

Врел

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

Trimetacor® MR 35 mg, таблети со модифицирано ослободување.

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една таблета со модифицирано ослободување содржи 35 mg триметазидин дихидрохлорид .

За целата листа на помошни супстанции погледнете во дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблети со модифицирано ослободување.

Светло розеви, округли, биконвексни таблети со едноличен изглед, компактна и хомогена структура, мазни рабови и пречник од 9 mm.

4. КЛИНИЧКИ СВОЈСТВА

4.1 Терапевтски индикации

Триметазидин е индициран како дополнителна симптоматска терапија кај возрасни пациенти со стабилна ангина пекторис кои не се соодветно контролирани со/или не ја поднесуваат прволиниската терапија за градна болка.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Вообичаена доза од лекот е една таблета, два пати дневно (2 x 35 mg) да се земе наутро и навечер, за време на оброци.

Посебни популации на пациенти

Ренално оштетување

Кај пациентите со умерено ренално оштетување (клиренс на креатинин помеѓу 30-60 ml/min) (видете дел 4.4 и 5.2), препорачана доза од лекот е една таблета (35 mg) еднаш дневно, наутро, за време на појадок.

Постари пациенти

Постарите пациенти може да се изложени на повисока концентрација триметазидин заради физиолошката детеорација на реналната функција асоцирана со возраста (видете дел 5.2). Кај пациентите со умерено ренално оштетување (клиренс на креатинин 30-60 ml/min), препорачана доза од лекот е една таблета од 35 mg, наутро, за време на појадок. Кај постарите пациенти дозата треба внимателно да се прилагодува (видете дел 4.4).

Педијатриски пациенти

Не е утврдена безбедноста и ефикасноста од употреба на Trimetacor® MR кај деца на возраст под 18 години.

Начин на апликација



Stef

Trimetacor® MR е наменет за перорална употреба.

4.3 Контраиндикации

- Позната пречувствителност на активната супстанција и/или на некоја од помошните супстанции на лекот наведени во дел 6.1;
- Паркинсонова болест, екстрапирамидални симптоми, тремор, синдром на немирни нозе и други нарушувања на движењето;
- Тешко ренално оштетување (клиренс на креатинин $< 30 \text{ ml/min}$).

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Поради недостиг на клинички податоци, овој лек не се препорачува за употреба при тешка хепатална инсуфициенција.

Триметазидин не е куративна терапија за ангина пекторис и не е индициран како почетна терапија на нестабилна ангина или миокардијален инфаркт. Лекот не треба да се применува пред хоспитализација или за време на првите денови од хоспитализацијата на пациентот.

Во случај на напад на ангина, треба да се процени состојбата на ангина пекторис на пациентот и да се размисли за прилагодување на терапијата.

Триметазидин може да предизвика појава на или да ги влоши екстрапирамидалните симптоми (тремор, акинезија, хипертонија). Пациентите треба редовно да се следат за појава на овие ефекти и доколку постои било какво сомневање пациентот треба да се упати на невролог за детален невролошки преглед.

Во случај на појава на нарушување на движењето како појава на екстрапирамидални симптоми, синдром на немирни нозе, тремор, нарушување на рамнотежата, третманот со триметазидин мора да се прекине.

Овие несакани ефекти се со ниска инциденца на јавување и обично се реверзибилни по прекин со третманот. Кај повеќето од пациентите симптомите целосно се повлекуваат 4 месеци по прекин на терапијата со триметазидин. Доколку екстрапирамидланите симптоми перзистираат и по 4 месеци од прекин на употребата на лекот треба да се консултира невролог.

Како последица на нарушената рамнотежа или хипотензијата може да дојде до паѓање на пациентот; ова особено се однесува на пациентите кои примаат антихипертензивна терапија (видете дел 4.8).

При употреба на триметазидин кај пациенти кај кои постои ризик од постигнување на високи плазматски концентрации на лекот треба да се превземат посебни мерки на претпазливост. Во оваа група на пациенти спаѓаат:

- пациентите со умерено ренално оштетување (видете дел 4.2 и 5.2),
- пациентите на возраст од 75 години или повеќе (видете дел 4.2).

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Не се изведени студии за интеракции.

