

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Portora, 35 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 35 mg trimetazydyny dichlorowodoru, co odpowiada 27,5 mg trimetazydyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu

Różowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki z wytłoczoną liczbą „35” po jednej stronie, druga strona jest gładka.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Trimetazydyna jest wskazana w objawowym leczeniu uzupełniającym pacjentów dorosłych ze stabilną dusznicą bolesną, u których objawy nie są wystarczająco kontrolowane lub występuje nietolerancja na leki pierwszego rzutu stosowane w leczeniu duszniczy bolesnej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Sposób podawania

Dorośli:

Zazwyczaj stosuje się 35 mg trimetazydyny dichlorowodoru dwa razy na dobę – po jednej tabletki rano i wieczorem w trakcie posiłku, popijając szklanką wody.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z niewydolnością nerek

U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny od 30 do 60 ml/min) (patrz punkt 4.4 i 5.2) zalecana dawka wynosi 1 tabletka (35 mg) rano w trakcie śniadania.

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku powyżej 65 lat):

U pacjentów w podeszłym wieku ekspozycja na trimetazydynę jest zwiększona ze względu na związaną z wiekiem zmniejszoną czynność nerek (patrz punkt 5.2). U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny od 30 do 60 ml/min zalecana dawka wynosi 1 tabletka (35 mg) rano w trakcie śniadania. Należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

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

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.

Choroba Parkinsona, objawy parkinsonizmu, drżenia, zespół niespokojnych nóg oraz inne zaburzenia motoryczne.

Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Trimetazydyna może wywołać lub nasilić objawy parkinsonizmu (drżenie, akineza, wzmożone napięcie mięśni), które powinny być regularnie monitorowane przez lekarza, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. W przypadku wątpliwości, pacjent powinien zostać zbadany przez lekarza neurologa w celu właściwej oceny objawów parkinsonizmu.

W przypadku pojawienia się zaburzeń motorycznych, takich jak objawy parkinsonizmu, zespół niespokojnych nóg, drżenia, niestabilny chód trimetazydynę należy całkowicie odstawić.

Objawy te występują rzadko i zwykle ustępują po przerwaniu leczenia. U większości pacjentów objawy ustępują zwykle w ciągu 4 miesięcy po odstawieniu trimetazydyny. Jeżeli objawy parkinsonizmu utrzymują się dłużej niż 4 miesiące po przerwaniu leczenia, należy zasięgnąć opinii lekarza neurologa.

Mogą wystąpić upadki, związane z niestabilnym chodem lub nadciśnieniem, szczególnie u pacjentów przyjmujących leki przeciwnadciśnieniowe (patrz punkt 4.8).

Należy zachować ostrożność przepisując trimetazydynę pacjentom, u których spodziewana jest zwiększona ekspozycja:

- Umiarkowana niewydolność nerek (patrz punkt 4.2 i 5.2)
- Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 75 lat) (patrz punkt 4.2)

Trimetazydyna jest wydalana głównie przez nerki, dlatego u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny powyżej 15 ml/min) należy w razie konieczności odpowiednio zmniejszyć dawkę.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie stwierdzono występowania interakcji z innymi produktami leczniczymi ani pokarmem.

Trimetazydynę można stosować w skojarzeniu z heparyną, kalcyparyną, doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi, produktami leczniczymi stosowanymi w zaburzeniach gospodarki lipidowej, kwasem salicylowym, lekami beta-adrenolitycznymi, antagonistami kanału wapniowego i glikozydami naparstnicy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża:

Nie ma odpowiednich danych dotyczących stosowania trimetazydyny w tabletkach u kobiet w ciąży. Dane uzyskane z badań na zwierzętach są niewystarczające (patrz punkt 5.3) do oceny ryzyka dla płodu. W związku z tym nie zaleca się stosowania produktu leczniczego w okresie ciąży.

Karmienie piersią:

Nie określono, czy trimetazydyna przenika do mleka kobiecego ani do mleka samic. Ze względu na to, że nie można wykluczyć przenikania trimetazydyny do mleka kobiecego ani do mleka samic, ani związanego z tym ryzyka dla dziecka, nie zaleca się karmienia piersią podczas stosowania produktu leczniczego.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

W badaniach klinicznych z zastosowaniem trimetazydyny nie wykazano jej wpływu na parametry hemodynamiczne krwi, jednak po wprowadzeniu trimetazydyny do obrotu zgłaszano przypadki występowania zawrotów głowy i senności, które mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane przedstawione poniżej zostały pogrupowane według układów i narządów, których dotyczyły oraz częstości ich występowania.

Częstości ich występowania określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zawroty głowy, ból głowy
	Nieznana	Objawy parkinsonizmu (drżenie, akineza, wzmożone napięcie mięśni), niestabilny chód, zespół niespokojnych nóg, inne zaburzenia motoryczne, zwykle ustępują po przerwaniu leczenia
	Nieznana	Zaburzenia snu (bezsenność, senność)
Zaburzenia serca	Rzadko	Kołatanie serca, skurcze dodatkowe, tachykardia
Zaburzenia naczyniowe	Rzadko	Niedociśnienie tętnicze, niedociśnienie ortostatyczne, które może być związane z ogólnym złym samopoczuciem, zawroty głowy i upadki, szczególnie u pacjentów stosujących leki przeciwnadciśnieniowe, zaczerwienienie skóry
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Ból brzucha, biegunka, niestrawność, nudności i wymioty
	Nieznana	Zaparcia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka, świąd, pokrzywka
	Nieznana	Ostra uogólniona osutka krostkowa, obrzęk naczynioruchowy

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Niemoc (astenia)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Nieznana	Agranulocytoza Małopłytkowość Plamica małopłytkowa
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	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 {aktualny adres, nr telefonu i faksu ww. Departamentu} e-mail: adr@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono przypadków zatrucia na skutek przedawkowania trimetazydyny.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

U zwierząt:

W warunkach niedokrwienia mięśnia sercowego, trimetazydyna hamuje ostatni etap utleniania kwasów tłuszczowych poprzez blokowanie aktywności enzymu KAT (długołańcuchowej tiolazy 3-ketoacylokoenzymu A). W rezultacie trimetazydyna pośrednio zwiększa utlenianie glukozy. Działanie ochronne trimetazydyny przed skutkami niedokrwienia komórek i tkanek (np. zapobieganie zmniejszeniu stężenia wewnątrzkomórkowego ATP, kwasicy wewnątrzkomórkowej, akumulacji w komórkach jonów Na^+ i Ca^{2+} i ucieczce z komórek jonów K^+) wykazano w warunkach *in vitro* na wyizolowanych kardiomiocytach oraz mięśniu sercowym w warunkach niedotlenienia. Działanie ochronne trimetazydyny wykazano również w warunkach *in vivo*, szczególnie na szczurach, u których podawanie trimetazydyny ograniczyło obszar występowania martwicy po podwiązaniu tętnicy wieńcowej. Trimetazydyna nie wywołuje większego wpływu na parametry hemodynamiczne krążenia ogólnoustrojowego lub naczyń wieńcowych.

U ludzi:

Kardiologia

W kontrolowanych badaniach z udziałem pacjentów ze stabilną dusznicą bolesną trimetazydyna:

- znacząco zmniejszyła ilość bólów dusznicowych, co spowodowało zmniejszenie dawki jednocześnie przyjmowanych azotanów,
- zapobiegała dysfunkcji mięśni komór serca podczas niedokrwienia,
- zwiększała rezerwę wieńcową, od 15 dnia stosowania znacząco wydłużając czas do pojawienia się niedokrwienia wywołanego wysiłkiem,

- w tych samych badaniach trimetazydyna nie wykazała działania hamującego czynność mięśnia sercowego ani obniżającego ciśnienie tętnicze krwi.

