

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cyto-Protectin MR

35 mg, tabletki powlekane o zmodyfikowanym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletka zawiera 35 mg trimetazydyny dichlorowodorku (*Trimetazidini dihydrochloridum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana o zmodyfikowanym uwalnianiu.

Cyto-Protectin MR są to tabletki powlekane, gładkie, okrągłe, obustronnie wypukłe, bez odprysków, barwy jasnoróżowej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Trimetazydyna jest wskazana 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 wynosi jedną tabletkę 35 mg trimetazydyny (w postaci dichlorowodorku) dwa razy na dobę, podczas posiłków.

Produkt jest przeznaczony do leczenia pacjentów dorosłych.

Tabletki nie należy dzielić, gryźć ani kruszyć.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30-60 ml/min; patrz punkty 4.4 i 5.2), zalecana dawka wynosi 1 tabletkę 35 mg rano, podczas śniadania.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku ekspozycja na trimetazydynę może być zwiększona wskutek związanego z wiekiem pogorszenia czynności nerek (patrz punkt 5.2). U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30-60 ml/min) zalecana dawka wynosi 1 tabletkę 35 mg rano podczas śniadania. 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.

4.3. Przeciwwskazania

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

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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, powinny prowadzić do definitywnego odstawienia trimetazydyny.

Przypadki te występują rzadko i są zwykle odwracalne 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.

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 ogólnoustrojowymi (DRESS, ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) oraz ostrą uogólnioną osutkę kropkową (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 bardzo uważnie 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).

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).

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie stwierdzono interakcji z innymi lekami ani pokarmami.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

W badaniach doświadczalnych na zwierzętach nie stwierdzono jakiegokolwiek działania embriotoksycznego ani teratogennego. Nie wykonano jednak odpowiednio licznych, dobrze kontrolowanych badań u ludzi, dlatego nie zaleca się stosowania produktu Cyto-Protectin MR u kobiet ciężarnych.

Karmienie piersią

Ze względu na brak odpowiednich badań nie zaleca się stosowania produktu w okresie karmienia piersią.

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

Trimetazydyna może powodować następujące działania niepożądane pogrupowane według poniższych częstości występowania:

często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); nieznana (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 parkinsonizmu (drżenie, bezruch, hipertonia), niestabilny chód, zespół niespokojnych nóg, inne powiązane zaburzenia ruchowe, zwykle przemijające po przerwaniu leczenia
	Częstość nieznana	Zaburzenia snu (bezsenna, 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	Ból brzucha, biegunka, niestrawność, nudności i wymioty
	Częstość nieznana	Zaparcia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka, świąd, pokrzywka
	Częstość nieznana	Reakcja na lek z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS), ostra uogólniona osutka kropkowa (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

PL-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

Nie zanotowano przypadków zatrucia z powodu przedawkowania produktu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki stosowane w chorobach serca

Kod ATC: C01EB15

Mechanizm działania

Trimetazydyna w warunkach niedotlenienia tkanek podtrzymuje procesy metaboliczne w komórkach, zapobiega wyczerpywaniu się zapasów energetycznych zgromadzonych w postaci ATP, zapobiega rozwojowi kwasicy, reguluje czynność pompy sodowo-potasowej w błonie komórkowej, utrzymuje homeostazę komórek.

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 utleniania glukozy prowadzi do optymalizacji

procesów energetycznych w komórkach, co warunkuje utrzymanie ich prawidłowego metabolizmu podczas niedokrwienia.

Cytoprotekcyjne działanie trimetazydyny zostało potwierdzone w badaniach przeprowadzonych *in vitro* oraz *in vivo*.

Działanie cytoprotekcyjne wyraża się przez ochronę struktur i czynności komórek należących do różnych tkanek i narządów przed skutkami niedotlenienia i niedokrwienia.

Trimetazydyna zapobiega zmniejszeniu stężenia wewnątrzkomórkowego ATP, przywraca prawidłowe funkcjonowanie pompy sodowo-potasowej, utrzymując homeostazę komórkową. Działanie to jest obserwowane głównie w sercu i narządach zmysłów. Nie towarzyszy mu jakiegokolwiek bezpośrednie działanie hemodynamiczne ani żadne działanie na naczynia krwionośne.

Działanie farmakodynamiczne

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, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu 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, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu u 223 pacjentów (Sellier) jedna tabletka o zmodyfikowanym uwalnianiu trimetazydyny (w postaci dichlorowodorku) 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, podwójnie zaślepionym, trwającym trzy miesiące badaniu u 1962 pacjentów (badanie Vasco), w którym stosowano 50 mg/dobę atenololu, badano dwie dawki trimetazydyny (w postaci dichlorowodorku) (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 (w postaci dichlorowodoru 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).

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wełnianie

Trimetazydyna po podaniu doustnym osiąga maksymalne stężenie w surowicy po ok. 5 godzinach od podania.

Stan stacjonarny stężenia jest osiągany po 60 godzinach i pozostaje stabilny przez cały okres leczenia.

Nie stwierdzono interakcji z pokarmami.

Dystrybucja

Lek wiąże się z białkami osocza w około 16%. Względna objętość dystrybucji wynosi 4,8 l/kg mc., co oznacza dobre przenikanie produktu do tkanek.

Eliminacja

Trimetazydyna jest wydalana głównie z moczem, w postaci niezmienionej. Średni okres półtrwania wynosi 7 godzin, u chorych po 65 rż. zwiększa się do 12 godzin.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach doświadczalnych na zwierzętach nie stwierdzono jakiegokolwiek działania embriotoksycznego ani teratogennego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

W skład rdzenia wchodzi: wapnia wodorofosforan dwuwodny, hypromeloza 4000, powidon, krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian.

W skład otoczki Opadry Pink wchodzi: żelaza tlenek czerwony (E 172), tytanu dwutlenek (E 171), makrogol, hypromeloza.

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

3 lata - pojemnik

2 lata - blister

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

- Pojemnik PP lub HDPE z wieczkiem HDPE z zamknięciem gwarancyjnym w tekturowym pudełku, z dołączoną ulotką informacyjną dla pacjenta.
60 szt.
- Blistry z folii Aluminium/PVC/PVdC w tekturowym pudełku, z dołączoną ulotką informacyjną dla pacjenta.
60 szt.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

ETHIFARM Sp. z o.o. Sp. komandytowa
ul. Hiacyntowa 39
60-175 Poznań

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 10845

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.04.2004 r.
Data wydania ostatniego przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24.01.2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO