

## 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. TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VASTAREL MR ® 80 mg uzatılmış etkili kapsül

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Bir uzatılmış etkili kapsül, 80 mg trimetazidin dihidroklorür içerir.


Bilinen etkiye sahip yardımcı madde:

Kapsül başına 33.75 mg sukroz.

Yardımcı maddelerin tam listesi için bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül.

Beyaz gövdeli ve üzerine beyaz Servier logosu  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'lik 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/dakika) dozun azaltılması (yarım doz) önerilir (günde 1 tablet VASTAREL MR 35mg) (bkz. bölüm 4.4).

### **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/dakika) dozun azaltılması (yarım doz) önerilir (günde 1 tablet VASTAREL MR 35mg). Yaşlı hastalarda doz titrasyonu dikkatli şekilde yapılmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

### **Pediyatrik popülasyon:**

18 yaşın altındaki çocuklarda Trimetazidin'in 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 yetmezliği (kreatinin klerensi <30 mL/dak).

## **4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

VASTAREL genel olarak emzirme sırasında önerilmez (bkz. 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 hasta uygun araştırmalar 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, VASTAREL MR'ın sonlandırılmasını izleyen 4 ay

içinde iyileşmiştir. Eğer parkinson semptomları ilacın sonlandırılması 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).

İlaca maruziyeti 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 sukroz içerir. Fruktoz intoleransı, glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu veya sukroz-izomaltaz yetersizliği gibi nadir kalıtsal problemleri olan hastalar bu ilacı kullanmamalıdır.

#### **4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

VASTAREL MR'ın 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 / fertilité**

Fare, sıçan ve tavşanlar üzerinde yapılan üreme çalışmalarında fertilité üzerinde trimitazidine 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

Trimetazidin tedavisiyle en azından muhtemel ilişkili kabul edilen advers olaylar olarak tanımlanan advers reaksiyonlar, aşağıdaki sıklık sınıflandırması kullanılarak listelenmiştir: 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
Hepatobilyer 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

## **Süpheli advers reaksiyonların raporlanması**

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonların 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 doz aşımı konusunda kısıtlı bilgi mevcuttur. Tedavi semptomatik olmalıdır.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1 Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Diğer kardiyovasküler antianginal ilaç.

ATC kodu: C01EB15

#### **Etki Mekanizması:**

Trimetazidin, hipoksik ya da 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-ketoaçil-KoA tiolazı bloke edip yağ asitlerinin  $\beta$ -oksidasyonunu inhibe ederek glukoz oksidasyonunu arttırır.

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 atenolole (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 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 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

80 mg trimetazidin MR kapsülün oral uygulaması ardından trimetazidinin 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.

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

### Dağılım

Dağılım hacmi 4.8 L/kg'dir ve proteine bağlanma oranı düşüktür (%16).

### 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**

### Yaşlılar:

Yaşlılarda böbrek fonksiyonunun yaşla ilişkili olarak azalması nedeniyle trimetazidine maruziyet artabilir. Günde 35 mg'lık 2 trimetazidin MR tabletin 2 doz halinde kullanıldığı, kinetik popülasyon yöntemiyle analiz yapılmış, yaşlı bir popülasyonda (75 yaş üzeri) gerçekleştirilen spesifik bir klinik çalışma, kreatinin klerensi 60 mL/dakikadan yüksek olan yaşlı hastalara kıyasla şiddetli böbrek yetmezliği bulunan hastalarda (kreatinin klerensi 30 mL/dakikadan düşük), plazma maruziyetinin ortalama 2 kat arttığını göstermiştir.

Genel popülasyona kıyasla yaşlı popülasyonda herhangi bir güvenilirlik 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/dakika arasında) ortalama 2.4 kat ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 30 mL/dakikadan düşük) ortalama 4 kat artar.

Genel popülasyona kıyasla bu popülasyonda herhangi bir güvenilirlik endişesi gözlenmemiştir.

### Pediyatrik hastalar:

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

## **5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri**

Köpeklerde (5 ila 40 mg/kg/gün) ve sıçanlarda (5 ila 200 mg/kg/gün) oral yolla yürütülen kronik toksisite çalışmaları iyi bir güvenilirlik profili göstermiştir.

Farelerde ve tavşanlarda embriyo-fetotoksik etki veya teratojenisite saptanmamıştır. Sıçanlara ait 3 nesilde üreme ve embriyoenez üzerine yapılan bir genel çalışma, hiçbir anomali göstermemiştir.

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

## **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

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**

Uygulanabilir değildir

## **6.3 Raf ömrü**

24 ay

## **6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

Çocukların gremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde, 30°C'nin altındaki oda sıcaklığında kuru yerde saklanmalıdır.

## **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

Bir poliamid-alüminyum-PVC folyodan ve bir 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**

İmha için özel bir gereklilik bulunmamaktadır.

“Tıbbi ürünlerin kontrolü yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

SERVIER İlaç ve Araştırma A.Ş.  
Beybi Giz Kule, Meydan Sok., No. 1 Kat : 22-23  
34398 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

Son yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**