SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Trimetazidin Teva PR 35 mg

tablety s predĺženým uvoľňovaním

# 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 35 mg trimetazidíniumdichloridu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

# 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s predĺženým uvoľňovaním.

Biele až takmer biele bikonvexné tablety s malým otvorom na jednej strane.

# 4. KLINICKÉ ÚDAJE

## **4.1 Terapeutické indikácie**

Trimetazidín je indikovaný u dospelých ako prídavná liečba k symptomatickej liečbe pacientov so

stabilnou angínou pektoris, ktorí nie sú dostatočne kontrolovaní antianginóznou liečbou prvej voľby

alebo ju netolerujú.

## **4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

Dávka je jedna tableta trimetazidínu 35 mg dvakrát denne počas jedla.

Tablety sa prehĺtajú celé počas jedla a zapíjajú sa malým množstvom tekutiny.

Osobitné skupiny pacientov

*Pacienti s poruchou funkcie obličiek*

U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 - 60 ml/min) (pozri časti 4.4 a 5.2) je odporúčanou dávkou jedna 35 mg tableta užitá ráno počas raňajok.

*Starší pacienti*

Starší pacienti môžu mať zvýšenú expozíciu trimetazidínu, vzhľadom na vekom podmienené zníženie funkcie obličiek (pozri časť 5.2). U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatínu 30 - 60 ml/min) je odporúčanou dávkou 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.

## **4.3 Kontraindikácie**

* Precitlivenosť 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,
* Ťažká porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min).

**4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Liek nie je určený na liečbu akútnych záchvatov angíny pektoris, rovnako nie je indikovaný na iniciálnu liečbu nestabilnej angíny pektoris alebo infarktu myokardu, ani v predhospitalizačnej fáze, ani počas prvých dní hospitalizácie.

V prípade vzniku anginózneho záchvatu v priebehu liečby sa má opätovne zhodnotiť postihnutie koronárnych tepien a posúdiť vhodná liečba (medikamentózna liečba alebo revaskularizácia).

U pacientov s predispozíciou na glaukóm s uzavretým uhlom sa trimetazidín musí používať s opatrnosťou.

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 sú zvyčajne reverzibilné po ukončení liečby. 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 ťažká porucha funkcie obličiek (pozri časti 4.2 a 5.2),
* pacienti starší ako 75 rokov (pozri časť 4.2)

Sodík

Tento liek obsahuje 56 mg sodíka v jednej dávke.

Má sa vziať do úvahy u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo u pacientov na diéte s kontrolovaným obsahom sodíka.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Neboli zaznamenané žiadne liekové interakcie; obzvlášť, trimetazidín sa môže predpisovať v kombinácii s heparínom, kalciparínom, antagonistami vitamínu K, perorálnymi hypolipidemikami, kyselinou acetylsalicylovou, betablokátormi, inhibítormi vápnikových kanálov, kardioglykozidmi (trimetazidín nemá vplyv na plazmatické hladiny digoxínu).

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

*Gravidita*

Nie sú dostupné adekvátne údaje o používaní trimetazidínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nie sú dostačujúce (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre človeka nie je známe. Preto sa neodporúča užívať trimetazidín počas gravidity.

*Dojčenie*

Nie je známe, či sa trimetazidín vylučuje do materského mlieka. Keďže nie je možné vylúčiť riziko vylučovania trimetazidínu do materského mlieka, neodporúča sa používať trimetazidín počas dojčenia.

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Trimetazidín v klinických štúdiách nemá hemodynamické účinky, avšak v post-marketingovej praxi boli pozorované prípady závratov a ospalosti (pozri časť 4.8), ktoré môžu ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

Nežiaduce účinky pozorované pri užívaní trimetazidínu sú klasifikované podľa nasledujúcej terminológie a frekvencie: veľmi časté (≥1/10), časté (≥1/100 až <1/10), menej časté (≥1/1 000 až <1/100), zriedkavé (≥1/10 000 až <1/1 000), veľmi zriedkavé (<1/10 000), neznáme (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 |
| Neznáme | Poruchy spánku (nespavosť, ospalosť) |
| 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 |
| Poruchy ucha  a labyrintu | Neznáme | Vertigo |

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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

## **4.9 Predávkovanie**

Neboli zaznamenané žiadne prípady predávkovania. Predávkovanie sa môže prejaviť znížením periférnej rezistencie s hypotenziou a návalmi tepla. Odporúča sa symptomatická liečba.

