

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 trimetazidínium-dichloridu.

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 pectoris, ktorí nie sú dostatočne kontrolovaní antianginóznou liečbou prvej voľby alebo ju netolerujú.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

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

Spôsob podávania

Tablety sa prehltajú 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

- 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,
- 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 v priebehu liečby sa má opätovne zhodnotiť ochorenie angína pectoris 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 eozinofíliou 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).

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)

Športovci

Tento liek obsahuje liečivo, ktoré môže vyvolať pozitívnu reakciu pri dopingových testoch.

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, blokátormi 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 u zvierat nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu trimetazidínu počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa trimetazidín/metabolity vylučujú do materského mlieka. Keďže nie je možné vylúčiť riziko vylučovania trimetazidínu do materského mlieka, nemá sa používať trimetazidín počas dojčenia.

Fertilita

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

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 ($\geq 1/10$), 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 (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Preferovaný termín
Poruchy nervového systému	Časté	Závrat, bolesť hlavy
	Menej časté	<u>Parestézia</u>
	Neznáme	Príznaky parkinsonizmu (tremor, akinéza, hypertónia), nestabilná chôdza, syndróm nepokojných nôh, iné súvisiace poruchy pohybu zvyčajne reverzibilné po ukončení liečby, 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	Lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS), akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP) (pozri časť 4.4), 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.**

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: Kardiaká, Iné kardiaká; ATC kód: C01EB15

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

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

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 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 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 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; $p = 0,005$).

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, čo svedčí o dobrej tkanivovej distribúcii (väzba trimetazidínu na proteíny krvnej plazmy je nízka: *in vitro* merania udávajú hodnotu 16 %).

Biotransformácia a eliminácia

Trimetazidín je eliminovaný primárne močom, prevažne v nezmenenej forme. Priemerný eliminačný polčas je 7 hodín u zdravých dobrovoľníkov a 12 hodín u jedincov starších 65 rokov. Celkový klírens trimetazidínu je výsledkom renálneho klírnsu ktorý je priamo korelovaný na klírens kreatinínu a v menšej miere hepatálneho klírnsu, ktorý sa znižuje s vekom.

Osobitné populácie

Starší ľudia

Starší ľudia môžu mať zvýšenú expozíciu trimetazidínu vzhľadom na zníženie funkcie obličiek súvisiace s vekom. Špecializovaná farmakokinetická štúdia vykonaná u starších (75 – 84 rokov) alebo u veľmi starých účastníkov (≥ 85 rokov) preukázala, že stredne ťažká porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu medzi 30 a 60 ml/min) zvýšila v uvedenom poradí 1,0 a 1,3-násobne expozíciu

trimetazidínu v porovnaní s mladšími účastníkmi (30 – 65 rokov) so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek.

Špecifická klinická štúdia uskutočnená u staršej populácie (starší ako 75 rokov) za použitia dávky 2 tabliet trimetazidínu MR 35 mg denne užívanej v 2 dávkach, analyzovaná metódou populácie z hľadiska farmakokinetiky preukázala v priemere 2-násobné zvýšenie plazmatickej expozície u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu pod 30 ml/min) v porovnaní s účastníkmi s klírensom kreatinínu nad 60 ml/min.

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

Porucha funkcie obličiek

Expozícia trimetazidínu je zvýšená priemerne 1,7-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.

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Opakované perorálne podanie dávky až 40-násobne vyššej ako je terapeutická dávka psom a dávky až 200-násobne vyššej ako je terapeutická dávka potkanom nespôsobilo smrť ani žiadne fyzické, biologické a anatomicke-biologické zmeny, ani zmeny správania.

Perorálne podanie dávky 100-násobne vyššej ako je terapeutická dávka u človeka nezmenilo reprodukčnú funkciu: fertilitu, fertilizáciu, graviditu, embryogenézu, laktáciu, prenatálny a postnatálny vývoj a reprodukčné správanie zvierat.

Žiadna mutagenita nebola pozorovaná v štúdiách *in vitro* a *in vivo*.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

chlorid sodný
povidón (K30)
stearát horečnatý

Filmový obal

acetylcelulóza
hypromelóza

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

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

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

10/2025