CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SETAL MR, 35 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Jedna tabletka o zmodyfikowanym uwalnianiu zawiera 35 mg trimetazydyny dichlorowodorku (*Trimetazidini dihydrochloridum)*.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu.

Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki, bez plam i uszkodzeń.

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 35 mg trimetazydyny (w postaci dichlorowodorku) dwa razy na dobę, podczas posiłków.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniem 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 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 umiarkowanym zaburzeniem 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.

U pacjentów przed zabiegiem chirurgicznym modyfikacja dawki nie jest konieczna.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Choroba Parkinsona, objawy parkinsonizmu, drżenia, zespół niespokojnych nóg oraz inne powiązane zaburzenia ruchowe.
- Ciężkie zaburzenie 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, powinno 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.

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).

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).

Tabletki Setal MR o zmodyfikowanym uwalnianiu są tabletkami szkieletowymi. Tabletki szkieletowe nie rozpadają się ani nie wchłaniają w przewodzie pokarmowym, a substancja czynna uwalniana jest z nich na drodze dyfuzji. Otoczka tabletki wraz z nierozpuszczalnymi składnikami rdzenia eliminowana jest z organizmu; pacjenci nie powinni się obawiać, jeśli czasami zauważą w kale coś, co wyglądem przypomina tabletkę.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie stwierdzono występowania interakcji z innymi lekami ani pokarmami.

Trimetazydynę można stosować z heparyną, kalciparyną, doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi, lekami stosowanymi w zaburzeniach gospodarki lipidowej, kwasem acetylosalicylowym, lekami β-adrenolitycznymi, lekami blokującymi kanał wapniowy, glikozydami naparstnicy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Badania doświadczalne na zwierzętach nie wykazały jakiegokolwiek działania embriotoksycznego ani teratogennego. Ze względu na ograniczoną liczbę kontrolowanych prób u ludzi, nie zaleca się stosowania produktu u kobiet w ciąży.

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania 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 obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Trimetazydyna może powodować następujące działania niepożądane pogrupowane według poniższych częstości występowania:
często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100); rzadko (≥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 (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 (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
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 produktem z powodu jego przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki stosowane w chorobach serca; kod ATC: C01EB15.

Mechanizm działania
Trimetazydyna zapobiega obniżeniu poziomu wewnątrzkomórkowego ATP, przywraca prawidłowe funkcjonowanie pompy sodowo-potasowej i utrzymuje homeostazę. U pacjentów z chorobą niedokrwienną serca trimetazydyna:

- poprawia tolerancję wysiłku;
- znacząco zmniejsza częstość występowania bólów dławicowych, przy równoczesnym zmniejszeniu dawki przyjmowanych azotanów;
- zapobiega dysfunkcji komór mięśnia serca podczas niedokrwienia;
- zwiększa rezerwę wieńcową, od 15 dnia stosowania znacząco wydłuża czas do pojawienia się niedokrwienia wywołanego wysiłkiem;
- nie powoduje zmniejszenia czynności mięśnia serca ani spadku ciśnienia tętniczego krwi.

Działanie przeciwniedokrwienne i przeciwdusznicowe trimetazydyny utrzymuje się przez 12 godzin po przyjęciu leku.

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 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 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 dichlorowodorku 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 z przewodu pokarmowego, maksymalne stężenie w surowicy osiąga po ok. 5 godzinach od podania leku. Stałe stężenie leku w surowicy jest uzyskiwane po 60 godzinach i utrzymuje się przez cały okres leczenia. Nie stwierdzono interakcji z pokarmami.

Dystrybucja
Wiązanie się leku z białkami osocza stanowi około 16%. Objętość dystrybucji wynosi 4,8 L/kg, co oznacza dobre przenikanie leku do tkanek.

Eliminacja
Trimetazydyna jest wydalana głównie z moczem, w postaci niezmienionej. Średni okres półtrwania wynosi 7 godzin, u chorych w podeszłym wieku (powyżej 65 lat) zwiększa się do 12 godzin.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak danych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Wapnia wodorofosforan dwuwodny
Glicerolu dibehenian
Powidon
Magnezu stearynian
Otoczka:
Kollicoat SR 30D
Makrogol 6000
Talk
Tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie stwierdzono.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Opakowanie zawiera 60 tabletek.

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

POLFARMEX S.A.
ul. Józefów 9
99-300 Kutno
tel. +48 24 357 44 44
faks +48 24 357 45 45
e-mail: polfarmex@polfarmex.pl

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 14683

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13.06.2008 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09.07.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

04.08.2025 r.