# 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

## **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

*Farmakoterapeutická skupina:* Iné kardiaká, Trimetazidín.

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 ischémie.

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 angínou pektoris, buď samostatne alebo keď bol prínos iných antianginóznych liekov nedostatočný.

V randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii 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 pektoris +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 štúdii (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 pektoris (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 štúdii (Vasco štúdia) s 1962 pacientmi navyše k atenololu 50 mg/d boli testované dve dávky trimetazidínu (70 mg/d a 140 mg/d) oproti placebu. 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 pektoris) 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 pektoris (+46,3 s oproti +32,5 s pre placebo; p = 0,005).

*Pediatrická populácia*

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

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

*Absorpcia*

Po perorálnom podaní sa maximálna plazmatická koncentrácia dosiahne priemerne 5 hodín po užití tablety. Po 24 hodinách ostáva plazmatická koncentrácia rovnaká alebo vyššia ako 75 % maximálnej plazmatickej koncentrácie po 11 hodinách.

Rovnovážny stav sa dosiahne najdlhšie po 60 hodinách.

Farmakokinetické parametre nie sú ovplyvnené požitím potravy.

*Distribúcia*

Distribučný objem je 4,8 l.kg-1, väzba trimetazidínu na proteíny krvnej plazmy je nízka: *in vitro* stanovená hodnota je 16 %.

*Biotransformácia a eliminácia*

Priemerný eliminačný polčas je 7 hodín u zdravých dobrovoľníkov a 12 hodín u jedincov starších 65 rokov. Celkový klírens trimetazidínu je výsledkom renálneho klírensu ktorý je priamo korelovaný na klírens kreatinínu a v menšej miere hepatálneho klírensu, ktorý sa znižuje s vekom.

Osobitné populácie

*Starší ľudia*

Celkový klírens je znížený u staršej populácie v dôsledku normálneho poklesu renálnej funkcie súvisiaceho s vekom. Populačná analýza PK ukázala, že PK trimetazidínu nie je vo veľkej miere ovplyvnená vekom. Expozície sa zvýšili len 1,1-násobne u dobrovoľníkov vo veku 55 až 65 rokov a 1,4-násobne u starších ako 75 rokov, čo si nevyžaduje zmenu dávkovania.

U staršej populácie neboli pozorované žiadne bezpečnostné riziká v porovnaní s celkovou populáciou.

Porucha funkcie obličiek

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

U tejto populácie neboli pozorované žiadne bezpečnostné riziká v porovnaní s celkovou populáciou.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Opakované podanie vysokých dávok trimetazidínu zvieratám (40 - 200 násobky terapeutickej dávky) vyvoláva klinické symptómy súvisiace s farmakologickými vlastnosťami liečiva.

Na zvieratách sa nezaznamenalo poškodenie reprodukčných funkcií po podaní dávok vyšších ako 100-násobok terapeutickej dávky.

**6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

**6.1 Zoznam pomocných látok**

*Jadro tablety*

chlorid sodný

povidón (K30)

magnéziumstearát

*Filmový obal*

acetát celulózy

hypromelóza

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky.

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne špeciálne podmienky na uchovávanie.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia a špeciálne zariadenie na použitie, podanie alebo implantáciu**

PVC/PVdC//Al blister.

Veľkosti balenia: 30, 60, 90, 100, 500, 1000 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

# 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Teva B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Holandsko

# 8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

41/0875/10-S

# 9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

# Dátum prvej registrácie: 25. november 2010

Dátum posledného predĺženia registrácie: 6. október 2015

# 10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

November 2019