

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

PREDUCTAL MR 35 mg modifikuoto atpalaidavimo tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vienoje modifikuoto atpalaidavimo tabletėje yra 35 mg trimetazidino dihidrochlorido.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Modifikuoto atpalaidavimo tabletė.

Tabletės yra rausvos, lęšio formos, dengtos plėvele.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Trimetazidinas yra skirtas stabilia krūtinės angina sergančių suaugusių pacientų, kuriems gydymo pirmos eilės vaistiniaisiais preparatais nuo krūtinės anginos nepakanka arba toks gydymas netoleruojamas, papildomam simptominiam gydymui.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Dozė yra viena 35 mg modifikuoto atpalaidavimo tabletė 2 kartus per parą (ryte ir vakare) valgio metu.

Specialių grupių pacientai

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 30–60 ml/min.) (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius), rekomenduojama dozė yra viena 35 mg modifikuoto atpalaidavimo tabletė ryte pusryčių metu.

Senyviems pacientams

Dėl su amžiumi susijusio inkstų funkcijos susilpnėjimo senyviems pacientams gali padidėti trimetazidino ekspozicija (žr. 5.2 skyrių). Vidutinio sunkumo inkstų sutrikimu sergantiems pacientams (kreatinino klirensas 30–60 ml/min.) rekomenduojama dozė yra viena 35 mg modifikuoto atpalaidavimo tabletė ryte pusryčių metu.

Senyviems pacientams dozę didinti reikia atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Dėl duomenų trūkumo trimetazidino nerekomenduojama skirti pacientams, sergantiems sunkiu kepenų nepakankamumu (žr. 4.4 sk.).

Vaikų populiacija

Trimetazidino saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų vaikams neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Parkinsono liga, parkinsonizmo simptomai, tremoras, neramių kojų sindromas ir kiti susiję judesių sutrikimai.
- Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min.).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Krūtinės anginos priepuolio PREDUCTAL MR nenutraukia. Miokardo infarktui ir pradiniam nestabiliosios krūtinės anginos gydymui šis vaistinis preparatas netinka. Prieš gydymą į ligoninę ir pirmas gydymo ligoninėje dienas juo gydyti nepatariama.

Jeigu atsiranda krūtinės anginos priepuolių, reikia iš naujo nustatyti širdies vainikinių kraujagyslių būklę, prireikus keisti gydymo būdą: skirti kitokių vaistinių preparatų arba atlikti revaskuliarizaciją.

Trimetazidinas gali sukelti arba pasunkinti parkinsonizmo simptomus (tremorą, akineziją, hipertonią), kurie turi būti tiriami, ypač senyvo amžiaus pacientams. Abejotiniais atvejais, pacientai turi būti nukreipiami pas neurologą atitinkamiems tyrimams.

Pasireiškus judesių sutrikimams, tokiems kaip parkinsonizmo simptomai, neramių kojų sindromas, tremoras, netvirta eiseną, trimetazidino vartojimą reikia galutinai nutraukti.

Tokie atvejai mažai paplitę ir įprastai, nutraukus gydymą, yra grįžtami. Daugumai pasveikusių pacientų simptomai išnyko per 4 mėnesius nutraukus trimetazidino vartojimą. Jeigu parkinsonizmo simptomai išlieka daugiau kaip 4 mėnesius po vaistinio preparato vartojimo nutraukimo, reikia pasikonsultuoti su neurologu.

Galimi kritimai dėl netvirtos eisenos ar arterinės hipotenzijos, ypač kraujospūdį mažinančių vaistinių preparatų vartojantiems pacientams (žr. 4.8 skyrių).

Atsargumo priemonių turi būti imamasi skiriant trimetazidiną pacientams, kuries yra tikėtina didesnė vaistinio preparato ekspozicija:

- kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius),
- senyviems pacientams, vyresniems kaip 75 metų (žr. 4.2 skyrių).

Esant sunkiam kepenų funkcijos sutrikimui, trimetazidino skirti nerekomenduojama.

Sportininkai

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra veikliosios medžiagos, kuri gali duoti teigiamą dopingo testo reakciją.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

PREDUCTAL MR ir kitų vaistinių preparatų sąveikos nepastebėta. Trimetazidiną galima vartoti kartu su heparinu, kalciparinu, geriamaisiais antikoagulantais, geriamaisiais lipidų kiekį kraujyje mažinančiais vaistiniais preparatais, acetilsalicilo rūgštimi, beta adrenoblokatoriais, kalcio kanalų blokatoriais bei širdį veikiančiais glikozidais.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Ikiklinikinių tyrimų metu gyvūnams teratogeninio poveikio trimetazidinas nesukėlė. Teigti, kad žmogaus vaisiui nekils sklaidos trūkumų rizikos, negalima, kadangi klinikinių tyrimų neatlikta. trimetazidino nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

Žindymas

Ar veikliosios PREDUCTAL MR medžiagos patenka į motinos piena, nežinoma. Šio vaistinio preparato vartojančioms moterims kūdikio krūtimi maitinti nerekomenduojama.

Vaisingumas

Toksiškumo reprodukcijai tyrimai neparodė jokio poveikio žiurkių patelių ir patinų vaisingumui (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Atliktų klinikinių tyrimų metu trimetazidinas nedarė poveikio hemodinamikai, tačiau po vaistinio preparato patekimo į rinką buvo gauta pranešimų apie svaigulį ir mieguistumą (žr. 4.8 skyrių). Tai gali turėti poveikį gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$), labai retas ($< 1/10000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Organų sistemos klasė	Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos
Nervų sistemos sutrikimai	Dažnas	Svaigulys, galvos skausmas
	Dažnis nežinomas	Parkinsonizmo simptomai (tremoras, akinezija, hipertonijs), netvirta eisena, neramių kojų sindromas, kiti susiję judesių sutrikimai, kurie paprastai praeina nutraukus šių vaistinių preparatų vartojimą
	Dažnis nežinomas	Miego sutrikimai (nemiga, mieguistumas)
Ausų ir labirintų sutrikimai	Dažnis nežinomas	Galvos sukimasis
Širdies sutrikimai	Retas	Palpitacijos, ekstrasistolės, tachikardija
Kraujagyslių sutrikimai	Retas	Arterinė hipotenzija, ortostatinė hipotenzija, kuri gali būti susijusi su negalavimu, svaiguliu ar kritimais, ypač kraujospūdį mažinančių vaistų vartojantiems pacientams; veido ir kaklo paraudimas
Virškinimo trakto sutrikimai	Dažnas	Pilvo skausmas, viduriavimas, dispepsija, pykinimas ir vėmimas
	Dažnis nežinomas	Vidurių užkietėjimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažnas	Bėrimas, niežulys, dilgėlinė
	Dažnis nežinomas	Ūminė išplitusi egzanteminė pustuliozė (angl. <i>Acute generalized exanthematus pustulosis AGEPE</i>), angioedema
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Dažnas	Astenija
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Dažnis nežinomas	Agranulocitozė, trombocitopenija, trombocitopeninė purpura
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Dažnis nežinomas	Hepatitis

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas, pastebėtas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas, užpildę interneto svetainėje <http://www.vvkt.lt/> esančią formą, ir pateikti ją Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos vienu iš šių būdų: raštu (adresu Žirmūnų g.

139A, LT 09120 Vilnius), faksu (nemokamu fakso numeriu (8 800) 20 131), elektroniniu paštu (adresu NepageidaujamaR@vvkt.lt), per interneto svetainę (adresu <http://www.vvkt.lt>).

4.9 Perdozavimas

Apie trimetazidino perdozavimą informacijos yra labai mažai. Taikomas simptominis gydymas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti širdį veikiantys vaistai, ATC kodas – C01EB15.

Veikimo mechanizmas

Trimetazidinas, saugodamas energijos apykaitą, neleidžia mažėti adenozintrifosfato kiekiui ląstelėse, kuriose yra hipoksija ar išemija. Dėl to sunormalėja joninio siurblio veikla ir natrio bei kalio jonų judėjimas per ląstelių membraną, vadinasi, ir ląstelių homeostazė.

Trimetazidinas slopina riebalų rūgščių beta oksidaciją, nes jis slopina ilgą grandinės fermentą 3-ketoacil-CoA tiolazę. Dėl to padidėja gliukozės oksidacija. Energijos gamybai gliukozės oksidacijos metu išeminėse ląstelėse suvartojama mažiau deguonies nei beta oksidacijos metu. Gliukozės oksidacijos sustiprinimas optimizuoja ląstelių energijos gamybos procesus, todėl yra palaikomas tinkamas energijos metabolizmas esant išemijai.

Farmakodinaminis poveikis

Išemine širdies liga sergantiems pacientams trimetazidinas dalyvauja medžiagų apykaitoje, palaikydamas didelį energijos šaltinio – fosfatų – kiekį miokardo ląstelėse. Antišeminio poveikio yra pasiekama neveikiant hemodinamikos.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Klinikinių tyrimų metu buvo nustatytas trimetazidino veiksmingumas ir saugumas gydant lėtine krūtinės angina sergančius pacientus tiek vien trimetazidinu, tiek kartu su kitu vaistiniu preparatu nuo krūtinės anginos, kurio poveikis buvo nepakankamas.

Atsitiktinių imčių dvigubai koduoto, placebo kontroliuojamo tyrimo (TRIMPOL–II), kuriame dalyvavo 426 pacientai, metu pacientams, vartojantiems 100 mg (50 mg 2 kartus per parą) per parą metoprololio, 12 savaičių buvo paskirta kartu vartoti ir trimetazidino (60 mg per parą). Nustatytas reikšmingas bendrosios pratimų toleravimo trukmės pailgėjimas ir klinikinių simptomų palengvėjimas, palyginti su placebo: bendroji pratimų toleravimo trukmė + 20,1 s, $p = 0,023$, bendrasis fizinis krūvis + 0,54 metabolinio ekvivalento, $p = 0,001$, laikas iki ST segmento nusileidimo 1 mm + 33,4 s, $p = 0,003$, laikas iki krūtinės anginos pasireiškimo pradžios + 33,9 s, $p < 0,001$, krūtinės anginos priepuolių per savaitę - 0,73, $p = 0,014$, ir trumpo poveikio nitratų suvartojimas per savaitę - 0,63, $p = 0,032$, nesant hemodinaminių pokyčių.

Atsitiktinių imčių dvigubai koduoto, placebo kontroliuojamo su tyrimo (Sellier), kuriame dalyvavo 223 pacientai, metu pacientams, vartojantiems 50 mg atenololio vieną kartą per parą, buvo paskirta 8 savaites kartu vartoti ir po vieną 35 mg trimetazidino modifikuoto atpalaidavimo tabletę du kartus per parą. Praėjus 12 valandų po vaistinio preparato vartojimo, pratimų toleravimo tyrimų metu pacientų pogrupėje ($n=173$) nustatytas reikšmingas ST segmento nusileidimas 1 mm (+ 34,4 s, $p = 0,03$), palyginti su placebo grupe. Reikšmingas skirtumas taip pat buvo nustatytas krūtinės anginos atsiradimo atveju ($p = 0,049$). Tarp grupių nebuvo nustatytas reikšmingas skirtumas vertinant antrines vertinamąsias baigtis (bendrąją fizinių pratimų trukmę, bendrąją fizinių krūvių ir klinikines baigtis).

Trijų mėnesių atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto tyrimo (Vasco tyrimo), kuriame dalyvavo 1962 pacientai, metu dviejų trimetazidino dozavimo variantų (70 mg per parą ir 140 mg per parą), vartotų

kartu su atenololiu (50 mg per parą), poveikis buvo palygintas su placebo. Bendroje populiacijoje, įskaitant tiek asimptominius, tiek simptominius pacientus, nenustatyta trimetazidino nauda nei ergometrinių (bendroji fizinių pratimų trukmė, laikas iki 1 mm ST segmento pokyčio pradžios ir laikas iki krūtinės anginos atsiradimo pradžios), nei klinikinių vertinamųjų baigčių atvejais. Vis dėlto, simptominių pacientų (n = 1574) grupėje trimetazidinas (140 mg) reikšmingai pagerino bendrąją fizinių pratimų trukmę (+23,8 s lyginant su 13,1 s (placebo), p = 0,001) ir laiką iki krūtinės anginos atsiradimo pradžios (+ 46,3 s lyginant su +32,5 s (placebo); p=0,005).

