

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Trimeluzine 35 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 35 mg trimetazidinijevega diklorida, kar ustreza 27,5 mg trimetazidina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta s podaljšanim sproščanjem

Bikonveksna, okrogla tableta roza barve z vtisnjeno oznako '35' na eni strani in brez oznake na drugi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Trimetazidin je indiciran pri odraslih kot dodatno zdravljenje za simptomatsko zdravljenje bolnikov s stabilno angino pectoris, pri katerih bolezen ni pod zadovoljivim nadzorom z zdravili prvega izbora ali imajo intoleranco na ta zdravila.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odrasli

Odmerek je ena tableta 35 mg trimetadizina dvakrat na dan med obroki. Tableto se pogoltne s kozarcem vode.

Posebne skupine bolnikov

Pediatrična populacija Varnost in učinkovitost trimetazidina pri otrocih, mlajših od 18 let ni bila ocenjena. Podatkov ni na voljo.

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih lahko pride do povečane izpostavljenosti trimetazidinu zaradi s starostjo povezane zmanjšane ledvične funkcije (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina 30 - 60 ml/min) je priporočeni odmerek ena tableta s 35 mg trimetazidina zjutraj med zajtrkom. Prilagoditve odmerka je treba pri starejših bolnikih izvesti previdno (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z okvaro ledvic

Pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro (očistek kreatinina 30-60 ml/min) (glejte poglavji 4.4 in 5.2) je priporočeni odmerek ena 35 mg tableta zjutraj med zajtrkom.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Parkinsonova bolezen, simptomi parkinsonizma, tremorji, sindrom nemirnih nog in druge povezane motnje gibanja.
- Huda okvara ledvic (očistek kreatinina <30 ml/min).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

To zdravilo se ne uporablja za kurativno zdravljenje napadov angine, prav tako ni indicirano za začetno zdravljenje nestabilne angine ali miokardnega infarkta. Zdravila se ne sme uporabljati v predbolnišnični fazi, niti med prvimi dnevi bolnišničnega zdravljenja.

V primeru napada angine, je treba bolezen angino pectoris ponovno oceniti in razmisliti o prilagoditvi obravnavanega zdravljenja.

Trimetazidin lahko povzroči ali poslabša simptome parkinsonizma (tremor, akinezija, hipertonijska), katere je treba redno preiskovati, še posebej pri starejših bolnikih. V dvomljivih primerih je treba bolnika napotiti k nevrologu na ustrezne preiskave.

V primeru pojava motenj gibanja, kot so simptomi parkinsonizma, sindrom nemirnih nog, tremorji, nestabilna hoja je treba zdravljenje s trimetazidinom dokončno ukiniti.

Pojav takih primerov ima majhno incidenco in so običajno reverzibilni po prekinitvi zdravljenja. Večina bolnikov je okrevala v štirih mesecih po prenehanju jemanja trimetazidina. Če simptomi parkinsonizma vztrajajo več kot štiri mesece po ukinitvi zdravila, je treba pridobiti mnenje nevrologa.

V povezavi z nestabilno hojo ali hipotenzijo se lahko pojavilo padci, zlasti pri bolnikih, ki se zdravijo z antihipertenzivi (glejte poglavje 4.8).

Pri predpisovanju trimetazidina je potrebna previdnost pri bolnikih, pri katerih je pričakovati povečano izpostavljenost:

- pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (glejte poglavji 4.2 in 5.2),
- pri starejših bolnikih; starejših od 75 let (glejte poglavje 4.2).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Medsebojnega delovanja z drugimi zdravili ali prehranskimi izdelki niso zasledili.

Trimetazidin se lahko uporablja sočasno s heparinom, kalciparinom, peroralnimi antikoagulantami, zdravili za zdravljenje motenj presnove lipidov, salicilno kislino, antagonisti β -adrenergičnih receptorjev, antagonisti kalcijevih kanalčkov in glikozidi digitalisa.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi tablet trimetazidina pri nosečnicah ni zadostnih podatkov. Ni dovolj študij na živalih (glejte poglavje 5.3), zato tveganja za plod ni mogoče izključiti. Zaradi tega se priporoča, da se to zdravilo ne uporablja med nosečnostjo.

Dojenje

Ni znano, ali se trimetazidin izloča v materino mleko pri ljudeh ali živalih. Ker ni mogoče izključiti izločanja v materino mleko in tveganja za otroka, dojenja med zdravljenjem ne priporočamo.

