

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM’a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TRİPLUS MR 35 mg film kaplı modifiye salım tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Trimetazidin dihidroklorür 35 mg

Yardımcı madde:

Lesitin (soya (E322)) 0,175 mg

Yardımcı maddeler için bkz 6.1.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı modifiye salım tablet.

Yuvarlak, bombeli, pembe renkli film kaplı modifiye salım tabletler.

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/dak) (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2), tavsiye edilen doz sabah kahvaltıyla günde bir tablettir (1 x 35 mg).

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/dak), tavsiye edilen doz sabah kahvaltıyla günde bir tablettir (1 x 35 mg).

Yaşlı hastalarda doz ayarlaması dikkatli yapılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşın altındaki çocuklarda Trimetazidinin güvenliliği ve etkililiği incelenmemiştir.

Veri yoktur. Bu yaş grubunda kullanımı önerilmez.

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 hasarı (kreatinin klerensi <30 ml/dak).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Bu ilaç genellikle emzirme sırasında önerilmemektedir (bakınız bölüm 4.6).

Bu ilaç başlamış olan anjina atakları için iyileştirici bir tedavi değildir ve unstabil anjina veya miyokart infarktüsünün başlangıç tedavisinde endike değildir. Hastane öncesi safhada veya hospitalizasyonun ilk günlerinde kullanılmamalıdır.

Anjina atağı olaylarında, koroner arter hastalığı tekrar değerlendirilmeli ve tedavinin adaptasyonu düşünülmelidir (tıbbi tedavi ve muhtemel revaskülarizasyon).

Trimetazidin, titreme, akinezi, hipertoni gibi Parkinson hastalığı semptomlarına 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 yürüme dengesizliği gibi hareket bozukluklarının başlaması durumunda TRİPLUS MR alımının kesinlikle durdurulması gerekir.

Bu vakaların görülme sıklığı düşük olup, tedavi kesildikten sonra geri döndürülebilir. Eğer ilacın kesilmesinden 4 ay sonra Parkinson benzeri belirtiler devam ederse, bir nöroloji uzmanının görüşü alınmalıdır.

Özellikle antihipertansif tedavi alan hastalarda yürüme dengesizliğine ve hipotansiyona bağlı düşmeler oluşabilir (bakınız bölüm 4.8).

İlaca maruziyeti artması beklenen aşağıdaki durumlarda TRİPLUS MR dikkatli reçete edilmelidir:

- Orta derecede böbrek yetmezliği (bakınız 4.2 ve 5.2),
- 75 yaştan üzerinde olan yaşlı hastalarda (bakınız 4.2).

Lesitin (soya (E322)) uyarısı:

Triplus MR her bir tabletinde 0,175 mg soya yağı ihtiva eder. Eğer fıstık ya da soyaya alerjiniz varsa bu tıbbi ürünü kullanmayınız.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Trimetazidinin diğer ilaçlarla bilinen herhangi bir etkileşimi yoktur.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

Veri yoktur.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan üreme çalışmalarında fetus üzerinde trimitazidine bağlı olarak herhangi bir bozukluk veya olumsuz etki görülmemiştir. Gebe kadınlar üzerinde yapılmış yeterli klinik çalışma ve bilgi bulunmamaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan üreme çalışmaları her zaman insan üzerindeki etkilerini yansıtmadığından gebelik döneminde bu ilacın kullanımından kaçınılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Trimetazidinin/metabolitlerin süte geçip geçmediği bilinmemektedir. Yenidoğan/bebeklerde risk dışlanamaz. Bu nedenle bilgi eksikliğinden dolayı tedavi sırasında emzirme tavsiye edilmemektedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Fare, sıçan ve tavşanlar üzerinde yapılan üreme çalışmalarında fertilite üzerinde trimitazidine bağlı olarak herhangi bir bozukluk veya olumsuz 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

Görülen yan etkiler aşağıdaki sıklıklara göre MedDRA sistemi ile sınıflandırılmıştır:

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	Parkinson semptomları (titreme, akinezi, hipertoni), yürüme dengesizliği, huzursuz bacak sendromu, diğer ilişkili hareket bozuklukları.
	Bilinmiyor	Uyku bozuklukları (insomnia, uyuşukluk)
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, ateş basması

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 hastalıklar 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

Bugüne dek bildirilmemiş olmakla beraber, trimetazidinin yanlışlıkla aşırı alınması durumunda uygun sürelerde mide lavajı, gerekirse semptomatik tedavi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmasötik grubu: Diğer antianjinal ilaç

ATC Kodu: C01 EB15 (C: kardiyovasküler sistem)

Etki Mekanizması:

Trimetazidin, hipoksik veya iskemiye maruz kalan hücrelerde enerji metabolizmasını koruyarak hücre içi ATP'deki azalmayı önler. Bu şekilde iyon pompalarının ve transmembranal sodyum-potasyum akışının uygun bir şekilde fonksiyon göstermesini sağlar. Trimetazidin, uzun zincir 3-ketoasıl-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 yoktu.

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 trimetazidinin (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

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.

60. saatten önce sabit-duruma (steady-state) ulaşılır. Gıda alımı TRIPLUS MR 35 mg'ın farmakokinetik özelliklerini etkilemez.

Dağılım:

Dağılım hacmi 4.8 L/kg'dır, ki bu da iyi doku dağılımını beraberinde getirir (trimetazidin plazma proteinlerine bağlanma eğilimi azdır: sadece % 16'sı *in vitro* bağlanır).

Eliminasyon:

Trimetazidin başlıca böbrekler ile değişmemiş bileşik olarak atılır. Trimetazidin MR 35 mg'ın ortalama eliminasyon yarı-ömrü genç gönüllülerde 7 saat ve 65 yaş üzeri yaşlı deneklerde 12 saattir.

Trimetazidinin toplam klerensi geniş ölçüde renal klerens (ki bu doğrudan kreatinin klerensi ile ilgilidir) ve daha az olarak karaciğer klerensinin (ki bu da yaş ile birlikte azalır) bir sonucudur.

Yaşlı popülasyonda günde 2 tablet/2 doz uygulaması ile yürütülen spesifik bir klinik çalışmanın kinetik popülasyon metodu ile yapılan analizinde dozaj değişikliğini doğrulamayan plazma maruziyetinde artış görülmüştür.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Veri yoktur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Dibazik kalsiyum fosfat dihidrat

Povidon

Kollidon SR

Magnezyum stearat

Titanyum dioksit (E171)

Kırmızı demir oksit (E172)

FD&C blue indigo karmin alüminyum lak (E132)

Talk

Polivinil alkol

Polietilen glikol

Lesitin (soya (E322))

6.2. Geçimsizlikler

Yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru yerde saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

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

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Neutec İlaç San. Tic. A.Ş.

Yıldız Teknik Üniversitesi Davutpaşa Kampüsü

Teknoloji Geliştirme Bölgesi D1 Blok Kat:3

Esenler / İSTANBUL

Telefon: 0 850 201 23 23

Faks: 0 212 482 24 78

e-mail: bilgi@neutec.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

229/24

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 19.01.2011

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

06.03.2015