

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vastarel 35 mg - Filmtabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält 35 mg Trimetazidindihydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung.

Rosafarbene, linsenförmige Filmtabletten mit einem Durchmesser von 8 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Trimetazidin wird angewendet bei Erwachsenen als Zusatztherapie zur symptomatischen Behandlung von stabiler Angina pectoris, die durch eine antianginöse First-Line-Therapie nicht ausreichend eingestellt sind oder diese nicht vertragen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosis ist eine Tablette zu 35 mg Trimetazidin zweimal täglich zu den Mahlzeiten.

Der Behandlungserfolg soll nach 3 Monaten bewertet werden; Trimetazidin muss abgesetzt werden, wenn der Patient nicht auf die Behandlung anspricht.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance [30-60] ml/min) (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2), beträgt die empfohlene Dosis eine 35-mg-Tablette morgens zum Frühstück.

Eingeschränkte Leberfunktion

Es stehen keine Daten zur Behandlung von Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion zur Verfügung, daher wird eine Behandlung mit Vastarel 35 mg nicht empfohlen.

Ältere Menschen

Bei älteren Menschen kann die Trimetazidin-Exposition aufgrund einer altersbedingten Abnahme der Nierenfunktion erhöht sein (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance [30-60] ml/min) beträgt die empfohlene Dosis eine 35-mg-Tablette morgens zum Frühstück.

Bei älteren Menschen muss eine Aufdosierung mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche:

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Trimetazidin bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tabletten müssen zwei Mal täglich eingenommen werden, d.h. eine am Morgen und eine am Abend zu den Mahlzeiten.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Morbus Parkinson, Parkinson-Symptome, Tremor, Restless-Legs-Syndrom und andere verwandte Bewegungsstörungen,
- Schwere Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30 ml/min).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Dieses Arzneimittel ist nicht indiziert zur medizinischen Behandlung von Angina Anfällen und nicht zur Erstbehandlung von instabiler Angina oder Myokardinfarkten; es sollte weder vor einer Spitalseinweisung noch während der ersten Tage einer stationären Behandlung angewendet werden.

Vastarel 35 mg ist **nicht geeignet** zur Behandlung von vasospastischer Angina pectoris (Prinzmetal-Angina) oder zur Prophylaxe von Angina pectoris Anfällen bei Patienten mit unzureichend behandelter Hypertonie.

Im Falle eines Angina Anfalls muss die Koronarerkrankung re-evaluiert werden und eine Anpassung der Behandlung (medikamentöse Behandlung und gegebenenfalls Revaskularisierung) sollte in Betracht gezogen werden.

Trimetazidin kann Parkinson-Symptome (Tremor, Akinesie, muskuläre Hypertonie) hervorrufen oder verstärken. Patienten sind diesbezüglich regelmäßig zu untersuchen, vor allem ältere Patienten. Im Zweifelsfall sind Patienten für entsprechende Untersuchungen an einen Neurologen zu überweisen.

Wenn Bewegungsstörungen wie Parkinson-Symptome, Restless-Legs-Syndrom, Tremor oder unsicherer Gang auftreten, muss die Behandlung mit Trimetazidin beendet werden und darf nicht wieder aufgenommen werden.

Diese Fälle sind sehr selten und in der Regel nach Beendigung der Behandlung reversibel. Bei der Mehrzahl der Patienten bildeten sich die Symptome innerhalb von 4 Monaten nach Absetzen von Trimetazidin zurück. Bei Patienten, bei denen die Parkinson-Symptome vier Monate nach Absetzen des Arzneimittels persistieren, ist die Meinung eines Neurologen einzuholen.

Schwerwiegende kutane Nebenwirkungen (SCARs)

In Zusammenhang mit der Trimetazidin-Behandlung wurden schwere kutane Nebenwirkungen (Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCARs), einschließlich dem Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) und akutem generalisierten pustulösen Exanthem (acute generalized exanthematous pustulosis, AGEP), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, berichtet. Zum Zeitpunkt der Verschreibung sind die Patienten auf die Anzeichen und Symptome hinzuweisen und engmaschig auf Hautreaktionen zu überwachen. Beim Auftreten von Anzeichen und Symptomen, die auf diese Reaktionen hindeuten, sollte Trimetazidin sofort abgesetzt und eine alternative Behandlung in Erwägung gezogen werden (falls erforderlich).

