

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

SİTOREL 20 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Trimetazidin dihidroklorür.....20 mg

Yardımcı madde(ler):

Mannitol.....34 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Beyaz renkli, yuvarlak, film kaplı tablet.

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:

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde günde 3 kez birer tablet (3 x 20 mg) yemeklerle birlikte alınmalıdır.

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 günde iki kez alınan bir 20 mg tablettir (2 x 20 mg), örn. bir tablet sabah ve bir tablet akşam yemeği ile birlikte alınır.

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 günde iki kez alınan bir 20 mg tablettir (2 x 20 mg), örn. bir tablet sabah ve bir tablet akşam yemeği ile birlikte alınır. 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 (Bkz. Bölüm 4.6).

Bu ilaç başlamış olan anjina atakları için iyileştirici bir tedavi değildir ve unstabil anjina veya miyokard 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 kötüleştirir. 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, titremeler ve yürüme dengesizliği gibi hareket bozukluklarının başlaması durumunda SİTOREL 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 (Bkz. Bölüm 4.8).

İlaca maruziyeti artması beklenen aşağıdaki durumlarda SİTOREL 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 tıbbi ürün 34 mg mannitol içerir. Dozu nedeniyle uyarı gerektirmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Trimetazidinin diğer ilaçlar ile bildirilen 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

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. Yenidoğanlarda/bebeklerde risk göz ardı edilemez. Bu nedenle veri eksikliğinden dolayı tedavi sırasında emzirme tavsiye edilmemektedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Fare, sıçan ve tavşanlar üzerinde yapılan üreme çalışmalarında fertilite üzerinde trimetazidine 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
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 (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

Hayvan çalışmalarında tedavi dozlarının çok üzerinde dahi toksisite saptanmamıştır. Bugüne dek bildirilmemiş olmakla beraber, trimetazidinin kazara aşırı alınması durumunda uygun sürelerde mide lavajı gerekebilir. Bu durumda semptomatik tedavi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Diğer antianjinal ilaç.
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 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 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 (günde 2 kez 50 mg) 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 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'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

Emilim:

Oral uygulamadan sonra, trimetazidin emilimi hızlıdır ve doruk plazma konsantrasyonuna 2 saatten az sürede ulaşılır.

Dağılım:

Oral uygulanan tek doz 20 mg trimetazidinin doruk plazma konsantrasyonu yaklaşık 55 ng.ml⁻¹'dir. Belirgin dağılım hacmi 4.8 l/kg'dır, bu da dokulara dağılımının iyi olduğuna işaret eder. Proteinlere bağlanması zayıftır; *in vitro* ölçümlerde %16 değeri saptanmıştır. Tekrarlanan uygulamadan sonra, kararlı-durum konsantrasyonuna 24 ile 36 saat arasında ulaşılır ve tedavi boyunca sabit kalır.

Eliminasyon:

Trimetazidin başlıca idrarla, çoğu değişmemiş formda atılır. Atılım yarılanma ömrü yaklaşık 6 saattir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Veri yoktur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol
Mısır nişastası
Povidon
Talk
Magnezyum stearat

Film Kaplamada;
Hidroksipropilmetil selüloz
Polietilen glikol 400
Titanyum dioksit

6.2. Geçimsizlikler

Yoktur.

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

Mustafa Nevzat İlaç Sanayii A.Ş.
Prof. Dr. Bülent Tarcan Sok., Pak İş Merkezi No: 5/1,
34349 Gayrettepe/İstanbul
Tel: 0.212.337 38 00
Faks: 0.212.337 38 01
e-mail: info@mn.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

217/5

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 14.10.2008
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