

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VASOFİX 20 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Trimetazidin dihidroklorür 20 mg

Yardımcı maddeler:

Ponceau 4R (E124) 0,684 mg

Gün batımı sarısı (E110) 0,08 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Yuvarlak, bombeli, kırmızı renkli film kaplı tabletler.

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/uygulama sıklığı ve süresi:

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde günde 3 kez birer tablet (3 x 20 mg) yemeklerle birlikte alınmalıdır.

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

Uygulama şekli:

Sadece ağızdan kullanım içindir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi 30-60 mL/dak) (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2), tavsiye edilen doz günde iki kez alınan bir 20 mg tablettir (2 x 20 mg), örn. bir tablet sabah ve bir tablet akşam yemeği ile birlikte alınır.

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:

Yaşa bağlı olarak böbrek fonksiyonlarda azalma olabilir. Bu durum yaşlı hastalarda trimetazidin'e maruziyeti artırabilir (Bkz. Bölüm 5.2). Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi 30-60 mL/dak), tavsiye edilen doz günde iki kez alınan bir 20 mg tablettir (2 x 20 mg), örn. bir tablet sabah ve akşam yemeği ile birlikte alınır.

Yaşlı hastalarda doz ayarlaması dikkatli 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 klirensi <30 mL/dak).

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 koroner kalp hastalığı tekrar değerlendirilmeli ve tedavinin adaptasyonu düşünülmelidir (ilaç tedavisi 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, titremeler ve postural instabilite gibi hareket bozukluklarının başlaması durumunda VASOFİX kesin olarak sonlandırılmalıdır.

Bu vakaların görülme sıklığı düşük olup, genellikle tedavi kesildikten sonra geri döndürülebilir. Hastaların büyük bölümü, trimetazidinin 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 postural instabilite ve hipotansiyona bağlı düşmeler oluşabilir (Bkz. Bölüm 4.8).

İlaça maruziyetin artması beklenen aşağıdaki durumlarda VASOFİX dikkatli reçete edilmelidir:

- Orta derecede böbrek yetmezliği (Bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2),
- 75 yaşı üzerinde olan yaşlı hastalarda (Bkz. Bölüm 4.2).

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

VASOFİX tablet ponceau 4R (E124) ve gün batımı sarısı (E110) içermektedir. Alerjik reaksiyonlara neden olabilir.

Atletler:

VASOFİX, dopinge mücadele testlerinde pozitif sonuç verebilecek bir etkin madde içermektedir.

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.

VASOFİX gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği/fertilite

Dişi ve erkek sıçanlar üzerinde yapılan üreme toksisitesi çalışmalarında fertilite 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), postural instabilite, 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	Hipotansiyon, özellikle antihipertansif tedavi alan hastalarda bitkinlik, vertigo 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

Şüpheli 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 (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmasötik grubu:

Diğer kardiyovasküler ilaçlar

ATC kodu: C01EB15

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 ilaçların yararı yetersiz olduğunda, trimetazidinin etkililik ve güvenliğini 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.

1.962 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= 1.574) 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

Emilim:

Oral uygulamadan sonra, trimetazidinin emilimi hızlıdır ve doruk plazmaya 2 saatten az sürede ulaşılır. Oral uygulanan tek doz 20 mg Trimetazidinin doruk plazma konsantrasyonu yaklaşık 55ng.ml⁻¹'dir. Tekrarlanan alımlar sırasında, kararlı durum konsantrasyonuna 24 ile 36 saat arasında ulaşılır.

Dağılım:

Belirgin dağılım hacmi 4,8 L/kg'dır; bu da dokulara dağılımının iyi olduğuna işaret eder. Proteinlere bağlanması zayıftır; *in vitro* ölçümlerde %16 değeri saptanmıştır. Tekrarlanan uygulamadan sonra, kararlı-durum konsantrasyonuna 24 ile 36 saat arasında ulaşılır ve tedavi boyunca sabit kalır.

Eliminasyon:

Trimetazidin başlıca idrarla, çoğu değişmemiş formda atılır. Atılım yarılanma ömrü yaklaşık 6 saattir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

100 mg'a kadar tek doz uygulamayı takiben trimetazidinin farmakokinetiği doğrusaldır. Tekrarlanan dozlar zaman ile doğrusal farmakokinetik yanıt göstermiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Yaşlı hastalar:

Yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonlarının 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. Genel popülasyona kıyasla yaşlı popülasyonda herhangi bir güvenlik endişesi gözlenmemiştir.

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 güvenlik endişesi gözlenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

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

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Köpeklerde ve sıçanlarda kronik toksisite çalışmaları iyi bir güvenlik 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 embriyotoksikite veya teratojenisite göstermemiştir. Sıçanlarda fertilitite bozulmamış ve postnatal gelişim üzerinde herhangi bir etki gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol (E421)

Kolloidal Silikon Dioksit

Hidroksi Propil Selüloz

Hidroksi Propil Selüloz (LH-11)

Mısır Nişastası

Magnezyum Stearat

Kaplama Materyali İçeriği:

Hipromelloz

Kopovidon

Ponceau 4R (E124)

Dekstroz

Polietilen Glikol

Kaprilik/kaprik trigliserit

Titanyum Dioksit

Gün Batımı Sarısı (E110)

Kinolin

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC-PVDC Şeffaf / Alüminyum blisterde 60 film kaplı tablet olarak ambalajlanmıştır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Neutec İlaç San. Tic. A.Ş.

Esenler / İSTANBUL

Telefon: 0 850 201 23 23

Faks : 0 212 481 61 11

e-mail : bilgi@neutec.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

229/32

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 21.01.2011

Ruhsat yenileme tarihi: 30.05.2016

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