

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Preductal MR, 35 mg toimeainet modifitseeritud vabastavad tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 35 mg trimetasidiindivesinikkloriidi.

INN. *Trimetazidinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet modifitseeritud vabastav tablett.

Roosa, läätsekujuline tablett.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Trimetasidiin on näidustatud stabiilse stenokardia sümptomaatiliseks lisaraviks täiskasvanud patsientidele, kellel stenokardiavastane ravi esmavaliku ravimitega on ebapiisav või talumatu.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Annus on üks 35 mg trimetasidiini tablett 2 korda päevas (hommikul ja õhtul) söögikordade ajal.

Eripopulatsioonid

Neerukahjustus

Mõõduka neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens 30...60 ml/min) (vt lõigud 4.4 ja 5.2) on soovitatavaks annuseks üks 35 mg tablett hommikusöögi ajal.

Eakad

Vanusest tuleneva neerufunktsiooni languse tõttu võib eakatel patsientidel trimetasidiini ekspositsioon olla suurenenud (vt lõik 5.2). Mõõduka neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens 30...60 ml/min) on soovitatavaks annuseks üks 35 mg tablett hommikusöögi ajal. Annuse tiitrimisel eakatel patsientidel tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.4).

Lapsed

Trimetasidiini ohutust ja efektiivsust alla 18-aastastel lastel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Parkinsoni tõbi, parkinsonismi sümptomid, treemor, rahutute jalgade sündroom ning teised liikumishäired.

Raske neerukahjustus (kreatiniini kliirens < 30ml/min).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

See ravim ei ole mõeldud stenokardiahoogude, ebastabiilse stenokardia esmaseks ega müokardiinfarkti raviks; samuti ei kasutata seda ravimit enne hospitaliseerimist ega haiglaravi esimestel päevadel.

Stenokardiahoo puhul tuleb hinnata uuesti koronaaride seisundit ja kaaluda ravi kohandamist.

Trimetasidiin võib halvendada parkinsonismi sümptomeid (treemor, akineesia, hüpertoonia), mida tuleb regulaarselt kontrollida, eriti eakatel patsientidel. Kahtluse korral tuleb patsient suunata lisauuringuteks neuroloogile.

Liikumishäirete nagu parkinsonismi sümptomid, rahutute jalgade sündroom, treemor, ebastabiilne kõnnak, ilmnmisel tuleb trimetasidiin-ravi katkestada.

Need juhud on üldjuhul väga harvad ning pöörduvad pärast ravi lõpetamist. Enamikel patsientidest, kes paranesisid, kadusid sümptomid 4 kuu jooksul pärast trimetasidiin-ravi katkestamist. Kui parkinsonismi sümptomid kestavad pärast ravimi võtmise lõpetamist kauem kui 4 kuud, tuleb pöörduda neuroloogi poole.

Masked naha kõrvaltoimed (SCARs)

Seoses trimetasidiinraviga on teatatud raskete naha reaktsioonide (SCAR) sh eosinofiilia ja süsteemsete sümptomite (DRESS) ja ägeda generaliseerunud eksemantooesse pustuloosi tekkest, mis võivad olla eluohtlikud või fataalsed. Ravimi määramisel patsiendile, tuleb patsienti nõustada nähtude ja sümptomite osas ning jälgida nahareaktsioonide tekke suhtes. Nendele reaktsioonidele viitavate nähtude ja sümptomite tekkimisel, tuleb ravi trimetasidiiniga koheselt katkestada ja kaaluda alternatiivse (sobiliku) ravi kasutamist.

Ebastabiilne kõnnak või hüpotensioon võib põhjustada kukkumist, eriti patsientidel, kes saavad antihüpertensiivset ravi (vt lõik 4.8).

Ettevaatlik tuleb olla trimetasidiini määramisel patsientidele, kellel trimetasidiini ekspositsioon võib olla suurenenud:

- mõõdukas neerukahjustus (vt lõik 4.2 ja 5.2),
- üle 75-aastased patsiendid (vt lõik 4.2).

Sportlased

See ravim sisaldab toimeainet, mis võib põhjustada dopingutesti positiivset tulemust.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Uuringud ei ole näidanud vastastikuseid koostoimeid teiste ravimitega.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Andmed trimetasidiini kasutamisest rasedatel naistel puuduvad või on vähesed. Loomkatsetes ei leitud otseseid või kaudseid reproduktiivsust kahjustavaid toimeid (vt lõik 5.3). Ettevaatusabinõuna on soovitatav Preductal MR'i kasutamist raseduse ajal vältida.

Imetamine

Ei ole teada, kas trimetasidiin/selle metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Preductal MR'i ei tohi imetamise ajal kasutada.

Fertiilsus

Reproduktiivtoksilisuse uuringud emastel ja isastel rottidel, ei ole näidanud toimeid fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Trimetasidiinil puuduvad kliinilistes uuringutes hemodünaamilised toimed, kuid turuletulekujärgsetes uuringutes on täheldatud pearingluse ja uimasuse teket (vt lõik 4.8), mis võivad mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed, mida on võimalik seostada trimetasidiinraviga on allpool reastatud kasutades järgmist esinemissagedust:

Väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$, $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Närvisüsteemi häired	Sage	Pearinglus, peavalu
	Aeg-ajalt	Paresteesia
	Teadmata	Parkinsonismi sümptomid (väriseimine, akineesia, hüpertonია), ebastabiilne kõnnak, rahutute jalgade sündroom, teised seonduvad liikumishäired; tavaliselt pöörduvad pärast ravi lõpetamist. Unehäired (unetus, uimasus)
Kõrva ja labürindi kahjustused	Teadmata	Vertiigo
Südame häired	Harv	Palpitatsioonid, ekstrasüstolid, tahhükardia
Vaskulaarsed häired	Harv	Arteriaalne hüpertensioon, ortostaatiline hüpotensioon, mis võib olla seotud halva enesetundega, pearinglusega või minestamisega, eriti patsientidel, kes saavad antihüpertensiivset ravi, nahaõhetus
Seedetrakti häired	Sage	Kõhuvalu, kõhulahtisus, düspepsia, iiveldus ja oksendamine
	Teadmata	Kõhukinnisus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Lööve, sügelus, nõgestõbi.
	Teadmata	Akuutne generaliseerunud eksantematoosne pustuloos (AGEP), angioödem
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Asteenia
Vere ja lümfisüsteemi häired	Teadmata	Agranulotsütoos, Trombotsütopeenia Trombotsütopeeniline purpura
Maksa ja sapiteede häired	Teadmata	Hepatiit

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Andmed trimetasidiini üleannustamise kohta on piiratud. Ravi on sümptomaatiline.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Teised kardiovaskulaarsed anti-isheemilised ravimid; ATC-kood: C01EB15

Toimemehhanism

Säilitades metaboolset energiat hüpoksiast või isheemiast ohustatud rakkudes, tõkestab trimetasidiin rakusisese ATP taseme langust, tagades sellega ioonipumpade õige toimimise ja raku homeostaasiks vajaliku transmembraanse naatriumi-kaaliumi imendumise.

Blokeerides pika ahelaga 3-ketoatsüül CoA tiolaasi inhibeerib trimetasidiin rasvhapete β -oksüdatsiooni, mis omakorda suurendab glükoosi oksüdatsiooni. Glükoosi oksüdatsioonil saadud energia isheemilises rakus vajab vähem hapnikku kui β -oksüdatsiooni protsess.

Glükoosi oksüdatsiooni osakaalu suurenemine optimeerib raku energeetilisi protsesse ning säilitab vajalikku energeetilist ainevahetust isheemia korral.

Farmakodünaamilised toimed

Trimetasidiin toimib isheemilise südamehaigusega patsiendil metaboolse ainenähtuse, säilitades südamelihases rakusisest fosfaatide taset. Anti-isheemiline toime saavutatakse ilma, et samaaegselt esineksid hemodünaamilised toimed.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kliiniliste uuringute käigus on tõestatud trimetasidiini efektiivsust ja ohutust kroonilise stenokardiaga patsientidel nii monoterapijana või kui teiste stenokardiavastaste ravimite toime oli ebapiisav.

426-1 patsiendil teostatud randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrollitud uuringu (TRIMPOL-II) käigus lisati 12 nädala jooksul 100 mg metoprolooli annusele (50 mg 2 korda päevas) trimetasidiini annus (60 mg päevas), mille tulemusena paranesid võrreldes platseeboga oluliselt koormustestide tulemused ning kliinilised sümptomid: koormuse kogukestvus +20,1s, $p=0,023$; üldine koormustaluvus +0,54 MET, $p=0,001$; aeg 1 mm ST-segmendi depressiooni tekkeks +33,4 s, $p=0,003$; stenokardiahoog tekkimise aeg +33,9 s, $p<0,001$; stenokardiahoog/nädalas -0,73, $p=0,014$; lühitoimeliste nitraatide kasutamine/nädalas -0,63, $p=0,032$, kusjuures hemodünaamilised parameetrid ei muutunud.

223-1 patsiendil teostatud randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrollitud uuringu (Sellier) käigus lisati 8 nädala jooksul 50 mg metoprolooli annusele (ühe annusena) üks trimetasidiini 35 mg modifitseeritud toimeainet vabastav tablett (2 korda päevas), mille tulemusena pikenes ühes alagrupis ($n=173$) 12 tundi pärast ravimi võtmist märkimisväärselt koormustestil kuni 1 mm ST-segmendi depressiooni saabumise aeg (+34,4s, $p=0,03$) võrreldes platseeboga. Samuti täheldati olulist erinevust stenokardia tekkimise ajas ($p=0,049$). Erinevates gruppides ei täheldatud olulist erinevust sekundaarsetes tulemusnäitajates (koormustesti kestvus, üldine koormustaluvus, kliinilised näitajad).

3-kuulises randomiseeritud topeltpimedas uuringus, milles osales 1962 patsienti, testiti lisaks 50 mg atenolooli annusele (päevas) kahte trimetasidiini annust (70 mg ja 140 mg päevas) vs platseebo. Üldpopulatsioonis, mis hõlmas nii asümptomaatilisi kui ka sümptomitega patsiente, ei tõestatud trimetasidiini kasulikkust nii ergomeetritele (koormustesti kestvus, 1 mm ST-segmendi saabumise aeg, stenokardia saabumise aeg) kui ka kliinilistele tulemusnäitajatele. Kuid vastavalt post-hoc analüüsile, parandas trimetasidiin (140 mg), sümptomaatiliste patsientide grupis (n=1574) koormustesti kestvust (+23,8 versus +13,1 platseebo; p=0,001) ja stenokardia tekkimise aega (+46,3 s versus +32,5 s platseebo; p=0,005).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

- Suukaudsel manustamisel saabub maksimaalne plasmakontsentratsioon keskmiselt 5 tunniga. 24 tunni pärast püsib plasmakontsentratsioon maksimumist 75% tasemel 11 tundi.
- Püsikontsentratsioon saavutatakse hiljemalt 60-ndaks tunniks.
- Toit ei mõjuta Preductal MR'i farmakokineetilisi omadusi.

Jaotumine

- Jaotusruumala on 4,8 l/kg; proteiinisisiduvus on madal: *in vitro* andmetel 16%.

Eliminatsioon

- Trimetasidiin elimineeritakse peamiselt muutumatul kujul uriiniga.
- Preductal MR'i eliminatsiooni poolväärtusaeg on umbes 7 tundi tervetel vabatahtlikel ja 12 tundi üle 65-aastastel. Trimetasidiini kliirens sõltub kreatiini kliirensiga seotud neerukliirensist ja vähemal määral maksakliirensist, mis vanusega aeglustub.

Eripopulatsioonid

Eakad

Vanusest tuleneva neerufunktsiooni languse tõttu võib eakatel patsientidel trimetasidiini ekspositsioon olla suurenenud. Eakate (75-84 eluaastat) ja väga eakate (≥ 85 eluaastat) patsientide seas läbi viidud farmakokineetilises uuringus selgus, et mõõduka neerukahjustusega patsientidel (kreatiini kliirens 30...60 ml/min) on trimetasidiini ekspositsioon vastavalt 1.0 ning 1.3 korda suurem võrreldes nooremate (30-65 eluaastat) mõõduka neerukahjustusega patsientidega.

Eakatel patsientidel (üle 75 eluaasta) läbi viidud spetsiifilise kliinilise uuringu andmeid, kus kasutati annust 2 tabletti 35 mg trimetasidiini päevas võetuna 2 annusena, analüüsiti kineetilise populatsiooni meetodil. Uuringus ilmnis, et raske neerukahjustusega (kreatiini kliirens alla 30 ml/min) patsientidel tõusis ravimi kontsentratsioon plasmas kahekordselt võrreldes nendega, kellel on kreatiini kliirens üle 60 ml/min.

Võrdluses üldpopulatsiooniga ei täheldatud eakate vanuserühmas ohutusega seotud probleeme.

Neerukahjustus

Mõõduka neerukahjustusega (kreatiini kliirens 30...60 ml/min) patsientidel suureneb trimetasidiini ekspositsioon keskmiselt 1.7 korda ning raske neerukahjustusega (kreatiini kliirens üle 30 ml/min) patsientidel 3,1 korda võrreldes normaalse neerufunktsiooniga tervete vabatahtlikega.

Võrdluses üldpopulatsiooniga ei täheldatud selles populatsioonis ohutusega seotud probleeme.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Trimetasidiini korduval manustamisel loomadele suurtes annustes (ületasid terapeutilist annust 40...200 korda), ilmnisid kliinilised sümptomid, mis on seotud ravimi farmakoloogiliste toimetega. Annused, mis ületasid rohkem kui 100 korda terapeutilist annust, ei mõjutanud reproduktiivsüsteemi loomadel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu: Kaltsiumvesinikfosfaatdihüdraat, hüpromelloos 4000, povidoon, veevaba kolloidne ränidioksiid, magneesiumstearaat.

Polümeerikate: titaandioksiid (E171), glütserool, hüpromelloos, makrogool 6000, punane raudoksiid (E172), magneesiumstearaat.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pappkarp 60 või 120 tabletiga blisterpakendis (PVC/alumiinium).

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

LES LABORATOIRES SERVIER
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
PRANTSUSMAA

8. MÜÜGILOA NUMBER

412803

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 4.04.2003
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28.03.2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Juuli 2024