Im Zusammenhang mit unsicherem Gang oder Hypotonie kann es zu Stürzen kommen. Hiervon sind insbesondere Patienten betroffen, die eine antihypertensive Behandlung erhalten (siehe Abschnitt 4.8).

Bei den folgenden Patienten ist bei Verordnung von Trimetazidin Vorsicht geboten, da eine erhöhte Exposition zu erwarten ist:

- Patienten mit mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2),

- Ältere Patienten (über 75 Jahre) (siehe Abschnitt 4.2).

Die Behandlung mit Vastarel 35 mg bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Athleten:

Dieses Arzneimittel enthält einen Wirkstoff, der bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln festgestellt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Trimetazidin während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit:

Es ist nicht bekannt, ob Trimetazidin/Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Vastarel soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Studien zur Reproduktionstoxizität zeigten keinen Effekt auf die Fertilität von weiblichen und männlichen Ratten (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

In klinischen Studien hat Trimetazidin keine hämodynamische Wirkung gezeigt, allerdings wurden im Rahmen der Postmarketing-Erfahrung Fälle von Benommenheit und Schläfrigkeit beschrieben (siehe Abschnitt 4.8), welche die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen können.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, definiert als unerwünschte Ereignisse, bei denen zumindest die Möglichkeit besteht in Zusammenhang mit Trimetazidin zu stehen, sind unten angeführt und nach folgenden Häufigkeiten geordnet:

Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Häufigkeit	Bevorzugte Bezeichnung
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Benommenheit, Kopfschmerzen
	Gelegentlich	Parästhesie
	Nicht bekannt	Parkinson-Symptome (Tremor, Akinesie, muskuläre Hypertonie), unsicherer Gang, Restless-Legs-Syndrom, andere verwandte Bewegungsstörungen (in der Regel nach Behandlungsende reversibel)

	Nicht bekannt	Schlafstörungen (Insomnie, Schläfrigkeit)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Nicht bekannt	Vertigo
Herzerkrankungen	Selten	Palpitationen, Extrasystolen, Tachykardie
Gefäßerkrankungen	Selten	Arterielle Hypotonie, orthostatische Hypotonie, die mit Unwohlsein, Schwindel oder Stürzen verbunden sein kann, insbesondere bei Patienten unter antihypertensiver Behandlung, Hitzegefühl
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Abdominelle Schmerzen, Diarrhoe, Dyspepsie, Übelkeit und Erbrechen
	Nicht bekannt	Obstipation
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Ausschlag, Pruritus, Urtikaria
	Nicht bekannt	Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), akutes generalisiertes pustulöses Exanthem (AGEP) (siehe Abschnitt 4.4), Angioödem
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Asthenie
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Nicht bekannt	Agranulozytose Thrombozytopenie Thrombozytopenische Purpura
Leber- und Gallenerkrankungen	Nicht bekannt	Hepatitis

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

AT-1200 WIEN

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Es liegen nur begrenzte Informationen zu einer Überdosierung von Trimetazidin vor. Die Behandlung sollte symptomatisch erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Herztherapie, Andere Herzmittel, ATC-Code: C01EB15

Wirkmechanismus

Durch den Erhalt des Energiemetabolismus in den Zellen, welche einer Hypoxie oder Ischämie ausgesetzt sind, verhindert Trimetazidin einen Abfall intrazellulärer ATP Werte, wobei die Funktionalität der Ionen Pumpen sowie der transmembrane Natrium-Kalium Fluss gewährleistet wird und dabei die zelluläre Homeostasis beibehalten wird.

