

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Protevasc SR, 35 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 35 mg trimetazydyny dichlorowodoru.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: lecytyna sojowa (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu.

Różowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki o średnicy około 8 mm, bez napisów.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Trimetazydyna jest wskazana wyłącznie u dorosłych w terapii skojarzonej w objawowym leczeniu pacjentów ze stabilną dławicą piersiową, u których leczenie przeciwdławicowe pierwszego rzutu jest niewystarczające lub nie jest tolerowane.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawka to jedna tabletka 35 mg trimetazydyny dwa razy na dobę, tj. jedna tabletka rano i jedna wieczorem, podczas posiłków.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30-60 ml/min) (patrz punkty 4.4 i 5.2), zalecana dawka to 1 tabletka 35 mg na dobę, podawana rano, podczas posiłku.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku podeszłym ekspozycja na trimetazydynę może być zwiększona wskutek związanego z wiekiem pogorszenia czynności nerek (patrz punkt 5.2). U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny od 30 do 60 ml/min) (patrz punkty 4.4 i 5.2) zalecana dawka to 1 tabletka 35 mg na dobę, podawana rano, podczas posiłku.

Ustalanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku należy przeprowadzać z zachowaniem ostrożności (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności trimetazydyny u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Znana nadwrażliwość na produkty zawierające soję lub orzeszki ziemne.
- Choroba Parkinsona, objawy parkinsonizmu, drżenia, zespół niespokojnych nóg oraz inne powiązane zaburzenia ruchowe.
- Ciężkie zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W przypadku ciężkiego zaburzenia czynności wątroby, z uwagi na brak doświadczenia klinicznego, produkt leczniczy nie jest zalecany.

Produkt leczniczy nie służy do leczenia napadów dławicy piersiowej, ani też do leczenia początkowego niestabilnej dławicy piersiowej lub zawału mięśnia sercowego lub do stosowania w okresie poprzedzającym hospitalizację ani też podczas pierwszych dni hospitalizacji.

W przypadku napadu dławicy piersiowej należy ponownie ocenić chorobę wieńcową i rozważyć dostosowanie sposobu leczenia.

Trimetazydyna może powodować lub nasilać objawy parkinsonizmu (drżenie, bezruch, hipertonia), co należy systematycznie sprawdzać, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku. W przypadkach budzących wątpliwości, pacjentów należy skierować do neurologa w celu odpowiedniego zbadania.

Wystąpienie zaburzeń ruchowych, takich jak objawy parkinsonizmu, zespół niespokojnych nóg, drżenia, niestabilny chód, powinno prowadzić do definitywnego odstawienia trimetazydyny. Zaburzenia te występują rzadko i są zwykle przemijające po przerwaniu leczenia. Większość pacjentów wyzdrowiała w ciągu 4 miesięcy po odstawieniu trimetazydyny. Jeśli objawy parkinsonizmu utrzymują się dłużej niż przez 4 miesiące po odstawieniu leku, potrzebna jest ocena neurologa.

Może dochodzić do upadków związanych z niestabilnym chodem lub niedociśnieniem, zwłaszcza u pacjentów przyjmujących leki przeciwnadciśnieniowe (patrz punkt 4.8).

Należy zachować ostrożność podczas przepisywania trimetazydyny pacjentom, u których można spodziewać się zwiększonej ekspozycji:

- z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 5.2)
- w podeszłym wieku powyżej 75 lat (patrz punkt 4.2)

Ciężkie skórne działania niepożądane (SCARs)

W związku z leczeniem trimetazydyną notowano ciężkie skórne działania niepożądane (SCARs, ang. *severe cutaneous adverse reactions*), w tym reakcję na lek z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS, ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) oraz ostrą uogólnioną osutkę krostkową (AGEP, ang. *acute generalized exanthematous pustulosis*), mogącymi zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu. W momencie przepisywania leku należy poinformować pacjenta o objawach przedmiotowych i podmiotowych oraz ściśle obserwować w celu wykrycia reakcji skórnych. Jeżeli wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe wskazujące na te reakcje, należy natychmiast odstawić trimetazydynę i rozważyć zastosowanie alternatywnego leczenia (w stosownych przypadkach).