Клиничките студии кои се досега спроведени со препаратот не покажуваат фармакокинетска интеракција со други лекови, дури ни кај постари пациенти.



4.6 Бременост и лактација

Бременост

Не постојат клинички податоци за употреба на триметазидин за време на бременост. Иако студиите изведени врз животни досега не докажале било какво директно или индиректно штетни дејства врз бременоста, ембрионалниот/феталниот развој, породувањето и постпородилниот развој (видете дел 5.3), лекот моѓе да се препише на бремени жени само после внимателна проценка. Затоа, од безбедносни причини, би требало да се избегнува употреба на лекот за време на бременост.

Доење

Нема податоци дали триметазидин или негови метабилити се излачува во мајчино млеко. Затоа што не би можел да се исклучи ризикот кај новороденчињара или доенчињата, доењето треба да се избегнува за време на третманот со триметазидин.

Фертилност

Студиите за репродуктивна токсичност не демонстрирале било какви ефекти врз фертилноста ниту кај женски, ниту кај машки стаорци (видете дел 5.3)

4.7 Ефекти врз способноста за возење и управување со машини

Употребата на триметазидин за време на клиничките студии не резултирала со појава на хемодинамиски ефекти. По пуштање на лекот во промет пријавени се случаи на вртоглавица и зашеметеност кои може да влијаат врз способноста за возење и управување со машини (видете дел 4.8).

4.8 Несакани ефекти

Според фреквенцијата на јавување несаканите ефекти се класифицирани како: многу чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); повремени ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$); ретки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$); многу ретки ($< 1/10,000$), несакани дејства со непозната фреквенција на јавување (фреквенцијата не може да се одреди од достапните податоци).

Класи на органи и системи	Фреквенција	Несакано дејство
Нарушувања на нервниот систем	Чести	Вртоглавица, главоболка
	Непозната фреквенција на јавување	Екстрапирамидални симптоми (тремор, акинезија, хипертонија), Нарушена рамнотежа, Синдром на немирни нозе и Други нарушувања поврзани со моториката кои се обично покажуваат подобрување по прекин на третманот Нарушувања на спиењето (инсомнија, зашеметеност).
Нарушувања на срцето	Ретки	Палпитации Екстрасистоли Тахикардија
Васкуларни нарушувања	Ретки	Артериска хипотензија Ортостатска хипотензија која може да е асоцирана со слабост, вртоглавица или паѓање, особено кај пациенти кои се на

		антихипертензивна терапија, Топлотни бранови
Нарушувања на гастроинтестиналниот систем	Чести	Абдоминална болка Дијареа Диспепсија Наузеа Повраќање
	Непозната фреквенција на јавување	Опстипација
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	Чести	Раш, пруритус, уртикарија
	Непозната фреквенција на јавување	Акутна генерализирана егзантематозна пустулоза (AGEP) Ангиедем
Општи нарушувања и нарушувања на местото на апликација	Чести	Астенија
Нарушувања на крвта и лимфниот систем	Непозната фреквенција на јавување	Агранулоцитоза Тромбоцитопенија Тромбоцитопенична пурпура
Хепатобилијарни нарушувања	Непозната фреквенција на јавување	Хепатитис
Нарушувања на увото и лабиринтот	Непозната фреквенција на јавување	Вертиго

Пријавување на суспектните несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користта наспроти ризикот од употребата на лекот. Медицинскиот персонал треба да го пријави секое сомнително несакано дејство во националниот центар за фармаковигиланца.

4.9. Предозирање

Достапни се многу ограничени податоци во врска со предозирање со триметазидин. Третманот е симптоматски.

5. ФАРМАКОЛОШКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

5.1 Фармакодинамски карактеристики

Фармакотерапевтска група: други лекови за кардиоваскуларни болести.

АТЦ код: C01EB15

Механизам на дејство

Триметазидин го штити енергетскиот метаболизам во клетките изложени на хипоксија или исхемија и го спречува намалувањето на интрацелуларната концентрација на АТР. Лекот обезбедува правилно функционирање на јонските пумпи и транс-мембранскиот проток на калиум и натриум со што придонесува во одржувањето на клеточната хомеостаза.



Преку инхибиција на 3-кетоацил CoA-тиолазата со долг ланец (3-KAT) и последователната инхибиција на β -оксидацијата на масни киселини триметазидин доведува до оптимален кардијален енергетски метаболизам. Ова дејство резултира со зголемена оксидација на гликозата. Во исхемичните клетки потрошувачката на кислород при оксидација на гликозата е помала отколку при β -оксидативните процеси. Анти-ангинозниот ефект на триметазидин се должи на модификацијата на енергетскиот супстрат од оксидација на масни киселини на гликозна оксидација со што се оптимизира енергетскиот метаболизам во услови на исхемија..

Фармакодинамиски ефекти

Кај пациентите со исхемична срцева болест, триметазидин делува како метаболен агенс кој ги одржува интрацелуларните нивоа на високо енергетски фосфати во миокардот. Анти-исхемискиот ефект се постигнува без истовремена појава на хемодинамиски ефекти.

Клиничка ефикасност и безбедност

За време на клиничките студии била докажана ефикасноста и безбедноста од примена на триметазидин во третман на пациенти со хронична ангина, како монотерапија или дополнителна терапија во услови кога со примена на други анти-ангинозни лекови не бил достигнат задоволителен ефект.

Во рандомизирана, двојно слепа, плацебо контролирана студија (TRIMPOL-II) со вклучени 426 испитаници, триметазидин (60mg/ден) во комбинација со метопролол 100 mg ден (50 mg, два пати на ден), аплициран во текот на 12 недели, довел до сигнификантно подобрување на статистичките параметри на тестовите за вежбање и на клиничките симптоми споредено со плацебо и тоа: вкупното времетраење на вежбите +20.1s, $p=0.023$, вкупниот напор +0.54 METs, $p=0.001$, времето до 1-mm депресија на ST-сегментот +33.4s, $p=0.003$, времето до појава на градна болка +33.9s, $p<0.001$, бројот на неделни напади на ангина -0.73, $p=0.014$ и неделната потрошувачка на нитрати со краткотрајно дејство -0.63, $p=0.032$, без појава на промени во хемодинамиката.

Во рандомизирана, двојно слепа, плацебо контролирана студија (Sellier), со вклучени 223 испитаници, триметазидин (една таблета со модифицирано ослободување од 35mg, два пати на ден) бил додаден на 50 mg атенолол (еднаш на ден) во текот на осум недели. Дванаесет часа по апликација на лекот резултатите кај едната подгрупа на пациенти ($n=173$), покажале сигнификантен пораст (+34.4s, $p=0.03$) на времето до 1-mm депресија на ST-сегментот споредено со плацебо. Значајна разлика била регистрирана и во однос на времето до појава на градна болка ($p=0.049$). Во однос на секундарните параметри (вкупно времетраење на вежбањето, вкупниот напор и клиничките параметри) не биле забележани сигнификантни разлики помеѓу двете групи.

Била спроведена рандомизирана, двојно слепа студија (Vasco) со времетраење од 3 месеци со вклучени 1962 испитаници кои биле рандомизирани да примаат атенолол 50 mg/ден со две дози триметазидин (70 mg/ден и 140 mg/ден) или со плацебо. Во севкупната популација на испитаници, вклучително асимптоматските и симптоматските пациенти, триметазидин не манифестира ефикасност во однос на ергометриските параметри (вкупното времетраење на вежбањето, времето до појава на 1-mm депресија на ST-сегментот и времето до појава на градна болка) и во однос на клиничките параметри.

При пост-хок анализите, во групата на симптоматски пациенти, триметазидин (140 mg) сигнификантно го подобрил вкупното времетраење на вежбите (+23.8 s наспроти +13.1 s плацебо; $p=0.001$) и времето до појава на градна болка (+46.3 s наспроти +32.5 s плацебо; $p=0.005$).

5.2 Фармакокинетски карактеристики

Абсорпција

По перорална апликација максимална концентрација во плазмата се достигнува по околу 5 часа. Нивото на лекот во плазмата се одржува стабилно во првите 24 часа или е над 75% од максималната концентрација во плазмата по 11 часа. Стабилна концентрација во плазмата се постигнува по најмалку 60 часа.

Храната не влијае врз фармакокинетиката на лекот.

Дистрибуција

Волуменот на дистрибуција е 4.8 l/kg. Триметазидин има низок афинитет на врзување за плазматските протеини; во ин витро услови околу 16% од лекот се врзува за протеините од плазмата.

Елиминација

Триметазидин се елиминира во непроменет облик, воглавно преку урината.

Кај здрави, млади доброволци, полу-животот на елиминација од плазмата изнесува околу 7 часа; кај пациенти на возраст над 65 години полу-животот на елиминација е 12 часа. Тоталниот клиренс на триметазидин зависи воглавно од реналниот клиренс (што е директно асоциран со клиренсот на креатинин) и во еден помал степен од хепаталниот клиренс (кој опаѓа со возраста).

Посебни популации

Постари пациенти

Постарите пациенти може да имаат зголемена изложеност на триметазидин, поради намалената бубрежна функција која е поврзана со годините. Фармакокинетска студија изведена кај постари лица (75-84 години) или многу постари (≥ 85 години) учесници во студијата, покажала дека умерено ренално оштетување (клиренс креатинин помеѓу 30 и 60 ml/min) ја зголемила 1 и 1,3 пати соодветно изложеноста на триметазидин, во споредба со помлади учесници во студијата (30-65 години) со умерено ренално оштетување.

Во изведената посебна фармакокинетска клиничка студија, која вклучувала пациенти постари од 75 години, на кои им било администрирано два пати дневно триметазидин 35 mg, филм-обложени таблети со модифицирано ослободување, анализирана со популациски фармакокинетски пристап, се покажало дека зголеменото плазматски ниво не довело до зголемување на несаканите дејства, споредбено со плацебо кај постарите лица; Сепак, сериозните несакани дејства многу почесто се јавуваат кај постари лица, кои се карактеризираат со зголемена плазматска концентрација на триметазидин.

Ренални оштетувања

Изложеноста на триметазидин во просек е покачена за 1,7 пати кај пациенти со умерено ренално оштетување (клиренс креатинин помеѓу 30 и 60 ml/min) и во просек за 3,1 пати кај пациенти со тешко ренално оштетување (клиренс креатинин под 30 ml/min), во споредба со млади доброволци, со нормална ренална функција.

Не постои загриженост за безбедноста на оваа популација, во споредба со општата популација.

5.3. Претклинички податоци за безбедноста на лекот

При повторувана перорална администрација на лекот во количини кои се 40 и 200 пати повисоки од терапевтската доза кај кучиња и стаорци, не се предизвикани смртни случаи, ниту било какви физички, биолошки, анатомски или абнормалности во однесувањето.

Перорална администрација на количини кои се 100 пати повисоки од дозите наменети за луѓе, не предизвикала ефекти врз репродуктивните функции: фертилност, зачнување, гестација, ембриогенеза, лактација, пери- и постнатален развој и репродуктивното однесување кај животните.

Нема докази за потенцијална мутагеност во *in vitro* и *in vivo* студии.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ СВОЈСТВА

6.1 Екципиенси

Јадро на таблетата

- Манитол
- Пченкарен скроб
- Хипромелоза
- Повидон К 30
- Талк
- Колоидна безводна силика
- Хидрогенизирано растително масло
- Магнезиум стеарат

Филм обложување:

Aqua Polish® D Pink 044.37 MS (хипромелоза (E464), хидроксипропилцелулоза (E463), талк (E553 b), миглиол, титаниум диоксид (E171), црвен железен оксид (E172))

6.2 Инкомпатибилност

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

2 години.

6.4 Посебни предупредувања за складирање

Да се чува на температура под 25°C.

Да се чува во оригиналното пакување.

6.5 Пакување

Кутија со ПВЦ/ПВДЦ/Алуминиумски блистери.

Достапни се пакувања со 3, 6 или 10 PVC/PVDC/Al блистери со по 10 таблети со модифицирано ослободување.

6.6 Упатство за ракување со отпадниот материјал

Неупотребената количина од лекот треба да се уништи во согласност со важечките прописи..

7. ИМЕ И АДРЕСА НА НОСИТЕЛОТ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

АЛВОГЕН ПХАРМА МАКЕДОНИЈА ДООЕЛ Гевелија
Ул.Борис Кидрич 66
1480 Гевгелија
Република Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ ЗА ПУШТАЊЕ ВО ПРОМЕТ/ОБНОВА НА РЕШЕНИЕТО

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јули, 2017

