

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

PREDUCTAL MR

tablety s řízeným uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s řízeným uvolňováním.

Popis přípravku: růžové, bikonvexní potahované tablety.

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

Dávkování

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

Přínosy léčby mají být zhodnoceny po 3 měsících a v případě nedostatečné reakce pacienta na terapii má být léčba ukončena.

Zvláštní populace

Porucha 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 snídane.

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 snídane. Při titraci dávky u starších pacientů je třeba postupovat s opatrností (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

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

Způsob podání

Perorální podání

Tablety se užívají celé v průběhu jídla a zapíjejí se tekutinou.

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

Tento léčivý přípravek 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

Nebyly zjištěny žádné lékové interakce.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání trimetazidinu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3). Podání přípravku Preductal MR v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se trimetazidin/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Preductal MR se během kojení nemá podávat.

Fertilita

Studie reprodukční toxicity na zvířatech neprokázaly vliv na fertilitu u samců a samic potkanů (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

Nežádoucí účinky, posouzené přinejmenším jako možné, které lze přisoudit léčbě trimetazidem, jsou zaznamenány níže, za použití následujícího vyjádření frekvence:

velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$), 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)
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 tkáně	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

Jsou dostupné omezené informace o předávkování trimetazidinem. Léčba by měla být symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná kardiaka, ATC kód: C01EB15

Mechanismus účinku

Trimetazidin předchází snížení intracelulárních koncentrací ATP zachováním energetického metabolismu v buňkách vystavených hypoxii či ischemii, tím zajišťuje správnou funkci iontové pumpy a transmembranového transportu sodíku a draslíku při zachování buněčné homeostázy. 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, dvojitě 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 významně 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, $p=0,003$, doba 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, dvojitě 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 významné 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, dvojitě 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, doba 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 trimetazidin (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 požití tablety. Po 24 hodinách jsou plazmatické koncentrace stále rovny nebo vyšší než 75 % maximální plazmatické koncentrace po 11 hodinách.
- Ustáleného stavu je dosaženo nejpozději po 60 hodinách.
- Farmakokinetické parametry tablet Preductalu MR nejsou ovlivněny požitím potravy.

Distribuce v organismu

- Distribuční objem je $4,8 \text{ l.kg}^{-1}$, což svědčí o dobré tkáňové distribuci (vazba trimetazidinu na proteiny krevní plazmy je nízká: in vitro stanovená hodnota je 16 %).

Eliminace z organismu

- Trimetazidin je eliminován převážně močí, většinou v nezměněné formě.
- Průměrný eliminační poločas Preductalu MR je 7 hodin u zdravých dobrovolníků a 12 hodin u jedinců starších 65 let.
- Celková clearance trimetazidinu je výsledkem renální clearance přímo korelované s clearance kreatininu a v menším měřítku hepatální clearance, která klesá s věkem.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Starší pacienti mohou být vystaveni vyššímu účinku trimetazidinu kvůli poklesu renálních funkcí, které souvisí s věkem. Farmakokinetická studie provedená u starších pacientů (75-84 let) nebo velmi starých pacientů (≥ 85 let) ukázala mírnou poruchu funkce ledvin (clearance kreatininu mezi 30 a 60 ml/min) zvýšenou 1x u starších pacientů a 1,3x u velmi starých pacientů po vystavení účinku trimetazidinu v porovnání s mladšími pacienty (30-65 let) s mírnou poruchou funkce ledvin. Specifická klinická studie provedená u populace starších pacientů (starší než 75 let) užívající dávku trimetazidinu 35 mg 2 tablety dvakrát denně, analyzovaná kinetickou populační metodou, ukázala v průměru 2x zvýšenou plazmatickou expozici u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu pod 30 ml/min) v porovnání s těmi, kteří měli clearance kreatininu kolem 60 ml/min.

U populace starších pacientů v porovnání s běžnou populací nebylo pozorováno žádné bezpečnostní opatření.

Porucha funkce ledvin

Vystavení účinku trimetazidinu je zvýšeno v průměru 1,7x u pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu mezi 30 a 60 ml/min) a v průměru 3,1x u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu pod 30 ml/min) v porovnání se zdravými dobrovolníky s normální funkcí ledvin.

V porovnání s běžnou populací nebylo pozorováno žádné bezpečnostní opatření.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Opakované podání vysokých dávek trimetazidinu zvířatům (40 - 200 násobek terapeutické dávky) vyvolává klinické symptomy související s farmakologickými vlastnostmi této léčivé látky.

U zvířat nebylo zaznamenáno žádné poškození reprodukčních funkcí při podání dávek vyšších než 100 násobek terapeutické dávky.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého, hypromelosa 2208/4000, povidon, koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát.

Potahová vrstva: oxid titaničitý (E171), glycerol, hypromelosa, červený oxid železitý (E172), makrogol 6000, magnesium-stearát.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr (PVC/Al), krabička.

Velikost balení: 10, 20, 28, 30, 56, 60, 90, 100, 120 nebo 180 tablet s řízeným uvolňováním.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Perorální podání.

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francie

8. REGISTRÁČNÍ ČÍSLO

83/328/01-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 10. 10. 2001

Datum posledního prodloužení registrace: 5. 6. 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

5. 10. 2017