

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Trimetazidin Mylan 35 mg
tablety s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tableta obsahuje 35 mg trimetazidíniumdichloridu, čo zodpovedá 27,5 mg trimetazidínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s predĺženým uvoľňovaním.

Ružové okrúhle 8 mm bikonvexné tablety s vyrazeným „35“ na jednej strane a hladké na strane druhej.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Trimetazidín je indikovaný dospelým ako prídavná liečba k symptomatickej liečbe pacientov so stabilnou anginou pectoris, ktorí nie sú dostatočne kontrolovaní antianginóznou liečbou prvej voľby alebo ju netolerujú.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávka je 1 tableta trimetazidínu 35 mg dvakrát denne počas jedla. Prínos liečby sa má po 3 mesiacoch prehodnotiť. Liečba sa má ukončiť ak je odpoveď na liečbu nedostatočná.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 – 60 ml/min) (pozri časti 4.4 a 5.2) je odporúčaná dávka jedna 35 mg tableta užitá ráno počas raňajok.

Závažná porucha funkcie pečene

Vzhľadom na nedostatočné klinické skúsenosti sa trimetazidín neodporúča pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene.

Starší ľudia

Starší pacienti môžu mať zvýšenú expozíciu trimetazidínu, vzhľadom na zníženie funkcie obličiek súvisiace s vekom (pozri časť 5.2). U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens

kreatinínu 30 – 60 ml/min) je odporúčaná dávka jedna 35 mg tableta užitá ráno počas raňajok. U starších pacientov sa má titrácia dávky vykonať opatrne (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť trimetazidínu u detí vo veku do 18 rokov neboli doteraz stanovené. Nie sú dostupné žiadne údaje.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Jedna tableta ráno a 1 tableta večer spolu s jedlom, zapíjajú sa pohárom vody.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok, uvedených v časti 6.1.
- Parkinsonova choroba, príznaky parkinsonizmu, tremor, syndróm nepokojných nôh a iné pohybové ochorenia.
- Závažná porucha funkcie obličiek (klírens kreatínu < 30 ml/min).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri užívaní

Tento liek nie je na liečbu anginy pectoris, ani nie je indikovaný na začiatočnú liečbu nestabilnej anginy pectoris. Nie je indikovaný na liečbu infarktu myokardu, počas pred hospitalizačnej fázy alebo počas prvých dní hospitalizácie.

Ak nastane záchvat anginy, má sa prehodnotiť ischemická choroba srdca a prekonzultovať adaptácia liečby (medikamentózna liečba a prípadne revaskularizácia).

Trimetazidín môže spôsobiť alebo zhoršiť príznaky parkinsonizmu (tremor, akinéza, hypertónia), ktoré majú byť pravidelne vyšetrené, najmä u starších pacientov. V sporných prípadoch má byť pacient odkázaný na neurológa kvôli príslušným vyšetreniam.

Výskyt pohybových ochorení, ako sú príznaky parkinsonizmu, syndróm nepokojných nôh, tremor, nestabilná chôdza, má viesť k definitívnemu vysadeniu trimetazidínu.

Tieto prípady majú nízky výskyt a po ukončení liečby sú zvyčajne reverzibilné. Väčšina pacientov sa zotaví počas 4 mesiacov po vysadení trimetazidínu. Ak príznaky parkinsonizmu pretrvávajú viac ako 4 mesiace po ukončení liečby, má sa vyžiadať stanovisko neurológa.

Môžu sa vyskytnúť pády, vzhľadom na nestabilnú chôdzu alebo hypotenziu, najmä u pacientov užívajúcich antihypertenznú liečbu (pozri časť 4.8).

Opatrnosť je potrebná pri predpisovaní trimetazidínu pacientom, u ktorých sa očakáva zvýšená expozícia:

- stredne závažná porucha funkcie obličiek (pozri časti 4.2 a 5.2),
- pacienti starší ako 75 rokov (pozri časť 4.2).

Tento liek sa všeobecne neodporúča ženám, ktoré dojčia (pozri časť 4.6).

4.5 Liekové a iné interakcie

Výskyt interakcií s inými liekmi alebo jedlom (potravinami) sa nezaznamenal.