U pacjentów ze stabilną dusznicą bolesną przeprowadzono 3 miesięczne badanie z zastosowaniem podwójnie ślepej próby i grupą kontrolną otrzymującą placebo.

Wykazano, że trimetazydyna powoduje:

- podwyższenie progu niedokrwienia podczas wysiłku.
- zwiększenie rezerwy wieńcowej, poprzez:
 - wydłużenie czasu marszu do wystąpienia obniżenia odcinka ST o 1 mm.
 - zwiększenie wydolności podczas testu wysiłkowego.
 - wydłużenie całkowitego czasu wykonywania wysiłku podczas testu wysiłkowego.
 - zmniejszenie częstości napadów bólu dusznicowego oraz dawki przyjmowanych azotanów.

Działanie przeciwniedokrwienne i przeciwdusznicowe trimetazydyny utrzymuje się przez 12 godzin po przyjęciu produktu leczniczego.

Mechanizm działania

Trimetazydyna hamuje beta-oksydację kwasów tłuszczowych poprzez blokowanie aktywności długołańcuchowej tiolazy 3-ketoacylokoenzymu A). W rezultacie trimetazydyna zwiększa utlenianie glukozy. W warunkach niedokrwienia komórek, uzyskanie energii z utleniania glukozy zużywa mniej tlenu niż podczas procesu beta-oksydacji. Zwiększenie utleniania glukozy optymalizuje komórkowe procesy energetyczne, co powoduje utrzymanie właściwego metabolizmu energetycznego w warunkach niedokrwienia komórek.

Działanie farmakodynamiczne

U pacjentów z chorobą niedokrwinną serca, trimetazydyna stanowi związek metaboliczny, który chroni w komórkach mięśnia sercowego wewnątrzkomórkowe stężenie wysoko energetycznych fosforanów.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badania kliniczne wykazały skuteczność i bezpieczeństwo stosowania trimetazydyny u pacjentów z przewlekłą dusznicą bolesną w monoterapii oraz u pacjentów, u których korzyści ze stosowania innych leków przeciwdusznicowych były niewystarczające.

W randomizowanym badaniu (badanie TRIMPOL-II), z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo przeprowadzonym z udziałem 426 pacjentów, trimetazydyna w dawce 60 mg na dobę podawana jednocześnie z metoprololem w dawce 100 mg na dobę (podawana w dwóch dawkach po 50 mg) przez 12 tygodni znacząco statystycznie poprawiła wyniki próby wysiłkowej oraz objawy kliniczne w porównaniu z placebo: całkowity czas trwania próby wysiłkowej +20,1 s, $p=0,023$, całkowite obciążenie +0,54 METs, $p=0,001$, czas do wystąpienia 1 mm obniżenia odcinka ST +33,4 s, $p=0,003$, czas do wystąpienia napadu dusznicowego =33,9 s, $p<0,001$, ilość napadów dusznicowych/na tydzień -0,73, $p=0,014$ oraz ilość spożycia krótko działających nitratów/na tydzień -0,63, $p=0,032$, nie wykazano za to zmian parametrów hemodynamicznych krwi.

W randomizowanym badaniu (badanie Sellier), z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo przeprowadzonym z udziałem 223 pacjentów, trimetazydyna w dawce 35 mg (dwa razy na dobę) w postaci tabletek o modyfikowanym uwalnianiu podawana jednocześnie z atenololem w dawce 50 mg o.d. przez 8 tygodni znacząco zwiększyła (+34,4 s, $p=0,03$) czas do wystąpienia 1 mm obniżenia odcinka ST podczas próby wysiłkowej w podgrupie pacjentów otrzymujących lek ($n=173$) w porównaniu z grupą placebo po 12 godzinach po podaniu leku. Wykazano również znaczący wpływ na parametr czasu do wystąpienia napadu dusznicowego ($p=0,049$). Nie wykazano znaczącego wpływu na drugorzędowe punkty końcowe (całkowity czas trwania próby wysiłkowej, całkowite obciążenie oraz punkty końcowe badania klinicznego).

W trwającym trzy tygodnie randomizowanym badaniu (badanie Vasco), z podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonym z udziałem 1962 pacjentów, zastosowano jednocześnie atenolol w dawce 50 mg na dobę oraz trimetazydynę w dwóch dawkach (70 mg na dobę i 140 mg na dobę) oraz porównano z placebo. W całej populacji pacjentów z objawami lub bez objawów dusznicy, nie wykazano skuteczności trimetazydyny zarówno na parametry ergometryczne (całkowity czas trwania próby wysiłkowej, czas do wystąpienia 1 mm obniżenia odcinka ST oraz czas do wystąpienia napadu dusznicy bolesnej) oraz na punkty końcowe badania klinicznego. Jednak, w podgrupie pacjentów z objawami dusznicy (n=1574), w analizie post-hoc, trimetazydyna (w dawce 140 mg) znacząco poprawiła całkowity czas próby wysiłkowej. (+23,8 s w porównaniu do +13,1 s w grupie placebo; p=0,001) oraz czas do wystąpienia napadu dusznicy bolesnej (+46,3 s w porównaniu do +32,5 s w grupie placebo; p=0,005).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie:

Trimetazydyna po podaniu doustnym i wchłonięciu z przewodu pokarmowego osiąga maksymalne stężenie w surowicy po około 5 godzinach od podania.

Stan stacjonarny stężenia we krwi jest osiągany po 60 godzinach i utrzymuje się przez cały okres leczenia. Nie wykazano żadnej interakcji z przyjmowanym pokarmem.

Dystrybucja:

Produkt leczniczy wiąże się z białkami osocza w około 16%. Objętość dystrybucji wynosi 4,8 l/kg, co wskazuje na łatwe przenikanie produktu leczniczego do tkanek.

Wydalenie:

Trimetazydyna jest wydalana głównie w moczu, w postaci niezmienionej. Średni okres półtrwania wynosi 7 godzin, a u pacjentów w wieku powyżej 65 lat wydłuża się do 12 godzin.

Właściwości farmakokinetyczne u szczególnych grup pacjentów:

Nie ma dostępnych danych dotyczących właściwości farmakokinetycznych trimetazydyny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra trimetazydyny u myszy, szczurów i świnek morskich jest mała. Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym, prowadzone na szczurach i psach, nie wykazały toksycznego działania na żaden z narządów. W żadnym ze standardowych badań *in vitro* i *in vivo* nie wykazano właściwości genotoksycznych trimetazydyny. Badania toksycznego wpływu na rozród, prowadzone na szczurach, myszach i królikach, nie wskazały niekorzystnego działania trimetazydyny (przede wszystkim nie wykazano działania teratogenego).

Badania toksycznego wpływu na rozwój płodu, prowadzone na szczurach i królikach, nie wykazały teratogenego działania trimetazydyny. Nie wykazano żadnych zmian w funkcjach rozrodczych w trzypokoleniowym badaniu prowadzonym na szczurach. Nie przeprowadzono żadnych konwencjonalnych badań wpływu na płodność lub na rozwój przed i pourodzeniowy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Wapnia wodorofosforan dwuwodny
Celuloza mikrokrystaliczna
Powidon K30
Guma ksantan

Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Opadry 03B84788 Pink o składzie:

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 400
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Blister PVC/PVDC/Aluminium 18 miesięcy
Blister PVC/ACLAR/Aluminium 18 miesięcy
Blister OPA/Aluminium/PVC/Aluminium 2 lata
Blister OPA/Aluminium/PE/Aluminium 2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki mogą być pakowane w blister:

PVC/PVDC/Aluminium
PVC/ACLAR/Aluminium
OPA/Aluminium/PVC/Aluminium
OPA/Aluminium/PE/Aluminium

Tabletki pakowane są w blistry po 10, 20, 30, 40, 60, 90, 120 lub 180 tabletek o przedłużonym uwalnianiu umieszczone w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b
140 78 Praga 4
Republika Czeska

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 18423

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

30.06.2011

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

22.07.2013