

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Preductal MR 35 mg filmsko obložene tablete s prirejenim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 35 mg trimetazidinijevega diklorida, kar ustreza 27,47 mg trimetazidina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta s prirejenim sproščanjem
Bikonveksna tableta roza barve.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Trimetazidin je pri odraslih bolnikih indiciran kot dodatno zdravilo za simptomatsko zdravljenje bolnikov s stabilno angino pectoris, pri katerih z zdravili prve izbire te bolezni ni mogoče zadovoljivo nadzorovati oziroma bolniki zdravljenja z njimi ne prenašajo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerek je ena tableta s 35 mg trimetazidina dvakrat dnevno med obrokom.

Posebne populacije

Jetrna okvara:

Prilagoditev odmerka ni potrebna.

Ledvična okvara:

Pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro (očistek kreatinina 30 – 60 ml/min) (glejte poglavji 4.4 in 5.2) je priporočeni odmerek 1 tableta s 35 mg trimetazidina zjutraj med zajtrkom.

Starostniki:

Pri starostnikih je zaradi s starostjo povezanega zmanjšane delovanja ledvic izpostavljenost trimetazidinu lahko večja (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro (očistek kreatinina 30 – 60 ml/min) je priporočeni odmerek 1 tableta s 35 mg trimetazidina zjutraj med zajtrkom. Prilagoditev odmerka je pri starostnikih potrebno opraviti s previdnostjo (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija:

Varnost in učinkovitost trimetazidina pri otrocih, starih do 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Peroralna uporaba.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Parkinsonova bolezen, simptomi Parkinsonove bolezni, tremor, sindrom nemirnih nog in druge podobne motnje gibanja.
- Huda ledvična okvara (očistek kreatinina < 30 ml/min).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

To zdravilo ne ozdravi anginoznih napadov niti ni indicirano kot začetno zdravljenje pri bolnikih z nestabilno angino pektoris ali miokardnim infarktom. Ne smete ga predpisovati v predbolnišnični fazi niti med prvimi dnevi hospitalizacije.

Če bolnik doživi napad angine pektoris, morate ponovno oceniti prizadetost koronarnih arterij in po potrebi prilagoditi zdravljenje (zdravljenje z zdravili, lahko tudi revaskularizacija).

Trimetazidin lahko povzroči ali poslabša simptome Parkinsonove bolezni (tremor, akinezijo, hipertonijo). Te simptome je treba redno preiskovati, zlasti pri starejših bolnikih. V dvomljivih primerih je treba bolnike napotiti k nevrologu za izvedbo ustreznih preiskav.

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

Prevalenca teh primerov je nizka in običajno so reverzibilni po ukinitvi zdravljenja. Večina bolnikov je v štirih mesecih po prenehanju jemanja trimetazidina okrevala. Če so simptomi Parkinsonove bolezni prisotni več kot štiri mesece po prenehanju jemanja zdravila, je treba pridobiti mnenje nevrologa.

Lahko se pojavijo padci, povezani z nestabilno hojo ali hipotenzijo, zlasti pri bolnikih, zdravljenih z antihipertenzivi (glejte poglavje 4.8).

Pri predpisovanju zdravila bolnikom, pri katerih je predvidena povečana izpostavljenost trimetazidinu, je potrebna previdnost:

- z zmerno ledvično okvaro (glejte poglavji 4.2 in 5.2);
- starostnikom, starim nad 75 let (glejte poglavje 4.2).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili ni bilo zaznano.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost:

Podatkov o uporabi trimetazidina pri nosečnicah ni. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi zdravila Preductal MR bolje izogibati.

Dojenje:

Ni znano, ali se trimetazidin/presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenčka/otroka ne moremo izključiti. Zdravilo Preductal MR se med dojenjem ne sme uporabljati.

Plodnost:

Študije reproduktivne toksičnosti niso pokazale učinka na plodnost pri podganah ženskega in moškega spola (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Trimetazidin v kliničnih študijah ni imel hemodinamičnih učinkov, so pa v času po prihodu zdravila na trg opazili primere omotice in zaspanosti (glejte poglavje 4.8), ki lahko vplivata na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, za katere velja, da jih je vsaj mogoče pripisati zdravljenju s trimetazidinom, so naštetih spodaj po naslednjem dogovoru pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti 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)
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	neznana pogostnost	vertoglavica
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	izpuščaji, pruritus, urtikarija
	neznana pogostnost	akutna generalizirana eksantematozna 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 Javno agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, tel: +386 (0)8 2000 500, faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

O prevelikem odmerjanju trimetazidina je na voljo zelo malo podatkov. Zdravljenje je simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za zdravljenje bolezni srca, oznaka ATC: C01EB15

Mehanizem delovanja

Z ohranjanjem energijske presnove v celicah, ki so izpostavljene hipoksiji ali ishemiji, trimetazidin preprečuje zmanjšanje znotrajcelične vrednosti adenzin trifosfata. Tako zagotavlja ustrezno delovanje ionskih črpalk ter pretok natrija in kalija skozi celično membrano ob ohranjanju homeostaze v celici.

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 sočasne 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 dnevno) 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 znižane 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 dnevno) poleg 50 mg atenolola (enkrat dnevno) pri podskupini bolnikov (N=173) v 8 tednih povzročila značilno podaljšanje (+34,4 s, $p = 0,03$) časa do nastopa za 1 mm znižane 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

Po peroralnem jemanju zdravilo doseže največjo koncentracijo povprečno 5 ur po jemanju tablete. V naslednjih 24 urah ostane koncentracija zdravila v plazmi še 11 ur na ravni, ki je večja ali enaka 75 % največje koncentracije. Ravnovesno stanje doseže najkasneje do 60. ure.

Obroki ne vplivajo na farmakokinetične parametre zdravila Preductal MR.

Porazdelitev

Navidezni volumen porazdelitve je 4,8 l/kg, vezava na beljakovine je majhna: meritve in vitro so pokazale vrednost 16 %.

Biotransformacija

Trimetazidin se odstranjuje iz telesa predvsem z urinom, večinoma v nespremenjeni obliki.

Izločanje

Razpolovna doba odstranjevanja zdravila Preductal MR je v povprečju 7 ur pri mlajših zdravih prostovoljcih in 12 ur pri osebah, starejših od 65. let. Skupni očistek trimetazidina je posledica velikega očistka skozi ledvice, ki je neposredno povezan z očistkom kreatinina in, v manjši meri, z očistkom skozi jetra, ki se zmanjšuje s starostjo.

Posebne populacije

V odprti, multicentrični farmakokinetični študiji pri 92 udeležencih so ugotavljali vpliv starosti (glejte spodaj Starostniki) in delovanja ledvic (glejte spodaj Okvara ledvic) na farmakokinetične parametre zdravila Preductal MR 35 mg po:

- ponavljajočem se peroralnem odmerjanju 8 dni pri udeležencih, starih od 30 do 65 let, z blago ($60 \leq$ očistek kreatinina < 90 ml/min) ali zmerno ($30 \leq$ očistek kreatinina < 60 ml/min) kronično ledvično okvaro ali z normalnim delovanjem ledvic (kot kontrolna skupina, očistek kreatinina ≥ 90 ml/min) ter pri udeležencih, starih od 75 do 84 let, ne glede na njihovo ledvično funkcijo;
- enkratnem peroralnem odmerku pri udeležencih, starih od 30 do 65 let, s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 30 ml/min) in pri zelo starih udeležencih (≥ 85 let).

Starostniki

Pri starostnikih je zaradi s starostjo povezanega zmanjšanega delovanja ledvic izpostavljenost trimetazidinu lahko večja. Namenska farmakokinetična študija je pokazala, da zmerne ledvične okvare (očistek kreatinina med 30 in 60 ml/min) poveča izpostavljenost trimetazidinu za 1-krat pri starejših bolnikih (75–84 let) oz. za 1,3-krat pri zelo starih bolnikih (≥ 85 let), v primerjavi z mlajšimi bolniki (30–65 let) z zmerno ledvično okvaro.

V specifični klinični študiji pri starostnikih (> 75 let), ki so prejeli dnevni odmerek 2 tablet zdravila Preductal MR 35 mg, razdeljen na dva dela, je analiza z metodo populacijske farmakokinetike pokazala povprečno 2-kratno povečanje plazemske izpostavljenosti pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 30 ml/min) v primerjavi z bolniki z očistkom kreatinina > 60 ml/min.

Tveganja za varnost pri populaciji starostnikov v primerjavi s splošno populacijo niso opazili.

Ledvična okvara

Izpostavljenost trimetazidinu se je pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro (očistek kreatinina 30–60 ml/min) v povprečju povečala za 1,7-krat, pri bolnikih s hudo ledvično okvaro pa v povprečju za

3,1-krat (očistek kreatinina < 30 ml/min) v primerjavi z zdravimi prostovoljci z normalno ledvično funkcijo.

Tveganja za varnost pri tej populaciji bolnikov v primerjavi s splošno populacijo niso opazili.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Večkratna peroralna administracija pri psih, ki so prejeli 40-krat večje odmerke od terapevtskega in pri podganah, ki so prejemale 200-krat večje odmerke od terapevtskega, ni povzročila smrti ali kakršnihkoli fizičnih, bioloških, anatomskobioloških sprememb ali sprememb v obnašanju.

Peroralna administracija odmerkov, 100-krat večjih od terapevtskega odmerka pri ljudeh, ni spremenila reproduktivne funkcije: plodnost, oploditev, nosečnost, embriogeneza, laktacija, peri in postnatalni razvoj in reproduktivne učinke pri živalih (glejte poglavje 4.6).

V študijah *in vitro* in *in vivo* niso opazili mutagenosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Tabletno jedro:

kalcijev hidrogenfosfat dihidrat (E341)

hipromeloza (E464)

povidon (E1201)

magnezijev stearat (E572)

brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)

Filmska obloga:

glicerol (E422)

makrogol 6000

magnezijev stearat (E572)

hipromeloza (E464)

rdeči železov oksid (E172)

titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Kartonska škatla s 60 tabletami (2 × 30 tablet) v toplotno zavarjenih pretisnih omotih (PVC/aluminij).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Servier Pharma d.o.o., Podmilščakova ulica 24, 1000 Ljubljana, Slovenija

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

H/03/01276/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 01.10.2003

Datum zadnjega podaljšanja: 28.04.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

28. 12. 2020