

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vascotazin, 35 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 35 mg trimetazydyny dichlorowodoru (27,5 mg trimetazydyny).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki zawiera 54,5 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu.

Białe do prawie białych, okrągłe, obustronnie wypukłe, tabletki powlekane gładkie z obu stron o wymiarach 7,6 mm x 3,0 mm, z laserowo wyciętym otworem po jednej 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

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z upośledzeniem czynności nerek

U pacjentów z umiarkowanym upośledzeniem 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 upośledzeniem 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.

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 upośledzenie czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt leczniczy Vascotazin nie jest wskazany w leczeniu napadów dławicy piersiowej i nie jest wskazany w leczeniu początkowym niestabilnej dławicy piersiowej lub zawału serca. Nie należy stosować tego produktu leczniczego w okresie poprzedzającym hospitalizację ani też w pierwszych dniach hospitalizacji.

W przypadku napadu dławicy piersiowej, należy ponownie ocenić zmiany w naczyniach wieńcowych i dostosować sposób leczenia (leczenie farmakologiczne i rewaskularyzacja, jeśli konieczne).

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 wykonania odpowiednich badań.

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 upośledzeniem czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 5.2)
- w podeszłym wieku powyżej 75 lat (patrz punkt 4.2).

Z powodu braku danych klinicznych, stosowanie produktu u pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności wątroby nie jest rekomendowane.

Zewnętrzna warstwa tabletki produktu Vascotazin nie ulega strawieniu i może być widoczna w toalecie lub w kale pacjenta.

Substancje pomocnicze:

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera 54,5 mg sodu na tabletkę co odpowiada 2,7% 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. Trimetazydyna może być stosowana jednocześnie z heparyną, kalcyparyną, antagonistami witaminy K, lekami stosowanymi

w zaburzeniach gospodarki lipidowej, kwasem acetylosalicylowym, lekami blokującymi receptory beta-adrenergiczne (beta-blokerami), blokującymi kanały wapniowe i glikozydami naparstnicy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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, ze względów bezpieczeństwa należy unikać przepisywania produktu leczniczego w czasie ciąży.

Karmienie piersią

W związku z brakiem danych, karmienie piersią nie jest zalecane podczas leczenia produktem leczniczym Vascotazin.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

W badaniach klinicznych Vascotazin nie wykazywał 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

Następujące działania niepożądane obserwowano podczas leczenia produktem leczniczym Vascotazin z następującą częstością:

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 (nie może być 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 zaburzenia snu (bezsenność, senność)
Zaburzenia ucha i błędnika	Częstość nieznana	zawroty głowy
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
	Częstość nieznana	zaparcia

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	wysypka, świąd, pokrzywka
	Częstość nieznana	ostra uogólniona osutka krostkowa, 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, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie zanotowano przypadków przedawkowania trimetazydyny.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Trimetazydyna zapobiega zmniejszeniu stężenia wewnątrzkomórkowego ATP, poprzez ochronę energetycznych procesów metabolicznych w komórkach narażonych na niedotlenienie lub niedokrwienie, przez to przedłuża prawidłowe funkcjonowanie pompy sodowo-potasowej i homeostazę komórek.

Mechanizm działania

Optymalizacja energetycznych procesów metabolicznych serca przy udziale trimetazydyny jest skutkiem częściowego hamowania utleniania kwasów tłuszczowych. 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 utleniania glukozy prowadzi do optymalizacji procesów energetycznych w komórkach, co warunkuje utrzymanie ich prawidłowego metabolizmu podczas niedokrwienia.

Działanie farmakodynamiczne

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 przeciwdławicowych była niewystarczająca. W randomizowanym,

podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu z udziałem 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 istotną 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 z udziałem 223 pacjentów (Sellier) jedna tabletką o zmodyfikowanym uwalnianiu trimetazydyny 35 mg (dwa razy na dobę) dodana do atenololu 50 mg (na dobę) przez 8 tygodni powodowała w 12 godzin po przyjęciu istotne 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 istotną różnicę w zakresie czasu do wystąpienia bólu dławicowego ($p=0,049$). Nie znaleziono istotnych 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), w którym stosowano 50 mg/dobę atenololu, oceniano dwie dawki trimetazydyny (w postaci dichlorowodorku) (70 mg/dobę i 140 mg/dobę) w porównaniu z placebo. W całej populacji, złożonej z pacjentów bez objawów oraz 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; $p=0,005$).

