

## ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

### 1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

АНГИОЗИЛ ретард, филм-обложени таблети со продолжено ослободување, 35 mg.

### 2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

1 филм-обложена таблета со продолжено ослободување содржи 35 mg триметазидин дихидрохлорид како активна супстанција.

Целосната листа на ексципиенти е дадена во дел 6.1.

### 3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

АНГИОЗИЛ ретард, филм-обложени таблети со продолжено ослободување, 35 mg се униформини, розеви, овални, биконвексни филм-обложени таблети.

### 4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ:

#### 4.1. Терапевтски индикации

Триметазидин е индициран кај возрасни во комбинирана терапија за симптоматски третман кај пациенти со стабилна ангина пекторис, кај кои болеста е неадекватно контролирана или кои не ја поднесуваат терапијата од прв избор.

#### 4.2. Дозирање и начин на употреба

Една таблета (35) mg триметазидин (во облик на дихидрохлорид) два пати на ден, за време на оброци.

#### Посебни групи на пациенти

##### *Пациенти со оштетена функција на бубрезите*

Кај пациенти со умерено оштетување на бубрезите (креатинин клиренс од 30-60 ml / мин; види дел 4.4 и 5.2), препорачана доза е една таблета од 35 mg наутро за време на појадок.

##### *Постари пациенти*

Постари пациенти може да бидат изложени на поголема концентрација на триметазидинот поради намалена бубрежна функција (види дел 5.2). Кај пациенти со умерено оштетување на бубрезите (креатинин клиренс од 30-60 ml / мин), препорачана доза е 1 таблета од 35 mg наутро за време на појадок. Дозирањето кај постарите лица треба да се врши со претпазливост (види дел 4.4).

#### Педијатриска популација



Безбедноста и ефикасноста на триметазидинот кај деца и адолесценти на возраст под 18 години не е потврдена. Податоци не се достапни

Кај пациентите пред операцијата не е потребно прилагодување на дозата.

#### 4.3. Контраиндикации

- Преосетливост на активната супстанција, или било кој од ексципиентите наведени во делот 6.1;
- Паркинсонова болест, симптоми на паркинсонизам, тремор, синдром на немирни нозе и други пореметувања поврзани со движење;
- Тешка бубрежна инсуфициенција (креатинин клиренс <30 ml / мин);
- Пациенти со ретко наследно пореметување на неподносливост на галактоза, потполн недостаток на лактоза или малапсорпција на глукоза и галактоза не би требало да го земаат овој лек.

#### 4.4. Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања за употреба на лекот

Овој лек не треба да се користи како терапија за напади на ангина пекторис, ниту пак како почетна терапија кај нестабилна ангина пекторис или инфаркт на миокардот. Не треба да се користи во предхоспитална фаза или во тек на првите денови на хоспитализација на пациентот.

Во случај на напад на ангина пекторис, треба да се преиспита болеста на коронарната артерија и да се разгледа прилагодување на терапијата (фармаколошки третман и евентуално извршување на реваскуларизација).

Триметазидин може да предизвика или да ги потенцира симптомите на паркинсонизам (тремор, акинезија, хипертонија), што треба редовно да се проверува, посебно кај постари пациенти. Во случај на сомнеж за здравствената состојба, пациентите треба да се упатат на невролог, заради соодветни испитувања.

Доколку дојде до појава на пореметување на движењето, како што се симптоми на паркинсонизам, синдром на немирни нозе, тремор, нестабилен од, треба да се прекине терапијата со триметазидин.

Инциденцата на појава на вакви случаи е ниска и обично е реверзибилна по прекин на терапијата. Погolem број пациенти се опоравуваат во период од 4 месеци по прекин на терапијата со триметазидин. Ако симптомите на паркинсонизам се присутни и после 4 месеци од прекилот на терапијата потребно е да се побара мислење од невролог.

