

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Metazydyna, 20 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletka zawiera 20 mg trimetazydyny dichlorowodorku (*Trimetazidini dihydrochloridum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: 0,05 mg czerwieni koszenilowej.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz: punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Tabletki barwy czerwonej, okrągłe, obustronnie wypukłe, gładkie.

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

Dawka wynosi jedną tabletkę 20 mg trimetazydyny (w postaci dichlorowodorku) trzy razy na dobę, podczas posiłków.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30-60 ml/min; patrz punkty 4.4 i 5.2), zalecana dawka wynosi 1 tabletkę 20 mg dwa razy na dobę, tzn. raz rano i raz wieczorem, podczas posiłków.

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 umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30-60 ml/min) zalecana dawka wynosi 1 tabletkę 20 mg dwa razy na dobę, tzn. raz rano i raz wieczorem, podczas posiłków. 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

Produkt leczniczy Metazydyna nie służy do leczenia napadów dławicy piersiowej, ani też leczenia początkowego niestabilnej dławicy piersiowej lub zawału mięśnia sercowego. Nie należy stosować produktu leczniczego Metazydyna w okresie poprzedzającym hospitalizację ani też na jej początku.

W przypadku napadu dławicy piersiowej należy rozważyć wykonanie koronarografii oraz dostosować sposób leczenia (leczenie farmakologiczne i możliwość wykonania rewaskularyzacji).

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 15 ml/min.) nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Metazydyna.

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 ogólnymi (DRESS, ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) oraz ostrą uogólnioną osutkę krostkową (AGEP, ang. *acute generalized exanthematous pustulosis*), mogące 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).

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).

Lek zawiera czerwień koszenilową (E 124), która może powodować reakcje alergiczne.

Metazydyna zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za 'wolny od sodu'.

Sportowcy

Lek ten zawiera substancję czynną, która może dawać pozytywną reakcję w testach antydopingowych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie stwierdzono występowania interakcji z innymi lekami lub substancjami.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

W badaniach doświadczalnych na zwierzętach nie stwierdzono bezpośredniego lub pośredniego toksycznego wpływu trimetazydyny na reprodukcję, jednak nie wykonano odpowiednio liczebnych, kontrolowanych badań u kobiet w ciąży, dlatego nie można wykluczyć ryzyka wystąpienia wad rozwojowych u płodu. Nie należy stosować leku Metazydyna podczas ciąży, ponieważ nie ustalono w pełni bezpieczeństwa stosowania leku u kobiet w ciąży.

Nie wiadomo czy lek przenika do mleka kobiecego. Nie można wykluczyć toksycznego wpływu na noworodka/dziecko karmione piersią. Nie należy stosować 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

Produkt leczniczy Metazydyna jest na ogół dobrze tolerowany

Częstość występowania działań niepożądanych wymienionych poniżej określono następująco: 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 ($< 1/10\,000$), 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 (bezsenność, senność)
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 ogólnymi (DRESS), ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. acute generalized

		exanthematous pustulosis, 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
Zaburzenia ucha i błędnika	Częstość nieznana	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego

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 bezpośrednio do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 40-21-301, fax: +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 na temat przedawkowania trimetazydyny. Leczenie powinno być objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobach serca, kod ATC: C01 EB15

Mechanizm działania

Zachowując metabolizm energetyczny w komórkach narażonych na niedotlenienie lub niedokrwienie, trimetazydyna zapobiega spadkowi wewnątrzkomórkowego poziomu ATP, zapewniając tym samym prawidłowe funkcjonowanie pomp jonowych i transbłonowego przepływu sodowo-potasowego zachowując homeostazę komórkową.

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.

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 jedyne 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 dichlorowodoru) 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 dichlorowodoru) (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

Wchłanianie

Trimetazydyna po podaniu doustnym wchłania się szybko z przewodu pokarmowego. Dostępność biologiczna wynosi ponad 85%. Maksymalne stężenie leku w osoczu (T_{max}) występuje w ciągu mniej niż 2 godzin od podania leku. Stałe stężenie w osoczu występuje po 24-36 godzinach podawania zalecanej dawki.

Dystrybucja

Maksymalne stężenie leku (C_{max}) po podaniu pojedynczej dawki (20 mg) trimetazydyny wynosi około 55 ng/ml. Trimetazydyna w niewielkim stopniu wiąże się z białkami osocza (około 16%). Względna objętość dystrybucji wynosi 4,8 l/kg, co oznacza dobre przenikanie leku do tkanek.

Eliminacja

Trimetazydyna jest wydalana głównie z moczem, w postaci nie zmienionej. Średni okres półtrwania ($T_{0,5}$) wynosi 6 godzin.

Liniowość:

Farmakokinetyka trimetazydyny jest liniowa po podaniu pojedynczej dawki do 100 mg. Powtarzane dawki wykazywały liniową odpowiedź farmakokinetyczną w czasie.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku ekspozycja na trimetazydynę może być zwiększona wskutek związanego z wiekiem pogorszenia czynności nerek. Specjalne badanie farmakokinetyczne przeprowadzone z trimetazydyną MR 35 mg u pacjentów w podeszłym wieku (75-84 lata) lub

uczestników w bardzo podeszłym wieku (≥ 85 lat) wykazało, że umiarkowane zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny 30-60 ml/min) zwiększają odpowiednio 1,0 i 1,3- krotnie ekspozycję na trimetazydynę w porównaniu z młodszymi uczestnikami (30-65 lat) z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Specyficzne, trwające rok, badanie kliniczne przeprowadzone w populacji osób w podeszłym wieku (powyżej 75 lat) z zastosowaniem dawkowania 2 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu po 35 mg na dobę, podawanych w 2 dawkach, analizowane według zasad farmakokinetyki populacyjnej, wykazało średnio 2-krotne zwiększenie stężenia leku w osoczu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) w porównaniu z pacjentami z klirensiem kreatyniny powyżej 60 ml/min.

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

Zaburzenia czynności nerek

Ekspozycja na trimetazydynę jest zwiększona średnio 1,7-krotnie u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30-60 ml/min) oraz średnio 3,1-krotnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami z prawidłową czynnością nerek.

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

Dzieci

Nie badano farmakokinetyki trimetazydyny u dzieci i młodzieży (<18 lat).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania przewlekłej toksyczności trimetazydyny podawanej doustnie przeprowadzone na psach (5-40 mg/kg/d) i szczurach (5-200 mg/kg/d), wykazały dobry profil bezpieczeństwa.

U myszy i królików nie wykryto działania embriotoksycznego ani teratogennego. Ogólne badanie rozmnażania i embriogenezy w 3 pokoleniach szczurów nie wykazało anomalii. Działanie genotoksyczne zostało dokładnie ocenione w trzech badaniach *in vitro*, obejmujących ocenę działania mutagennego i klastogennego oraz jedno badanie *in vivo*. Wszystkie badania dały wynik negatywny.

Badania na zwierzętach wykazały pogorszoną tolerancję trimetazydyny w przypadku stosowania bardzo dużej dawki - 40 mg/kg/d, bez wpływu na śmiertelność; zmiany parametrów laboratoryjnych (leukopenia, zwiększenie stężenia LDL oraz aktywności fosfatazy alkalicznej) obserwowano podczas rocznego podawania trimetazydyny w dawce od 50 do 200 mg/kg/d, przy braku zmian histopatologicznych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Powidon 90
Magnezu stearynian

Skład otoczki:
Hypromeloza E 5
Hypromeloza E 15
Hydroksypropyloceluloza
Makrogol 4000
Lak czerwony (E 124)

Czerwień koszenilowa (E 124)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

60 tabletek powlekanych w fiolce z oranżowego szkła, w tekturowym pudełku.

60 tabletek powlekanych w blistrach PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Adamed Pharma S.A.
Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A
05-152 Czosnów

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 8613

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.02.2001 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20.12.2010 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO