

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VASTAREL® MR 35 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

35 mg trimetazidin dihidroklorid içerir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı modifiye salım tablet.

Pembe, yuvarlak bikonveks tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Sabah ve akşam yemeklerle birlikte 1 tablet.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 30-60 mL/dk) (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2), tavsiye edilen doz sabah kahvaltıyla günde bir tablettir (1 x 35 mg).

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşın altındaki çocuklarda trimetazidinin 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 trimetazidine maruziyeti artırabilir (bkz. Bölüm 5.2). Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda

(kreatinin klerensi 30-60 mL/dk), tavsiye edilen doz sabah kahvaltıyla günde bir tablettir (1 x 35 mg).

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 klerensi <30 mL/dk).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Bu ilaç anjina atakları için iyileştirici bir tedavi değildir ve stabil olmayan 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, titreme, postural instabilite gibi hareket bozukluklarının oluşması durumunda VASTAREL MR 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.

Şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar (SCAR'lar)

Trimetazidin tedavisiyle ilişkili olarak, Eozinofili ve sistemik semptomlarla seyreden ilaç reaksiyonu (DRESS) ve akut jeneralize ekzantematöz püstüloz (AGEP) gibi yaşamı tehdit edici veya ölümcül olabilen ciddi kutanöz advers reaksiyonlar (SCAR'lar) bildirilmiştir. Reçete edilirken, hastalara belirti ve semptomlar hakkında bilgi verilmeli ve cilt reaksiyonları açısından yakından izlenmelidir. Bu reaksiyonları düşündüren belirti ve semptomlar ortaya çıkarsa, trimetazidin derhal kesilmeli ve alternatif bir tedavi düşünülmelidir (uygun şekilde).

Özellikle antihipertansif tedavi alan hastalarda postural instabilite ve hipotansiyona bağlı düşmeler meydana gelebilir (bkz. Bölüm 4.8).

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

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

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

Atletler:

VASTAREL MR, 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.

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 / 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
	Yaygın olmayan	Parastezi
	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	Arteriyel 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	Eozinofili ve sistemik semptomlarla birlikte ilaç reaksiyonu (DRESS), Akut jeneralize ekzantematöz püstüloz (AGEP) (bkz. bölüm 4.4), 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 (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 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-ketoasil-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, trimetazidinin 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 atenolol 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 özellikleri**Genel özellikler:**

Gıda alımı VASTAREL MR'ın farmakokinetik özelliklerini etkilemez.

Emilim:

Pik plazma konsantrasyonuna oral uygulamadan 5 saat sonra ulaşır. 24 saatlik plazma konsantrasyonu, 11 saatlik maksimum konsantrasyonun %75'ine eşit veya üzeri düzeyde korunur. Kararlı durum en geç 60 saatte elde edilir.

Dağılım:

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

Eliminasyon:

Trimetazidin genellikle 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 yaklaşımla analizleri yapılmış olan, günde 2 tabletin 2 doz halinde kullanıldığı yaşlı popülasyonda gerçekleştirilen spesifik bir klinik çalışmada plazma maruziyetinde artış görölmüştür.

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.

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:

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

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Köpeklerde ve sıçanlarda oral kullanım yoluyla yürütölen 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 embriyotoksisite veya teratojenisite göstermemiştir. Sıçanlarda fertilite bozulmamış ve postnatal gelişim üzerinde herhangi bir etki gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Kalsiyum hidrojen fosfat dihidrat
Hipromeloz 4000
Magnezyum stearat
Povidon
Silis, koloidal anhidr

Film-kaplama

Gliserol
Makrogol
Magnezyum stearat
Hipromelloz
Kırmızı demir oksit (E 172)
Titanyum dioksit (E 171)

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki oda sıcaklığında kuru yerde saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, PVC / Alüminyum blister ambalajda 60 tablet

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

LES LABORATOIRES SERVIER – FRANSA lisansı ile
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

222/35

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10.12.2009
Ruhsat yenileme tarihi : 12.06.2015

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