

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VASTAREL MR® 80 mg uzatılmış etkili kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Bir uzatılmış etkili kapsül, 80 mg trimetazidin dihidroklorid içerir.


Yardımcı maddeler:

Kapsül başına 33,75 mg sukroz.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül.

Beyaz gövdeli ve üzerine beyaz Servier logosu  ve "80" basılmış turuncu kırmızı kapaklı kapsül.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Birinci basamak antianjinal tedavilerle yeterli şekilde kontrol altına alınamayan veya bu tedavilere intolerans gösteren stabil anjina pektorisli erişkin hastaların semptomatik tedavisi için ekleme tedavisi olarak endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Doz, günde bir kez kahvaltıda alınan 80 mg'lık bir kapsül şeklindedir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Kapsül, günde bir kez yani sabah kahvaltıda bir kapsül şeklinde, açılmadan oral yolla alınmalıdır.

3 aylık tedaviden sonra tedavinin yararı yeniden değerlendirilmeli, tedaviden cevap alınmama durumunda ilaca devam edilmemelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Orta düzeyde böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi [30-60] ml/dk) dozun azaltılması (yarım doz) önerilir (günde 1 tablet VASTAREL MR 35mg) (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşın altındaki çocuklarda trimetazidin'in güvenliliği ve etkililiği incelenmemiştir. Pediyatrik popülasyonda kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır. Bu yaş grubunda kullanımı önerilmez.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda, böbrek fonksiyonlarının yaşla ilişkili olarak azalması nedeniyle trimetazidin maruziyeti artabilir (bkz. Bölüm 5.2). Orta düzeyde böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi [30-60] ml/dk) dozun azaltılması (yarım doz) önerilir (günde 1 tablet VASTAREL MR 35mg). Yaşlı hastalarda doz titrasyonu dikkatli şekilde yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık,
- Parkinson hastalığı, parkinson semptomları, titreme, huzursuz bacak sendromu ve bunlarla ilişkili diğer hareket bozuklukları,
- Ciddi böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi <30 ml/dk).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Bu ilaç anjina atakları için iyileştirici bir tedavi değildir ve unstabil anjina veya miyokard infarktüsünün başlangıç tedavisinde endike değildir. Hastane öncesi safhada veya hastaneye yatışın ilk günlerinde kullanılmamalıdır.

Anjina atağı durumunda koronaropati tekrar değerlendirilmeli ve tedavinin adaptasyonu düşünülmelidir (tıbbi tedavi ve muhtemel revaskülarizasyon).

Trimetazidin, Parkinson hastalığı semptomlarına (titreme, akinezi, hipertoni gibi) sebep olabilir veya bu semptomları kötüleştirebilir. Bu durum, özellikle de yaşlı hastalarda düzenli bir şekilde araştırılmalıdır. Şüpheli durumlarda hastalar uygun incelemelerin yapılması için bir nöroloji uzmanına yönlendirilmelidir.

Parkinson belirtileri, huzursuz bacak sendromu, titreme, yürüme bozukluğu gibi hareket bozukluklarının oluşması durumunda VASTAREL MR kesin olarak sonlandırılmalıdır.

Bu vakaların görülme sıklığı düşüktür ve genellikle tedavinin sonlandırılması ardından geri döndürülebilir. Hastaların büyük bölümü, trimetazidin'in sonlandırılmasını izleyen 4 ay içinde iyileşmiştir. Eğer parkinson semptomları ilacın sonlandırılmasının ardından 4 aydan uzun sürerse bir nöroloğun görüşüne başvurulmalıdır.

Özellikle antihipertansif tedavi alan hastalarda, yürüme bozukluğu veya hipotansiyon nedeniyle düşmeler meydana gelebilir (bkz. Bölüm 4.8).

İlaça maruziyetin artması beklenen aşağıdaki durumlarda VASTAREL MR dikkatli reçete edilmelidir:

- orta düzeyde böbrek yetmezliği (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2),
- 75 yaş üzeri yaşlı hastalar (bkz. Bölüm 4.2).

