

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Preductal®, 40 mg , kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde

Preductal®, 80 mg, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde

INN: trimetazidin dihidrohlorid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Preductal®, 40 mg , kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde
Jedna tvrda kapsula sa produženim oslobađanjem sadrži 40 mg trimetazidin dihidrohlorida.

Preductal®, 80 mg, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde
Jedna tvrda kapsula sa produženim oslobađanjem sadrži 80 mg trimetazidin dihidrohlorida.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Preductal , tvrde kapsule sa produženim oslobađanjem od 40 mg.
Saharoza: 16,87 mg po kapsuli.


Preductal , tvrde kapsule sa produženim oslobađanjem od 80 mg.
Saharoza: 33,75 mg po kapsuli.


Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula sa produženim oslobađanjem, tvrda

Preductal

Preductal , 40 mg, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde
Tvrde kapsule veličine 3 sa telom kapsule bele boje i sa kapićom kapsule bele boje, sa utisnutim Servier logom  u sivoj boji i utisnutom oznakom „40“. Kapsule sadrže bele do skoro bele obložene granule (sfere).

Preductal , 80 mg, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde
Tvrde kapsule veličine 2 sa telom kapsule bele boje i sa kapićom kapsule narandžasto-crvene boje, sa utisnutim Servier logom  u beloj boji i utisnutom oznakom „80“. Kapsule sadrže bele do skoro bele obložene granule (sfere).

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Preductal je indikovao kao dodatna terapija za simptomatsko lečenje stabilne angine pektoris kod odraslih pacijenata kod kojih antianginalna terapija prvog izbora nije dovela do adekvatne kontrole bolesti ili kod pacijenata koji ne podnose ovakvu terapiju.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Preporučena doza je jedna kapsula od 80mg trimetazidin-dihidrohlorida, jednom dnevno, ujutru. Terapiju trimetazidinom treba preispitati nakon tri meseca i ukoliko je odgovor izostao terapiju treba prekinuti.

Posebne populacije pacijenata

Bubrežna insuficijencija

Kod pacijenata sa umerenom insuficijencijom bubrega (klirens kreatinina 30-60 mL/min) (videti odeljke 4.4 i 5.2), preporučuje se redukcija dnevne doze leka na polovinu.

Starije osobe

Starije osobe mogu da imaju povećanu izloženost trimetazidinu zbog smanjenja bubrežne funkcije usled starosti (videti odeljak 5.2). Kod pacijenata sa umerenom insuficijencijom bubrega (klirens kreatinina 30-60 mL/min), preporučuje se redukcija dnevne doze leka na polovinu. Kod starijih osoba titraciju doze treba sprovesti sa oprezom (videti odeljak 4.4).

Deca i adolescenti

Efikasnost i bezbednost trimetazidina nije utvrđena kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina. Nema dostupnih podataka.

Način primene

Kapsule se uzimaju peroralno, cele, jednom dnevno, ujutru, nezavisno od obroka.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu, ili na bilo koju od pomoćnih materija koje su navedene u odeljku 6.1.
- Parkinsonova bolest, simptomi Parkinsonove bolesti/parkinsonizam, tremor, sindrom nemirnih nogu i drugi povezani poremećaji pokreta.
- Teška insuficijencija bubrega (klirens kreatinina <30 mL/min).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Upotreba ovog leka se ne preporučuje u slučaju teškog oštećenja funkcije jetre u nedostatku adekvatnih kliničkih podataka.

Ovaj lek nije namenjen za lečenje anginoznih napada, nije indikovano za inicijalnu terapiju nestabilne angine ili infarkta miokarda, niti za primenu u periodu pre hospitalizacije ili tokom prvih dana hospitalizacije.

U slučaju anginoznog napada potrebno je ponovo proceniti koronaropatiju i razmotriti prilagođavanje terapije (terapija lekovima i moguća revaskularizacija).

Trimetazidin može da izazove ili pogorša simptome Parkinsonove bolesti (tremor, akinezija, hipertonija) i to se mora redovno proveravati i procenjivati, naročito kod starijih pacijenata. U slučaju sumnje, pacijenta treba uputiti kod neurologa radi sprovođenja odgovarajućih pretraga.

U slučaju pojave poremećaja pokreta, poput simptoma Parkinsonove bolesti, sindroma nemirnih nogu, tremora, nestabilnosti pri hodu, terapiju trimetazidinom treba trajno prekinuti.

Incidenca ovih slučajeva je mala i poremećaji su obično reverzibilni nakon prekida terapije. Većina pacijenata se oporavila u vremenu od 4 meseca nakon prestanka uzimanja trimetazidina. Ukoliko simptomi Parkinsonove bolesti traju duže od 4 meseca nakon prestanka uzimanja leka, potrebno je potražiti mišljenje neurologa.

Može da dođe do pojave padova usled nestabilnosti pri hodu ili hipotenzije, naročito kod pacijenata koji su na terapiji antihipertenzivima (videti odeljak 4.8).

Potreban je oprez prilikom propisivanja trimetazidina pacijentima kod kojih se očekuje povećana izloženost leku, a to su:

- Pacijenti sa umerenom insuficijencijom bubrega (videti odeljke 4.2 i 5.2).
- Stariji pacijenti, iznad 75 godina starosti (videti odeljak 4.2).

Ovaj lek sadrži saharozu. Pacijenti sa retkim naslednim poremećajima netolerancije na fruktozu, glukoza-galaktoza malapsorpcijom ili deficitom saharoza-izomaltaze ne smeju da uzimaju ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu zabeležene interakcije sa drugim lekovima.

Farmakokinetičke interakcije ovog leka nisu do sada potvrđene u kliničkim ispitivanjima na starijim pacijentima.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Na raspolaganju nema podataka o primeni trimetazidina kod trudnica. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala postojanje direktnih ili indirektnih štetnih efekata u smislu reproduktivne toksičnosti (videti odeljak 5.3). Kao mera predostrožnosti, preporučuje se da se izbegava primena trimetazidina tokom trudnoće što je više moguće.

Dojenje

Nije poznato da li se trimetazidin izlučuje u majčinom mleku kod ljudi. Ne može da se isključi rizik za novorođenče/odojče. Trimetazidin ne sme da se uzima tokom dojenja.

Plodnost

U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti nisu uočeni efekti na plodnost kod mužjaka i ženki pacova (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Trimetazidin nije ispoljio hemodinamske efekte u kliničkim ispitivanjima, ali su u post-marketinškom iskustvu nakon stavljanja leka u promet zabeleženi slučajevi vrtoglavice i pospanosti (videti odeljak 4.8) što može da ima uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Na donjoj tabeli su prikazane neželjene reakcije na lek koje se definišu kao neželjena dejstva koja su, u najmanjoj meri, moguće povezana sa primenom trimetazidina, a opisana su, prema učestalosti ispoljavanja, kao: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10.000$ do

<1/1.000), veoma retko (<1/10.000) i nepoznata (učestalost ne može da se proceni na osnovu raspoloživih podataka).

Klasa sistema organa	Učestalost	Preferabilan termin
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Nepoznata	Agranulocitoza Trombocitopenija Trombocitopenijska purpura.
Poremećaji nervnog sistema	Često	Vrtoglavica, glavobolja.
	Nepoznata	Simptomi Parkinsonove bolesti (tremor, akinezija, hipertoniya), nestabilnost pri hodu, sindrom nemirnih nogu i drugi povezani poremećaji pokreta koji su obično reverzibilni nakon prekida terapije.
	Nepoznata	Poremećaji spavanja (nesanica, pospanost).
Poremećaji uha i centra za ravnotežu	Nepoznata	Vertigo.
Kardiološki poremećaji	Retko	Palpitacije, ekstrasistole, tahikardija.
Vaskularni poremećaji	Retko	Arterijska hipotenzija, ortostatska hipotenzija koja može da bude udružena sa malaksalošću, vrtoglavicom ili padovima, naročito kod pacijenata na terapiji antihipertenzivima, crvenilo lica.
Gastrointestinalni poremećaji	Često	Abdominalni bol, dijareja, dispepsija, muka i povraćanje.
	Nepoznata	Konstipacija.
Hepatobilijarni poremećaji	Nepoznata	Hepatitis.
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Raš, pruritus, urtikarija.
	Nepoznata	Akutna generalizovana egzantematozna pustuloza (AGEP), angioedem.
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Često	Astenija.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Na raspolaganju su ograničeni podaci o predoziranju trimetazidinom. U slučaju predoziranja treba primeniti simptomatsku terapiju.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Ostali kardiovaskularni antianginalni lekovi.

