

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SİTOREL MR 35 mg değiştirilmiş salımlı film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir değiştirilmiş salımlı film tablet 35 mg trimetazidin dihidroklorür içerir.

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (inek sütünden elde edilen) 100,6 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Değiştirilmiş salımlı film tablet

Pembe renkli, yuvarlak 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.

Uygulama şekli:

Sadece ağızdan kullanım içindir.

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).

Karaciğer yetmezliği:

Yeterli veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşın altındaki çocuklarda trimetazidinin 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 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 (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/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, koronaropati tekrar değerlendirilmeli ve tedavinin adaptasyonu düşünülmelidir (tıbbi tedavi 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 yürüme dengesizliği gibi hareket bozukluklarının oluşması durumunda SİTOREL MR alımının kesinlikle durdurulması gerekir.

Bu vakaların görülme sıklığı düşük olup, 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 nöroloji uzmanının görüşüne başvurulmalıdır.

Özellikle antihipertansif tedavi alan hastalarda, yürüme dengesizliğine ve hipotansiyona bağlı düşmeler meydana gelebilir (Bkz. Bölüm 4.8).

İlacı maruziyetin artması beklenen aşağıdaki durumlarda SİTOREL 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).

İçeriğinde laktoz monohidrat (inek sütünden elde edilmiş) bulunduğu için, nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Herhangi bir ilaç etkileşimi tanımlanmamıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Böbrek yetmezliği:

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Geriatrik popülasyon:

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

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.

SİTOREL MR gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Trimetazidin/metabolitlerin süte geçip geçmediği bilinmemektedir. Yenidoğan/bebeklerde risk risk göz ardı edilmemelidir. SİTOREL 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. 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 sıklığı 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), yürüme dengesizliği, huzursuz bacak sendromu, diğer ilişkili hareket bozuklukları Uyku bozuklukları (insomnia, uyuşukluk)
Kulak ve iç kulak hastalıkları	Bilinmiyor	Vertigo
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, yüzde kızarma
Gastrointestinal hastalıkları	Yaygın	Karın ağrısı, ishal, dispepsi, bulantı ve kusma
	Bilinmiyor	Kabızlık
Hepato-bilier hastalıklar	Bilinmiyor	Hepatit
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Yaygın	Döküntü, kaşıntı, ürtiker
	Bilinmiyor	Akut generalize ekzantematöz püstüloz (AGEP), anjiyoödem
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	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: 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

Farmakoterapötik grubu: Diğer kardiyovasküler ilaçlar

ATC Kodu: C01EB15 (C: Kardiyovasküler sistem)

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 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 yararını 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 istatistiksel 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 hastada yürütülmüş randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada (Sellier), 8 hafta boyunca 50 mg atenolole (günde 1 kez) bir adet 35 mg modifiye salımlı 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.'ye

karşı +13,1 sn., plasebo; P=0,001) ve anjina başlangıcına kadar geçen süreyi (+46,3 sn.'ye karşı +32,5 sn., plasebo; P=0,005) anlamlı olarak düzeltmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel 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. 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 görülmüştür.

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 klerensi 30-60 mL/dak) 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/dak arasında) ortalama 1,7 kat ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 30 mL/dak'dan düşük) ortalama 3,1 kat artar.

Genel popülasyona kıyasla bu popülasyonda herhangi bir güvenilirlik endişesi gözlenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

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

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Köpeklerde ve sıçanlarda oral kullanım yoluyla yürütülen kronik toksisite çalışmaları, iyi bir güvenilirlik 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 fertilité bozulmamış ve postnatal gelişim üzerinde herhangi bir etki gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Çekirdek tablet;

Ksantan gum

Povidon

Laktoz monohidrat (inek sütünden elde edilen)

Kolloidal silikondioksit

Magnezyum stearat

Film kaplama*;

Titanyum dioksit

Hidroksipropil metil selüloz

Kırmızı demir oksit

Gliserin

Poliyeten glikol 6000

* Karışım halinde temin edilir.

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve orijinal ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, PVC/PE/PVDC - Alüminyum Folyo blisterde, 60 tablet.

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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Gensenta İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.

İş Kuleleri, Levent Mah., Meltem Sok.
No: 10 Kule: 2 Kat: 24
4. Levent, Beşiktaş, İstanbul
Tel: 0212 337 38 00

8. RUHSAT NUMARASI

2014/684

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 12.09.2014

Ruhsat yenileme tarihi: 25.10.2019

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

..