

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TRIACYT MR, 35 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

jedna tabletka o zmodyfikowanym uwalnianiu zawiera 59 mg laktozy jednowodnej

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o zmodyfikowanym uwalnianiu

Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane.

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

Jedna tabletka (35 mg trimetazydyny 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 i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

U pacjentów przed zabiegiem chirurgicznym modyfikacja dawki nie jest konieczna.

Sposób podawania

Tabletki należy przyjmować w całości, podczas posiłków, popijając wodą.

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Triacyt MR nie jest produktem do leczenia napadów dławicy piersiowej ani też 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 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, 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).

Ciężkie skórne działania niepożądane (SCARs)

W związku z leczeniem trimetazydyną notowano ciężkie skórne działania niepożądane (SCARs, ang. *severe cutaneous adverse reactions*), w tym reakcję na lek z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS, ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) oraz ostrą uogólnioną osutkę krostkową (AGEP, ang. *acute generalized exanthematous pustulosis*), mogące zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu. W momencie przepisywania leku należy poinformować pacjenta o objawach przedmiotowych i podmiotowych oraz ściśle obserwować w celu wykrycia reakcji skórnych. Jeżeli wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe wskazujące na te reakcje, należy natychmiast odstawić trimetazydynę i rozważyć zastosowanie alternatywnego leczenia (w stosownych przypadkach).

Substancje pomocnicze

Jedna tabletka o zmodyfikowanym uwalnianiu zawiera 59 mg laktozy jednowodnej.

Nie należy podawać tego produktu pacjentom z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie stwierdzono występowania interakcji z innymi lekami ani pokarmami.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Karmienie piersią

Ze względu na brak odpowiednich badań nie zaleca się stosowania produktu 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:

- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);
- Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$);
- rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$);
- 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
	Niezbyt często	Parestezje
	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 ucha i błędnika	Częstość nieznana	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
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	reakcja na lek z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS), ostra uogólniona osutka kropkowa (AGEP) (patrz punkt 4.4), 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 odnotowano przypadków przedawkowania trimetazydyny.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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 poprzez 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 tabletka 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 dichlorowodoru trimetazydyny (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*, dichlorowodorek trimetazydyny w dawce 140 mg znacząco wydłużył 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

Dichlorowodorek trimetazydyny 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 osiągane 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%. Objętość dystrybucji wynosi 4,8 l/kg, co oznacza dobre przenikanie do tkanek.

Eliminacja

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania na zwierzętach wykazały pogorszoną tolerancję trimetazydyny w przypadku stosowania bardzo dużej dawki - 40 mg/kg mc/dobę, bez wpływu na śmiertelność; zmiany parametrów laboratoryjnych (leukopenia, zwiększenie stężenia LDL oraz aktywności fosfatazy alkalicznej) obserwowano podczas rocznego podawania trimetazydyny w dawce od 50 do 200 mg/kg mc/dobę, przy braku zmian histopatologicznych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń:

Wapnia wodorofosforan dwuwodny

Laktoza jednowodna

Karbomer

Powidon K-30

Magnezu stearynian

Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka:

Opadry II white o składzie:

Alkohol poliwinylowy

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 3000

Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki pakowane są w blistry z folii Aluminium/Aluminium lub blistry z folii Aluminium/Aluminium ze środkiem pochłaniającym wilgoć, umieszczone w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 10, 30, 60 lub 90 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Biofarm Sp. z o.o.

ul. Wałbrzyska 13

60-198 Poznań

tel.: +48 61 66 51 500

fax: +48 61 66 51 505

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 21094

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 marca 2013 r.

Data przedłużenia pozwolenia: 24 października 2018 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO