

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Productal MR, 35 mg toimeainet modifitseeritud vabastavad tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 35 mg trimetasidiindivesinikkloriidi.

INN. Trimethazidinum

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 esmaavaliku 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

Neerukahjustusega patsiendid

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 imendumine 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 aine 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, ilmumisel 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.

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 imendumine võib olla suurenenud:

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

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 käsitlemise 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).

Organsüsteemide klass	Sagedus	Kõrvaltoime
Närvisüsteemi häired	Sage	Pearinglus, peavalu
	Teadmata	Parkinsonismi sümptomid (väriseamine, akineesia, hüpertoonid), ebastabiilne kõnnak, rahutute jalgade sündroom, teised seonduvad liikumishäired; tavaliselt pöörduvad pärast ravi lõpetamist.
	Teadmata	Unehäired (unetus, uimasus)
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	Akute 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 teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

Andmed trimetasidiini üleannustamise kohta on piiratud. Ravi on sümptomaatiline.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism

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

Blokeerides pika ahelaga 3-ketoatsüül CoA tiolaasi inhibeerib trimetasidiin rasvhapete β -oksidatsiooni, mis omakorda suurendab glükoosi oksidatsiooni. Glükoosi oksidatsioonil saadud energia isheemilises rakus vajab vähem hapnikku kui β -oksidatsiooni protsess. Glükoosi oksidatsiooni osakaalu suurenemine optimeerib raku energeetilisi protsesse ning säilitab vajalikku energeetilist ainevahetust isheemia korral.

Farmakodünaamilised toimed

Trimetasidiin toimib isheemilise südamehaigusega patsiendil metaboolse ainena, 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 monoteerapiana 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 +20,1 s, $p=0,023$; üldine koormustaluvus +0,54 MET, $p=0,001$; aeg 1 mm ST-segmendi depressiooni tekkeks +33,4 s, $p=0,003$; stenokardiahoo tekkimise aeg +33,9 s, $p<0,001$; stenokardiahoo/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 (+34,4 s, $p=0,03$) 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 kreatiniini kliirensiga seotud neerukliirensist ja vähemal määral maksakliirensist, mis vanusega aeglustub.

Eripopulatsioonid

Eakad

- Spetsiifiline kliiniline uuring, milles eakatele patsientidele manustati 2 tabletti päevas kahe annusena ning analüüsiti kineetilise populatsiooni meetodil, näitas plasma eksponeerituse tõusu, mis ei õigusta annuste muutmist.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Trimetasidiini korduval manustamisel loomadele suurtes annustes (ületasid terapeutilist annust 40...200 korda), ilmsid 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, povidoon, veevaba kolloidne ränidioksiid, magneesiumstearaat.

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

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

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

Hävitamise 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

4.04.2003/28.03.2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud märtsis 2014