

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Trimetazidin PharmaS 35 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta s prilagođenim oslobađanjem sadrži 35 mg trimetazidindiklorida.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna tableta sadrži 114,2 mg laktoza hidrata, vidjeti dio 4.4.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s prilagođenim oslobađanjem.

Ružičasta, okrugla, bikonveksna filmom obložena tableta promjera otprilike 8 mm i debljine otprilike 4 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Trimetazidin se smije primjenjivati u odraslih bolesnika kao dodatna terapija u simptomatskom liječenju stabilne angine pektoris, u bolesnika koji su nedostavno kontrolirani antianginalnim lijekovima prvog izbora ili koji ne podnose takvu terapiju.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Doza je jedna tableta od 35 mg trimetazidina dva puta na dan tijekom obroka.

Djelotvornost liječenja mora se utvrditi nakon tri mjeseca i liječenje trimetazidinom treba prekinuti ukoliko se ne postigne terapijski odgovor.

Posebne populacije

Oštećenje bubrega

Kod bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina od 30 do 60 ml/min) (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2), preporučena doza je jedna tableta od 35 mg ujutro, nakon doručka.

Starije osobe

Starije osobe mogu imati povećanu izloženosti trimetazidinu zbog smanjene bubrežne funkcije povezano s godinama (vidjeti dio 5.2). Kod bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina od 30 do 60 ml/min) (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2), preporučena doza je jedna tableta od 35 mg ujutro, tijekom doručka.

Titracija doze kod starijih osoba mora se provesti s oprezom (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost trimetazidina u djece mlađe od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Tablete se uzimaju peroralno dvaput dnevno, npr. jedna tableta ujutro i jedna navečer tijekom obroka.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Parkinsonova bolest, ekstrapiramidni simptomi, tremor, sindrom nemirnih nogu i druge povezane bolesti pokreta.
- Teško oštećenje bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Lijek nije namijenjen za liječenje anginoznih napada, niti je indiciran za početno liječenje nestabilne angine ili infarkta miokarda, kao ni u razdoblju prije hospitalizacije ili tijekom prvih dana hospitalizacije.

U slučaju napada angine, stanje koronarnih arterija se mora ponovo ispitati i mora se razmotriti prilagodbu liječenja (medikamentozno liječenje i moguća revaskularizacija).

Trimetazidin može uzrokovati ili pogoršati ekstrapiramidalne simptome (tremor, akinezija, hipertonija), koji se trebaju redovito ispitati, osobito u starijih bolesnika. U svim sumnjivim slučajevima bolesnike treba uputiti neurologu na potrebne pretrage.

Trimetazidin se mora trajno ukinuti u bolesnika u kojih se razviju bolesti pokreta kao što su ekstrapiramidni simptomi, sindrom nemirnih nogu, tremori i drugi poremećaji kretanja.

Ovi slučajevi imaju nisku incidenciju i obično su reverzibilni po prestanku uzimanja lijeka. Kod većine bolesnika koji su se oporavili, simptomi su nestali unutar 4 mjeseca nakon prekida uzimanja trimetazidina. Ukoliko ekstrapiramidni simptomi traju duže od 4 mjeseca nakon prestanka uzimanja lijeka treba zatražiti mišljenje neurologa.

Padovi se mogu dogoditi, vezano uz poremećaje kretanja ili hipotenzije, osobito kod bolesnika koji uzimaju antihipertenzivnu terapiju (vidjeti dio 4.8).

Potreban je oprez kada se trimetazidin propisuje bolesnicima kod kojih se očekuje veća izloženost:

- umjereno oštećenje bubrega (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2),
- osobe starije od 75 godina (vidjeti dio 4.2).

Sportaši

Ovaj lijek sadrži djelatnu tvar koja može dati pozitivnu reakciju prilikom testiranja na doping.

Dodatna upozorenja

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja galaktoze, nepodnošenja Lapp laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Interakcije s drugim lijekovima nisu poznate.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni trimetazidina u trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu trimetazidina tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se trimetazidin u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenčće/dojenčće. Trimetazidin se ne bi trebao primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti pokazale su da nema učinka na plodnost u mužjaka i ženki štakora (vidjeti dio 5.3).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

U kliničkim ispitivanjima trimetazidin nije pokazao hemodinamičke učinke, međutim slučajevi omaglice i omamljenosti zapaženi su nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.8), što može utjecati na sposobnost vožnje ili upravljanje strojevima.