Soja

Produkt leczniczy Protevasc SR, 35 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, zawiera lecytynę sojową. Pacjenci ze stwierdzoną alergią na soję lub orzeszki ziemne nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie zidentyfikowano interakcji z innymi produktami leczniczymi.

Badania kliniczne z użyciem trimetazydyny nie wykazały interakcji farmakokinetycznych z żadnymi innymi produktami leczniczymi, nawet u pacjentów w podeszłym wieku.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania trimetazydyny u kobiet w ciąży. Badania doświadczalne na zwierzętach nie wskazują na bezpośredni lub pośredni szkodliwy wpływ na przebieg ciąży, rozwój zarodka i (lub) płodu, poród lub na rozwój po urodzeniu (patrz punkt 5.3). W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy trimetazydyna lub jej metabolity są wydzielane do mleka kobiecego. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków i (lub) niemowląt. Nie należy stosować produktu leczniczego Protevasc SR podczas karmienia piersią.

Płodność

Badania dotyczące toksycznego wpływu na rozród nie wykazały wpływu na płodność samic lub samców szczurów (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

W badaniach klinicznych trimetazydyna nie wykazywała działania hemodynamicznego, jednak po wprowadzeniu produktu do obrotu obserwowano przypadki zawrotów głowy i senności (patrz punkt 4.8), co może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z częstością występowania opisaną jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Zalecane określenie
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zawroty głowy, ból głowy
	Niezbyt często	Parestezje
	Częstość nieznana	Objawy pozapiramidowe (drżenie, bezruch, hipertonia), niestabilny chód, zespół niespokojnych nóg, inne powiązane zaburzenia ruchowe, zwykle przemijające po przerwaniu leczenia
	Częstość nieznana	Zaburzenia snu (bezsenność, senność)
Zaburzenia ucha i błędnika	Częstość nieznana	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Zaburzenia serca	Rzadko	Palpitacje, skurcze dodatkowe, tachykardia
Zaburzenia naczyniowe	Rzadko	Niedociśnienie tętnicze, niedociśnienie ortostatyczne, które może być związane ze złym samopoczuciem, zawrotami głowy lub upadkami, zwłaszcza u pacjentów przyjmujących leki przeciwnadciśnieniowe, zaczerwienienie twarzy
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Biegunka, nudności i wymioty, ból brzucha, niestrawność

	Częstość nieznana	Zaparcia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka, świąd, pokrzywka
	Częstość nieznana	Reakcja na lek z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS), ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP) (patrz punkt 4.4), obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Astenia
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Częstość nieznana	Agranulocytoza Małopłytkowość Plamica małopłytkowa
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Częstość nieznana	Zapalenie wątroby

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Dostępne są ograniczone informacje dotyczące przedawkowania trimetazydyny. Leczenie powinno być objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki stosowane w chorobach serca, kod ATC: C01EB15

Mechanizm działania

Trimetazydyna hamuje β -oksydację kwasów tłuszczowych przez zablokowanie tiolazy długołańcuchowego 3-ketoacylokoenzymu A, co nasila utlenianie glukozy. W niedokrwionej komórce energia uzyskiwana w procesie utleniania glukozy wymaga mniejszego zużycia tlenu niż w procesie β -oksydacji. Nasilenie utlenienia glukozy prowadzi do optymalizacji procesów energetycznych w komórkach, co warunkuje utrzymanie ich prawidłowego metabolizmu podczas niedokrwienia.

Rezultat działania farmakodynamicznego

U pacjentów z chorobą niedokrwinną trimetazydyna działa jak czynnik metaboliczny, zachowując w mięśniu sercowym wewnątrzkomórkowe stężenie wysokoenergetycznych fosforanów. Działanie przeciwniedokrwienne jest osiągnięte bez jednoczesnego wpływu na parametry hemodynamiczne.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badania kliniczne wykazały skuteczność i bezpieczeństwo trimetazydyny w leczeniu pacjentów z przewlekłą dławicą piersiową, zarówno jako jedynego leku, jak i wówczas, gdy korzyść ze stosowania innych produktów leczniczych przeciw niedokrwieniu była niewystarczająca.

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślełą próbą u 426 pacjentów (TRIMPOL-II), trimetazydyna (60 mg/dobę) dodana do metoprololu 100 mg na dobę (50 mg dwa razy na dobę) podawanego przez 12 tygodni spowodowała znaczącą statystycznie poprawę parametrów elektrokardiograficznej próby wysiłkowej oraz objawów klinicznych w porównaniu z placebo: wydłużenie całkowitego czasu trwania wysiłku o 20,1 s; $p=0,023$; zwiększenie całkowitej wartości wykonanej pracy o 0,54 METs; $p=0,001$; wydłużenie czasu do obniżenia odcinka ST o 1 mm o 33,4 s; $p=0,003$; wydłużenie czasu do wystąpienia bólu dławicowego o 33,9 s; $p<0,001$; zmniejszenie częstości bólów dławicowych o 0,73/tydzień, $p=0,014$ i zmniejszenie liczby przyjmowanych tabletek krótko działających azotanów o 0,63/tydzień; $p=0,032$; nie powodując przy tym zmian parametrów hemodynamicznych.

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślełą próbą u 223 pacjentów (Sellier) jedna tabletka o zmodyfikowanym uwalnianiu trimetazydyny 35 mg (dwa razy na dobę) dodana do atenololu 50 mg (raz na dobę) przez 8 tygodni powodowała w 12 godzin po przyjęciu znaczące statystycznie wydłużenie (o 34,4 s; $p=0,03$) czasu do obniżenia odcinka ST o 1 mm podczas próby wysiłkowej w podgrupie pacjentów ($n=173$), w porównaniu z placebo. Stwierdzono także znaczącą różnicę odnośnie czasu do wystąpienia bólu dławicowego ($p=0,049$). Nie znaleziono znaczących różnic między grupami odnośnie innych wtórnych punktów końcowych (całkowity czas trwania wysiłku, całkowita wartość wykonanej pracy i kliniczne punkty końcowe).

W randomizowanym, trwającym trzy miesiące badaniu z podwójnie ślełą próbą, u 1962 pacjentów (badanie Vasco), w którym stosowano 50 mg/dobę atenololu, badano dwie dawki trimetazydyny (70 mg/dobę i 140 mg/dobę) względem placebo. W całej populacji, złożonej z pacjentów bez objawów oraz z pacjentów z objawami, trimetazydyna nie wykazała korzyści odnośnie punktów końcowych zarówno ergometrycznych (całkowity czas trwania wysiłku, czas do obniżenia odcinka ST o 1 mm oraz czas do wystąpienia bólu dławicowego), jak i klinicznych. Jednakże w podgrupie pacjentów z objawami ($n=1574$), określonej w analizie post-hoc, trimetazydyna (140 mg) znacząco wydłużyła całkowity czas trwania wysiłku (+23,8 s wobec +13,1 s po placebo; $p=0,001$) oraz czas do wystąpienia bólu dławicowego (+46,3 s wobec +32,5 s po placebo; $p=0,005$).

Badania eksperymentalne na zwierzętach

Trimetazydyna:

- ułatwia utrzymanie prawidłowego metabolizmu w tkankach mięśnia sercowego i tkankach neurosensorycznych podczas niedotlenienia i niedokrwienia,
- zmniejsza kwasicę wewnątrzkomórkową i zaburzenia transportu jonowego, wywołane przez niedokrwienie,
- zmniejsza migrację i naciekanie przez neutrofile (granulocyty obojętnochłonne) tkanki mięśnia sercowego po jej niedokrwieniu i reperfuzji. Trimetazydyna zmniejsza obszar zawału, wywołanego w modelach doświadczalnych,
- działa bez bezpośredniego wpływu na hemodynamikę.

Badania eksperymentalne u ludzi

W badaniach z grupą kontrolną, u pacjentów z dławicą piersiową, trimetazydyna:

- opóźnia wystąpienie ataków dławicowych wywołanych wysiłkiem od 15. dnia leczenia,
- zmniejsza częstość ataków dławicowych,
- zmniejsza znacząco zapotrzebowanie na azotany,
- usprawnia czynność lewej komory mięśnia sercowego podczas niedokrwienia,
- działa bez bezpośredniego wpływu na hemodynamikę.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym maksymalne stężenie w osoczu obserwuje się po pięciu godzinach od podania leku. W okresie 24 godzin stężenie w osoczu stanowi nadal 75% stężenia maksymalnego lub powyżej, przez kolejne 11 godzin.

Stężenie stacjonarne produktu osiągnięte jest najpóźniej po 60 godzinach. Pora spożywania posiłku nie wpływa na właściwości farmakokinetyczne produktu leczniczego Protevasc SR.

Względna objętość dystrybucji wynosi 4,8 l/kg (oznacza to dobre przenikanie leku do tkanek). Wiązanie trimetazydyny z białkami osocza jest bardzo słabe: w badaniach *in vitro* wynosiło 16%. Trimetazydyna jest w większości wydalana z moczem, głównie w postaci niezmienionej.

Średni okres półtrwania produktu leczniczego Protevasc SR wynosi 7 godzin u młodych, zdrowych ochotników, natomiast u pacjentów powyżej 65 lat wynosi 12 godzin.

Klirens całkowity jest sumą dominującego klirensu nerkowego bezpośrednio odpowiadającego klirensowi kreatyniny i w mniejszym stopniu klirensu wątrobowego, który maleje z wiekiem.

Specjalne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

U osób w wieku podeszłym klirens całkowity jest zmniejszony wskutek związanego z wiekiem pogorszenia czynności nerek. Populacyjna analiza farmakokinetyczna wykazała, że wiek nie wpływa w istotnym stopniu na farmakokinetykę trimetazydyny. U ochotników w wieku od 55 do 65 lat oraz w wieku powyżej 75 lat ekspozycja wzrastała odpowiednio jedynie 1,1-krotnie oraz 1,4-krotnie, co nie wymagało zmian w dawkowaniu.

Nie zaobserwowano żadnych zagrożeń w grupie pacjentów w podeszłym wieku w porównaniu z populacją ogólną.

Zaburzenia czynności nerek

Ekspozycja na trimetazydynę jest zwiększona średnio około 2-krotnie u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny pomiędzy 30 i 60 ml/min) po podaniu jednej tabletki trimetazydyny 35 mg na dobę oraz średnio 3,1-krotnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) po podaniu jednej tabletki trimetazydyny 35 mg co drugi dzień w porównaniu do zdrowych ochotników z prawidłową czynnością nerek (patrz punkty 4.2 i 4.3).

Nie zaobserwowano żadnych zagrożeń w tej grupie pacjentów w porównaniu z populacją ogólną.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Duże dawki trimetazydyny podawane psom (dożylnie: dawka 16 razy większa od dawki terapeutycznej, doustnie: dawka 60 razy większa od dawki terapeutycznej) wywołały kliniczne objawy rozszerzenia naczyń krwionośnych, objawiające się obrzękiem, rumieniem, podrażnieniem podniebienia i ogólnym wyczerpaniem zwierząt.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

- Celuloza mikrokrystaliczna 102
- Skrobia żelowana kukurydziana
- Hypromeloza
- Krzemionka koloidalna bezwodna
- Magnezu stearynian.

Otoczka:

- Alkohol poliwinylowy
- Talk
- Tytanu dwutlenek (E171)
- Makrogol 3350
- Lecytyna sojowa
- Żelaza tlenek czerwony (E172)
- Żelaza tlenek żółty (E172)
- Żelaza tlenek czarny (E172).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Wielkość opakowania: 30, 60, 120 i 180 tabletek o przedłużonym uwalnianiu w blistrach Aluminium/PVC w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GEDEON RICHTER POLSKA Sp. z o.o.
ul. Ks. J. Poniatowskiego 5
05-825 Grodzisk Mazowiecki
Polska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

18820

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 09.11.2011

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16.01.2015

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

08.09.2024