Може да дојде до пад поради нестабилен од или хипотензија, посебно кај пациенти кои земаат антихипертензивна терапија (видете дел 4.8).

Треба да се внимава при препишување на триметазидин кај пациенти:

- Со умерена бубрежна слабост (видете дел 4.2 и 5.2),
- кај пациенти постари од 75 години (видете дел 4.2).



#### 4.5. Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Не се забележана интеракции со други лекови и храна.

#### 4.6. Употреба за време на бременост и доење

##### *Бременост:*

Не постојат податоци за употребата на триметазидинот кај бремени жени. Експериментална студија на животни не покажала директни или индиректни тератогени ефекти (видете дел 5.3). Како мерка на претпазливост се препорачува да се избегне употребата на триметазидин за време на бременоста.

##### *Доење:*

Не е познато дали триметазидинот или негови метаболити се излачува во мајчиното млеко. Не може да се исклучи ризикот за новороденчиња и доенчиња. Триметазидинот не треба да се користи за време на лактација.

##### *Плодност:*

Студијата кај стаорци не покажала токсично дејство на триметазидинот врз плодноста.

#### 4.7. Ефекти врз способноста за возење со моторно возило и ракување со машини

Триметазидинот не покажал хемодинамски ефекти кај клинички студии, но во тек на постмаркетиншките искуства за примена на лекот, пријавени се случаи на вртоглавица и поспаност (видете дел 4.8), кои може да влијаат на способноста при управување со моторни возила и ракување со машини.

#### 4.8. Несакани дејства

Несаканите дејства кои се забележани при администрацијата на триметазидинот се рангирани согласно нивната фреквенција и се подлени на: многу чести (>1/10); чести (>1/100, <1/10); повремени (>1/1000, <1/100); ретки (>1/10000, <1/1000); и многу ретки (<1/10000), вклучувајќи и изолирани случаи.

Класификација на органски системи	на	Фреквенција на појава	на	Несакани ефекти
Пореметувања на нервниот систем	на	Честа		Вртоглавица, главоболка
		Непозната фреквенција		Симптоми на паркинсонизам (тремор, акинезија, хипертонија), нестабилен од синдром на немирни нозе, други пореметувања поврзани со движењето, кои се обично реверзибилни по прекинување



		на терапијата. Пореметување на спиење (инсомниа, поспаност).
Нарушувања на увото и ушниот лабиринт	Непозната фреквенција	Вртоглавица како последица на нарушување на лабиринтот
Нарушување на срцето	Ретко	Палпитација, екстрасистоли, тахикардија
Васкуларни пореметувања	Ретко	Артериска хипотензија, ортостатска хипотензија која може да биде поврзана со слабост, вртоглавица или пад, посебно кај пациенти кои земаат антихипертензивна терапија, црвенило на лице.
Гастроинтестинални пореметувања	Често	Абдоминална болка, дијареја, диспепсија, мачнина и повраќање
	Непозната фреквенција	Опстипација
Пореметување на кожа и поткожно ткиво	Често	Исип, чешање на кожата, уртикарија
	Непозната фреквенција	Акутно генерализиран пускуларен исип (AGEP), ангиоедем
Општи пореметувања и реакција на место на администрација	Често	Астенија
Пореметување на крвниот и лимфниот систем	Непозната фреквенција	Агранулоцитоза Тромбоцитопенија Тромбоцитопенична пурпура
Хепатобилијарни пореметувања и пореметувања на жолчните патишта	Непозната фреквенција	Хепатитис

#### Пријавување на несакани ефекти

Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во 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/>.

#### 4.9. Предозирање

Постојат ограничени податци за предозирање со триметазидин. Во случај на предозирање треба да се применува симптоматска терапија.

### 5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

#### 5.1. Фармакодинамски својства



Фармакотерапевтска група: други лекови за кардиоваскуларни болести.  
АТС код: C01EB15.