Trimetazidín sa môže užívať s heparínom, kalciparínom, perorálnymi antikoagulanciami, liekmi užívanými pri poruchách metabolizmu lipidov, kyselinou salicylovou, β -adrenolytickými liekmi,

blokátormi vápníkových kanálov, srdcovými glykozidmi.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii nie je žiadne, resp. je len obmedzené množstvo údajov o použití trimetazidínu u gravidných žien. S ohľadom na reprodukčnú toxicitu sú štúdie na zvieratách nedostatočné (pozri časť 5.3).

Trimetazidín sa neodporúča užívať počas gravidity a u žien v plodnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa trimetazidín, resp. jeho metabolity vylučujú do materského mlieka u ľudí. Riziko pre novorodencov/dojčatá sa nedá vylúčiť. Trimetazidín sa nemá používať počas dojčenia.

Fertilita

Štúdie reprodukčnej toxicity nepreukázali žiadny vplyv na fertilitu samcov a samíc potkanov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Trimetazidín v klinických štúdiách nemá hemodynamické účinky, avšak po uvedení lieku na trh boli pozorované prípady závratov a ospalosti (pozri časť 4.8), ktoré môžu ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$); neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Preferovaný termín
Poruchy nervového systému	Časté	Závrat, bolesť hlavy
	Neznáme	Príznaky parkinsonizmu (tremor, akinéza, hypertónia), nestabilná chôdza, syndróm nepokojných nôh, iné pohybové ochorenia, zvyčajne reverzibilné po ukončení liečby, poruchy spánku (nespavosť, ospalosť)
Poruchy ucha a labyrintu	Neznáme	Vertigo
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Zriedkavé	Palpitácie, extrasystoly, tachykardia
Poruchy ciev	Zriedkavé	Arteriálna hypotenzia, ortostatická hypotenzia, ktorá môže byť spojená najmä s malátnosťou, závratom alebo pádom, najmä u pacientov užívajúcich antihypertenznú liečbu, návaly horúčavy
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Bolesť brucha, hnačka, dyspepsia, nauzea a vracanie
	Neznáme	Zápcha

Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Vyrážka, pruritus, urtikária.
	Neznáme	Akútna generalizovaná exantematická pustulóza (AGEP), angioedém
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Asténia
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neznáme	Agranulocytóza Trombocytopénia Trombocytopenická purpura
Poruchy pečene a žlčových ciest	Neznáme	Hepatitída

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Existujú len obmedzené informácie o predávkovaní trimetazidínom. Liečba má byť symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: kardiaká, iné kardiaká, ATC kód: C01EB15

Mechanizmus účinku

Trimetazidín inhibuje β -oxidáciu mastných kyselín blokáciou dlhého reťazca 3-ketoacyl-CoA-tiolázy, ktorý zvyšuje glukózovú oxidáciu. Ischemická bunka, v ktorej je energia získaná glukózovou oxidáciou, vyžaduje menšiu spotrebu kyslíka ako v β -oxidačnom procese. Potenciácia glukózovej oxidácie optimalizuje bunkové energetické procesy, a tak udržiava vlastný energetický metabolizmus počas ischemie.

U zvierat

Pri ischemickom stave srdca trimetazidín inhibuje oxidáciu mastných kyselín prostredníctvom inhibície aktivity posledného enzýmu, ktorý je zapojený do oxidácie mastných kyselín – 3-KAT (dlhoreťazcovej 3-ketoacyl-koenzým A tiolázy). Týmto trimetazidín nepriamo zvyšuje oxidáciu glukózy. Anti-ischemický účinok trimetazidínu bol preukázaný *in vitro* na izolovaných srdcových myocytoch a izolovaných srdciach vystavených hypoxii (napr. prevencia deplécie ATP, intracelulárnej acidózy, kumulácie Na^+ a Ca^{2+} a straty K^+) a v *in vivo* štúdiách najmä na potkanoch, ktoré preukázali, že trimetazidín limituje rozšírenie nekrotickej zóny po podviazaní koronárnej artérie. Trimetazidín nemá významnejší účinok na systémové alebo koronárne hemodynamické parametre.

Farmakodynamické účinky

U pacientov s ischemickou chorobou srdca účinkuje trimetazidín ako metabolický činiteľ, zachováva myokardiálne intracelulárne hladiny vysoko-energetických fosfátov. Antiischemické účinky sú dosiahnuté bez sprievodných hemodynamických účinkov.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Klinické štúdie preukázali účinnosť a bezpečnosť trimetazidínu v liečbe pacientov s chronickou anginou pectoris, buď samostatne alebo keď bol prínos iných antianginóznych liekov nedostatočný.

V randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií so 426 pacientmi (TRIMPOL II), trimetazidín (60 mg/deň) pridávaný počas 12 týždňov k metoprololu 100 mg denne (50 mg dvakrát denne) štatisticky významne zlepšil parametre záťažových testov a klinické príznaky v porovnaní s placebom: celkové trvanie záťaže +20,1 s, $p = 0,023$, celková záťaž +0,54 METs, $p = 0,001$, čas depresie ST-segmentu o 1 mm +33,4 s, $p = 0,003$, čas do nástupu angíny pectoris +33,9 s, $p < 0,001$, záchvaty angíny/týždeň -0,73, $p = 0,014$ a spotreba krátkodobo pôsobiacich nitrátov/týždeň -0,63, $p = 0,032$, bez hemodynamických zmien.

V randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií (Sellier) s 223 pacientmi jedna 35 mg tableta trimetazidínu s postupným uvoľňovaním (dvakrát denne) pridaná k 50 mg atenololu (raz denne) počas 8 týždňov spôsobila výrazné predĺženie (+34,4 s, $p = 0,03$) času depresie ST-segmentu o 1 mm v záťažových testoch, v podskupine pacientov ($n = 173$), v porovnaní s placebom 12 hodín po užití lieku. Významný rozdiel bol taktiež zaznamenaný v čase do nástupu angíny pectoris ($p = 0,049$). Žiaden výrazný rozdiel medzi skupinami nebol v sekundárnych cieľových parametroch (celkové trvanie záťaže, celková záťaž a klinické cieľové parametre).

V 3-mesačnej randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdií (Vasco štúdia) s 1 962 pacientmi navyše k atenololu 50 mg/d boli testované dve dávky trimetazidínu (70 mg/d a 140 mg/d) oproti placebo. V celkovej populácii, vrátane oboch symptomatických aj asymptomatických pacientov, sa nepodarilo preukázať prínos trimetazidínu u oboch ergometrických (celkové trvanie záťaže, čas do nástupu 1 mm ST a čas do nástupu angíny pectoris) a klinických koncových bodov. Avšak v podskupine symptomatických pacientov ($n = 1574$) definovaných post-hoc analýzou, trimetazidín (140 mg) výrazne zlepšil celkové trvanie záťaže (+23,8 s oproti +13,1 s pre placebo; $p = 0,001$) a čas do nástupu angíny pectoris (+46,3 s oproti +32,5 s pre placebo; $p = 0,005$).

V kardiológii

V kontrolovaných štúdiách u pacientov so stabilnou anginou pectoris trimetazidín:

- významne znižuje množstvo anginóznej bolesti, so súbežným znižovaním dávky užívaných nitrátov;
- predchádza poruche činnosti srdcových komôr počas ischémie;
- zvyšuje koronárnu rezervu, od 15. dňa užívania významne predlžuje čas do nástupu ischémie vyvolanej záťažou;
- v rovnakých štúdiách trimetazidín nevyvoláva zníženie aktivity srdcového svalu alebo pokles arteriálneho tlaku krvi.

U pacientov so stabilnou angínou sa vykonala 3-mesačná štúdia s použitím dvojito zaslepeného testu a s kontrolnou skupinou, ktorá dostávala placebo.

Preukázalo sa, že trimetazidín spôsobuje:

- zvýšenie ischemického prahového napätia pri záťaži;
- zvýšenie koronárnej rezervy, ktorá sa prejavuje ako:
 - predĺženie času chôdze do objavenia sa zníženia ST segmentu o 1 mm
 - zvýšenie účinnosti počas záťažových testov
 - predĺženie celkového trvania záťažového testu
 - zníženie frekvencie záchvatov angíny pectoris a dávky užívaného nitroglycerínu.

Anti-ischemický a anti-anginózny účinok trimetazidínu pretrváva počas 12 hodín po podaní lieku.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Trimetazidín po perorálnom podaní a absorpcii z tráviaceho traktu dosahuje maximálnu koncentráciu v sére približne po 5 hodinách od podania lieku.

Rovnovážna koncentrácia liečiva v sére sa dosahuje po 60 hodinách a je stabilná počas celého trvania liečby. Nezistili sa žiadne interakcie s jedlom.

