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

Dimesar, 35 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 35 mg trimetazydyny dichlorowodorku *(Trimetazidini dihydrochloridum)*, co odpowiada 27,5 mg trimetazydyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych: patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu

Różowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki z wytłoczonym symbolem ‘35’ po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Trimetazydyna wskazana jest u dorosłych jako terapia uzupełniająca objawowe leczenie pacjentów ze stabilną chorobą niedokrwienną serca, u których przeciwdławicowe leczenie pierwszego rzutu okazało się niewłaściwe lub nietolerowane.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli
Dawką jest jedna tabletka zawierająca 35 mg trimetazydyny, którą przyjmuje się 2 razy na dobę podczas posiłków, popijając szklanką wody.

Szczególne grupy pacjentów
Dzieci i młodzież
Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania trimetazydyny u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dotychczas brak dostępnych danych.

Pacjenci w podeszłym wieku
Ekspozycja na trimetazydynę u osób w podeszłym wieku może być zwiększona na skutek związanego z wiekiem osłabienia czynności nerek (patrz punkt 5.2). U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30-60 ml/min) zalecaną dawką jest 1 tabletka zawierająca 35 mg trimetazydyny przyjmowana rano podczas śniadania. Dawkę należy zwiększać z zachowaniem ostrożności (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30-60 ml/min) (patrz punkt 4.4 i 5.2) zalecaną dawką jest 1 tabletka zawierająca 35 mg trimetazydyny przyjmowana rano podczas śniadania.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Choroba Parkinsona, objawy parkinsonizmu, drżenie, zespół niespokojnych nóg i inne pokrewne zaburzenia ruchu.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min.).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produktu leczniczego nie stosuje się w leczeniu napadów bólu dławicowego ani też nie jest wskazany w leczeniu początkowym niestabilnej dławicy piersiowej lub zawału mięśnia sercowego. Nie należy go również stosować w fazie leczenia przedszpitalnego ani w ciągu pierwszych dni hospitalizacji.

W razie napadu bólu dławicowego należy ponownie ocenić kontrolę choroby niedokrwiennej serca i rozważyć dostosowanie leczenia.

Trimetazydyna może wywołać lub nasilić objawy parkinsonizmu (drżenie, akinezę, hipertonię), co należy systematycznie badać, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku. W przypadkach wątpliwych pacjenta należy skierować na konsultację neurologiczną.

Wystąpienie zaburzeń ruchu, takich jak objawy parkinsonizmu, zespół niespokojnych nóg, drżenie, chwiejność chodu, powinny skłonić do definitywnego odstawienia trimetazydyny.

Opisane objawy występują rzadko i zwykle ustępują po przerwaniu leczenia (u większości pacjentów w ciągu 4 miesięcy). Jeśli objawy parkinsonizmu utrzymują się dłużej niż 4 miesiące po odstawieniu produktu leczniczego, należy zwrócić się o poradę do neurologa.

Zaburzenia chodu lub niedociśnienie tętnicze mogą spowodować upadki, zwłaszcza u pacjentów przyjmujących leki przeciwnadciśnieniowe (patrz punkt 4.8).

Należy zachować ostrożność podczas stosowania trimetazydyny u pacjentów, u których spodziewana jest zwiększona ekspozycja:
- z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 5.2);
- u pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 75 lat), patrz punkt 4.2.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie stwierdzono interakcji z innymi produktami leczniczymi ani z pokarmem.

Trimetazydynę można stosować z heparyną, kalcyparyną, doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi, produktami leczniczymi stosowanymi w zaburzeniach metabolizmu lipidów, kwasem salicylowym, beta-adrenolitykami, antagonistami wapnia, glikozydami napastnicy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma odpowiednich danych dotyczących stosowania trimetazydyny w tabletkach u kobiet w ciąży. Badania przeprowadzone na zwierzętach nie są wystarczające, aby określić zagrożenie dla płodu (patrz punkt 5.3). Z tego względu nie zaleca się stosowania produktu leczniczego w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy trimetazydyna przenika do mleka kobiecego lub mleka zwierząt w okresie laktacji. Ponieważ nie można wykluczyć przenikania do mleka ani związanego z tym ryzyka dla dziecka, nie zaleca się karmienia piersią podczas stosowania trimetazydyny.