Bu ilaç genel olarak emzirme sırasında önerilmemektedir (bkz. Bölüm. 4.6).

Bu ilaç sukroz içerir. Nadir kalıtsal fruktoz intoleransı, glukoz-galaktoz malabsorpsiyon veya sukraz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Herhangi bir ilaç etkileşimi tanımlanmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

Veri yoktur.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda trimetazidin kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

VASTAREL gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Trimetazidin/metabolitlerin süte geçip geçmediği bilinmemektedir. Yenidoğan/bebeklerde risk göz ardı edilmemelidir. VASTAREL MR emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği / fertilité

Dişi ve erkek sıçanlar üzerinde yapılan üreme toksisitesi çalışmalarında fertilité üzerinde herhangi bir etki gözlenmemiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Trimetazidin, klinik çalışmalarda hemodinamik etkiler göstermemiştir ancak pazarlama sonrası deneyimlerde, araç ve makine kullanma kapasitesini etkileyebilecek baş dönmesi ve uyuşukluk vakaları gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bu nedenle araç ve makine kullanırken dikkatli olunması önerilir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Trimetazidin kullanımıyla ilişkili advers reaksiyonlar için Bölüm 4.4'e bakınız.

Aşağıdaki tablo spontan bildirimler ve bilimsel literatürlerden elde edilen advers reaksiyonları içermektedir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Sistem Organ Sınıfı	Görülen sıklık	Advers etki
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Bilinmiyor	Agranülositoz Trombositopeni Trombositopenik purpura
Sinir sistemi hastalıkları	Yaygın	Baş dönmesi, baş ağrısı
	Bilinmiyor	Genellikle tedavinin kesilmesinden sonra geri dönüşlü parkinson semptomları (titreme, akinezi, hipertoni), yürüme dengesizliği, huzursuz bacak sendromu, diğer ilişkili hareket bozuklukları. Uyku bozuklukları (insomnia, uyuşukluk)
Kulak ve iç kulak ile ilgili hastalıklar	Bilinmiyor	Vertigo
Kardiyak hastalıklar	Seyrek	Çarpıntı, ekstrasistoller, taşikardi
Vasküler hastalıklar	Seyrek	Arteriyel hipotansiyon, özellikle antihipertansif tedavi alan hastalarda bitkinlik, baş dönmesi veya düşmeler ile ilişkili olabilen ortostatik hipotansiyon, yüzde kızarma
Gastrointestinal hastalıklar	Yaygın	Karın ağrısı, ishal, dispepsi, bulantı ve kusma
	Bilinmiyor	Kabızlık
Hepatobiliyer hastalıklar	Bilinmiyor	Hepatit
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Yaygın	Döküntü, kaşıntı, ürtiker
	Bilinmiyor	Akut generalize ekzantematöz püstüloz (AGEP), anjiyoödem
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesi hastalıkları	Yaygın	Asteni

Süpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı

Trimetazidin ile doz aşımına ilişkin kısıtlı bilgi mevcuttur. Tedavi semptomatik olmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer kardiyovasküler ilaçlar.

ATC kodu: C01EB15

(C: kardiyovasküler sistem)

Etki Mekanizması:

Trimetazidin, hipoksik ya da iskemiye maruz kalan hücrelerde enerji metabolizmasını koruyarak hücre içi ATP'deki azalmayı önler. Bu şekilde, hücresel homeostazı korurken, iyon pompalarının ve transmembranal sodyum-potasyum akışının uygun bir şekilde fonksiyon göstermesini sağlar.

Trimetazidin, uzun zincir 3-ketoaçıl-KoA tiolazı bloke edip yağ asitlerinin β -oksidasyonunu inhibe ederek glukoz oksidasyonunu artırır. İskemik bir hücrede, glukoz oksidasyonu sırasında elde edilen enerji, β -oksidasyon işleminden daha az oksijen tüketimine gereksinim duyar. Glukoz oksidasyonunun güçlenmesi hücresel enerji işlemlerini optimize eder ve böylelikle iskemi sırasında uygun enerji metabolizmasının idamesini sağlar.

Farmakodinamik etkiler:

İskemik kalp hastalığı olanlarda trimetazidin bir metabolik ajan olarak görev yapar ve miyokardiyal intraselüler yüksek enerji fosfat seviyelerini korur. Anti-iskemik etkiler eş zamanlı hemodinamik etkiler olmaksızın elde edilir.

Klinik etkililik ve güvenlilik:

Klinik çalışmalar, kronik anjinası olan hastaların tedavisinde tek başına veya diğer antianjinal ilaçlarının yararı yetersiz olduğunda, trimetazidin etkililik ve güvenliliğini göstermiştir.

426 hastada yürütülmüş 12 haftalık, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada (TRIMPOL-II) plaseboya kıyasla 100 mg/gün metoprolol (50 mg/günde 2 kez) trimetazidin (60 mg/gün) eklenmesi egzersiz parametrelerinde ve klinik belirtilerde istatistik olarak düzelme sağlamıştır: Toplam egzersiz süresi +20,1 sn, P= 0,023; toplam iş yükü +0,54 METs, P=0,001; 1-mm ST-segment depresyonuna kadar geçen süre +33,4 sn P=0,003; anjina başlangıcına kadar geçen süre +33,9 sn, P<0,001; anjina atakları/hafta -0,73, P=0,014 ve hemodinamik değişiklikler olmadan kısa etkili nitratların tüketimi/hafta -0,63, P=0,032.

223 hasta üzerinde yürütülmüş randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada (Sellier), 8 hafta boyunca 50 mg atenolol (günde 1 kez) bir adet 35 mg modifiye salınımlı trimetazidin tablet (günde 2 kez) eklendiği bir hasta alt grubunda (n=173), plasebo ile karşılaştırıldığında ilaç alımından 12 saat sonra 1-mm ST-segment depresyonuna kadar geçen sürede (+34,4 sn., P=0,03) anlamlı artış sağlamıştır. Anlamlı fark aynı zamanda anjina pektoris başlangıcına kadar

geçen sürede de ($P=0,049$) görülmüştür. Diğer ikincil sonlanım noktaları (toplam egzersiz süresi, toplam iş yükü ve klinik sonlanım noktaları) için ise gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

1962 hastada yürütülmüş olan üç aylık, randomize, çift kör çalışmada (Vasco çalışması) 50 mg/gün atenolole ek olarak 2 doz trimetazidin (70 mg/gün ve 140 mg/gün) plasebo ile karşılaştırılarak uygulanmıştır. Asemptomatik ve semptomatik her iki hasta grubunu da içeren genel popülasyonda trimetazidin hem ergometrik (toplam egzersiz süresi, 1 mm ST depresyonuna kadar geçen süre ve anjina başlangıcına kadar geçen süre) hem de klinik sonlanım noktalarında bir yarar gösterememiştir. Fakat semptomatik hasta alt grubunda ($n=1574$) gerçekleştirilen post hoc analizde trimetazidin (140 mg) toplam egzersiz süresini (+23,8 sn. vs. +13,1 sn. plasebo; $P=0,001$) ve anjina başlangıcına kadar geçen süreyi (+46,3 sn. vs. +32,5 sn. plasebo; $P=0,005$) anlamlı olarak düzeltmiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

Yiyecek alımı, 80 mg MR formülasyonun uygulanması ardından trimetazidin PK'sı üzerinde etki göstermez.

Emilim:

80 mg trimetazidin MR kapsülün oral uygulaması ardından trimetazidinin farmakokinetik (PK) profili düzdür ve trimetazidin konsantrasyon piki, ilaç alımından yaklaşık 14 saat sonra elde edilir. Doz uygulama aralığı yani 24 saat boyunca, plazma konsantrasyonu 15 saat süresince maksimum konsantrasyonun %75'ine eşit veya üzeri düzeylerde korunur. Kararlı durum, üçüncü doz alımıyla (3 gün) elde edilir.

