

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VAZİDİN MR 35 mg değiştirilmiş salımlı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her bir film kaplı tablet:

#### Etkin madde:

Trimetazidin dihidroklorür.....35 mg

#### Yardımcı madde:

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1' e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Bir tarafı "DEVA" diğer tarafı "35" baskılı, pembe renkli, yuvarlak, bikonveks, 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

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 klirensi 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 trimetazidin'in güvenliliği ve etkililiği incelenmemiştir. Pediyatrik popülasyonda kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır. Bu yaş grubunda kullanımı önerilmez.

##### Geriyatrik popülasyon:

Yaşa bağlı olarak böbrek fonksiyonlarında 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/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 klirensi <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 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 VAZİDİN 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.

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

İlaça maruziyetin artması beklenen aşağıdaki durumlarda VAZİDİN 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:

VAZİDİN MR, dopingle 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

##### **ocuk doęurma potansiyeli bulunan kadınlar / doęum 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.

VAZİDİN MR, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

##### **Laktasyon dönemi**

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

##### **Üreme yeteneęi / fertilitte**

Diři ve erkek sıçanlar üzerinde yapılan üreme toksisitesi çalışmalarında fertilitte 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 ilişkilili 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).

<b>Sistem Organ Sınıfı</b>	<b>Görülen sıklık</b>	<b>Advers etki</b>
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
Hepatobilyer 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](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto: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-ketoaçil-KoA tiolazı bloke edip yağ asitlerinin  $\beta$ -oksidasyonunu inhibe ederek glukoz oksidasyonunu artırır. İskemik bir hücrede, glukoz oksidasyonu sırasında elde edilen enerji,  $\beta$ -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 özellikleri

### Genel özellikler:

Gıda alımı VAZİDİN 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 klirensi temelde, doğrudan kreatinin klirensine bağlı renal klirensten ve daha küçük bir ölçüde, yaşla birlikte azalan karaciğer klirensinden oluşur.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler:**

#### Yaşlı hastalar:

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

Yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonlarının yaşla ilişkili olarak azalması nedeniyle trimetazidine maruziyet artabilir.

Yaşlı (75-84 yaş) ve çok yaşlı ( $\geq 85$  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 klirensi 30 ve 60 mL/dk arasında) ortalama 1,7 kat ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi 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 güvenlik 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**

#### **Tablet özü**

Kalsiyum hidrojen fosfat dihidrat

Mikrokristalin selüloz pH 101

Povidon K30

Ksantan zankı

Silika koloidal anhidrus

Magnezyum stearat

#### *Opadry 03B84788 Pembe (Film kaplama):*

Hipromelloz

Titanyum dioksit

Makrogol 400

Demir oksit kırmızı

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bilinen geçimsizliği bulunmamaktadır.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar**

25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

VAZİDİN MR'ın, ambalaj malzemesi şeffaf PVC/PVDC-Alu folyo blisterler olup; karton kutu içerisine paketlenir. Bir kutu içerisinde 60 adet tablet içeren blister ambalajlarda kullanma talimatı ile birlikte sunulur.

### **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 Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Deva Holding A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad. No:1 34303

Küçükçekmece/İSTANBUL

Tel: 0212 692 92 92

Faks: 0212 697 00 24

E-mail: deva@devaholding.com.tr

## **8. RUHSAT NUMARASI**

2014/865

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 04.12.2014

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**