

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

Trimetataratio, 20 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletkę powlekaną zawiera 20 mg trimetazydyny dwuchlorowodoru (*Trimetazidini dihydrochloridum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Czerwone, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z białym przełomem.

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 20 mg trimetazydyny (w postaci dichlorowodoru) trzy 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 20 mg dwa razy na dobę, tzn. raz rano i raz wieczorem, podczas posiłków.

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 20 mg dwa razy na dobę, tzn. raz rano i raz wieczorem, podczas posiłków.

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 użycia: tabletki należy połykać w całości, popijając odpowiednią ilością płynu (np. szklanką wody).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na 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

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).

Pacjentom z ciężką niewydolnością nerek i klirensem kreatyniny mniejszym niż 15 ml/min nie zaleca się podawania preparatu Trimetaratio.

U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek i klirensem kreatyniny mniejszym niż 40 ml/min należy rozważyć zmniejszenie dawki trimetazydyny.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie stwierdzono występowania interakcji z innymi lekami.

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

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy lek przenika do mleka ludzkiego i zwierzęcego.

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

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

Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco:
często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); 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 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 (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

Sporadycznie mogą wystąpić przemijające bez leczenia nudności i wymioty o niewielkim nasileniu. Bardzo rzadko objawy zespołu pozapiramidowego.

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.

4.9 Przedawkowanie

Dotychczas nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobach serca, kod ATC: C 01 EB 15

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.

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 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 dichlorowodoru) 35 mg (dwa razy na dobę) dodana do atenololu 50 mg (raz na dobę) przez 8 tygodni powodowała

w 12 godzin po przyjęciu znacząco 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; $p=0,005$).

Trimetazydyna podtrzymuje prawidłowe przemiany energetyczne w komórkach znajdujących się w warunkach niedotlenienia spowodowanego niedokrwieniem.

Zmienia przemiany energetyczne mięśnia serca w sposób umożliwiający mniejsze zużycie tlenu i wysokoenergetycznego adenozyntotrójfosforanu (ATP). Zmniejsza kwasicyę wewnątrzkomórkową. Zmniejsza objętość obrzęku i martwicy w przypadku ciężkiego niedotlenienia mięśnia sercowego. Podtrzymuje czynność pompy sodowo-potasowej w błonie komórkowej i homeostazę komórek. Ogranicza nadmierne gromadzenie sodu i wapnia w komórce oraz chroni błony komórkowe przed uszkodzeniem przez wolne rodniki tlenowe i zmniejsza ich wytwarzanie. W ten sposób zwiększa tolerancję komórek na niedokrwienie.

U pacjentów z chorobą niedokrwinną serca trimetazydyna zwiększa tolerancję wysiłku fizycznego, zmniejsza częstość występowania bólów dławicowych.

Pacjentom przyjmującym trimetazydynę można podawać mniejsze dawki preparatów zawierających azotany o działaniu rozszerzającym naczynia krwionośne. Trimetazydyna nie wpływa na wyniki badań hemodynamicznych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Trimetazydyna podana doustnie szybko wchłania się z przewodu pokarmowego. Maksymalne stężenie w osoczu występuje po około 2 godzinach od przyjęcia leku. Największe stężenie w osoczu po podaniu doustnym pojedynczej dawki 20 mg trimetazydyny wynosi ok. 55ng/ml. Stałe stężenie w surowicy występuje po 24 - 36 godzinach i nie zmienia się podczas długotrwałego stosowania. Objętość względna dystrybucji wynosi 4,8 l/kg. Trimetazydyna w niewielkim stopniu wiąże się z białkami osocza (16%). Okres półtrwania wynosi około 6 godzin. Trimetazydyna wydalana jest głównie w moczu w postaci niezmięnionej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak danych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna, mannitol, poliwidon, krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian, hypromeloza, makrogol, tlenek żelaza czerwony, tytanu dwutlenek.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata. Preparatu nie należy stosować po upływie terminu ważności.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVDC/Aluminium.

Wielkość opakowania: 60 tabletek powlekanych.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm, Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 9077

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.11.2001
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23.01.2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO