

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

CARMETADIN / КАРМЕТАДИН 35mg филм-обложени таблети со модифицирано ослободување.

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една филм-обложена таблета со модифицирано ослободување содржи 35 mg триметазидин дихидрохлорид.

Експципиенси со познат ефект:

Глицерол.

За целосна листа на експципиенси, Видете Дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета со модифицирано ослободување.

Розево-кафеаво обоени, кружни, биконвексни, на едната страна со ознака „TZN 35“, а на другата страна рамни филм-обложени таблети со модифицирано ослободување.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Триметазидин е индициран за употреба кај возрасни пациенти како дополнителна терапија во симптоматски третман на стабилна ангина пекторис, кај пациенти кај кои е недоволно контролирана ангината со антиангинални лекови од прв избор или оние пациенти кои не ја поднесуваат таквата терапија.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Дозата е една таблета од 35 mg два пати на ден за време на оброк.

Ефектот на терапијата мора да се утврди после 3 месеци и терапијата со триметазидин да се прекине доколку не се постигне терапевтски одговор.

Посебни популации

Пациенти со оштетување на бубрезите



Кај пациентите со умерено оштетување на бубрежната функција (креатинин клиренс од 30 до 60 ml/min) (Видете во Дел 4.4 и Дел 5.2), препорачаната доза е една таблета од 35 mg наутро, после појадокот.

Постари лица

Постарите лица можат да имаат поголема изложеност на триметазидин заради намалената бубрежна функција која е поврзана со возраста (Видете Дел 5.2). Кај пациентите со умерено оштетување на бубрезите (креатинин клиренс од 30 до 60 ml/min) (Видете Дел 4.4 и Дел 5.2), препорачаната доза е една таблета од 35 mg наутро, после појадокот.

Титрацијата на дозата кај постарите лица мора да се спроведува внимателно (Видете Дел 4.4).

Педијатриска популација

Безбедноста и ефикасноста на триметазидинот кај деца помали од 18 години сеуште не се утврдени. Не постојат достапни податоци.

Начин на употреба

Таблетите се земаат перорално два пати на ден, на пр. една таблета наутро и една таблета навечер, за време на оброци.

4.3 Контраиндикации

- Пречувствителност на активната супстанца или на некој од ексципиенсите наведени во Дел 6.1.
- Паркинсонова болест, екстрапирамидални симптоми, тремор, синдром на немирни нозе и други болести поврзани со движењето.
- Тешко оштетување на бубрезите (креатинин клиренс < 30 ml/min).

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Лекот не е наменет за третман на ангинозни напади, ниту е индициран за почетен третман на нестабилна ангина или инфаркт на миокардот, како ни за периодот пред хоспитализација или во тек на првите денови од хоспитализацијата.

Во случај на напад на ангина, состојбата на коронарните артерии мора повторно да се испита и мора да се земе во предвид прилагодување на третманот (медикаментозен третман и можна ревакуларизација).

Триметазидин може да предизвика или да доведе до влошување на екстрапирамидалните симптоми (тремор, акинезија, хипертонија), кои треба редовно да се контролираат, особено кај постари лица. Во сите случаи кои се сомнителни, пациентите треба да се упатат на невролог за да се направат потребните испитувања.



Триметазидин мора трајно да се прекине кај пациенти кај кои се развиле болести на движењето, како што се екстрапирамедални симптоми, синдром на немирни нозе, тремор и други нарушувања на движењето.

Ваквите случаи имаат ниска инциденца и обично се реверзибилни по прекилот со земањето на лекот. Кај повеќето пациенти кои се опоравиле, симптомите се изгубиле во рок од 4 месеци после прекилот со земањето на триметазидин. Доколку екстрапирамедалните симптоми траат повеќе од 4 месеци после прекилот со земањето на лекот, потребно е да се побара мислење од невролог.

Може да дојде до падови, кои се поврзани со пореметувањето на движењето или со хипотензијата, особено кај пациентите кои земаат антихипертензивна терапија (Видете Дел 4.8).

Потребно е внимание кога триметазидин се препишува на пациенти кај кои се очекува поголема изложеност:

- Умерено оштетување на бубрезите (Видете Дел 4.2 и 5.2)
- Лица кои се постари од 75 години (Видете Дел 4.2)

4.5 Интеракција со други медицински производи и други форми на интеракција

Интеракции со други лекови не се познати.

