

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trimeductan MR, 35 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu zawiera 35 mg trimetazydyny dichlorowodorku (*Trimetazidini dihydrochloridum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz: punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu.
Tabletki są okrągłe, obustronnie wypukłe, koloru białego.

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 jedną tabletkę 35 mg trimetazydyny (w postaci dichlorowodorku) 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

Trimeductan MR nie jest produktem do leczenia napadów dławicy piersiowej, ani też leczenia początkowego niestabilnej dławicy piersiowej lub zawału mięśnia sercowego. Nie należy stosować trimetazydyny w okresie poprzedzającym hospitalizację ani też na jej początku. W przypadku napadu dławicy piersiowej 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 wątpliwości, pacjentów należy skierować do neurologa w celu odpowiedniego zbadania.

Wystąpienie zaburzeń ruchowych, takich jak objawy parkinsonizmu, zespół niespokojnych nóg, drżenia, niestabilny chód, powinno 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 stwierdzono występowania interakcji z innymi lekami ani z pokarmami.

Trimetazydynę można stosować z heparyną, kalcyperyą, doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi, lekami stosowanymi w zaburzeniach gospodarki lipidowej, kwasem salicylowym, lekami β -adrenolitycznymi, antagonistami kanału wapniowego, glikozydami naparstnicy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie zaleca się stosowania trimetazydyny przez kobiety w ciąży ze względu na brak odpowiednio licznych, kontrolowanych badań u ludzi. W badaniach doświadczalnych na zwierzętach nie stwierdzono działania teratogennego.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy trimetazydyna przenika do mleka ludzkiego. Z tego względu nie zaleca się stosowania trimetazydyny w okresie karmienia piersią.

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

Trimetazydyna może powodować następujące działania niepożądane pogrupowane według poniższych częstości występowania:

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 ($< 1/10\ 000$) i 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.
	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
Zaburzenia ucha i błędnika	Częstość nieznana	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego

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,
PL-02 222 Warszawa,
Tel.: +48 22 49 21 301,
Faks: +48 22 49 21 309,

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki stosowane w chorobach serca
Kod ATC: C01EB15

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Mechanizm działania

Wyniki badań przeprowadzonych *in vitro* oraz *in vivo* potwierdziły cytoprotekcyjne działanie trimetazydyny poprzez ochronę struktur i funkcji komórek należących do różnych tkanek i narządów, przed skutkami niedotlenienia i niedokrwienia. Trimetazydyna zapobiega zmniejszeniu stężenia wewnątrzkomórkowego ATP, przedłuża prawidłowe funkcjonowanie pompy sodowo-potasowej i homeostazę komórek. Działaniu temu obserwowanemu głównie w mięśniu serca i narządach neurosensorycznych, nie towarzyszy działanie hemodynamiczne ani inne działanie na naczynia krwionośne.

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.

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 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/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 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 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).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym trimetazydyna szybko wchłania się z przewodu pokarmowego. Maksymalne stężenie leku w surowicy występuje po około pięciu godzinach od podania leku. Stałe stężenie leku w surowicy jest osiągnięte po 60 godzinach i utrzymuje się na stabilnym poziomie przez cały okres leczenia.

Pokarm nie wpływa na wchłanianie trimetazydyny.

Dystrybucja

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

Wydalenie

Trimetazydyna jest wydalana głównie z moczem, w postaci niezmienionej. Średni okres półtrwania wynosi około 7 godzin, a u chorych po 65 roku życia zwiększa się do 12 godzin.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności substancji czynnej przeprowadzonych na myszach, którym przez 4 tygodnie podawano trimetazydynę dożylnie w dawkach 5, 10 i 30 mg/kg mc./dobę, nie wykazano zmian klinicznych, behawioralnych lub anatomopatologicznych. Doustne podawanie leku królikom w dawce 100 razy przekraczającej dawkę terapeutyczną nie wpłynęło na czynności rozrodcze: płodność, zapłodnienie, ciążę, embriogenezę, karmienie oraz rozwój około- i poporodowy. Przegląd dostępnego piśmiennictwa wskazuje także na brak danych dotyczących działania mutagennego i rakotwórczego trimetazydyny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Hypromelozę

Wapnia wodorofosforan dwuwodny

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Talk

Alkohol poliwinylowy hydrolizowany

Makrogol 3350

Tytanu dwutlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/Al zawierający tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu.

Opakowanie zewnętrzne: tekturowe pudełko zawierające 60 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu i ulotkę dla pacjenta.

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

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o.

ul. Ostrzykowińska 14A

05-170 Zakroczym

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 11518

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29.04.2004 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12.03.2018 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO