

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Preductal® MR, 35 mg, tableta sa modifikovanim oslobađanjem

INN: trimetazidin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sa modifikovanim oslobađanjem sadrži 35 mg trimetazidin-dihidroklorida.

Za listu pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta sa modifikovanim oslobađanjem.

Okrugle, bikonveksne film tablete, ružičaste boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Trimetazidin je indikovao kao dodatna simptomatska terapija stabilne angine pektoris kod odraslih pacijenata, kod kojih je bolest neadekvatno kontrolisana ili koji ne podnose antianginalnu terapiju prvog izbora.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Oralna upotreba.

Doza je jedna tableta od 35 mg trimetazidina dva puta na dan, tj. jedna tableta ujutru i jedna tableta uveče, u toku obroka.

Korist terapije trimetazidinom treba preispitati nakon tri meseca i ukoliko je odgovor izostao terapiju treba prekinuti.

Posebne populacije pacijenata

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 30-60 mL/min) (videti odeljke 4.4 i 5.2), preporučena doza je 1 tableta od 35 mg ujutru, uz doručak.

Stariji pacijenti

Stariji pacijenti mogu biti izloženi većim koncentracijama trimetazidina usled smanjene bubrežne funkcije uslovljene godinama starosti (videti odeljak 5.2). Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina je 30-60 mL/min) preporučena doza je 1 tableta od 35 mg ujutru, uz doručak. Titriranje doze kod starijih pacijenata treba pažljivo sprovoditi (videti odeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost trimetazidina kod dece uzrasta ispod 18 godina nije utvrđena. Nema dostupnih podataka.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na trimetazidin ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1,
- Parkinsonova bolest, simptomi parkinsonizma, tremor, sindrom nemirnih nogu i drugi poremećaji pokreta,
- Teško oštećenje bubrega (klirens kreatinina < 30 mL/min).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Ovaj lek ne treba koristiti kao terapiju napada angine i nije indikovano kao inicijalna terapija nestabilne angine ili infarkta miokarda. Ne treba ga koristiti u prehospitalnoj fazi ili tokom prvih dana hospitalizacije.

U slučaju pojave anginoznog bola potrebno je ponovo proceniti stanje bolesti i razmotriti druge terapijske mogućnosti (farmakoterapiju i moguće, revaskularizaciju).

Trimetazidin može uzrokovati ili pogoršati simptome parkinsonizma (tremor, akinezija, hipertonija), što bi trebalo redovno proveravati, naročito kod starijih pacijenata. U slučaju sumnje, pacijente bi trebalo uputiti neurologu radi odgovarajućih ispitivanja.

Ukoliko dođe do pojave poremećaja pokreta kao što su simptomi parkinsonizma, sindrom nemirnih nogu, tremor, nestabilan hod, treba prekinuti terapiju trimetazidinom.

Incidenca ovakvih slučajeva je niska i obično su reverzibilni po obustavljanju terapije. Većina pacijenata se oporavila tokom 4 meseca po obustavljanju terapije trimetazidinom. Ako se simptomi parkinsonizma zadrže nakon 4 meseca od obustave terapije, trebalo bi potražiti mišljenje neurologa.

Može doći do pojave padova usled nestabilnog hoda ili hipotenzije, naročito kod pacijenata koji uzimaju antihipertenzivnu terapiju (videti odeljak 4.8).

Potreban je oprez prilikom propisivanja trimetazidina pacijentima kod kojih se očekuje povećana izloženost leku:

- kod umerene bubrežne insuficijencije (videti odeljke 4.2 i 5.2),
- kod pacijenata starijih od 75 godina (videti odeljak 4.2).

Ne preporučuje se uzimanje ovog leka tokom dojenja (videti odeljak 4.6).

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nema prijavljenih interakcija sa drugim lekovima.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća:

Nema podataka ili su podaci o primeni trimetazidina kod trudnica ograničeni (manje od 300 ishoda trudnoća). Studije na životinjama ne ukazuju na direktna ili indirektna štetna dejstva u pogledu reproduktivne toksičnosti (videti odeljak 5.3).

Kao mera opreza, preporučuje se da se izbegava primena leka Preductal MR tokom trudnoće.

Dojenje:

Nije poznato da li se trimetazidin/metaboliti izlučuju u majčino mleko. Ne može se isključiti rizik po novorođenče/odojče.

Lek Preductal MR ne treba koristiti tokom dojenja.

Plodnost:

Studije reproduktivne toksičnosti nisu pokazale efekat trimetazidina na ženke i mužjake pacova (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Trimetazidin nije pokazao hemodinamske efekte u kliničkim studijama, međutim, tokom postmarketinškog iskustva u primeni leka, prijavljeni su slučajevi vrtoglavice i pospanosti (videti odeljak 4.8), koji mogu uticati na sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Za neželjena dejstva povezana sa upotrebom trimetazidina, videti i odeljak 4.4.

Trimetazidin može prouzrokovati sledeća neželjena dejstva, koja su klasifikovana po učestalosti na sledeći način: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100, < 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000, < 1/100$); retko ($\geq 1/10000, < 1/1000$); veoma retko ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se proceniti iz postojećih podataka).

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjeno dejstvo
Poremećaji nervnog sistema	Često	Vrtoglavica, glavobolja
	Nepoznato učestalosti	Poremećaji spavanja (insomnija, pospanost)
	Nepoznato učestalosti	Simptomi parkinsonizma (tremor, akinezija, hipertenzija), nestabilan hod, sindrom nemirnih nogu, drugi povezani poremećaji pokreta, koji su obično reverzibilni po prekidu terapije
Poremećaji uha i labirinta	Nepoznato učestalosti	Vertigo
Kardiološki poremećaji	Retko	Palpitacije, ekstrasistole, tahikardija
Vaskularni poremećaji	Retko	Arterijska hipotenzija, ortostatska hipotenzija koja može biti povezana sa slabošću, vrtoglavicom ili padom, naročito kod pacijenata koji uzimaju antihipertenzivnu terapiju, crvenilo lica
Gastrointestinalni poremećaji	Često	Abdominalni bol, dijareja, dispepsija, mučnina, povraćanje
	Nepoznate učestalosti	Konstipacija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Osip, pruritus, urtikarija
	Nepoznate učestalosti	Akutna generalizovana egzantematozna pustuloza (AGEP), angioedem
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Često	Astenija
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Nepoznato učestalosti	Agranulocitoza, trombocitopenija, trombocitopenijska purpura
Hepatobilijarni poremećaji	Nepoznato učestalosti	Hepatitis

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

Postoje veoma ograničeni podaci o predoziranju trimetazidinom. U slučaju predoziranja treba primeniti simptomatsku terapiju.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Kardiovaskularni sistem (lekovi koji deluju na kardiovaskularni sistem), ostali lekovi u terapiji bolesti srca

ATC šifra: C01EB15

Mehanizam dejstva

Čuvajući energetske metabolizam u ćelijama izloženim hipoksiji ili ishemiji, trimetazidin sprečava smanjenje intracelularnog ATP-a i na taj način osigurava pravilno funkcionisanje jonskih pumpi i transmembranskog protoka natrijuma i kalijuma i održavajući ćelijsku homeostazu.

Trimetazidin inhibira β -oksidaciju masnih kiselina, inhibiranjem dugolančane 3-ketoacil-koenzim A tialaze što stimuliše oksidaciju glukoze. U ishemičnoj ćeliji, dobijanje energije oksidacijom glukoze zahteva manju potrošnju kiseonika nego što bi bilo potrošeno tokom β -oksidacije. Potenciranjem oksidacije glukoze se optimizuje dobijanje energije u ćeliji, čime se održava odgovarajući energetske metabolizam tokom ishemije.

Farmakodinamska dejstva

Kod pacijenata sa ishemijskom bolešću srca, trimetazidin deluje kao metabolički lek, čuvajući intracelularne nivoe visoko-energetskih fosfata u miokardu. Antiishemijska dejstva se postižu bez uporednih hemodinamskih efekata.

Klinička efikasnost i bezbednost

Kliničke studije su pokazale efikasnost i bezbednost trimetazidina u lečenju pacijenata sa hroničnom anginom, bilo kao monoterapije bilo u kombinaciji sa drugim antianginalnim lekovima kod neadekvatno kontrolisanih pacijenata.

U randomizovanoj, dvostruko slepoj, placebo kontrolisanoj studiji (TRIMPOL-II), u kojoj je učestvovalo 426 pacijenata, primena trimetazidina (60 mg/dan) uz metoprolol u dozi od 100 mg dnevno (50 mg dva puta na dan) tokom 12 nedelja, dovela je do statistički značajnog poboljšanja parametara testa fizičkog opterećenja i kliničkih simptoma u poređenju sa placebom: ukupno trajanje vežbanja +20,1 s; $p=0,023$; ukupno opterećenje +0,54 MET; $p=0,001$; vreme do depresije ST segmenta od 1 mm: +33,4 s; $p=0,003$; vreme do nastupanja anginoznih napada +33,9 s; $p<0,001$; broj anginoznih napada nedeljno -0,73; $p=0,014$ i upotreba kratkododelujućih nitrata nedeljno -0,63; $p=0,032$; bez hemodinamskih promena.

U randomizovanoj, dvostruko slepoj, placebo kontrolisanoj studiji (Sellier), u kojoj je učestvovalo 223 pacijenta, primena 1 tablete sa modifikovanim oslobađanjem trimetazidina od 35 mg dva puta dnevno uz atenolol u dozi od 50 mg (jednom dnevno) tokom 8 nedelja, dovela je do značajnog produženja vremena do depresije ST segmenta od 1 mm (+34,4 s; $p=0,03$) u testovima opterećenja kod podgrupe pacijenata koji su dobijali trimetazidin ($n=173$) u poređenju sa placebom, 12 sati nakon uzimanja leka. Takođe, pokazana je i značajna razlika u vremenu do nastupanja anginoznih napada ($p=0,049$). Nije pokazana značajna razlika među

grupama u odnosu na druge sekundarne parametre praćenja (ukupno vreme vežbanja, ukupno opterećenje i klinički parametri praćenja).

U tromesečnoj, randomizovanoj, dvostruko slepoj studiji (Vasco studija), u kojoj je učestvovalo 1962 pacijenta koji su primali atenolol u dozi od 50 mg/dan, testirane su dve doze trimetazidina (70 mg/dan ili 140 mg/dan), naspram placeba. U ukupnoj populaciji, uključujući pacijente i sa i bez simptoma, trimetazidin nije pokazao korist u pogledu ergometričkih (ukupno trajanje vežbanja, vreme do depresije ST segmenta od 1 mm i vreme do nastupanja anginoznih napada), i kliničkih parametara praćenja. Međutim, u podgrupi pacijenata koji su ispoljavali simptome (n=1574), definisane u *post-hoc* analizi, trimetazidin (140 mg) je značajno poboljšao ukupno trajanje vežbanja (+23,8 s naspram +13,1 s placeba; p=0,001) i vreme do nastupanja anginoznih napada (+46,3 s naspram + 32,5 s placeba; p=0,005).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Posle oralnog unosa, maksimalna koncentracija leka u plazmi se, u proseku, postigne nakon 5 sati.

Posle 24 sata, koncentracije u plazmi se održavaju na nivoima iznad ili jednakim 75% maksimalne koncentracije tokom 11 sati.

Stanje ravnoteže se postiže najkasnije do 60-og sata.

Hrana ne utiče na farmakokinetičke karakteristike leka Preductal MR.

Distribucija

Prividan volumen distribucije je 4,8 L/kg; vezivanje za proteine plazme je malo: u *in vitro* merenjima je 16%.

Eliminacija

Trimetazidin se pretežno eliminiše putem urina, uglavnom u nepromenjenom obliku.

Poluvreme eliminacije leka Preductal MR je u proseku 7 sati kod zdravih mladih dobrovoljaca, a 12 sati kod osoba starijih od 65 godina.

Ukupni klirens trimetazidina je najvećim delom rezultat renalnog klirensa, što je u direktnoj korelaciji sa klirensom kreatinina i, u manjoj meri, hepatičkim klirensom koji se smanjuje sa godinama.

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Specifična klinička studija sprovedena u starijoj populaciji pacijenata kojima je davano 2 tablete dnevno u 2 doze, koja je analizirana kinetičkom populacionom metodom, pokazala je povećanje izloženosti leku u plazmi. Izloženost trimetazidinu može biti povećana kod starijih pacijenata usled smanjene bubrežne funkcije uslovljene godinama starosti. Farmakokinetička studija sprovedena posebno kod starih (75-84 godina) i veoma starih (≥ 85 godina) ispitanika je pokazala da umereno oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina između 30 i 60 mL/min) povećava izloženost trimetazidinu za 1, odnosno 1,3 puta, u odnosu na mlađe pacijente (30-65 godina) sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije bubrega

Izloženost trimetazidinu se povećava u proseku 1,7 puta kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina između 30 i 60 mL/min), i 3,1 put kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina ispod 30 mL/min), u poređenju sa zdravim mladim dobrovoljcima sa normalnom funkcijom bubrega.

Nisu primećeni bezbedonosni rizici u ovoj populaciji, u odnosu na opštu populaciju.

Pedijatrijska populacija

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

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Studije hronične toksičnosti pri oralnoj upotrebi kod pasa i pacova su pokazale dobar bezbedonosni profil.

Genotoksični potencijal je procenjen u *in vitro* studijama, uključujući procenu mutagenog i klastogenog potencijala, i u jednoj *in vivo* studiji. Svi testovi su bili negativni.

Studije reproduktivne toksičnosti na miševima, kunićima i pacovima nisu pokazale embriotoksičnost ili teratogenost. Kod pacova, plodnost nije bila smanjena i nije uočen efekat na postnatalni razvoj.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro:

Kalcijum-hidrogenfosfat, dihidrat;
Hipromeloza 4000;
Povidon;
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
Magnezijum-stearat.

Omotač:

Titan-dioksid (E171);
Glicerol;
Hipromeloza;
Makrogol 6000;
Gvožđe(III)-oksid, crveni (E172);
Magnezijum-stearat.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PVC-Aluminijumski blister. Blister sadrži 30 tableta sa modifikovanim oslobađanjem.

Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 2 blistera (ukupno 60 tableta sa modifikovanim oslobađanjem) i Uputstvo za lek.

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

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

7. NOSILAC DOZVOLE

SERVIER D.O.O.

Milutina Milankovića 11a
Beograd - Novi Beograd

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

515-01-01798-19-001

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

Datum prve dozvole za stavljanje leka u promet: 23.08.2004.

Datum obnove dozvole za stavljanje leka u promet: 21.01.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Januar, 2020.