Distribúcia

Väzba lieku na plazmatické bielkoviny je približne 16 %. Distribučný objem je 4,8 l/kg, čo znamená dobrú penetráciu liečiva do tkanív.

Eliminácia

Trimetazidín sa vylučuje prevažne močom, v nezmenenej forme. Priemerný polčas u zdravých mladých dobrovoľníkov je 7 hodín, u pacientov starších ako 65 rokov sa zvyšuje na 12 hodín. Celkový klírens trimetazidínu je výsledkom väčšinového klírensu obličiek priamo korelujúceho s klírensom kreatinínu a v menšom rozsahu s hepatálnym klírensom, ktorý klesá s vekom.

Farmakokinetika u osobitných skupín pacientov

Starší ľudia

Celkový klírens je u starších ľudí znížený z dôvodu prirodzeného vekom podmieneného poklesu renálnych funkcií. Populačná farmakokinetická analýza preukázala, že farmakokinetika trimetazidínu nie je do veľkej miery ovplyvnená vekom. Expozície sa zvýšili len 1,1-krát u dobrovoľníkov vo veku 55 až 65 rokov a 1,4-krát u dobrovoľníkov starších ako 75 rokov; tieto však nevyžadujú úpravu dávkovania.

Neboli pozorované žiadne bezpečnostné riziká u staršej populácie v porovnaní s celkovou populáciou.

Porucha funkcie obličiek

Expozícia trimetazidínu po podaní jednej 35 mg tablety denne je zvýšená priemerne 2-násobne u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu medzi 30 a 60 ml/min) a priemerne 3,1-násobne po podaní jednej 35 mg tablety každý druhý deň u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu pod 30 ml/min) v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi s normálnou funkciou obličiek (pozri časti 4.2 a 4.3).

Neboli pozorované žiadne bezpečnostné riziká u tejto populácie v porovnaní s celkovou populáciou.

Porucha funkcie pečene

K dispozícii nie sú žiadne farmakokinetické údaje o použití trimetazidínu u pacientov s poruchou funkcie pečene.

Pediatrická populácia

Farmakokinetické parametre trimetazidínu sa neskúmali v pediatrickej populácii (< 18 rokov).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Akútna toxicita trimetazidínu u myši, potkanov a morčiat je nízka. Štúdie toxicity po opakovanej dávke s trimetazidínom boli uskutočnené u potkanov a psov a v týchto štúdiách nebol identifikovaný toxikologický cieľový orgán. V štandardnej baterii in vitro a in vivo štúdiách nebola zistená genotoxicita trimetazidínu. Štúdie reprodukčnej toxicity s trimetazidínom sa uskutočnili u potkanov, myši a králikov

a nežiaduce účinky trimetazidínu na reprodukčnú funkciu sa nepreukázali (najmä žiadne teratogénne účinky).

V štúdiách zameraných na embryotoxicitu uskutočnených u potkanoch a králikoch sa nepreukázali žiadne teratogénne účinky trimetazidínu. V trojgeneračnej štúdiu uskutočnenej u potkanov neboli pozorované žiadne zmeny reprodukčných funkcií. Neboli uskutočnené žiadne konvenčné štúdie o fertilitate alebo pre/postnatálnom vývoji.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

hydrogenfosforečnan vápenatý
mikrokryštalická celulóza
povidón K30
xantánová guma
koloidný oxid kremičitý, bezvodý
stearan horečnatý

Obal tablety:

hypromelóza
oxid titaničitý (E 171)
makrogol 400
červený oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

18 mesiacov:
PVC/ACLAR/Alumínium blistrová fólia

24 mesiacov:
OPA/Alumínium/PVC/Alumínium blistrová fólia
OPA/Alumínium/PE/Alumínium blistrová fólia

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister pozostávajúci z ktoréhokoľvek z nasledujúcich:
PVC/ACLAR/Alumínium blistrová fólia
OPA/Alumínium/PVC/Alumínium blistrová fólia
OPA/Alumínium/PE/Alumínium blistrová fólia

Tieto tablety sú dostupné v blistrových baleniach po 10, 20, 30, 40, 60 a 90 tabliet*.

*Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

41/0064/11-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27. januára 2011
Dátum posledného predĺženia registrácie: 10. mája 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2021