

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Protevasc 35 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 35 mg trimetazidíniumchloridu.

Pomocná látka so známym účinkom: sójový lecitín (pozri časť 4.4)

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s predĺženým uvoľňovaním.

Ružové okrúhle bikonvexné tablety s priemerom asi 8 mm, bez označenia.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Trimetazidín je indikovaný iba 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, napr. jedna užitá ráno a jedna užitá večer počas jedla.

##### Osobitné skupiny pacientov

##### *Porucha 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 denne užitá ráno počas jedla.

##### *Starší ľudia*

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 kreatinínu 30 – 60 ml/min) (pozri časti 4.4 a 5.2) je odporúčanou dávkou jedna 35 mg tableta denne užitá ráno 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.

### Spôsob podávania

Perorálne podanie.

## **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok, uvedených v časti 6.1.
- Známa precitlivosť na výrobky s obsahom sóje alebo arašidov.
- Parkinsonova choroba, príznaky parkinsonizmu, tremor, syndróm nepokojných nôh a iné pohybové poruchy,
- Ťažká porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu <30 ml/min).

## **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri užívaní**

V prípade ťažkej poruchy funkcie pečene sa z dôvodu nedostatku klinických skúseností tento liek neodporúča.

Tento liek nie je určený na liečbu 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 záchvatu angíny pectoris má byť opätovne zhodnotená koronaropatia a má sa zväžiť úprava liečby.

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 porúch, 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 dlhšie 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).

### *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 exantematózne 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 svedčiace o týchto reakciách, je potrebné trimetazidín okamžite vysadiť a zväžiť alternatívnu liečbu (podľa potreby).

### *Sója*

Protevasc obsahuje sójový lecitín. Pacienti so známou alergiou na sóju alebo arašidy nesmú užívať tento liek.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Neboli identifikované žiadne liekové interakcie.

V klinických štúdiách s trimetazidínom sa nevyskytli žiadne farmakokinetické interakcie s inými liekmi, dokonca ani u starších pacientov.

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

### Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití trimetazidínu u gravidných žien. Štúdie u zvierat nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky vzhľadom na graviditu, vývoj embrya a plodu, pôrod alebo postnatálny vývoj (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu lieku počas gravidity.

### Dojčenie

Nie je známe, či sa trimetazidín/metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat sa nemožno vylúčiť. Protevasc sa nemá užívať počas dojčenia.

### Fertilita

Štúdie reprodukčnej toxicity nepreukázali žiadny účinok na fertilitu samíc 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 sú zoradené do skupín frekvencií použitím nasledujúcej konvencie:

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).

| <b>Trieda orgánových systémov</b> | <b>Frekvencia</b> | <b>Preferovaný termín</b>                                                                                                                                           |
|-----------------------------------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Poruchy nervového systému         | Časté             | Závrat, bolesť hlavy                                                                                                                                                |
|                                   | Menej časté       | Parestézia                                                                                                                                                          |
|                                   | Neznáme           | Extrapiramidálne príznaky (tremor, akinéza, hypertónia), nestabilná chôdza, syndróm nepokojných nôh, iné pohybové poruchy, 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     | Hnačka, nauzea a vracanie, bolesť brucha, dyspepsia                                                                                                                                     |
|                                            | 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<br>Trombocytopenia<br>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**

O predávkovaní trimetazidom sú k dispozícii obmedzené informácie. Liečba má byť symptomatická.

**5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI****5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

Mechanizmus účinku

Trimetazidín inhibuje  $\beta$ -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  $\beta$ -oxidačnom procese. Potenciácia glukózovej oxidácie optimalizuje bunkové energetické procesy, a tak udržiava vlastný energetický metabolizmus počas ischemie.

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 antianginózných 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 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 ( $n = 1 574$ ) 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;  $p = 0,005$ ).

### *Pokusy na zvieratách*

#### Trimetazidín:

- pomáha zachovávať metabolizmus srdca a neurosenzorického tkaniva počas hypoxie a ischémie,
- znižuje intracelulárnu acidózu a zmeny v transporte iónov, ku ktorým dochádza počas ischémie,
- znižuje migráciu a infiltráciu neutrofilov v ischemickom a re-perfúznom tkanive myokardu; tiež znižuje rozsah experimentálneho infarktu,
- tento účinok sa dosiahne bez akéhokoľvek priameho hemodynamického účinku.

### *Skúšanie u človeka*

#### Kontrolované štúdie u pacientov s angínou pectoris preukázali, že trimetazidín:

- oddiaľuje nástup angíny pectoris vyvolanej záťažou od 15. dňa liečby,
- znižuje výskyt anginózných záchvatov,
- vedie k významnému poklesu spotreby nitrátov,
- zlepšuje dysfunkciu ľavej komory počas ischémie,
- tento účinok sa dosiahne bez akéhokoľvek priameho hemodynamického účinku.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

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 Protevascu nie sú

ovplyvnené požitím potravy.

Zdanlivý distribučný objem je 4,8 l/kg (čo predstavuje dobrú distribúciu do tkanív), väzba trimetazidínu na proteíny krvnej plazmy je nízka: *in vitro* stanovená hodnota je 16 %. Trimetazidín je najviac vylučovaný močom, najmä v nezmenenej forme.

Priemerný eliminačný polčas Protevascu je 7 hodín u mladých zdravých dobrovoľníkov a 12 hodín u jedincov starších ako 65 rokov.

Celkový klírens je výsledkom prevažujúceho renálneho klírnsu, ktorý priamo koreluje s klírensom kreatinínu, a v menšej miere hepatálneho klírnsu, ktorý sa znižuje s vekom.

### Osobitné populácie

#### *Starší pacienti*

U starších pacientov je celkový klírens znížený z dôvodu zníženia funkcie obličiek prirodzene súvisiaceho s vekom. Farmakokinetická analýza populácie preukázala, že farmakokinetika trimetazidínu nie je do veľkej miery ovplyvnená vekom. Expozície boli zvýšené iba 1,1-násobne v skupine dobrovoľníkov vo veku 55 až 65 rokov a 1,4-násobne v skupine starších ako 75 rokov, čo si nevyžaduje úpravu dávky.

Neboli pozorované žiadne bezpečnostné riziká u staršej populácie 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).

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

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Vysoká dávka trimetazidínu podávaná psom (intravenózne 16-násobok a perorálne 60-násobok terapeutickú dávku) vyvolala klinické príznaky vazodilatácie, ktorá sa prejavuje ako edém, erytém, podráždenie podnebia a celková vyčerpanosť zvierat.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Jadro tablety:

- mikrokryštalická celulóza (typ 102)
- predželatínovaný škrob (čiastočne predželatínovaný kukuričný škrob)
- hypromelóza
- koloidný oxid kremičitý, bezvodý
- magnéziumstearát

Obal tablety:

- polyvinylalkohol
- mastenec

- oxid titaničitý (E171)
- makrogol 3350
- lecitín (sójový)
- červený oxid železitý (E172)
- žltý oxid železitý (E172)
- čierny oxid železitý (E172)

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávať pri teplote do 25 °C.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Veľkosť balenia: 30, 60, 120 a 180 tabliet s predĺženým uvoľňovaním v Al/PVC blistroch a skladacej škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Gedeon Richter Plc.

H-1103 Budapešť

Gyömrői út 19-21

Maďarsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

41/0438/11-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 26.7.2011

Dátum posledného predĺženia registrácie: 12.11.2015

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Október 2024