5.2 Farmakokinetinės savybės

- PREDUCTAL MR tablečių išgėrus, didžiausia trimetazidino koncentracija kraujo plazmoje atsiranda maždaug po 5 val. 11 valandų po vaistinio preparato pavartojimo koncentracija kraujyje, palyginti su didžiausia, būna 75% arba didesnė. Pusiausvyrinė koncentracija nusistovi ne vėliau kaip po 60 valandų.
- Maistas PREDUCTAL MR farmakokinetikai įtakos nedaro.
- Vaistinio preparato pasiskirstymo tūris yra 4,8 l/kg, prie kraujo plazmos baltymų jo jungiasi mažai: tyrimų *in vitro* metu prie jų prisijungė tik 15%.
- Iš organizmo trimetazidinas pašalinamas daugiausiai pro inkstus nepakitęs.
- Sveikų jaunų savanorių organizme PREDUCTAL MR pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 7 val., vyresnių nei 65 metų žmonių – 12 val. Bendrą trimetazidino klirensą lemia daugiausiai klirensas inkstuose (jis tiesiogiai koreliuoja su kreatinino klirensu), mažiau klirensas kepenyse (su amžiumi jis mažėja).

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Senyvų pacientų organizme gali padidėti trimetazidino ekspozicija dėl su amžiumi susilpnėjusios inkstų funkcijos. Farmakokinetikos tyrimo, kuriame dalyvavo senyvi (75–84 m.) ar labai senyvi (≥ 85 m.) pacientai, duomenimis, trimetazidino ekspozicija vidutinio inkstų funkcijos nepakankamumo atveju (kreatinino klirensas – 30–60 ml/min.) atitinkamai padidėjo 1,0 ir 1,3 karto, palyginti su jaunesniais tyrimo dalyviais (30–65 m.), kuriems nustatytas vidutinis inkstų funkcijos nepakankamumas.

Specifiniame klinikiniame tyrime, kuriame dalyvavo senyvi pacientai (vyresni kaip 75 m.), skiriant jiems gydymą 2 tabletes trimetazidino MR 35 mg per parą, suvartojant šią dozę per 2 kartus, duomenis išanalizavus kinetiniu populiacijos metodu buvo nustatyta, kad pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos nepakankamumas (kreatinino klirensas mažesnis kaip 30 ml/min.), vaistinio preparato ekspozicija kraujo plazmoje vidutiniškai buvo didesnė 2 kartus, palyginti su pacientais, kurių kreatinino klirensas buvo didesnis kaip 60 ml/min.

Senyviems pacientams vaistinį preparatą skirti taip pat saugu kaip ir bendrajai populiacijai.

Sutrikusi inkstų funkcija

Trimetazidino ekspozicija pacientams, kuriems nustatytas vidutinis inkstų funkcijos nepakankamumas (kreatinino klirensas – 30–60 ml/min.), yra didesnė vidutiniškai 1,7 karto, pacientams, kuriems nustatytas sunkus inkstų funkcijos nepakankamumas (kreatinino klirensas mažesnis kaip 30 ml/min.), vidutiniškai 3,1 karto, palyginti su sveikais savanoriais, kurių inkstų funkcija normali.

Pacientams, kuriems nustatytas inkstų funkcijos nepakankamumas, vaistinį preparatą skirti taip pat saugu kaip ir bendrajai populiacijai.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kartotinis skyrimas šunims ir žiurkėms atitinkamai iki 40 ar 200 kartų didesnių dozių nei terapinės žmogaus dozės nesukėlė mirties ir fizinių, biologinių, anatominių-biologinių ar elgsenos pokyčių.

Per os skiriant dozę, 100 kartų didesnę už žmogaus terapinę dozę, reprodukcinės funkcijos, vaisingumas, apvaisinimas, nėštumas, embriono vystymasis, laktacija, perinatalinis ir postnatalinis vystymasis ir reprodukcinės gyvūnų savybės nepakito.

In vivo ir *in vitro* tyrimais mutageniškumo nenustatyta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tablečių šerdis

Kalcio-vandenilio fosfatas dihidratas
Hipromeliozė 4000
Povidonas
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas
Magnio stearatas

Tablečių plėvelė

Titano dioksidas (E 171)
Glicerolis
Hipromeliozė
Makrogolis 6000
Raudonasis geležies oksidas (E 172)
Magnio stearatas.

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Kartoninė dėžutė, kurioje yra 60 arba 120 tablečių, supakuotų į sandarias PVC ir aliuminio folijos lizdines plokšteles.
Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

Laboratoires Servier
50 rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Prancūzija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

N60 – LT/1/02/3176/001
N120 – LT/1/02/3176/002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2002 m. gruodžio 20 d.

Paskutinio perregistravimo data 2013 m. sausio 10 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

2021 m. balandžio 30 d.

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos tinklalapyje <http://www.vvkt.lt>.