Trimetazidin hemmt die β -Oxidation von Fettsäuren, indem es die langkettige 3-Ketoacyl-CoA-Thiolase blockiert. Dadurch wird die Glukoseoxidation verstärkt. Die Energiegewinnung durch

Glukoseoxidation verbraucht in den ischämischen Zellen weniger Sauerstoff als die β -Oxidation. Eine Verstärkung der Glukoseoxidation optimiert die Energieprozesse in den Zellen und erhält dadurch den Energiestoffwechsel während einer Ischämie aufrecht.

Pharmakodynamische Wirkungen

Trimetazidin wirkt bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung als metabolische Substanz und hält in den Zellen des Myokards die Konzentrationen von hochenergetischen Phosphaten aufrecht. Die antiischämische Wirkung wird ohne Beeinflussung der Hämodynamik erzielt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Klinische Studien wiesen die Wirksamkeit und Sicherheit von Trimetazidin bei der Behandlung von Patienten mit chronischer Angina pectoris nach, entweder alleine oder bei unzureichender Wirkung anderer antianginöser Arzneimittel.

In einer randomisierten, placebokontrollierten Doppelblind-Studie an 426 Patienten (TRIMPOL-II) bewirkte die zusätzliche Gabe von Trimetazidin (60 mg/Tag) zu Metoprolol 100 mg pro Tag (50 mg zweimal täglich) über 12 Wochen eine statistisch signifikante Verbesserung der Parameter von Belastungstests und der klinischen Symptome gegenüber Placebo: Gesamtbelastungsdauer: +20,1 s, $p=0,023$; Gesamtbelastung: +0,54 MET, $p=0,001$; Zeit bis zu einer ST-Streckensenkung um 1 mm: +33,4 sec., $p=0,003$; Zeit bis zum Einsetzen pektanginöser Beschwerden: +33,9 sec., $p<0,001$; pektanginöse Anfälle/Woche: -0,73 Anfälle/Woche $p=0,014$ und Verbrauch an kurzwirksamen Nitraten/Woche: -0,63; $p=0,032$; ohne Veränderung hämodynamischer Parameter.

In einer Subgruppenauswertung ($n=173$) einer randomisierten, placebokontrollierten Doppelblind-Studie an 223 Patienten (Sellier), bewirkte die 8-wöchige Gabe einer Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung mit 35 mg Trimetazidin (zweimal täglich) zusätzlich zu 50 mg Atenolol (einmal täglich) in Belastungstests eine signifikante Verlängerung (+34,4 sec., $p=0,03$) der Zeit bis zu einer 1-mm ST Streckensenkung gegenüber Placebo, 12 Stunden nach Medikamenteneinnahme. Ein signifikanter Unterschied konnte ebenfalls für den Zeitpunkt bis zum Einsetzen pektanginöser Beschwerden gezeigt werden ($p=0,049$). Für die übrigen sekundären Endpunkte (Gesamtbelastungsdauer, Gesamtarbeit und klinische Endpunkte) konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden.

In einer dreimonatigen, randomisierten, Doppelblind-Studie mit 1962 Patienten (Vasco-Studie) wurde die zusätzliche Gabe von zwei Dosierungen von Trimetazidin (70 mg/d und 140 mg/d) zu Atenolol 50 mg pro Tag gegenüber Placebo getestet. In der Gesamtpopulation, inklusive asymptomatischer und symptomatischer Patienten, konnte kein Nutzen von Trimetazidin in Bezug auf ergometrische Endpunkte (Gesamtbelastungsdauer, Zeit bis zur 1mm ST-Streckensenkung, Zeit bis zum Einsetzen pektanginöser Beschwerden) und klinische Endpunkte, gezeigt werden. In der Subgruppe von symptomatischen Patienten ($n=1574$), definiert in einer post-hoc Analyse, verbesserte Trimetazidin (140 mg) jedoch signifikant die Gesamtbelastungsdauer (+23,8 sec. gegenüber +13,1 sec. Placebo; $p=0,001$) und die Zeit bis zum Einsetzen pektanginöser Beschwerden (+46,3 sec. gegenüber +32,5 sec. Placebo; $p=0,005$).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Trimetazidin wird nach peroraler Verabreichung schnell und vollständig resorbiert, und die C_{max} wird etwa 5 Stunden nach Tabletteneinnahme erreicht. Über einen Zeitraum von 24 Stunden betrachtet bleiben die Plasmakonzentrationen für 11 Stunden auf einem Niveau von größer oder gleich 75 % der Maximalkonzentration. Der Steady-State wird nach 60 Stunden erreicht.

