

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

PREDUCTAL MR

35 mg

tablety s riadeným uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

35 mg trimetazidíniumdichloridu v jednej tablete s riadeným uvoľňovaním s hmotnosťou 205 mg.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s riadeným uvoľňovaním.

Ružové šošovkovité filmom obalené tablety s priemerom 8 mm a hrúbkou približne 4 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Trimetazidín je indikovaný dospelým ako prídavná liečba k symptomatickej liečbe pacientov so stabilnou angínou pectoris, ktorí nie sú dostatočne kontrolovaní antianginóznou liečbou prvej voľby alebo ju netolerujú.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávka je jedna tableta trimetazidínu 35 mg dvakrát denne počas jedla.

Tablety Preductalu MR sa prehltajú celé počas jedla a zapíjajú sa malým množstvom tekutiny.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 – 60 ml/min) (pozri časti 4.4 a 5.2) je odporúčaná dávka jedna 35 mg tableta užitá ráno počas raňajok.

Starší ľudia

Starší pacienti môžu mať zvýšenú expozíciu trimetazidínu vzhľadom na s vekom súvisiace zníženie funkcie obličiek (pozri časť 5.2). U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 – 60 ml/min) je odporúčaná dávka jedna 35 mg tableta ráno počas raňajok.

U starších pacientov sa má titrácia dávky vykonať opatrne (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť trimetazidínu u detí vo veku do 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Parkinsonova choroba, príznaky parkinsonizmu, tremor, syndróm nepokojných nôh a

iné súvisiace poruchy pohybu. Ťažká porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Liek nie je určený na liečbu akútnych záchvatov angíny pectoris, rovnako nie je indikovaný na iniciálnu liečbu nestabilnej angíny pectoris alebo infarktu myokardu ani v predhospitalizačnej fáze, ani počas prvých dní hospitalizácie.

V prípade vzniku anginózneho záchvatu počas liečby Preductalom MR sa má opätovne zhodnotiť ochorenie angína pectoris a zvážiť úprava liečby (farmakoterapia a možnosť revaskularizácie).

Trimetazidín môže spôsobiť alebo zhoršiť príznaky parkinsonizmu (tremor, akinéza, hypertónia), ktoré majú byť vyšetrené najmä u starších pacientov. V sporných prípadoch má byť pacient odkázaný na neurológa z dôvodu príslušných vyšetrení.

Výskyt pohybových ochorení, ako sú príznaky parkinsonizmu, syndróm nepokojných nôh, tremor, nestabilná chôdza, má viesť k definitívnemu vysadeniu trimetazidínu.

Tieto prípady majú nízky výskyt a po ukončení liečby sú zvyčajne reverzibilné. Väčšina pacientov sa zotaví počas 4 mesiacov po vysadení trimetazidínu. Ak príznaky parkinsonizmu pretrvávajú viac ako 4 mesiace po ukončení liečby, má sa vyžiadať stanovisko neurológa.

Závažné kožné nežiaduce reakcie (Severe cutaneous adverse reactions, SCARs)

V súvislosti s liečbou trimetazidínom boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (SCARs), vrátane liekovej reakcie s eozinofiliou a systémovými príznakmi (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) a akútnej generalizovanej exantematóznej pustulózy (Acute generalized exanthematous pustulosis, AGEP), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo fatálne. Pri predpisovaní majú byť pacienti poučení o príznakoch a symptómoch a majú byť pozorne sledovaní z hľadiska kožných reakcií. Ak sa objavia príznaky a symptómy svedčiacie o týchto reakciách, je potrebné trimetazidín okamžite vysadiť a zvážiť alternatívnu liečbu (podľa potreby).

Môžu sa vyskytnúť pády vzhľadom na nestabilnú chôdzu alebo hypotenziu najmä u pacientov užívajúcich antihypertenznú liečbu (pozri časť 4.8).

Opatrnosť je potrebná pri predpisovaní trimetazidínu pacientom, u ktorých sa očakáva zvýšená expozícia:

- stredne ťažká porucha funkcie obličiek (pozri časti 4.2 a 5.2),
- pacienti starší ako 75 rokov (pozri časť 4.2).

Športovci:

Tento liek obsahuje liečivo, ktoré môže vyvolať pozitívnu reakciu pri dopingových testoch.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neboli zaznamenané žiadne liekové interakcie; trimetazidín sa môže obzvlášť predpisovať v kombinácii s heparínom, kalciparínom, antagonistami vitamínu K, perorálnymi hypolipidemikami, kyselinou acetylsalicylovou, betablokátormi, blokátormi vápnikových kanálov, kardioglykozidmi (trimetazidín nemá vplyv na plazmatické hladiny digoxínu).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití trimetazidínu u gravidných žien. Štúdie u zvierat nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu Preductalu MR počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa trimetazidín/metabolity vylučujú do ľudského materského mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat sa nemôže vylúčiť. Preductal MR sa nemá užívať počas dojčenia.

Fertilita

Štúdie reprodukčnej toxicity nepreukázali žiadny účinok na fertilitu samičiek a samcov potkanov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Trimetazidín v klinických štúdiách nemá hemodynamické účinky, avšak po uvedení na trh boli pozorované prípady závratov a ospalosti (pozri časť 4.8), ktoré môžu ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce reakcie definované ako nežiaduce udalosti, ktoré možno prisúdiť liečbe trimetazidínom, sú uvedené nižšie použitím nasledujúcej konvencie frekvencie:

Veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Preferovaný termín
Poruchy nervového systému	Časté	Závrat, bolesť hlavy
	Menej časté	Parestézia
	Neznáme	Príznaky parkinsonizmu (tremor, akinéza, hypertónia), nestabilná chôdza, syndróm nepokojných nôh, iné súvisiace poruchy pohybu zvyčajne reverzibilné po ukončení liečby
	Neznáme	Poruchy spánku (nespavosť, ospalosť)
Ochorenia ucha a labyrintu	Neznáme	Vertigo
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Zriedkavé	Palpitácie, extrasystoly, tachykardia
Poruchy ciev	Zriedkavé	Arteriálna hypotenzia, ortostatická hypotenzia, ktorá môže byť spojená s nevoľnosťou, závratom alebo pádom, najmä u pacientov užívajúcich antihypertenznú liečbu, návaly horúčavy
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Bolesť brucha, hnačka, dyspepsia, nauzea a vracanie
	Neznáme	Zápcha
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Vyrážka, pruritus, urtikária
	Neznáme	Lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS), akútna generalizovaná exantematózná pustulóza (AGEP) (pozri časť 4.4), angioedém
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Asténia
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neznáme	Agranulocytóza Trombocytopenia Trombocytopenická purpura

Poruchy pečene a žľazových ciest	Neznáme	Hepatitída
----------------------------------	---------	------------

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Z dôvodu širokého terapeutického rozmedzia sú nepravdepodobné závažné prípady neúmyselného predávkovania.

Farmakologické údaje poukazujú na fakt, že sa predávkovanie môže prejaviť znížením periférnej rezistencie s hypotenziou a návalmi tepla. V tomto prípade sa má začať symptomatická liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Kardiaká, Iné kardiaká

ATC kód: C01EB15

Zachovaním energetického metabolizmu v bunkách vystavených hypoxii alebo ischémii trimetazidín predchádza zníženiu intracelulárnych koncentrácií ATP.

Tým zaručuje správne fungovanie iónových púmp a transmembránového transportu sodíka a draslíka pri zachovaní bunkovej homeostázy.

Mechanizmus účinku

Trimetazidín inhibuje β -oxidáciu mastných kyselín blokováním dlhého reťazca 3-ketoacyl-CoA-tiolázy, ktorý zvyšuje glukózovú oxidáciu. Ischemická bunka, v ktorej je energia získaná glukózovou oxidáciou, vyžaduje menšiu spotrebu kyslíka ako v β -oxidačnom procese. Potenciácia glukózovej oxidácie optimalizuje bunkové energetické procesy, a tak udržiava vlastný energetický metabolizmus počas ischémie.

Farmakodynamické účinky

U pacientov s ischemickou chorobou srdca účinkuje trimetazidín ako metabolický činiteľ, zachováva myokardiálne intracelulárne hladiny vysokoenergetických fosfátov.

Antiischemické účinky sú dosiahnuté bez sprievodných hemodynamických účinkov.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Klinické štúdie preukázali účinnosť a bezpečnosť trimetazidínu v liečbe pacientov s chronickou angínou pectoris buď samostatne, alebo keď bol prínos iných antianginóznych liekov nedostatočný.

V randomizovanej dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej štúdii so 426 pacientmi (TRIMPOL II) trimetazidín (60 mg/deň) pridávaný počas 12 týždňov k metoprololu 100 mg denne (50 mg dvakrát denne) štatisticky významne zlepšil parametre záťažových testov a klinické príznaky v porovnaní s placebom: celkové trvanie záťaže + 20,1 s, $p = 0,023$, celková záťaž + 0,54 METs, $p = 0,001$, čas depresie ST-segmentu o 1 mm + 33,4 s, $p = 0,003$, čas do nástupu angíny pectoris + 33,9 s, $p < 0,001$, záchvaty angíny/týždeň - 0,73, $p = 0,014$ a spotreba krátkodobo pôsobiacich nitrátov/týždeň - 0,63, $p = 0,032$ bez hemodynamických zmien.

V randomizovanej dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej štúdii (Sellier) s 223 pacientmi jedna 35 mg tableta trimetazidínu s postupným uvoľňovaním (dvakrát denne) pridaná k 50 mg atenololu (raz denne) počas 8 týždňov spôsobila výrazné predĺženie (+ 34,4 s, $p = 0,03$) času depresie ST-segmentu o 1 mm v záťažových testoch v podskupine pacientov ($n = 173$) v porovnaní s placebom 12 hodín po užití lieku. Významný rozdiel bol taktiež zaznamenaný v čase do nástupu angíny pectoris ($p = 0,049$). V sekundárnych cieľových parametroch (celkové trvanie záťaže, celková záťaž a klinické cieľové parametre) nebol medzi skupinami žiaden výrazný rozdiel.

V 3-mesačnej randomizovanej dvojito zaslepenej štúdii (Vasco štúdia) s 1 962 pacientmi boli navyše k atenololu 50 mg/d testované dve dávky trimetazidínu (70 mg/d a 140 mg/d) oproti placebo. V celkovej populácii vrátane asymptomatických aj symptomatických pacientov sa nepodarilo preukázať prínos trimetazidínu u oboch ergometrických (celkové trvanie záťaže, čas do nástupu 1 mm ST a čas do nástupu angíny pectoris) a klinických koncových bodov. Avšak v podskupine symptomatických pacientov ($n = 1 574$) definovaných post-hoc analýzou, trimetazidín (140 mg) výrazne zlepšil celkové trvanie záťaže (+ 23,8 s oproti + 13,1 s pre placebo; $p = 0,001$) a čas do nástupu angíny pectoris (+ 46,3 s oproti + 32,5 s pre placebo; $p = 0,005$).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

- Po perorálnom podaní sa maximálna plazmatická koncentrácia dosiahne priemerne 5 hodín po užití tablety. Po 24 hodinách ostáva plazmatická koncentrácia rovnaká alebo vyššia ako 75 % maximálnej plazmatickej koncentrácie, doba plató (t_{75}) je 11 hodín.

Distribúcia

- Distribučný objem je 4,8 l/kg, čo svedčí o dobrej tkanivovej distribúcii (väzba trimetazidínu na proteíny krvnej plazmy je nízka: *in vitro* merania udávajú hodnotu 16 %).

Eliminácia

- Trimetazidín je eliminovaný primárne močom, prevažne v nezmenenej forme.
- Priemerný eliminačný polčas Preductalu MR je 7 hodín u zdravých dobrovoľníkov a 12 hodín u jedincov starších ako 65 rokov.
- Celkový klírens trimetazidínu je výsledkom renálneho klírensu, ktorý je priamo korelovaný na klírens kreatinínu, a v menšej miere hepatálneho klírensu, ktorý sa znižuje s vekom.

Osobitné populácie

Starší ľudia

Starší ľudia môžu mať zvýšenú expozíciu trimetazidínu vzhľadom na zníženie funkcie obličiek súvisiace s vekom. Špecializovaná farmakokinetická štúdia vykonaná u starších (75 – 84 rokov) alebo u veľmi starých účastníkov (≥ 85 rokov) preukázala, že stredne ťažká porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu medzi 30 a 60 ml/min) zvýšila v uvedenom poradí 1,0 a 1,3-násobne expozíciu trimetazidínu v porovnaní s mladšími účastníkmi (30 – 65 rokov) so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek.

Špecifická klinická štúdia uskutočnená u staršej populácie (starší ako 75 rokov) za použitia dávky 2 tabliet trimetazidínu MR 35 mg denne užívaných v 2 dávkach, analyzovaná metódou populácie z hľadiska farmakokinetiky preukázala v priemere 2-násobné zvýšenie plazmatickej expozície u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu pod 30 ml/min) v porovnaní s účastníkmi s klírensom kreatinínu nad 60 ml/min.

Neboli pozorované žiadne bezpečnostné riziká u staršej populácie v porovnaní s celkovou populáciou.

Porucha funkcie obličiek

Expozícia trimetazidínu je zvýšená priemerne 1,7-násobne u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu medzi 30 a 60 ml/min) po podaní jednej tablety trimetazidínu 35

mg denne a priemerne 3,1-násobne u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu pod 30 ml/min) po podaní jednej tablety trimetazidínu 35 mg každý druhý deň v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi s normálnou funkciou obličiek.

Neboli pozorované žiadne bezpečnostné riziká u tejto populácie v porovnaní s celkovou populáciou.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Opakované perorálne podanie u psov dávky až 40-násobne vyššej ako je terapeutická dávka a u potkanov dávky až 200-násobne vyššej ako je terapeutická dávka nespôsobilo smrť ani žiadne fyzické, biologické a anatomicko-biologické zmeny, ani zmeny správania.

Perorálne podanie dávky 100-násobne vyššej ako je terapeutická dávka u človeka nezmenilo reprodukčnú funkciu: fertilitu, fertilizáciu, graviditu, embryogenézu, laktáciu, prenatálny a postnatálny vývoj a reprodukčné správanie zvierat.

Žiadna mutagenita nebola pozorovaná v štúdiách *in vitro* a *in vivo*.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Tableta:

dihydrát fosforečnanu vápenatého

hypromelóza 4000

povidón

koloidný oxid kremičitý bezvodý

stearát horečnatý

Filmotvorná vrstva:

oxid titaničitý (E171)

glycerol

hypromelóza 4000

červený oxid železitý (E172)

makrogol 6000

stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister (PVC/Al), písomná informácia pre používateľa, papierová škatuľka.

Veľkosť balenia: 10, 20, 28, 30, 56, 60, 90, 100 alebo 120 tabliet s riadeným uvoľňovaním.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

41/0355/01-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27. november 2001
Dátum posledného predĺženia registrácie: 28. marec 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2024