Płodność
Nie przeprowadzono konwencjonalnych badań dotyczących płodności (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

W badaniach klinicznych nie wykazano działania hemodynamicznego trimetazydyny, chociaż w okresie po wprowadzeniu do obrotu obserwowano występowanie zawrotów głowy i senność (patrz punkt 4.8), które mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane, które obserwowano i zgłaszano podczas stosowania trimetazydyny, występowały z następującą częstością: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1000); bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane [ang. Preferred term – PT]
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zawroty głowy, ból głowy
	Częstość nieznana	Objawy parkinsonizmu (drżenie, akineza, hipertonia), chwiejność chodu, zespół niespokojnych nóg, inne pokrewne zaburzenia ruchu, zwykle ustępujące po przerwaniu stosowania leku. Zaburzenia snu (bezsenność, senność)
Zaburzenia serca	Rzadko	Kołatanie serca, skurcze dodatkowe, tachykardia
Zaburzenia naczyniowe	Rzadko	Niedociśnienie tętnicze, niedociśnienie ortostatyczne, które może spowodować złe samopoczucie, zawroty głowy lub upadek, zwłaszcza u pacjentów przyjmujących leki przeciwnadciśnieniowe; uderzenia gorąca
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Ból brzucha, biegunka, niestrawność, nudności i wymioty
	Częstość nieznana	Zaparcie
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka, świąd, pokrzywka
	Częstość nieznana	Ostra uogólniona krostkowica (AEGP), obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Osłabienie
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

4.9 Przedawkowanie

Nie notowano przypadków zatrucia na skutek przedawkowania trimetazydyny.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki stosowane w chorobach serca.
Kod ATC: C01EB15

Mechanizm działania
Trimetazydyna hamuje beta-oksydację kwasów tłuszczowych przez zablokowanie długołańcuchowej tiolazy 3-ketoacylokoenzymu A, co nasila utlenianie glukozy. W niedokrwionej komórce energia uzyskiwana w procesie utleniania glukozy wymaga mniejszego zużycia tlenu niż w procesie beta-oksydacji. Nasilenie utlenienia glukozy prowadzi do optymalizacji komórkowych procesów energetycznych z zachowaniem prawidłowego metabolizmu podczas niedokrwienia.

Działania farmakodynamiczne
U pacjentów z chorobą niedokrwienną serca trimetazydyna działa jak czynnik metaboliczny, zachowując w komórkach mięśnia sercowego stężenie wysokoenergetycznych fosforanów. Działanie przeciwniedokrwienne osiągane jest bez jednoczesnego wpływu na parametry hemodynamiczne.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania
Badania kliniczne wykazały skuteczność i bezpieczeństwo stosowania trimetazydyny w leczeniu pacjentów z przewlekłą dławicą piersiową, zarówno w monoterapii, jak i w przypadku niedostatecznej korzyści ze stosowania innych przeciwdławicowych produktów leczniczych.

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślepą próbą (TRIMPOL-II), trimetazydyna (60 mg/dobę) dodawana przez 12 tygodni do metoprololu w dawce 100 mg/dobę (50 mg dwa razy na dobę) spowodowała u 426 pacjentów znaczącą statystycznie poprawę parametrów próby wysiłkowej oraz objawów klinicznych w porównaniu z placebo. Stwierdzono wydłużenie całkowitego czasu wykonywania wysiłku o 20,1 s (p=0,023), zwiększenie obciążenia całkowitego o 0,54 ekwiwalentów metabolicznych (MET) (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), bez zmian parametrów hemodynamicznych.

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślepą próbą (Sellier) podawana 2 razy na dobę jedna tabletka o zmodyfikowanym uwalnianiu z 35 mg trimetazydyny, dodawana do atenololu w dawce 50 mg raz na dobę przez 8 tygodni spowodowała u 223 pacjentów 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 w czasie do wystąpienia bólu dławicowego (p=0,049). Nie obserwowano znaczącej różnicy między grupami w odniesieniu do innych drugorzędowych punktów końcowych badania (całkowity czas wykonywania wysiłku, obciążenie całkowite i kliniczne punkty końcowe).

W trwającym 3 miesiące randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą (badanie Vasco) porównywano u 1962 pacjentów dwa schematy leczenia: atenolol w dawce 50 mg/dobę podawany razem z jedną z dwóch dawek trimetazydyny (70 mg/dobę i 140 mg/dobę) wobec placebo. W całej populacji obejmującej zarówno pacjentów z objawami, jak i bez objawów, nie wykazano korzyści ze stosowania trimetazydyny w odniesieniu do punktów końcowych ani ergometrycznych (całkowity czas trwania wysiłku, czas do obniżenia odcinka ST o 1 mm oraz czas do wystąpienia bólu dławicowego), ani klinicznych. Jednak w określonej w analizie *post-hoc* podgrupie pacjentów z objawami (n=1574) trimetazydyna (140 mg) znacząco wydłużyła całkowity czas trwania wysiłku (+23,8 s *vs* +13,1 s dla placebo; p=0,001) oraz czas do wystąpienia bólu dławicowego (+46,3 s *vs* +32,5 s po placebo; p=0,005).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Trimetazydyna podana doustnie wchłania się z przewodu pokarmowego i osiąga maksymalne stężenie w surowicy po upływie około 5 godzin od podania.

Stężenie trimetazydyny w surowicy osiąga stan stacjonarny po 60 godzinach i jest stabilne w trakcie leczenia. 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 leku do tkanek.

Wydalanie
Trimetazydyna jest wydalana głównie w moczu w niezmienionej postaci. Średni okres półtrwania wynosi 7 godzin, a u pacjentów w wieku powyżej 65 lat wydłuża się do 12 godzin.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów
Brak danych farmakokinetycznych dotyczących stosowania trimetazydyny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ostra toksyczność trimetazydyny u myszy, szczurów i świnek morskich jest niewielka. Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym przeprowadzone na szczurach i psach nie wskazały docelowego narządu dla działania toksycznego trimetazydyny. W szeregu badań *in vitro* i *in vivo* nie wykazano działania genotoksycznego leku. W badaniach przeprowadzonych na szczurach, myszach i królikach nie obserwowano niepożądanego wpływu trimetazydyny na reprodukcję (zwłaszcza działania teratogennego).

W badaniach toksycznego wpływu na zarodki szczurów i królików trimetazydyna nie wykazywała działania teratogennego. Nie obserwowano zmian czynności reprodukcyjnych u trzech pokoleń szczurów. Nie przeprowadzono standardowych badań dotyczących płodności lub rozwoju przed- i pourodzeniowego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:
Wapnia wodorofosforan dwuwodny
Celuloza mikrokrystaliczna
Powidon K30
Guma ksantan
Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Otoczka:
Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 400
Żelaza tlenek czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Blister z folii PVC/PVDC/Aluminium: 18 miesięcy
Blister z folii PVC/Aclar/Aluminium: 18 miesięcy
Blister z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium: 2 lata
Blister z folii 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 folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku
Blister z folii PVC/Aclar/Aluminium w tekturowym pudełku
Blister z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku
Blister z folii OPA/Aluminium/PE/Aluminium w tekturowym pudełku

Wielkość opakowań: 10, 20, 30, 40, 60 i 90 tabletek.

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 leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 18422

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.06.2011 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

16.05.2014