

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Preductal MR, 35 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu.

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

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenie 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.

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

Preductal 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 podczas pierwszych dni hospitalizacji. 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).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie zidentyfikowano interakcji z innymi produktami leczniczymi ani pokarmami.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania trimetazydyny u kobiet w ciąży. Badania doświadczalne na zwierzętach nie wskazują na bezpośredni lub pośredni szkodliwy wpływ w związku z toksycznym działaniem na rozród (patrz punkt 5.3). W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu Preductal MR w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy trimetazydyna lub metabolity przenikają do mleka kobiecego. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków lub niemowląt. Produkt Preductal MR nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią.

Płodność

Badanie przeprowadzone na szczurach nie wykazało toksycznego działania trimetazydyny na rozród.

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 częste ($\geq 1/10$); częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadkie ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
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 ucha i błędnika	Częstość nieznana	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
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
	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
Fax: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

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 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 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 tabletko 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; $p=0,005$).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Trimetazydyna 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 osiągnięte po 60 godzinach i jest stabilne przez cały okres leczenia. Nie stwierdzono interakcji z pokarmami.

Dystrybucja

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

Eliminacja

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku ekspozycja na trimetazydynę może być zwiększona wskutek związanego z wiekiem pogorszenia czynności nerek. Badanie farmakokinetyczne przeprowadzone u pacjentów w podeszłym wieku (75-84 lata) lub uczestników w bardzo podeszłym wieku (≥ 85 lat) wykazało, że u uczestników w bardzo podeszłym wieku z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30-60 ml/min) ekspozycja na trimetazydynę (mierzona parametrem AUC_{24}) zwiększyła się 1,3-krotnie, ale nie zwiększyła się u pacjentów w wieku 75-84 lata w porównaniu z młodszymi uczestnikami (30-65 lat) z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek. Specyficzne, trwające rok, badanie kliniczne przeprowadzone w populacji osób w podeszłym wieku (powyżej 75 lat) z zastosowaniem dawkowania 2 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu po 35 mg na dobę, podawanych w 2 dawkach, analizowane według zasad farmakokinetyki populacyjnej,

wykazało średnio 2-krotne zwiększenie stężenia leku w osoczu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) w porównaniu z pacjentami z klirensiem kreatyniny powyżej 60 ml/min. W badaniu tym nie stwierdzono istotnych różnic w profilu bezpieczeństwa leku pomiędzy grupą otrzymującą trimetazydynę i grupą otrzymującą placebo.

Zaburzenie czynności nerek

W tym badaniu farmakokinetycznym ekspozycja na trimetazydynę jest zwiększona średnio 1,7-krotnie u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30-60 ml/min) oraz średnio 3,1-krotnie u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami z prawidłową czynnością nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania przewlekłej toksyczności przeprowadzone na psach i szczurach, którym doustnie podawano trimetazydynę, wykazały dobry profil bezpieczeństwa. Działanie genotoksyczne oceniono w badaniach *in vitro*, w tym oceniano działanie mutagenne i klastogenne, jedno badanie prowadzono *in vivo*. Wszystkie badania dały wynik negatywny.

Badania toksycznego wpływu na rozród na myszach, szczurach i królikach nie wykazały embriotoksyczności ani teratogenności. W badaniu na szczurach nie odnotowano wpływu trimetazydyny na ilość ciąży u szczurów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Substancje pomocnicze:
wapnia wodorofosforan dwuwodny,
hypromeloza 4000,
magnezu stearynian,
powidon,
krzemionka koloidalna bezwodna.

Otoczka:
glicerol,
hypromeloza,
makrogol,
magnezu stearynian,
żelaza tlenek czerwony (E172),
tytanu dwutlenek (E171).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

60 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu - 2 blistry po 30 szt.

90 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu - 5 blistrów po 18 szt.

120 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu - 4 blistry po 30 szt.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

ANPHARM Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne S.A.

ul. Annopol 6B

03-236 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 8461

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 4 grudnia 2000 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27 stycznia 2011 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

26/06/2017