ATC šifra: C01EB15

Mehanizam dejstva

Trimetazidin sprečava snižavanje intracelularnog nivoa ATP-a čuvanjem energetskog metabolizma u ćelijama koje su izložene hipoksiji ili ishemiji, i na taj način obezbeđuje pravilno funkcionisanje jonskih pumpi i transmembranski protok jona kalijuma i natrijuma, uz istovremeno održavanje ćelijske homeostaze.

Trimetazidin inhibiše β -oksidaciju masnih kiselina tako što blokira dugolančanu 3-ketoacil-CoA tiolazu čime se stimuliše oksidacija glukoze. U ćelijama u stanju ishemije, energija koja je se dobija preko oksidacije glukoze zahteva manju potrošnju kiseonika nego što je to slučaj kod procesa β -oksidacije. Stimulacija oksidacije glukoze dovodi do optimizacije ćelijskog energetskog metabolizma čime se održava odgovarajući energetski metabolizam tokom ishemije.

Farmakodinamska dejstva

Trimetazidin deluje kao metabolički agens kod pacijenata sa ishemijskom bolesti srca tako što održava intracelularne nivoe visokoenergetskih fosfata u miokardu. Anti-ishemijski efekat se postiže bez istovremenih hemodinamskih efekata.

Klinička efikasnost i bezbednost

Klinička ispitivanja trimetazidina pokazala su da je ovaj lek efikasan i bezbedan u lečenju pacijenata sa hroničnom anginom pectoris, bilo da se primenjuje sam, u monoterapiji, ili u situacijama kada terapija drugim antianginalnim lekovima nije postigla odgovarajući efekat.

U jednom randomizovanom, dvostruko-slepom, placebo-kontrolisanom kliničkom ispitivanju (TRIMPOL-II) koje je sprovedeno kod 426 pacijenata, trimetazidin (u dozi od 60 mg dnevno), primenjen kao dodatna terapija terapiji metoprololom u dozi od 100 mg dnevno (50 mg dva puta dnevno), tokom 12 nedelja, doveo je do značajnog poboljšanja u statističkim parametarima testa fizičkog opterećenja i do poboljšanja kliničkih simptoma u poređenju sa placebo: ukupna dužina trajanja fizičkog napora +20,1 s, $p=0,023$; ukupan fizički napor +0,54 MET-a, $p=0,001$; vreme do depresije ST-segmenta od 1 mm +33,4 s, $p=0,003$; vreme do nastupa angine +33,9 s, $p<0,001$; broj anginoznih napada/nedeljno -0,73, $p=0,014$ i potreba za uzimanjem kratkododelujućih nitrata / nedeljno -0,63, $p=0,032$, bez hemodinamskih promena.

U jednom randomizovanom, dvostruko-slepom, placebo-kontrolisanom kliničkom ispitivanju (Sellier) koje je sprovedeno kod 223 pacijenta, trimetazidin, u obliku tableta sa modifikovanim oslobađanjem, u dozi od 35 mg (dva puta dnevno), primenjen kao dodatna terapija terapiji atenololom u dozi od 50 mg dnevno (jednom dnevno), tokom 8 nedelja, doveo je, na testu fizičkog opterećenja, do značajnog produženja (+34,4 s, $p=0,003$) vremena do depresije ST-segmenta od 1 mm u podgrupi pacijenata ($n=173$) koji su uzimali trimetazidin u poređenju sa grupom koja je dobijala placebo, a u vremenu od 12 sati nakon uzimanja leka. Takođe je zabeležena značajna razlika u vremenu do nastupa angine pectoris ($p=0,049$). Nisu uočene značajne razlike između ispitivanih grupa za ostale sekundarne parametre praćenja (ukupna dužina trajanja fizičkog napora, ukupan fizički napor i klinički parametri praćenja).

U jednom tromesečnom, randomizovanom, dvostruko-slepom kliničkom ispitivanju (ispitivanje Vasco) koje je sprovedeno kod 1962 pacijenta, trimetazidin, dat u dve doze (70 mg dnevno i 140 mg dnevno), a primenjen kao dodatna terapija terapiji atenololom u dozi od 50 mg dnevno, ispitivan je u poređenju sa placebo. U celokupnoj populaciji pacijenata, uključujući i simptomatske i asimptomatske pacijente, trimetazidin nije ispoljio povoljan efekat ni na parametre testa opterećenja srca (ukupna dužina trajanja fizičkog napora, vreme do depresije ST-segmenta od 1 mm i vreme do nastupa angine pektoris), ni na kliničke parametre praćenja. Međutim, u podgrupi simptomatskih pacijenata (n=1574), trimetazidin (u dozi od 140 mg) je značajno poboljšao ukupnu dužina trajanja fizičkog napora (+23,8 s u poređenju sa +13,1 s kod davanja placeba; p=0,001) i vreme do nastupa angine (+46,3 s u poređenju sa +32,5 s kod davanja placeba; p=0,005).

U jednom tromesečnom, randomizovanom, dvostruko-slepom kliničkom ispitivanju prihvatljivosti terapije kada se primenjuje kao dopuna u rutinskoj antianginalnoj terapiji, i sekundarnoj preventivnoj terapiji, koje je sprovedeno kod 165 pacijenata, dokazano je da je bezbednosni profil trimetazidina, kada se primenjuje u dozi od 80 mg jednom dnevno, bio sličan bezbednosnom profilu trimetazidina MR (sa modifikovanim oslobađanjem), kada se primenjuje u dozi od 35 mg dva puta dnevno. Nisu zabeležena neočekivana neželjena dejstva, a u ispitivanju nisu uočeni problemi vezani za uzimanje trimetazidina u dozi od 80 mg jednom dnevno.

5.2. Farmakokinetički podaci

Apsorpcija

Nakon oralne primene kapsule trimetazidina od 80 mg farmakokinetički profil trimetazidina je ravan, a maksimalna koncentracija trimetazidina postiže se u vremenu od oko 14 sati nakon uzimanja leka. Tokom doznog intervala od, na primer, 24 sata, koncentracija leka u plazmi se održava tokom 15 sati na nivou od iznad ili jednako 75% od vrednosti maksimalne koncentracije. Stanje dinamičke ravnoteže postiže se do vremena uzimanja treće doze leka (3 dana).

Uzimanje trimetazidina sa hranom nema uticaj na farmakokinetiku trimetazidina nakon uzimanja leka u dozi od 80 mg.

Distribucija

Volumen distribucije iznosi 4,8 L/kg, a vezivanje za proteine plazme je nisko (16%).

Eliminacija

Trimetazidin se primarno izlučuje u urinu, uglavnom u nepromenjenom obliku. Poluvreme eliminacije kod zdravih mladih dobrovoljaca iznosi 7 sati u proseku, a 12 sati kod starijih pacijenata (iznad 65 godina starosti). Ukupni klirens trimetazidina se uglavnom sastoji od bubrežnog klirensa koji je u direktnoj korelaciji sa klirensom kreatinina i, u manjoj meri, od klirensa u jetri koji se smanjuje sa povećanjem godina starosti.

Posebne grupe pacijenata

Stariji pacijenti

Stariji pacijenti mogu da imaju povećanu izloženost trimetazidinu zbog smanjenja bubrežne funkcije usled starenja. Sprovedeno je jedno namensko farmakokinetičko ispitivanje na starijim pacijentima između 75 i 84 godine starosti, kao i na veoma starim pacijentima (≥ 85 godina starosti). U ovom ispitivanju je pokazano da je, u poređenju sa mlađim ispitanicima (30 do 65 godina starosti) sa umerenim oštećenjem bubrežne funkcije, umereno oštećenje bubrežne funkcije (klirens kreatinina između 30 i 60 mL/min) dovelo do povećanja izloženost trimetazidinu od 1,0 puta kod starijih pacijenata, a 1,3 puta kod veoma starih pacijenata.

Specifično kliničko ispitivanje sprovedeno je na starijim pacijentima (iznad 75 godina starosti) primenom doze od 2 tablete trimetazidina MR od 35 mg dnevno, u dve doze. Za analizu u ovom ispitivanju korišćen je populacioni kinetički metod koji je pokazao prosečno dvostruko povećanje izloženosti leku u plazmi kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 mL/min) u poređenju sa pacijentima čija je vrednost klirensa kreatinina veća od 60 mL/min.

Nisu zabeleženi bezbednosni rizici u populaciji starijih pacijenata u poređenju sa rizicima u opštoj populaciji.

Insuficijencija bubrega

Izloženost trimetazidinu je u proseku 1,7 puta veća kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina između 30 i 60 mL/min) i u proseku 3,1 puta veća kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 mL/min) u poređenju sa zdravim dobrovoljcima sa normalnom bubrežnom funkcijom.

Nisu zabeleženi bezbednosni rizici u ovoj populaciji pacijenata u poređenju sa rizicima u opštoj populaciji.

Pedijatrijska populacija

Nisu sprovedene studije za ispitivanje farmakokinetike trimetazidina kod pedijatrijskih pacijenata (<18 godina starosti).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Ponovljena oralna primena 40 puta veće terapijske doze kod pasa i 200 puta veće doze kod pacova nije prouzrokovala smrt, niti bilo kakve fizičke, biološke, anatomske ili promene u ponašanju.

Oralna primena 100 puta veće terapijske doze za humanu upotrebu nije uticala na reproduktivne funkcije: plodnost, začeće, trudnoću, embriogenezu, laktaciju, peri i postnatalni razvoj i reproduktivne performanse životinja.

U in vitro i in vivo ispitivanjima nisu pronađeni dokazi o mutagenosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Sadržaj kapsule:

Šećerne kuglice sferičnog oblika od saharoze i kukuruznog skroba.

Hipromeloza.

Etil-celuloza.

Tributil acetilcitrát.

Talk.

Magnezijum stearat.

Preductal, 40 mg, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde

Telo i kapa kapsule:

Želatin.

Titan-dioksid (E171).

Mastilo za štampu:

Šelak (E904).

Titan-dioksid (E171).

Simetikon.

Propilen glikol (E1520).

Amonijum hidroksid od 28% (E527).

Preductal, 80 mg, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde

Telo kapsule:

Želatin.

Titan-dioksid (E171).

Kapa kapsule:

Želatin.

Titan-dioksid (E171).

Gvožđe-oksidi (III), crveni (E172).

Mastilo za štampu:

Šelak glazura (E904).

Titan-dioksid (E171).

Simetikon.

Propilen glikol (E1520).

Amonijum hidroksid od 28% (E527).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenjivo.

6.3. Rok upotrebe

30 meseci

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je blister od poliamid-aluminijum PVC-a i aluminijumske folije. Blister sadrži deset kapsula sa produženim oslobađanjem, tvrdih.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 blistera (ukupno 30 kapsula sa produženim oslobađanjem, tvrdih) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Nema posebnih zahteva za odlaganje materijala koji treba odbaciti nakon primene leka.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim nacionalnim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

SERVIER D.O.O.

Milutina Milankovića 11a, Novi Beograd – Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Preductal, 40mg, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde: 515-01-04978-17-001

Preductal, 80mg, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde: 515-01-04979-17-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

13.01.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Januar, 2020.