4.8. Nuspojave

Nuspojave su zabilježene i prijavljene sa sljedećom učestalošću: vrlo često (>1/10); često ($\geq 1/100$ i <1/10), manje često ($\geq 1/1000$ i <1/100); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i <1/1000); vrlo rijetko (<1/10 000); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskog sustava	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji živčanog sustava	Često	Omaglica, glavobolja
	Nepoznato	Ekstrapiramidalni simptomi (tremor, akinezija, hipertoničnost), poremećaji kretanja, sindrom nemirnih nogu i drugi poremećaji pokreta, obično reverzibilni nakon prekida liječenja, poremećaji spavanja (nesanica, omamljenost)
Poremećaji uha i labirinta	Nepoznato	Vrtoglavica
Srčani poremećaji	Rijetko	Palpitacije, ekstrasistole, tahikardija
Krvožilni poremećaji	Rijetko	Arterijska hipotenzija, ortostatska hipotenzija koja može biti povezana sa slabošću, omaglicom ili padom, osobito kod bolesnika koji uzimaju antihipertenzivnu terapiju, crvenilo uz osjećaj vrućine
Poremećaji probavnog sustava	Često	Bol u abdomenu, proljev, dispepsija, mučnina i povraćanje
	Nepoznato	Konstipacija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Osip, svrbež, urtikarija
	Nepoznato	Akutna generalizirana egzantemna pustuloza (AGEP), angioedem
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	Astenija
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Nepoznato	Agranulocitoza, trombocitopenija, trombocitopenična purpura
Poremećaji jetre i žuči	Nepoznato	Hepatitis

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava:

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Internetska stranica: www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

4.9. Preoziranje

Vrlo malo informacija postoji o preoziranju trimetazidinom. U slučaju preoziranja provodi se simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi koji djeluju na srce, ostali pripravci koji djeluju na srce; ATK oznaka: C01EB15

Mehanizam djelovanja

Čuvanjem energetskog metabolizma unutar stanica izloženih hipoksiji ili ishemiji, trimetazidin sprječava smanjenje unutarstanične koncentracije ATP-a. Na taj način osigurava pravilno funkcioniranje ionskih pumpi i transmembranski protok natrija i kalija, održavajući staničnu homeostazu.

Trimetazidin koči β -oksidaciju masnih kiselina putem inhibicije dugolančane 3-ketoacil-CoA tiazole (3-KAT), što pojačava oksidaciju glukoze. U ishemičnoj stanici, energija koja se dobiva putem oksidacije glukoze zahtjeva manju potrošnju kisika nego ona koja se dobiva putem β -oksidacije. Pojačana oksidacija glukoze optimizira energetske procese i na taj način održava ispravni metabolizam tijekom ishemije.

Farmakodinamički učinci

U bolesnika s ishemičnom bolesti srca, trimetazidin se ponaša kao metabolički lijek, održavajući unutarstaničnu razinu visokoenergetskih fosfata u miokardu. Antiishemični učinci se postižu bez dodatnih hemodinamskih utjecaja

Klinička djelotvornost i sigurnost

Klinička ispitivanja su pokazala učinkovitost i sigurnost trimetazidina u liječenju bolesnika s kroničnom anginom, samostalno ili kada drugi antianginalni lijekovi nisu postigli odgovarajuće djelovanje.

U kliničkom ispitivanju TRIMPOL-II, randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje u 426 bolesnika, primjena trimetazidina (60 mg/dan) uz metoprolol 100 mg/dan (50 mg dvaput dnevno) tijekom 12 tjedana značajno poboljšava parametre testa fizičkog opterećenja i kliničke simptome u usporedbi s placebom: ukupno vrijeme opterećenja +20,1 s, $p=0,023$; ukupno opterećenje +0,54 MET, $p=0,001$; vrijeme do depresije ST-segmenta od 1 mm +33,4 s, $p=0,003$; vrijeme nastupa angine +33,9 s, $p<0,001$; broj anginoznih napadaja/tjedan -0,73 $p=0,014$; te upotreba kratkodjelujućih nitrata/tjedan -0,63, $p=0,032$, bez hemodinamičnih promjena.

U randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo-kontroliranom kliničkom ispitivanju u 223 bolesnika (Sellier), primjena jedne 35 mg tablete trimetazidina s prilagođenim oslobađanjem (dvaput na dan) na 50 mg dnevne doze atenolola tijekom 8 tjedana značajno je povećalo vrijeme do depresije ST segmenta od 1 mm (+34,4 s, $p=0,03$) u podskupini bolesnika ($n=173$) u usporedbi s placebom, 12 sati nakon uzimanja lijeka. Zabilježena je i značajna razlika u vrijeme nastupa napada angine pektoris ($p=0,049$). Nije zabilježena značajna razlika između skupina za sekundarne ishode (ukupno vrijeme opterećenja, ukupno opterećenje i kliničke ishode).

U randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju pod nazivom Vasco koje je uključilo 1962 bolesnika u razdoblju od tri mjeseca, dvije doze trimetazidina (70 mg/dan i 140 mg/dan) ispitane su, uz primjenu 50 mg atenolola dnevno, u usporedbi s placebom. U ukupnoj populaciji, uključujući simptomatske i asimptomatske bolesnike, trimetazidin nije pokazao učinkovitost na ishode opterećenja (ukupno vrijeme opterećenja, vrijeme do depresije ST segmenta od 1 mm i vrijeme nastupa angine) i

kliničke ishode. Međutim, u podskupini bolesnika sa simptomima (n=1574), definiranoj u *post-hoc* analizi, trimetazidin (140 mg) značajno poboljšava ukupno vrijeme opterećenja (+23,8 s u usporedbi s placebom +13,1 s, p= 0,001) i vrijeme do nastupa angine (+46,3 s u usporedbi s placebom +32,5 s, p=0,005).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene, trimetazidin 35 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem se brzo i potpuno apsorbiraju, a vršna koncentracija lijeka se postiže u prosjeku 5 sati nakon primjene. U toku 24 sata, vrijednost koncentracije lijeka u plazmi ostaje u razini koja je jednaka ili veća od 75% vršne koncentracije i to tijekom 11 sati.

Stanje dinamičke ravnoteže postiže se najkasnije do 60-og sata.

Hrana ne utječe na farmakokinetičke parametre lijeka.

Distribucija

Volumen raspodjele iznosi približno 4,8 l/kg. Vežanje na proteine plazme je nisko (16%).

Eliminacija

Trimetazidin se gotovo potpuno izlučuje mokraćom, najvećim dijelom nepromijenjen.

Poluvrijeme uklanjanja u prosjeku iznosi 7 sati kod zdravih mladih dobrovoljaca i 12 sati kod ispitanika starijih od 65 godina. Ukupni klirens trimetazidina najvećim dijelom je rezultat izlučivanja putem bubrega i direktno je vezan uz klirens kreatinina, te manjim dijelom izlučivanja putem jetre koji se smanjuje s godinama.

Specijalne populacije

Starije osobe

Starije osobe mogu imati povećanu izloženost trimetazidinu uslijed smanjene funkcije bubrega zbog životne dobi. Kliničko ispitivanje provedeno u staroj populaciji (75-84 godine) ili vrlo staroj populaciji (≥ 85 godina) pokazalo je da je umjereno oštećenje bubrega (klirens kreatinina između 30 i 60 ml/min) povećalo 1,0 puta odnosno 1,3 puta izloženost trimetazidinu, u usporedbi s mladim sudionicima (30 do 65 godina) s umjerenim oštećenjem bubrega.

Kliničko ispitivanje provedeno u starijoj populaciji (osobe starije od 75 godina) u kojem su ispitanici uzimali dvije tablete trimetazidina 35 mg s prilagođenim oslobađanjem na dan, pokazalo je u prosjeku dvostruko povećanje izloženosti lijeku u plazmi u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina ispod 30 ml/min) u usporedbi sa starijim bolesnicima s klirensom kreatinina iznad 60 ml/min. Podaci su analizirani na temelju metode populacijske kinetike.

Nisu zabilježena pitanja od važnosti za sigurnost primjene lijeka u starijoj populaciji u usporedbi s općom populacijom.

Oštećenje bubrega

Izloženost trimetazidinu je u prosjeku 1,7 puta veća kod bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina između 30 i 60 ml/min) i, u prosjeku, 3,1 puta veća kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina ispod 30 ml/min), u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima s normalnom funkcijom bubrega.

Nisu zabilježena pitanja od važnosti za sigurnost primjene lijeka u ovoj populaciji u usporedbi s općom populacijom.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika trimetazidina nije ispitivana u pedijatrijskoj populaciji (<18 godina).

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja kronične toksičnosti trimetazidina primijenjenog peroralno u pasa (5 do 40 mg/kg/dan) i štakora (5 do 200 mg/kg/dan) ukazuju na dobar sigurnosni profil lijeka.

Ni embrio-fetotoksični niti teratogeni učinci nisu zabilježeni u miševa i kunića. Opća ispitivanja reproduktivne toksičnosti i embriogeneze u 3 generacije štakora nisu ukazala na anomalije. Genotoksični potencijal detaljno je ispitivan u *in vitro* ispitivanjima, uključujući mutagenički i klastogenički potencijal, kao i u jednom *in vivo* ispitivanju. Svi su rezultati bili negativni.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra:

laktoza hidrat

ksantanska guma

povidon

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

magnezijev stearat

Film ovojnica:

hipromeloza (E464)

titanijev dioksid (E171)

magnezijev stearat

makrogol 6000

glicerol

željezov oksid, crveni (E172)

6.2. Inkompatibilnosti

Nisu poznate.

6.3. Rok valjanosti

36 mjeseci.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

60 tableta s prilagođenim oslobađanjem u Al/Al blisteru

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PharmaS d.o.o.

Radnička cesta 47

10 000 Zagreb

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-537233842

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 12. listopada 2012.

Datum obnove odobrenja: 24. studenog 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

03. studenog 2021.