

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zulkeza, 35 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka o zmodyfikowanym uwalnianiu zawiera 35 mg trimetazydyny dichlorowodoru.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o zmodyfikowanym uwalnianiu

Jasnoróżowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki o jednolitym wyglądzie, o zwartej, jednorodnej strukturze i jednolitych krawędziach, o średnicy 9 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawką zalecaną jest jedna tabletka trimetazydyny dwa razy na dobę (2 x 35 mg), którą należy przyjmować podczas posiłków rano i wieczorem.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z niewydolnością nerek

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30-60 ml/min) (patrz punkt 4.4 i 5.2), dawką zalecaną jest 1 tabletka (35 mg) raz na dobę, rano, podczas śniadania.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku narażenie na trimetazydynę może być zwiększone z powodu związanego z wiekiem pogorszenia czynności nerek (patrz punkt 5.2). U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30-60 ml/min) dawką zalecaną jest 1 tabletka (35 mg) raz na dobę, rano, podczas śniadania.

U pacjentów w podeszłym wieku należy zachować ostrożność podczas dostosowywania dawki (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.
- Choroba Parkinsona, objawy pozapiramidowe, drżenie, 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

Nie zaleca się stosowania tego produktu leczniczego u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, z powodu braku danych klinicznych.

Trimetazydyna nie jest przeznaczona do leczenia napadów dławicy piersiowej, ani nie jest wskazana w leczeniu początkowym niestabilnej dławicy piersiowej lub zawału mięśnia sercowego. Nie należy stosować produktu w okresie poprzedzającym hospitalizację ani w pierwszych dniach pobytu w szpitalu. Jeśli wystąpi napad dławicowy, należy dokonać ponownej oceny dławicy piersiowej oraz rozważyć dostosowanie leczenia.

Trimetazydyna może powodować lub nasilać objawy pozapiramidowe (drżenie, akinezja, wzmożone napięcie mięśni), co należy systematycznie sprawdzać. W przypadkach budzących wątpliwości pacjentów należy skierować do neurologa w celu odpowiedniego zbadania.

Jeśli wystąpią zaburzenia ruchowe, takie jak objawy pozapiramidowe, zespół niespokojnych nóg, drżenie, niestabilność chodu, należy odstawić trimetazydynę.

Przypadki te występują nielicznie i są zwykle odwracalne po przerwaniu leczenia. U większości pacjentów objawy ustąpiły w ciągu 4 miesięcy po odstawieniu trimetazydyny. Jeśli objawy pozapiramidowe utrzymują się dłużej niż przez 4 miesiące po odstawieniu leku, należy skonsultować się z neurologiem.

Na skutek niestabilności chodu lub niedociśnienia mogą wystąpić upadki, zwłaszcza u pacjentów przyjmujących leki przeciwnadciśnieniowe (patrz punkt 4.8).

Należy zachować ostrożność zalecając trimetazydynę pacjentom, u których można spodziewać się zwiększonego narażenia:

- pacjenci z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 5.2);
- pacjenci w podeszłym wieku, powyżej 75 lat (patrz punkt 4.2).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Dotychczas przeprowadzone badania kliniczne tego produktu leczniczego nie wskazują na występowanie interakcji z innymi lekami, nawet u pacjentów w podeszłym wieku.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania trimetazydyny w okresie ciąży. Mimo iż badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, poród oraz rozwój po urodzeniu (patrz punkt 5.3), lek ten można zalecić kobietom w ciąży jedynie po starannym rozważeniu. Dlatego, z powodu bezpieczeństwa, należy unikać stosowania produktu w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy trimetazydyna lub jej metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Ponieważ nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków lub niemowląt, nie zaleca się karmienia piersią podczas leczenia trimetazydyną.

Płodność

Badania dotyczące toksyczności reprodukcyjnej nie wykazały żadnego wpływu na płodność samic i samców szczura (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Trimetazydyna nie wykazuje działania hemodynamicznego w badaniach klinicznych, jednak po wprowadzeniu leku do obrotu obserwowano przypadki zawrotów głowy i senności (patrz punkt 4.8), które mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane były obserwowane i zgłaszane z następującą częstością: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Częstość nieznana	Agranulocytoza, małopłytkowość, plamica małopłytkowa
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, ból głowy
	Częstość nieznana	Objawy pozapiramidowe (drżenie, akinezja, wzmożone napięcie mięśni), niestabilność chodu, zespół niespokojnych nóg i inne zaburzenia ruchowe, zazwyczaj ulegające poprawie po przerwaniu leczenia; zaburzenia snu (bezsenność, senność)
Zaburzenia ucha i błędnika	Częstość nieznana	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Zaburzenia serca	Rzadko	Kołatanie serca, 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; nagłe zaczerwienienie, zwłaszcza twarzy i szyi
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Ból brzucha, biegunka, niestrawność, nudności i wymioty
	Częstość nieznana	Zaparcie
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Częstość nieznana	Zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki	Często	Wysypka, świąd, pokrzywka
	Częstość nieznana	Ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP), obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Oslabienie

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, fax: +48 22 49-21-309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Dane dotyczące przedawkowania trimetazydyny są nieliczne. Leczenie jest objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki nasercowe, kod ATC: C01EB15

Mechanizm działania

Poprzez utrzymanie metabolizmu energetycznego komórek narażonych na niedotlenienie lub niedokrwienie, trimetazydyna zapobiega zmniejszeniu stężenia wewnątrzkomórkowego ATP, co zapewnia prawidłowe funkcjonowanie pomp jonowych oraz przezłonowy przepływ sodu i potasu, dzięki czemu zachowuje homeostazę komórek.

Trimetazydyna hamuje beta-oksydację kwasów tłuszczowych poprzez 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 beta-oksydacji. Nasilenie utlenienia glukozy prowadzi do optymalizacji procesów energetycznych

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

Działanie farmakodynamiczne

U pacjentów z chorobą niedokrwienną trimetazydyna działa jak czynnik metaboliczny, zachowując w mięśniu sercowym wewnątrzkomórkowe stężenie wysokoenergetycznych fosforanów. Działanie przeciwniedokrwienne jest osiągane 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 w monoterapii, jak i w przypadku, gdy korzyści ze stosowania innych leków przeciwdławicowych były niewystarczające.

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu kontrolowanym placebo, przeprowadzonym z udziałem 426 pacjentów (TRIMPOL-II), trimetazydyna (60 mg na dobę) dodana do metoprololu w dawce 100 mg na dobę (50 mg dwa razy na dobę), podawana przez 12 tygodni, spowodowała znaczącą statystycznie poprawę parametrów prób wysiłkowych 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 napadów dławicowych w tygodniu o 0,73, $p=0,014$ i zmniejszenie liczby przyjmowanych tabletek krótko działających azotanów w tygodniu o 0,63, $p=0,032$, bez wpływu na parametry hemodynamiczne.

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu kontrolowanym placebo, przeprowadzonym z udziałem 223 pacjentów (Sellier), trimetazydyna w tabletkach o zmodyfikowanym uwalnianiu o mocy 35 mg (dwa razy na dobę) dodana do atenololu w dawce 50 mg (raz na dobę), podawana przez 8 tygodni, powodowała po 12 godzinach od przyjęcia 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 czasu do wystąpienia bólu dławicowego ($p=0,049$). Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami w zakresie innych drugorzędowych punktów końcowych (całkowity czas trwania wysiłku, całkowita wartość wykonanej pracy i kliniczne punkty końcowe).

W trwającym trzy miesiące randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu, przeprowadzonym z udziałem 1962 pacjentów (badanie Vasco), oceniano dodanie do atenololu w dawce 50 mg na dobę dwóch dawek trimetazydyny (70 mg na dobę i 140 mg na dobę) w porównaniu z placebo. W całej populacji, złożonej z pacjentów bez objawów oraz z pacjentów z objawami, trimetazydyna nie wykazała korzyści w odniesieniu do 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 dawce 140 mg znacząco wydłużała 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

Po podaniu doustnym maksymalne stężenie w osoczu występuje średnio po pięciu godzinach od podania tabletki. W ciągu doby stężenie leku w osoczu utrzymuje się na poziomie większym lub równym 75% stężenia maksymalnego przez 11 godzin.

Stan stacjonarny uzyskuje się najpóźniej po 60 godzinach.

Pokarm nie wpływa na właściwości farmakokinetyczne produktu.

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji wynosi 4,8 l/kg. Stopień wiązania z białkami jest niewielki – pomiary *in vitro* dały wynik około 16%.

Eliminacja

Trimetazydyna jest wydalana przede wszystkim z moczem, głównie w postaci niezmienionej. Okres półtrwania w fazie eliminacji trimetazydyny wynosi średnio 7 godzin u młodych zdrowych ochotników oraz 12 godzin u osób w wieku powyżej 65 lat.

Całkowity klirens trimetazydyny jest wynikiem głównie klirensu nerkowego, bezpośrednio skorelowanego z klirensiem kreatyniny i, w mniejszym stopniu, klirensu wątrobowego, który zmniejsza się z wiekiem.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku narażenie na trimetazydynę może być zwiększone z powodu związanego z wiekiem pogorszenia czynności nerek. W specjalnym badaniu farmakokinetycznym, przeprowadzonym z udziałem osób w wieku podeszłym (75-84 lat) lub bardzo podeszłym (≥ 85 lat), wykazano, że w przypadku umiarkowanych zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny 30-60 ml/min) narażenie na trimetazydynę zwiększyło się odpowiednio 1,0- i 1,3-krotnie w porównaniu z młodszymi uczestnikami (30-65 lat) z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Specjalne badanie kliniczne przeprowadzone z udziałem pacjentów w wieku powyżej 75 lat, którym dwa razy na dobę podawano tabletki powlekane o zmodyfikowanym uwalnianiu zawierające 35 mg trimetazydyny, analizowane metodą farmakokinetyki populacyjnej, wykazało, że zwiększone stężenie w osoczu nie powodowało nasilenia działań niepożądanych w porównaniu z osobami w podeszłym wieku przyjmującymi placebo. Tym niemniej, ciężkie działania niepożądane występowały częściej u osób w podeszłym wieku, u których występowało większe stężenie trimetazydyny w osoczu.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Narażenie na trimetazydynę zwiększa się średnio 1,7-krotnie u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30-60 ml/min) i średnio 3,1-krotnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min), w porównaniu z młodymi ochotnikami z prawidłową czynnością nerek.

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wielokrotne podawanie doustne dawek 40- i 200-krotnie większych od dawki terapeutycznej, odpowiednio psom i szczurom, nie powodowało ani skutków śmiertelnych ani jakichkolwiek nieprawidłowości fizycznych, biologicznych, anatomicznych lub behawioralnych.

Doustne podanie dawki 100-krotnie większej od dawki terapeutycznej u ludzi nie wpływało na funkcje rozrodcze zwierząt (płodność, zapłodnienie, ciążę, rozwój zarodkowy, laktację, rozwój w okresie około- i poporodowym oraz zachowania reprodukcyjne).

W badaniach *in vitro* i *in vivo* nie obserwowano potencjalnej mutagenności.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Mannitol (E421)

Skrobia kukurydziana

Hypromeloza (E464)

Powidon K 30 (E1201)
Talk (E553b)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Olej roślinny uwodorniony
Magnezu stearynian

Otoczka
Aqua Polish® D Pink 044.37 MS o składzie:
Hypromeloza (E464)
Hydroksypropyloceluloza (E463)
Talk (E553b)
Miglyol
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25° C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVDC/Al w pudełku kartonowym. Każdy blister zawiera 10 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu.

Wielkości opakowań:

30 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu
60 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu
100 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Alvogen Pharma Trading Europe EOOD

86 Bulgaria blvd., floor 1
1680 Sofia, Bułgaria

8. NUMER POZWOLENIA (POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

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