Dağılım:

Dağılım hacmi 4,8 l/kg'dır, proteinlere bağlanması zayıftır; *in vitro* ölçümlerde %16 değeri saptanmıştır.

Eliminasyon:

Trimetazidin başlıca değişikliğe uğramamış form halinde primer olarak idrarla elimine edilir. Eliminasyon yarılanma ömrü sağlıklı genç gönüllülerde ortalama 7 saat ve yaşlılarda (65 yaş üzeri) 12 saattir.

Trimetazidinin toplam klerensi temelde, doğrudan kreatinin klerensine bağlı renal klerensten ve daha küçük bir ölçüde, yaşla birlikte azalan karaciğer klerensinden oluşur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlı hastalar:

Popülasyon farmakokinetiği yaklaşımıyla analizleri yapılmış olan, günde 35 mg'lık 2 trimetazidin MR tabletin 2 doz halinde kullanıldığı yaşlı popülasyonda gerçekleştirilen spesifik bir klinik çalışmada plazma maruziyetinde artış görülmüştür.

Yaşlılarda böbrek fonksiyonunun yaşla ilişkili olarak azalması nedeniyle trimetazidine maruziyet artabilir. Yaşlı (75-84 yaş) ve çok yaşlı (≥ 85 yaş) hastaların katıldığı özel bir farmakokinetik çalışmada trimetazidin maruziyetine bağlı orta dereceli böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi 30-60 ml/dk) genç hastalara (30-65 yaş) kıyasla sırasıyla 1 kat ve 1,3 kat artmıştır.

Böbrek yetmezliği:

Trimetazidin maruziyeti, böbrek fonksiyonu normal olan sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırıldığında orta düzeyde böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 30 ve 60 ml/dk. arasında) ortalama 1,7 kat ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 30 ml/dk.'dan düşük) ortalama 3,1 kat artar.

Genel popülasyona kıyasla bu popülasyonda herhangi bir güvenlilik endişesi gözlenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Trimetazidin farmakokinetik özellikleri pediyatrik popülasyonda (<18 yaş) incelenmemiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Köpeklerde ve sıçanlarda oral kullanım yoluyla yürütülen kronik toksisite çalışmaları iyi bir güvenlilik profili göstermiştir.

Genotoksik potansiyel, mutajenik ve klastojenik potansiyelin değerlendirilmesini kapsayan *in vitro* çalışmalarda ve bir *in vivo* çalışmada detaylı olarak ele alınmıştır. Tüm testler negatif bulunmuştur.

Farelerde, sıçanlarda ve tavşanlarda yapılan reproduktif toksisite çalışmaları embriyotoksisite veya teratojenisite göstermemiştir. Sıçanlarda fertilitate bozulmamış ve postnatal gelişim üzerinde herhangi bir etki gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Kapsül içeriği:

Sukroz ve mısır nişastası içeren şeker küresi

Hipromelloz

Etilselüloz

Tribütil asetilsitrat

Talk

Magnezyum stearat

Kapsül kabuğu:

Jelatin (Sığır kaynaklı)

Titanyum dioksit (E171),

Kırmızı demir oksit (E172)

Baskı Mürekkebi

Şellak Cila-Etanolde %45

Titanyum dioksit (E171)

Simetikon

Propilen Glikol (E1520)

Amonyum hidroksit %28 (E527)

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen geçimsizliđi bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde, 30°C altındaki oda sıcaklığında kuru yerde saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliđi ve içeriği

Bir poliamid-alüminyum-PVC folyodan-alüminyum folyodan oluşan blisterde 30, 60 ve 90 sert kapsül içeren kutular.

Tüm ambalaj boyutları pazarlanmıyor olabilir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler veya atık materyaller,“Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliđi” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliđi”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

SERVIER İlaç ve Araştırma A.Ş.

Beybi Giz Kule, Meydan Sok., No. 1 Kat : 22-23

Maslak, İSTANBUL

Tel : 0 212 329 14 00, Fax: 0 212 290 20 30

8. RUHSAT NUMARASI

2015/26

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 08.01.2015

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