

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Trimetazidin Teva retard 35 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Trimetazidini dihydrochloridum 35 mg v jedné tabletě s prodlouženým uvolňováním.
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním.
Růžové, kulaté, bikonvexní potahované tablety (o průměru přibližně 9,2 mm).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Trimetazidin je indikován u dospělých jako přídatná léčba k symptomatické léčbě pacientů se stabilní anginou pectoris, kteří jsou nedostatečně kontrolováni nebo netolerují antianginózní léčbu první volby.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávka je jedna tableta trimetazidinu 35 mg 2 krát denně v průběhu jídla.

Zvláštní skupiny pacientů

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu [30-60] ml/min) (viz body 4.4 a 5.2) je doporučená dávka 1 tableta 35 mg ráno v průběhu snídáně.

Starší pacienti

U starších pacientů může dojít ke zvýšení hladiny trimetazidinu v důsledku snížené funkce ledvin způsobené věkem (viz bod 5.2). U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu [30-60] ml/min) je doporučená dávka 1 tableta 35 mg ráno v průběhu snídáně. Při titraci dávky u starších pacientů je třeba postupovat s opatrností (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost u dětí ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Parkinsonova choroba, příznaky parkinsonismu, tremor, syndrom neklidných nohou a další příbuzné poruchy hybnosti.
- Závažná porucha funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

V případě závažné poruchy funkce jater, vzhledem k nedostatku klinických zkušeností se nedoporučuje podávání tohoto přípravku.

Trimetazidin Teva retard 35 mg není indikován k léčbě záchvatů anginy pectoris, ani k počáteční léčbě nestabilní anginy pectoris nebo infarktu myokardu. Přípravek nemá být užíván ve fázi před hospitalizací, ani během prvních dnů hospitalizace.

V případě záchvatu anginy pectoris je nutné znovu zhodnotit onemocnění anginou pectoris a posoudit adaptaci léčby (medikamentózní léčba nebo eventuálně revaskularizace).

Trimetazidin může způsobit nebo zhoršit příznaky parkinsonismu (tremor, akinézu, hypertonii), které by měly být pravidelně vyšetřovány, zvláště u starších pacientů. V nejasných případech by měli být pacienti doporučeni na příslušné neurologické vyšetření.

Výskyt pohybových poruch jako jsou příznaky parkinsonismu, syndrom neklidných nohou, třesy, nestabilní chůze by měly vést k definitivnímu ukončení léčby trimetazidem.

Tyto případy mají nízký výskyt a jsou obvykle reverzibilní po přerušení léčby. Většina pacientů se uzdravila během 4 měsíců po ukončení léčby trimetazidem. Pokud příznaky parkinsonismu přetrvávají déle než čtyři měsíce po přerušení léčby, je třeba vyžádat posudek neurologa.

V souvislosti s nestabilitou při chůzi nebo hypotenzí může docházet k pádům, zvláště u pacientů, kteří užívají antihypertenziva (viz bod 4.8).

Opatrnosti je třeba při předepisování trimetazidinu pacientům, u kterých se očekává zvýšená expozice:

- středně těžká porucha funkce ledvin (viz body 4.2 a 5.2),
- starší pacienti, kterým je více než 75 let (viz bod 4.2)

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Dosud nebyly pozorovány žádné interakce s jinými léky nebo potravinami.

Trimetazidin lze užívat s heparinem, kalciparinem, perorálními antikoagulancii, přípravky užívané při poruchách lipidového metabolismu, kyselinou acetylsalicylovou, beta-blokátory, blokátory kalciových kanálů, digitalisovými glykosidy.

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici data o užívání trimetazidinu u těhotných žen. Studie na zvířatech jsou nedostatečné (viz bod 5.3). Potenciální riziko u lidí není známo. Trimetazidin by neměl být užíván během těhotenství, pokud to není nezbytně nutné.

Kojení

Není známo, zda trimetazidin přechází do lidského nebo zvířecího mléka. Jelikož vylučování do mateřského mléka a riziko pro kojené dítě nelze vyloučit, neměl by být trimetazidin užíván během období kojení.

Fertilita

Studie reprodukční toxicity na zvířatech neprokázaly jakýkoliv škodlivý účinek na fertilitu u myší, potkanů nebo králíků (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Trimetazidin nemá hemodynamické účinky v klinických studiích, nicméně po uvedení přípravku na trh byly zaznamenány případy závratě a ospalosti (viz bod 4.8), které mohou mít vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Vyjadřování očekávaných frekvencí:

Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy nervového systému	Časté	Závrať, bolest hlavy
	Není známo	Příznaky parkinsonismu (tremor, akinéza, hypertonie), nestabilní chůze, syndrom neklidných nohou, ostatní příbuzné poruchy hybnosti, obvykle reverzibilní po vysazení léčby
	Není známo	Poruchy spánku (nespavost, ospalost)
Poruchy ucha a labyrintu	Není známo	Vertigo
Srdeční poruchy	Vzácné	Palpitace, extrasystoly, tachykardie
Cévní poruchy	Vzácné	Arteriální hypotenze, ortostatická hypotenze, která může být spojena s malátností, závratí nebo pádem, zvláště u pacientů užívajících antihypertenziva, zčervenání
Gastrointestinální poruchy	Časté	Bolest břicha, průjem, dyspepsie, nauzea a zvracení
	Není známo	Zácpa
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Vyrážka, svědění, kopřivka.
	Není známo	Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP), angioedém
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Astenie
Poruchy krve a lymfatického systému	Není známo	Agranulocytóza Trombocytopenie Trombocytopenická purpura
Poruchy jater a žlučových cest	Není známo	Hepatitida

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Dosud nebyl zaznamenán žádný případ otravy trimetazidinem v souvislosti s předávkováním.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: trimetazidin (jiná kardiaka),
ATC kód: C01EB15

Mechanismus účinku

Trimetazidin inhibuje β -oxidaci mastných kyselin blokováním dlouhého řetězce mitochondriální 3-ketoacyl CoA thiolázy, který zvyšuje oxidace glukózy. Ischemická buňka, kde je energie získaná během oxidace glukózy, vyžaduje menší spotřebu kyslíku než u procesu β -oxidace. Zesílení oxidace glukózy optimalizuje procesy buněčné energie, tím udržuje vhodný energetický metabolismus během ischemie.

Farmakodynamické účinky

U pacientů s ischemickou chorobou srdeční má trimetazidin metabolické účinky, zachovává hladiny vysoce energetických fosfátů v myokardu. Antiischemické účinky jsou dosaženy bez průvodních hemodynamických účinků.

Klinická účinnost a bezpečnost

Klinické studie prokázaly účinnost a bezpečnost trimetazidinu v léčbě u pacientů s chronickou anginou pectoris, buď samostatně, nebo pokud byl přínos jiných antianginózních léků nedostatečný.

V randomizované, dvojité slepé, placebem kontrolované studii s 426 pacienty (TRIMPOL-II), trimetazidin (60 mg/den) přidaný k metoprololu 100 mg denně (50 mg dvakrát denně) po dobu 12 týdnů léčby signifikantně zlepšil statistické parametry zátěžových testů a klinické symptomy v porovnání s placebem: celkovou dobu zátěže + 20,1 s, $p=0,023$, celkovou vynaloženou práci + 0,54 METs (metabolický ekvivalent), $p=0,001$, dobu do vzniku deprese ST úseku o 1 mm + 33,4 s, $p=0,003$, dobu do začátku anginy + 33,9 s, $p<0,001$, výskyt anginózních záchvatů za týden - 0,73, $p=0,014$ a týdenní spotřebu krátkodobě působících nitrátů, - 0,63, $p=0,032$, bez hemodynamických změn.

V randomizované, dvojité slepé, placebem kontrolované studii s 223 pacienty (Sellier), 1 tableta trimetazidinu 35 mg s řízeným uvolňováním (dvakrát denně) přidaná k 50 mg atenololu (jednou denně) po dobu 8 týdnů způsobila signifikantní prodloužení (+ 34,4 s, $p=0,03$) doby do vzniku deprese ST úseku o 1 mm u zátěžových testů, v podskupině pacientů ($n=173$), v porovnání s placebem, 12 hodin po podání přípravku.