4.6 Плодност, бременост и лактација

Бременост

Нема достапни податоци за примената на лекот кај бремени жени. Испитувањата врз животни не покажале на директен или индиректно или индиректно штетно влијание врз репродукцијата (Видете Дел 5.3). Како мерка на претпазливост, се препорачува да се избегнува употреба на триметазидин за време на бременост.

Доење

Не е познато дали триметазидин се излучува во мајчиното млеко. Не може да се исклучи ризикот за новороденчето/доенчето. Триметазидин не треба да се употребува за време на доење.

Плодност

Студиите за репродуктивна токсичност покажале дека лекот нема влијание врз плодноста кај машките и женските стаорци (Видете Дел 5.3).

4.7 Влијание на способноста за возење и ракување со машини

Во клиничките студии триметазидин не покажал хемодинамички ефекти, меѓутоа забележани се случаи на вртоглавица и поспаност во текот на периодот после ставање на лекот во промет (Видете Дел 4.8), што може да влијае врз способноста за возење или ракување со машини.



4.8 Несакани дејства

Несаканите реакции, кои се дефинирани како штетни настани кои можат да се поврзат со употребата на триметазидин, се наведени подолу подредени според честотата, што може да се подреди на следниот начин: многу често (>1/10); често (>1/100, <1/10); невообичаено (>1/1,000, <1/100); ретко (>1/10,000, <1/1,000); многу ретко (<1/10,000); непознато (честотата не може да се процени врз основа на достапните податоци).

Класификација по органски системи	Честота	
Пореметувања на нервниот систем	Често	Вртоглавица, главоболка
	Непознато	Екстрапирамидални симптоми (тремор, акинезија, хипертонија), пореметувања на движењето, синдром на немирни нозе и други пореметувања на движењето, обично реверзибилни после прекин на терапијата
	Непознато	Пореметувања на сонот (несоница, спаност)
Пореметувања на увото и ушниот лавиринт	Непознато	Вртоглавица
Срцеви пореметувања	Ретко	Палпитации, екстрасистоли, тахикардија
Пореметувања на крвните садови	Ретко	Артериска хипотензија, ортостатска хипотензија која може да биде поврзана со слабост, вртоглавица или пад, особено кај пациенти кои земаат антихипертензивна терапија, црвенило со чувство на топлина
Пореметувања на дигестивниот систем	Често	Болка во абдоменот, пролив, диспепсија, мачнина и повраќање
	Непознато	Констипација
Пореметувања на кожата и поткожното ткиво	Често	Осип, јадеж, уртикарија
	Непознато	Акутна генерализирана егзамтемна пустулоза (АГЕП), ангиоедем
Општи пореметувања и реакции на местото на апликација	Често	Астенија
Пореметувања на крвниот и лимфниот систем	Непознато	Агранулоцитоза, тромбоцитопенија, тромбоцитопенична пурпура
Пореметувања на црниот	Непознато	Хепатитис



дроб и жолчката		
-----------------	--	--

Пријава на можни несакани реакции

Пријавувањето на несакани реакции после добивањето на одобрение за пуштање на лекот во промет е важно. На тој начин се овозможува континуирано следење на односот ризик / корист за лекот. Несаканите дејства може да ги пријавите и директно преку Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. Св. Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>. Со пријавувањето на несаканите дејства ќе помогнете да се обезбедат повеќе информации за безбедноста на овој лек.

4.9 Предозирање

Постојат многу малку информации за предозирање со триметазидин. Во случај на предозирање, се спроведува симптоматски третман.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски особини

Фармакотерапевтска група: кардиологија: други антиангинални средства, АТЦ код: C01EB15.

Механизам на дејство:

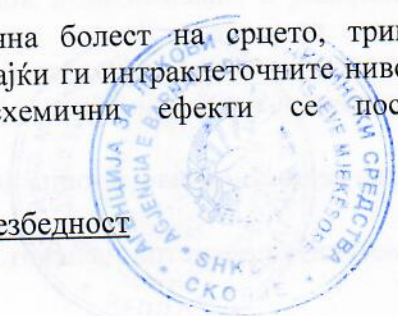
Преку зачувување на енергетскиот метаболизам во клетките кои се изложени на хипооксија или исхемија, триметазидинот го спречува намалувањето на интраклеточните концентрации на АТФ. На тој начин овозможува правилно функционирање на јонските пумпи и трансмембрански проток на натриум и калиум, одржувајќи ја клеточната хомеостаза.

Триметазидин ја забавува β -оскидацијата на масните киселини преку инхибиција на 3-кетонацил-CoA тиолаза со долг ланец (3-KAT), што ја засилува оксидацијата на глукозата. Во исхемичната клетка, енергијата која се добива по пат на оксидација на глукозата бара помала потрошувачка на кислород од онаа која се добива по пат на β -оксидација. Засилената оксидација на глукозата ги оптимизира енергетските процеси и на тој начин го одржува исправен метаболизмот за време на исхемијата.

Фармакодинамски ефекти

Кај пациент со исхемична болест на срцето, триметазидинот се однесува како метаболички лек, одржувајќи ги интраклеточните нивоа на високоенергетски фосфати во миокардот. Антиисхемични ефекти се постигнуваат без дополнителни хемодинамски дејства.

Клиничка ефикасност и безбедност



Клиничките студии покажале ефикасност и безбедност на триметазидинот во третман на пациентите со хронична ангина, самостојно, или кога другите антиангинални лекови не го постигнале соодветниот ефект.

Во клиничката студија TRIMPOL-II, која била рандомизирана, двојно слепа, плацебо контролирана студија, изведена кај 426 пациенти кои земале триметазидин (60 mg/ден) заедно со метопролол 100 mg/ден (2 пати на ден по 50 mg) во времетраење од 12 недели, се покажало значително подобрување на параметрите од тестот за физичко оптеретување и клиничките симптоми, во споредба со плацебо: вкупно време на оптеретување +20,1 s, $p=0.023$; вкупно оптеретување +0,54 MET, $p=0.001$; време до депресија на ST-сегментот од 1 mm +33.4 s, $p=0.003$; време на појава на ангина +33,9 s, $p<0,001$; број на ангинозни напади/неделно -0,73, $p=0,014$; и употреба на краткоделувачки нитрати/неделно -0,63, $p=0,032$, без хемодинамички промени.

Во една рандомизирана, двојно слепа, плацебо контролирана клиничка студија, изведена кај 223 пациенти (Sellier), примената на една таблета од 35 mg со триметазидин со модифицирано дејство (два пати на ден) и 50 mg дневна доза на атенолол во времетраење од 8 недели, значајно го зголемило времето потребно до депресија на ST-сегментот од 1 mm (+34,4 s, $p=0,03$) во подгрупата на пациенти ($n=173$), споредено со плацебо, 12 часа после земањето на лекот. Забележана е и значајна разлика во времето на појава на нападот на ангина пекторис ($n=0,049$). Не е забележана значајна разлика помеѓу групите во однос на секундарните ефекти (вкупно време на оптеретување, вкупно оптеретување и клинички ефекти).

Во едно рандомизирано двојно слепо испитување под името Vasco, кое вклучило 1962 пациенти во времетраење од 3 месеци, се испитувале две дози на триметазидин (70 mg/ден и 140 mg/ден), со примена на 50 mg атенолол дневно, во споредба со плацебо. Кај вкупната популација, вклучувајќи ги и симптоматските и асимптоматските пациенти, триметазидин не покажал ефект на резултатите од оптеретувањето (вкупно време на оптеретување, време до депресија на ST-сегментот од 1 mm и времето на појава на ангина) и на клиничките резултати. Меѓутоа, кај подгрупата на пациенти со симптоми ($n=1574$), дефинирани во post-hoc анализата, триметазидинот (140 mg) значително го подобрува вкупното време на оптеретување (+23,8 s во споредба со плацебо +13,1 s; $p=0,001$) и времето до појава на ангина (+46,3 s во споредба со плацебо +32,5 s; $p=0,005$).

5.2 Фармакокинетски својства

Апсорпција

После перорална примена, триметазидин таблетите со модифицирано дејство од 35 mg во потполност и брзо се апсорбираат, а максималната концентрација на лекот се постигнува во просек 5 часа после примената. Во тек на 24 часа, вредностите на концентрацијата на лекот во плазмата остануваат во однос кој е еднаков или поголем од 75% од максималната концентрација, и тоа во наредните 11 часа.

Состојбата на динамичка рамнотежа се постигнува најдоцна до 60-от час.

Храната не влијае врз фармакокинетските параметри на лекот.



