 mg dwa razy na dobę) przez 12 tygodni spowodowało 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 na tydzień,  $p=0,014$  i zmniejszenie konieczności przyjmowania krótko działających azotanów o 0,63 na tydzień,  $p=0,032$ , bez wpływu na parametry hemodynamiczne.

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu kontrolowanym placebo z udziałem 223 pacjentów (Sellier) podawanie 35 mg trimetazydyny dichlorowodoru w tabletkach o zmodyfikowanym uwalnianiu (dwa razy na dobę) w skojarzeniu z atenololem w dawce 50 mg (raz na dobę) przez 8 tygodni powodowało po 12 godzinach od przyjęcia leku znaczące statystycznie wydłużenie (o 34,4 s,  $p=0,03$ ) czasu do obniżenia odcinka ST o 1 mm podczas próby wysiłkowej w tej 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 z udziałem 1962 pacjentów (badanie Vasco) oceniano stosownie trimetazydyny w dwóch dawkach (70 mg na dobę i 140 mg na dobę) w skojarzeniu z atenololem w dawce 50 mg na 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*, podawanie 140 mg trimetazydyny dichlorowodoru znacząco wydłużyło całkowity czas trwania wysiłku (+23,8 s wobec +13,1 s w grupie placebo;  $p=0,001$ ) oraz czas do wystąpienia bólu dławicowego (+46,3 s wobec +32,5 s w grupie placebo;  $p=0,005$ ).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### *Wchłanianie*

Trimetazydyna po podaniu doustnym wchłania się szybko z przewodu pokarmowego. Maksymalne stężenie w osoczu występuje po około pięciu godzinach od podania leku. Stałe stężenie leku w osoczu jest osiągnięte po 60 godzinach i jest stabilne przez cały okres leczenia.

Nie stwierdzono interakcji z pokarmami.

### *Dystrybucja*

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

### *Eliminacja*

Trimetazydyna jest wydalana głównie z moczem, w postaci niezmienionej. Średni okres półtrwania wynosi 7 godzin, u osób w wieku powyżej 65 lat zwiększa się do 12 godzin.

#### Szczególne grupy pacjentów

### *Pacjenci w podeszłym wieku*

U pacjentów w podeszłym wieku narażenie na trimetazydynę może być zwiększone wskutek, związanego z wiekiem, pogorszenia czynności nerek. Badanie farmakokinetyczne przeprowadzone z udziałem pacjentów w podeszłym wieku (75-84 lata) lub w bardzo podeszłym wieku ( $\geq 85$  lat) wykazało, że u osób w bardzo podeszłym wieku z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30-60 ml/min) narażenie na trimetazydynę (mierzone jako  $AUC_{24}$ ) zwiększyło się 1,3-krotnie, ale nie zwiększyło się u pacjentów w wieku 75-84 lata w porównaniu z młodszymi uczestnikami (30-65 lat) z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek.

Specyficzne, trwające rok badanie kliniczne przeprowadzone z udziałem osób w podeszłym wieku (powyżej 75 lat), którym podawano 2 tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu o mocy 35 mg na dobę, w dwóch dawkach podzielonych, analizowane według zasad farmakokinetyki populacyjnej, wykazało średnio 2-krotne zwiększenie stężenia leku w osoczu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) w porównaniu z pacjentami z klirensiem kreatyniny powyżej 60 ml/min. W badaniu tym nie stwierdzono istotnych różnic w profilu bezpieczeństwa leku pomiędzy grupą otrzymującą trimetazydynę i grupą otrzymującą placebo.

### *Zaburzenie czynności nerek*

Narażenie na trimetazydynę jest zwiększone średnio 1,7-krotnie u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30-60 ml/min) oraz średnio 3,1-krotnie u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami z prawidłową czynnością nerek (patrz punkty 4.2 i 4.3).

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Badania przewlekłej toksyczności przeprowadzone na psach i szczurach, którym doustnie podawano trimetazydynę, wykazały dobry profil bezpieczeństwa. Działanie genotoksyczne oceniono w badaniach *in vitro*, w tym oceniano działanie mutagenne i klastogenne, jedno badanie prowadzono *in vivo*. Wszystkie badania dały wynik negatywny.

Badania toksycznego wpływu na rozród na myszach, szczurach i królikach nie wykazały embriotoksyczności ani teratogenności. W badaniu na szczurach nie odnotowano wpływu trimetazydyny na ilość ciąży u szczurów.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sodu chlorek  
Powidon K 30  
Magnezu stearynian

#### Otoczka tabletki

Octan celulozy  
Hypromeloza (6cps)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.  
60 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu (6 blistrów po 10 sztuk).

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

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

Aflofarm Farmacja Polska Sp. z o. o.  
ul. Partyzancka 133/151  
95-200 Pabianice  
tel. (42) 22-53-100  
aflofarm@aflofarm.pl

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

Pozwolenie nr:

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

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