U zwierząt

Trimetazydyna:

- pomaga w utrzymaniu energetycznego metabolizmu serca i narządów nerwowoczuciowych podczas epizodów niedokrwienia i niedotlenienia
- zmniejsza nasilenie kwasicy wewnątrzkomórkowej i zaburzenia przepływu jonów przez błony komórkowe spowodowane przez niedokrwienie
- zmniejsza przechodzenie i naciekanie przez neutrofile niedokrwionej tkanki mięśnia sercowego po niedokrwieniu i reperfuzji.

Trimetazydyna wywiera te działania bez żadnego bezpośredniego działania hemodynamicznego.

U ludzi

W kardiologii

Kontrolowane badania u pacjentów z dławicą piersiową wykazały, że trimetazydyna:

- zwiększa rezerwę wieńcową, od 15 dnia po rozpoczęciu leczenia znacząco wydłuża czas do wystąpienia niedokrwienia wywołanego wysiłkiem
- ogranicza nagłe wahania ciśnienia krwi bez żadnych znaczących zmian w rytmie serca
- istotnie zmniejsza częstość bólów dławicowych
- zmniejsza dysfunkcję lewej komory podczas niedokrwienia
- prowadzi do istotnego zmniejszenia zużycia nitrogliceryny.

W 2-miesięcznym badaniu z udziałem pacjentów otrzymujących 50 mg atenololu, dodanie 1 tabletki 35 mg trimetazydyny o zmodyfikowanym uwalnianiu powodowało znaczące wydłużenie czasu do wystąpienia obniżenia odcinka ST o 1 mm podczas prób wysiłkowych, w porównaniu z placebo,

12 godzin po przyjęciu produktu leczniczego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym, maksymalne stężenie występuje przeciętnie 5 godzin po przyjęciu tabletki. Po ponad 24 godzinach stężenie w surowicy pozostaje na poziomie równym lub większym niż 75% maksymalnego stężenia po 11 godzinach. Stan stacjonarny osiągnany jest najpóźniej po 60 godzinach. Pokarm nie wpływa na właściwości farmakologiczne trimetazydyny.

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji wynosi 4,8 l/kg; stopień wiązania białka jest mały: w pomiarach *in vitro* uzyskano wartość około 16%.

Wydalenie

Trimetazydyna jest wydalana głównie z moczem, w postaci niezmienionej.

Średni okres półtrwania trimetazydyny wynosi około 7 godzin u zdrowych młodych ochotników i 12 godzin u pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Całkowity klirens trimetazydyny jest wynikiem głównie klirensu nerkowego, który bezpośrednio skorelowany jest z klirensiem kreatyniny i w mniejszym stopniu klirensu wątrobowego, który zmniejsza się z wiekiem.

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.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ostra toksyczność trimetazydyny u myszy, szczurów i świnek morskich jest niska. Badania toksyczności trimetazydyny po dawkach podawanych wielokrotnie przeprowadzono na szczurach i psach i nie stwierdzono toksycznego wpływu na narządy w tych badaniach. Trimetazydyna nie była genotoksyczna w standardowym zestawie testów *in vitro* i *in vivo*. Badania toksycznego wpływu trimetazydyny na rozmnażanie zostały przeprowadzone na szczurach, myszach i królikach i nie obserwowano niepożądanych działań trimetazydyny na funkcje rozrodcze (w szczególności brak teratogennego działania). W badaniach embriotoksyczności na szczurach i królikach trimetazydyna nie wykazała żadnego działania teratogennego. Nie zaobserwowano zmian funkcji rozrodczych w badaniu trzeciej generacji przeprowadzonym na szczurach. Nie przeprowadzono konwencjonalnych badań wpływu na płodność lub rozwój przed- lub pourodzeniowy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Sodu chlorek

Powidon K 30

Magnezu stearynian

Otoczka

Celulozy octan

Hypromeloza 6 cps

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres trwałości

3 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczyste blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania: 60 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegi 76-78

220 Hafnarfjörður

Islandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 17685

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.01.2011

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12.01.2016

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

21.10.2020