

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

ANGITRIM
20 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 20 mg trimetazidínium-dichloridu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá tableta obsahuje 0,40 až 0,44 mg červene allura AC (E129).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Červené okrúhle bikonvexné filmom obalené tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Denná dávka:

1 tableta (20 mg liečiva) sa užíva 3-krát denne (ráno, na obed a večer) počas jedla. Tablety sa prehltajú celé a zapíjajú sa menším 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 20 mg tableta dvakrát denne, t.j. jedna ráno a jedna večer počas jedla.

Starší pacienti

Starší pacienti môžu mať zvýšenú expozíciu trimetazidínu, vzhľadom na vekom podmienené zníženie funkcií obličiek (pozri časť 5.2). U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 – 60 ml/min) je odporúčanou dávkou jedna 20 mg tableta dvakrát denne, t.j. jedna ráno a jedna večer počas jedla.

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 pectoris, rovnako nie je indikovaný na iniciálnu liečbu nestabilnej angíny pectoris alebo infarktu myokardu, ani v predhospitalizačnej fáze, ani počas prvých dní hospitalizácie.

V prípade vzniku anginózneho záchvatu počas liečby ANGITRIMOM sa má opätovne zhodnotiť koronárpatia (vyšetrením koronárnych artérií) a zvážiť úprava liečby (farmakoterapia a možnosť revaskularizácie).

Závažné kožné nežiaduce reakcie (Severe cutaneous adverse reactions, SCARs)

V súvislosti s liečbou trimetazidínom boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (SCARs), vrátane liekovej reakcie s eozinofiliou a systémovými príznakmi (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) a akútnej generalizovanej exantematóznej pustulózy (Acute generalized exanthematous pustulosis, AGEP), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo fatálne. Pri predpisovaní majú byť pacienti poučení o príznakoch a symptómoch a majú byť pozorne sledovaní z hľadiska kožných reakcií. Ak sa objavia príznaky a symptómy svedčiacie o týchto reakciách, je potrebné trimetazidín okamžite vysadiť a zvážiť alternatívnu liečbu (podľa potreby).

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).

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej filmom obalenej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Tento liek obsahuje červeň allura AC (E129), ktorá môže vyvolať alergické reakcie.

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

Štúdie na zvieratách nepreukázali teratogénne účinky, ale vzhľadom na nedostatok klinických údajov sa nedá riziko malformácií vylúčiť. Preto je vhodnejšie sa preskripcii počas gravidity z bezpečnostných dôvodov vyhnúť.

Dojčenie

Vzhľadom na nedostatok klinických údajov o vylučovaní do materského mlieka sa dojčenie počas liečby neodporúča.

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

Liek sa dobre znáša. Trimetazidínium-dichlorid môže spôsobiť nasledovné nežiaduce účinky usporiadané podľa nasledovnej frekvencie:

Veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Preferovaný termín
Poruchy nervového systému	Časté	Závrat, bolesť hlavy
	Menej časté	Parestézia
	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 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	Lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS), akútna generalizovaná exantematózná pustulóza (AGEP) (pozri časť 4.4), angioedém
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Asténia
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neznáme	Agranulocytóza, trombocytopenia, 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

Pre široké terapeutické rozmedzie sú závažné prípady neúmyselného predávkovania nepravdepodobné. Farmakologické údaje poukazujú na fakt, že predávkovanie sa môže prejaviť znížením periférnej rezistencie s hypotenziou a návalmi tepla. V tomto prípade sa má začať symptomatická liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné kardiaká, trimetazidín, ATC kód: C01EB15

Mechanizmus účinku

Zachovaním energetického metabolizmu v bunkách vystavených hypoxii alebo ischémii trimetazidín predchádza zníženiu intracelulárnych koncentrácií ATP.

Tým zaručuje správne fungovanie iónových púmp a transmembránového transportu sodíka a draslíka pri zachovaní bunkovej homeostázy.

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 pectoris, 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 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 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 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 1962 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; $p = 0,005$).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Absorpcia je rýchla; maximálna koncentrácia sa dosiahne približne 2 hodiny po perorálnom podaní. Po podaní jednej perorálnej dávky 20 mg trimetazidínu je maximálna plazmatická koncentrácia približne 55 ng.ml⁻¹. Počas opakovaného podávania sa rovnovážny stav dosiahne po 24 až 36 hodinách a zostáva veľmi stabilný počas celej liečby.

Distribúcia

Presný distribučný objem je 4,8 l/kg, čo svedčí o dobrej tkaninovej distribúcii. Väzba na proteíny krvnej plazmy je nízka; *in vitro* merania udávajú hodnotu 16 %.

Eliminácia

Trimetazidín sa eliminuje primárne močom, prevažne v nezmenenej forme. Eliminačný polčas je približne 6 hodín.

Osobitné populácie

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-násobne u dobrovoľníkov vo veku 55 až 65 rokov a 1,4-násobne 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 ťažkou 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 s ťažkou 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.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Po vysokých dávkach trimetazidínu podaných psom (intravenózne 16-násobky a perorálne 60-násobky terapeutickú dávku) sa prejavili klinické príznaky vazodilatácie sprevádzané edémom, erytémom a excitáciou alebo vyčerpanosťou zvierat.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

mikrokryštalická celulóza
sodná soľ karboxymetylškrobu
stearát horečnatý

Filmový obal tablety:

hypromelóza
mikrokryštalická celulóza
oxid titaničitý (E 171)
červeň allura AC (E 129)
makrogol-stearát 400

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister (PVC/PVDC/ALU), písomná informácia pre používateľa, papierová škatuľka.
Veľkosť balenia: 30, 60, 90, 100 alebo 120 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

PRO.MED.CS Praha a.s.
Telčská 377/1, Michle
140 00 Praha 4
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

41/0395/10-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 24. jún 2010
Dátum posledného predĺženia registrácie: 05. jún 2015

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2024