Die pharmakokinetischen Parameter von Trimetazidin werden durch Nahrung nicht beeinflusst.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen beträgt 4,8 l/kg; die Proteinbindung ist gering (16%).

Elimination

Trimetazidin wird vorwiegend in unveränderter Form im Urin ausgeschieden.

Die Gesamtclearance von Trimetazidin beruht hauptsächlich auf der renalen Clearance, die direkt mit der Kreatinin-Clearance korreliert und in geringem Maße aus der Leber Clearance, die im Alter reduziert ist.

Besondere Patientengruppen

Ältere Menschen

Durch die altersbedingte Abnahme der Nierenfunktion könnten ältere Menschen eine erhöhte Trimetazidin Exposition haben.

Eine spezifische Studie zur Pharmakokinetik, die an älteren Menschen (75 – 84 Jahre) und sehr alten Menschen (≥ 85 Jahre) durchgeführt wurde zeigte, dass eine mäßige Nierenfunktionsstörung bei dieser Gruppe (Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 60 ml/min) die Trimetazidin Exposition um das 1,0 bzw. 1,3-Fache erhöht im Vergleich zu jüngeren Studienteilnehmern (30 - 65 Jahre) mit mäßiger Nierenfunktionsstörung.

Eine spezifische klinische Studie, die an älteren Menschen durchgeführt wurde (älter als 75 Jahre), mit einer Dosierung von zwei Tabletten Trimetazidin MR 35mg täglich in 2 Dosen, analysiert durch eine kinetische Populationsmethode, zeigte im Durchschnitt eine 2-Fache Erhöhung der Plasmaexposition bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance unter 30ml/min) im Vergleich zu jenen mit einer Kreatin-Clearance von 60 ml/min.

Es sind keine Sicherheitsbedenken im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung aufgetreten.

Nierenfunktionsstörung

Die Trimetazidin Exposition ist bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatin-Clearance zwischen 30 und 60 ml/min) im Durchschnitt um das 1,7-Fache erhöht und bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) im Durchschnitt um das 3,1-Fache erhöht im Vergleich zu gesunden Probanden mit normaler Nierenfunktion.

Es sind keine Sicherheitsbedenken im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung aufgetreten.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Trimetazidin in der pädiatrischen Population (<18 Jahre) wurde nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische Toxizitätsstudien mit Hunden und Ratten zeigten bei oraler Verabreichung ein gutes Sicherheitsprofil.

Das genotoxische Potenzial wurde anhand von *in-vitro*-Studien einschließlich der Bewertung des mutagenen und klastogenen Potenzials, sowie einer *in-vivo*-Studie evaluiert. Alle Tests waren negativ. Studien zur Reproduktionstoxizität mit Mäusen, Kaninchen und Ratten zeigten keine Embryotoxizität und keine Teratogenität. Die Fruchtbarkeit der Ratte war nicht beeinträchtigt und es gab keine Auswirkung auf die postnatale Entwicklung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tabletten - Kern:

Calciumhydrogenphosphatdihydrat,

Hypromellose 4000,

Povidon,

wasserfreies kolloidales Siliziumdioxid,

Magnesiumstearat.

Tabletten - Überzug:
Titandioxid (E 171),
Glycerol,
Hypromellose,
Macrogol 6000,
rotes Eisenoxid (E 172),
Magnesiumstearat.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterstreifen (PVC-Aluminium)
Packungen zu 30 und 60 Filmtabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

SERVIER AUSTRIA GmbH
Mariahilfer Straße 20
1070 Wien
Tel.: 01 524 39 99 - 0
Fax: 01 524 39 99 - 9
E-Mail: office-austria@servier.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

1-27263

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 05. November 2007
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24.10.2016

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2024

REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.