

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

ApoTrimet PR, 35 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera 35 mg trimetazydyny dichlorowodoru, co odpowiada 27,5 mg trimetazydyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu.

Różowe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki z wytłoczonym napisem „35” na jednej stronie i gładkie na drugiej 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

Dawkowanie

Dorośli:

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

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia 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.

Sposób podawania

Tabletkę należy połknąć popijając odpowiednią ilością płynu (np.: szklanką wody) dwa razy na dobę, najlepiej podczas posiłku.

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

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. U większości pacjentów objawy ustąpiły 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 przepisując trimetazydynę 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).

Należy zachować ostrożność stosując ten produkt leczniczy u pacjentów, u których występują predyspozycje do wystąpienia jaskry z zamkniętym kątem przesączania.

Nie należy stosować tego produktu do leczenia napadów dławicy piersiowej, ani do leczenia początkowego niestabilnej dławicy piersiowej lub zawału mięśnia sercowego. Nie należy też go stosować w okresie poprzedzającym hospitalizację ani w pierwszych dniach hospitalizacji. W przypadku napadu dławicy piersiowej należy ponownie ocenić chorobę wieńcową oraz rozważyć dostosowanie sposobu leczenia (leczenie farmakologiczne i możliwość wykonania rewaskularyzacji).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie stwierdzono żadnych interakcji z innymi produktami leczniczymi i z pokarmem.

Trimetazydynę można stosować z heparyną, kalcyperyą, doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi, produktami leczniczymi stosowanymi w zaburzeniach gospodarki lipidowej, kwasem salicylowym [A1], lekami β -adrenolitycznymi, antagonistami kanałów wapniowych, glikozydami naparstnicy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża:

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania trimetazydyny w postaci tabletek u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach są niewystarczające (patrz punkt 5.3), w związku z czym nie są znane zagrożenia dla płodu. Z tego względu, o ile nie jest to bezwzględnie konieczne, nie należy stosować tego produktu leczniczego podczas ciąży.

Karmienie piersią:

Ponieważ nie można wykluczyć przenikania trimetazydyny do mleka kobiet, nie należy jej stosować w okresie karmienia piersią.

Płodność:

W badaniach toksycznego działania trimetazydyny na reprodukcję nie wykazano jej wpływu na płodność samic i samców szczurów (patrz punkt 5.3).

[A2]

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 z następującą częstością 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 ($< 1/10\ 000$).

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 Zaburzenia snu (bezsenna, senność)

Zaburzenia serca	Rzadko	Kołatanie serca, 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
Zaburzenia żołądka i jelit	[A3] 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

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu w Polsce.

4.9 Przedawkowanie

Nie odnotowano żadnych przypadków zatrucia trimetazydyną z powodu jej przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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 utleniania glukozy prowadzi do optymalizacji procesów energetycznych w komórkach, co warunkuje utrzymanie ich prawidłowego metabolizmu podczas niedokrwienia.

Działanie farmakodynamiczne

U pacjentów z chorobą niedokrwioną 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 dichlorowodorku) 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 dichlorowodorku) (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 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; $p=0,005$).

W badaniach kontrolowanych z udziałem pacjentów ze stabilną dławicą piersiową trimetazydyna:

- znamienne zmniejsza nasilenie i częstość występowania bólu dławicowego, co prowadzi do obniżenia dawki przyjmowanych azotanów.
- zapobiega występowaniu dysfunkcji komór serca podczas niedokrwienia.

- zwiększa rezerwę wieńcową; od 15 dnia stosowania powoduje znamienne wydłużenie czasu do pojawienia się niedokrwienia wywołanego wysiłkiem fizycznym.
- w tych samych badaniach trimetazydyna nie powodowała zmniejszenia aktywności mięśnia sercowego ani spadku ciśnienia tętniczego.

U pacjentów ze stabilną dławicą piersiową przeprowadzono trzymiesięczne badanie w warunkach podwójnie ślepej próby z zastosowaniem grupy kontrolnej otrzymującej placebo.

W badaniu tym wykazano, że trimetazydyna powoduje:

- podwyższenie progu niedokrwienia podczas wysiłku fizycznego
- zwiększenie rezerwy wieńcowej, przejawiającej się:
 - wydłużeniem czasu marszu do wystąpienia obniżenia odcinka ST o 1 mm
 - zwiększeniem wydolności w próbach wysiłkowych
 - wydłużeniem całkowitego czasu trwania próby wysiłkowej
 - zmniejszeniem częstości bólów dławicowych oraz zużyciem nitrogliceryny.

Działanie przeciwniedokrwienne i przeciwdławicowe trimetazydyny utrzymuje się przez 12 godzin po przyjęciu produktu leczniczego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie:

Po podaniu doustnym trimetazydyny i jej wchłonięciu w przewodzie pokarmowym, maksymalne stężenie w surowicy występuje po około 5 godzinach od przyjęcia. [A4]

Stężenie trimetazydyny w surowicy osiąga stan stacjonarny po 60 godzinach i przez cały okres leczenia utrzymuje się na stabilnym poziomie. Nie stwierdzono interakcji z pokarmem.

Dystrybucja:

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

Eliminacja:

Trimetazydyna jest wydalana głównie z moczem, w postaci niezmienionej. Średni okres półtrwania wynosi 7 godzin; u pacjentów w wieku powyżej 65 lat ulega on wydłużeniu do 12 godzin.

Farmakokinetyka w szczególnych populacjach pacjentów:

Brak danych farmakokinetycznych dotyczących stosowania trimetazydyny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra trimetazydyny u myszy, szczurów i świnek morskich jest niska. Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym przeprowadzono na szczurach i psach. W badaniach tych nie zidentyfikowano żadnego narządu ulegającego działaniom toksycznym. W standardowym zestawie badań *in vitro* i *in vivo* trimetazydyna nie wykazywała właściwości genotoksycznych. Badania toksycznego wpływu trimetazydyny na rozród przeprowadzono na szczurach, myszach i królikach, nie stwierdzając żadnych działań niepożądanych na funkcje rozrodcze (a szczególnie działania teratogenne).

W badaniach toksycznego wpływu na zarodek przeprowadzonych na szczurach i królikach trimetazydyna nie wykazywała żadnego działania teratogenne. W trzypokoleniowym badaniu na

szczurach nie stwierdzono żadnych zmian w zakresie funkcji rozrodczych. Nie przeprowadzono żadnych konwencjonalnych badań nad płodnością ani rozwojem pre- i postnatalnym.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Wapnia wodorofosforan dwuwodny
Celuloza mikrokrystaliczna
Powidon K 30
Guma ksantan
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian.

Otoczka tabletki:

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 400
Żelaza tlenek czerwony (E 172).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Blister PVC/PVDC/Aluminium - 18 miesięcy
Blister PVC/Aclar/Aluminium - 18 miesięcy
Blister OPA/Aluminium/PVC/Aluminium - 2 lata
Blister OPA/Aluminium/PE/Aluminium - 2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z jednego z następujących rodzajów folii:
PVC/PVDC/Aluminium
PVC/Aclar/Aluminium
OPA/Aluminium/PVC/Aluminium
OPA/Aluminium/PE/Aluminium.

Tabletki dostępne są w blisterach zawierających po 60 i 90 tabletek w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

Bez specjalnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Lupin (Europe) Limited,
Victoria Court, Bexton Road,
Knutsford, Cheshire,
WA16 0PF,
Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

19918

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23/03/2012

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU

05/2018