Signifikantní rozdíl byl také prokázán u doby do začátku anginy pectoris ($p=0,049$). Signifikantní rozdíl nebyl nalezen mezi skupinami pro další sekundární cílové parametry účinnosti (celková doba zátěže, celková vynaložená práce a klinické cílové parametry účinnosti).

Ve tříměsíční, dvojité zaslepené, randomizované studii (Vasco studie) s 1962 pacienty byly testovány atenolol 50 mg/den, dvě dávky trimetazidinu (70 mg/den a 140 mg/den) versus placebo. V celkové populaci, zahrnující asymptomatické i symptomatické pacienty, neprokázal trimetazidin přínos v

ergometrických cílových parametrech účinnosti (celková doba zátěže, dobu do vzniku deprese ST úseku o 1 mm a doba do začátku anginy pectoris) a v klinických cílových parametrech účinnosti. Avšak v podskupině symptomatických pacientů (n=1574) definovaných v následné analýze trimetazidinu (140 mg) signifikantně zlepšil celkovou dobu zátěže (+ 23,8 s versus +13,1 s placebo; p=0,001) a dobu do začátku anginy pectoris (+ 46,3 s versus + 32,5 s placebo; p=0,005).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání je maximální plazmatická koncentrace dosažena průměrně za 5 hodin po užití léku. Rovnovážného stavu v séru je dosaženo po 60 hodinách a je stabilní během období léčby. Nebyly pozorovány žádné interakce s jídlem.

Distribuce

Vazba na plazmatické bílkoviny je přibližně 16%. Distribuční objem je 4,8 l/kg, což znamená dobrou penetraci látky do tkání.

Eliminace

Trimetazidin je eliminován převážně močí, většinou v nezměněné formě. Průměrný eliminační poločas je 7 hodin u zdravých dobrovolníků a 12 hodin u jedinců starších 65 let.

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Starší pacienti

Celková clearance je snížena u starších pacientů z důvodu poklesu renálních funkcí, které souvisí s věkem. Populační farmakokinetická analýza ukázala, že farmakokinetika trimetazidinu není významněji ovlivněna věkem. Expozice se zvýšila jen 1,1krát u dobrovolníků ve věku 55 až 65 let a 1,4krát u dobrovolníků starších 75 let, což není důvodem k úpravě dávkování.

V porovnání s běžnou populací nebylo u populace starších pacientů pozorováno žádné bezpečnostní riziko.

Porucha funkce ledvin

V porovnání se zdravými dobrovolníky s normální funkcí ledvin je expozice u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30-60 ml/min) po podání jedné tablety trimetazidinu 35 mg denně zvýšena v průměru asi 2krát a u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu pod 30 ml/min) po podání jedné tablety trimetazidinu 35 mg každý druhý den zvýšena v průměru 3,1krát (viz body 4.2 a 4.3).

V porovnání s běžnou populací nebylo u pacientů s poruchou funkce ledvin pozorováno žádné bezpečnostní riziko.

Nejsou k dispozici farmakokinetická data o podávání trimetazidinu pacientům s poškozením jater.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita trimetazidinu u myší, potkanů a morčat je nízká. Studie toxicity po opakovaných dávkách trimetazidinu byly prováděny na potkanech a psech a nebyl identifikován žádný toxikologický cílový orgán. Trimetazidin nevykazoval genotoxicitu ve standardní baterii *in-vitro* a *in-vivo* testů.

Studie reprodukční toxicity s trimetazidem byly prováděny u potkanů, myší a králíků a žádné nežádoucí účinky trimetazidinu na reprodukční funkci (zejména teratogenní účinek) nebyly pozorovány.

Ve studiích embryotoxicity u potkanů a králíků nevykazoval trimetazidin teratogenní účinek. Nebyly pozorovány žádné modifikace reprodukčních funkcí ve studii prováděné na třech generacích potkanů. Studie na fertilitu nebo pre/postnatální vývoj nebyly prováděny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hypromelóza, dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého, magnesium-stearát, koloidní bezvodý oxid křemičitý, kyselina stearová, makrogol 6000, glycerol, oxid titaničitý (E 171), červený oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Čirý, průhledný PVC/PVDC/Al blistr v balení po 20, 60 a 120 tabletách s prodlouženým uvolňováním.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o., Praha, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

83/908/10-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

18.11.2010/30.4.2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

28. 3. 2020