Plodnost

Običajnih študij v povezavi s plodnostjo niso izvedli (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Trimetazidin v kliničnih študijah ni imel hemodinamskih vplivov, vendar so v času po prihodu zdravila na trg opazili primere omotice in zaspanosti (glejte poglavje 4.8), ki lahko vplivata na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Naslenji neželeni učinki so bili opaženi in poročani med zdravljenjem s trimetazidinom z naslednjimi pogostnostmi: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče določiti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Pogostnost	Prednostni izraz
Bolezni živčevja	pogosti	omotica, glavobol
	neznana pogostnost	simptomi Parkinsonove bolezni (tremor, akinezija, hipertoničnost), nestabilna hoja, sindrom nemirnih nog, druge podobne motnje gibanja, simptomi so običajno reverzibilni po prekinitvi zdravljenja
	neznana pogostnost	motnje spanja (nespečnost, zaspanost)
Srčne bolezni	redki	palpitacije, ekstrasistole, tahikardija
Žilne bolezni	redki	arterijska hipotenzija, ortostatska hipotenzija, ki je lahko povezana s splošnim slabim počutjem, omotico ali padcem, zlasti pri bolnikih, zdravljenih z antihipertenzivi, zardevanje
Bolezni prebavil	pogosti	bolečine v trebuhu, diareja, dispepsija, navzea in bruhanje
	neznana pogostnost	zaprtje
Bolezni kože in podkožja	pogosti	izpuščaj, pruritus, urtikarija
	neznana pogostnost	akutna generalizirana eksantematозна pustuloza (AGEP), angioedem
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	astenija
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	neznana pogostnost	agranulocitoza trombocitopenija trombocitopenična purpura
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	neznana pogostnost	hepatitis

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na: Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastropitve, Zaloška cesta 2, SI-1000 Ljubljana, Faks: + 386 (0)1 434 76 46, e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

O zastropitvi s trimetazidinom zaradi prevelikega odmerjanja niso poročali.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za boleznj srca

Oznaka ATC: C01EB15

Mehanizem delovanja

Trimetazidin zavira β -oksidacijo maščobnih kislin preko zaviranja dolgoverižne-3-ketoacil-CoA tiolaze, kar posledično poveča oksidacijo glukoze. V ishemični celici pridobivanje energije z oksidacijo glukoze zahteva manjšo porabo kisika kot z β -oksidacijo. Okrepitev oksidacije glukoze optimira energijske procese v celici, s čimer se v času ishemije ohranja ustrezna presnova energije.

Farmakodinamični učinki

Trimetazidin pri bolnikih z ishemično boleznijo srca deluje na presnovo celic srčne mišice in v njih ohranja visoko raven energetske bogatih fosfatov. Protiishemični učinki so doseženi brez sočasnega hemodinamičnega učinka.

Klinična učinkovitost in varnost

Klinične študije so dokazale učinkovitost in varnost trimetazidina pri zdravljenju bolnikov s kronično angino pektoris, bodisi kot samostojnega zdravila ali ko je bilo zdravljenje z drugimi antianginoznimi zdravili nezadostno.

V randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji pri 426 bolnikih (TRIMPOL-II) je trimetazidin (60 mg/dan) poleg metoprolola v odmerku 100 mg dnevno (50 mg dvakrat na dan) v 12 tednih statistično značilno izboljšal parametre obremenitvenih testov in klinične simptome v primerjavi s placebom: trajanje celotne vadbe +20,1 s, $p = 0,023$, skupna obremenitev +0,54 MET, $p = 0,001$, čas do nastopa za 1 mm nižane veznice ST +33,4 s, $p = 0,003$, čas do nastopa angine pektoris +33,9 s, $p < 0,001$, število anginoznih napadov/teden -0,73, $p = 0,014$, in poraba kratko delujočih nitratov/teden, -0,63, $p = 0,032$, brez hemodinamičnih sprememb.

V randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji pri 223 bolnikih (Sellier) je ena tableta s prirejenim sproščanjem s 35 mg trimetazidina (dvakrat na dan) poleg 50 mg atenolola (enkrat na dan) pri podskupini bolnikov ($N=173$) v 8 tednih povzročila značilno podaljšanje (+34,4 s, $p = 0,03$) časa do nastopa za 1 mm nižane veznice ST med obremenitvenim testom v primerjavi s placebom, 12 ur po jemanju zdravila. Značilna razlika je bila dokazana tudi za čas do nastopa angine pektoris ($p=0,049$). Za druge sekundarne opazovane dogodke (trajanje celotne vadbe, skupno obremenitev in klinične opazovane dogodke) med skupinama niso našli značilnih razlik.

V randomizirani, dvojno slepi trimesečni študiji pri 1962 bolnikih (študija VASCO) so dve odmerjanji trimetazidina (70 mg/dan in 140 mg/dan) poleg atenolola 50 mg/dan primerjali s placebom. Pri celotni populaciji, ki je vključevala asimptomatske in simptomatske bolnike, niso uspeli dokazati prednosti trimetazidina niti pri ergometričnih (trajanje celotne vadbe, čas do nastopa za 1 mm znižane veznice ST in čas do nastopa angine pektoris) niti pri kliničnih opazovanih dogodkih. Kljub temu je trimetazidin (140 mg) pri podskupini simptomatskih bolnikov (n=1574), določeni v naknadni analizi, značilno izboljšal trajanje celotne vadbe (+23,8 s v primerjavi s +13,1 s pri placebo; p=0,001) in čas do nastopa angine pektoris (+46,3 s v primerjavi s +32,5 s pri placebo; p=0,005).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Pri peroralni uporabi trimetazidin po absorpciji v prebavnem traktu doseže največjo koncentracijo v serumu približno 5 ur po zaužitju zdravila.

Koncentracija zdravila v serumu doseže stanje dinamičnega ravnovesja po 60 urah in ostane stabilna do konca obdobja zdravljenja. Medsebojnega delovanja s prehranskimi izdelki niso zasledili.

Porazdelitev

Na plazemske beljakovine se veže le okrog 16 % zdravila. Volumen porazdelitve je 4,8 l/kg, kar pomeni, da zdravilo dobro prodira v tkiva.

Izločanje

Trimetazidin se odstranjuje iz telesa predvsem z urinom, večinoma v nespremenjeni obliki. Povprečna razpolovna doba je 7 ur, pri bolnikih, starejših od 65 let, pa se podaljša na 12 ur.

Farmakokinetika pri posebnih populacijah

Farmakokinetični podatki za uporabo trimetazidina pri bolnikih z jetrno okvaro niso na voljo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri miših, podganah in morskih prašičkih je akutna toksičnost trimetazidina nizka. V študijah toksičnosti večkratnega odmerjanja trimetazidina, ki so jih izvedli na podganah in psih, niso ugotovili nobenih sprememb na ciljnem organu. Trimetazidin v standardnih testih *in vitro* ter *in vivo* ni bil genotoksičen. Študije reproduktivne toksičnosti s trimetazidinom so izvedli na podganah, miših in kuncih, opazili niso nobenih neželenih učinkov trimetazidina na sposobnost za razmnoževanje (zlasti nobenih teratogenih učinkov).

V študijah embriotoksičnosti na podganah in kuncih trimetazidin ni izkazoval teratogenih učinkov. Tudi v študiji, opravljeni na treh generacijah podgan, niso zabeležili nikakršnih sprememb reproduktivnih funkcij. Običajne študije plodnosti ali pre/postnatalnega razvoja niso bile izvedene.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

kalcijev hidrogenfosfat
mikrokristalna celuloza

povidon K30
 ksantanski gumi
 brezvodni koloidni silicijev dioksid
 magnezijev stearat

Obloga tablete:

hipromeloza (E464)
 titanov dioksid (E171)
 makrogol 400
 rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

PVC/PVDC/aluminij – 18 mesecev
 PVC/ACLAR/aluminij – 18 mesecev
 OPA/aluminij/PVC/aluminij – 24 mesecev
 OPA/aluminij/PE/aluminij – 24 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot, ki je lahko izdelan iz:
 PVC/PVDC/aluminij
 PVC/ACLAR/aluminij
 OPA/aluminij/PVC/aluminij
 OPA/aluminij/PE/aluminij

Tablete so na voljo v pretisnih omotih po 10, 20, 30, 40, 60 in 90* tablet.

* Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebna navodila za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material odvrzite v skladu z ustreznimi lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

5363-I-868/12

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

9. 5. 2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

16.05.2014