Дистрибуција

Волуменот на дистрибуција изнесува приближно 4,8 l/kg; врзувањето за протеините на плазмата е ниско (16%).

Елиминација

Триметазидин скоро потполно се излачува преку мокрачата, во најголем дел непроменет. Времето на полуживот во просек изнесува 7 часа кај здрави млади доброволци, и 12 часа кај испитаниците кои се постари од 65 години. Вкупниот клиренс на триметазидинот во најголем дел е резултат на излачувањето преку бубрезите и директно е поврзано со креатинин клиренсот, а помалку како резултат на излачувањето преку црниот дроб, кое се намалува со годините.

Посебни популации

Постари лица:

Постарите лица можат да имаат зголемена изложеност на триметазидин заради намалената функција на бубрезите, што произлегува од возраста. Клиничкото испитување кое е спроведено кај стара популација (75-84 години) или кај многу стара популација (≥ 85 години), покажало дека умереното оштетување на бубрезите (креатинин клиренс помеѓу 30 и 60 ml/min) го зголемило изложувањето на триметазидин 1,0 пати, односно 1,3 пати, во споредба со младата популација (30 до 65 години) со умерено оштетување на бубрезите.

Клиничкото испитување спроведено кај стара популација (постари од 75 години), во кое испитаниците земале 2 таблети триметазидин од 35 mg со модифицирано ослободување дневно, покажало во просек двојно зголемување на изложеноста на лекот во плазмата на пациентите со тешко оштетување на функцијата на бубрезите (креатинин клиренс помал од 30 ml/min), во споредба со постарите пациенти со креатинин клиренс поголем од 60 ml/min. Податоците се анализирани врз основа на методот на популациска кинетика.

Не се забележани значајни прашања во врска со безбедноста за примена на лекот кај постарата популација во споредба со општата популација.

Бубрежни оштетувања: Изложеноста на триметазидин е во просек 1,7 пати поголема кај пациенти со умерено оштетување на бубрезите (креатинин клиренс помеѓу 30 и 60 ml/min), и во просек, 3,1 пати поголема кај пациентите со тешко оштетување на бубрезите (креатинин клиренс помал од 30 ml/min), во споредба со здравите доброволци со нормална функција на бубрезите.

Не се забележани значајни прашања во врска со безбедноста за примена на лекот кај оваа популација во споредба со општата популација.

Деца: Фармакокинетиката на триметазидин не е испитувана кај педијатриската популација (< 18 години).

5.3 Претклинички податоци за безбедност



Испитувањата во однос на хроничната токсичност по орален пат, кои се изведени кај кучиња (5 до 40 mg/kg/ден) и стаорци (5 до 200 mg/kg/ден), укажуваат на добар профил на безбедност на лекот.

Не се забележани ембрио-фетотоксични ефекти, ниту тератогеност кај глвци и зајаци. Општите испитувања на репродуктивната токсичност и ембриогенезата кај 3 генерации на стаорци не покажале аномалии.

Генотоксичниот потенцијал детално е испитуван во in vitro студиите, вклучително и мутагениот и кластогениот потенцијал, како и во една in vivo студија. Сите резултати биле негативни.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Јадро на таблета:

Калциум хидроген фосфат безводен

Полиетилен оксид

Ксантан гума

Магнезиум стеарат

Повидон K90

Безводна колоидна силика

Филм-обвивка:

Орадру II кафеав 85G565010 (Поливинил алкохол, талк, макрогол/PEG, титаниум диоксид (E171), соја лецитин, црвен железо оксид (E172)).

Магнезиум стеарат

Глицерол

6.2 Инкопатибилности

Нема.

6.3 Рок на употреба

48 месеци.

6.4 Начин на чување

Да се чува на собна температура под 25°C.



Да се чува вон дофат и поглед на деца.

6.5 Природа и содржина на пакување

Карметадин филм-обложените таблети се спакувани во PVC/PE/PVdC/Alu блистери.

Секоја картонска кутија содржи 60 филм-обложени таблети со модифицирано ослободување.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неупотребените производи и други упатства за ракување

Секој неискористен медицински производ или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со локалните барања.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Ворлд Медицине Илач Санаји Ве Тицарет Аноним Ширкети, Р. Турција – Подружница Скопје

Ул. Црвена Вода бр.7, Скопје, Р. Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ / ПОСЛЕДНА ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јуни 2020