### Механизам на дејство

Резултатите *in vitro* и *in vivo* испитувањата потврдија цитопротективно дејство на триметазидинот на тој начин што ги заштитува структурите и функциите на клетките на различни ткива и органи од хипоксија и исхемија. Триметазидинот спречува намалување на концентрацијата на интрацелуларен АТР, го обезбедува правилното функционирање на натриум-калиум пумпата и одржување на клеточната хемостаза. Ова дејство посматрано главно во мускулите на срцето и невросензорните органи, не е придружено со хемодинамичен ефект, ниту пак со друг ефект врз крвните садови.

Триметазидинот ја инхибира  $\beta$ -оксидацијата на масните киселини, со блокирање на долгиот ланец на 3-кетоацил-коензим А тиолаза, што доведува до зголемена оксидација на глукозата. Во исхемичната клетка, со енергијата добиена со оксидацијата на глукозата се троши помалку кислород отколку при  $\beta$ -оксидацијата. Интензивирањето на оксидацијата на глукоза, се оптимизираат клеточните енергетски процеси, со што се одржува соодветен енергетски метаболизам во тек на исхемијата.

### Фармакодинамски ефекти

Кај пациенти со исхемична болест на срцето триметазидинот делува како метаболички агенс, задржувајќи ја во миокардот интерцелуларната концентрација на високоенергетски фосфати. Антиисхемичниот ефект се постигнува без истовремен ефект врз хемодинамските параметри.

### Клиничка ефикасност и безбедност

Во клиничките студии е докажана ефикасноста и безбедноста на триметазидинот кај терапија на пациенти со хронична ангина пекторис како монотерапија и во случаите кога со другите антиисхемични лекови не се постигнува соодветен терапевтски ефект.

Во рандомизирана, двојно слепа, плацебо контролирана студија (TRIMPOL-II), на 426 пациенти користен е триметазидин (60mg/ден) како додаток на 100mg/ден метопролол (50mg/два пати / ден), во тек на 12 недели, што довело до значително подобрување на статистичките параметри на електрокардиографските испитувања со оптеретување и на клинички симптоми, во споредба со плацебо: продолжување на вкупниот период на напор од 20,1 s;  $p=0,023$ ; зголемување на вкупната вредност на извршена работа е за 0,54 METs;  $p=0,001$ ; продолжување на времето во однос на намалување на ST сегментот за 1mm +33,4s,  $p=0,003$ , продолжување на времето до појава на инциденцата на ангина пекторис за 33,9 s,  $p < 0,001$ , намалување на фреквенцијата на инциденцата на ангина пекторис за 0,73/неделно,  $p=0,014$ , додека бројот на примени нитрати во форма на таблети со кратко дејство е намален за 0,63/неделно,  $p=0,032$ , без да предизвикаат промени на хемодинамските параметри.



Кај 223 пациенти, кои учествувале во двојно слепа, плацебо контролирана студија (Sellier), користени се триметазидин таблети со продолжено ослободување (во форма на дихидрохлорид), во доза од 35mg (два пати на ден), како додаток на терапија од 50 mg / ден атенолол, во период од 8 недели, 12 часа по внесувањето предизвикува значајно статистичко продолжување на времето (34,4 s;  $p=0,03$ ) потребно за намалување на ST сегментот од 1mm за време на испитување со оптеретување во подгрупа на пациенти ( $n=173$ ), во споредба со плацебо. Забележана е значителна разлика во времето на појавување на инциденцата на ангина пекторис ( $p=0,049$ ). Не е забележана значителна разлика помеѓу групите за останатите секундарни параметри (вкупно време на траење на оптеретување, големина на оптеретување и крајни клинички резултати).

Тримесечна, рандомизирана, двојно слепа клиничка студија, спроведена на 1962 пациенти (Vasco студија), со користење на комбинација на 50 mg / ден атенолол и две дози на триметазидин (во форма на дихидрохлорид) (70 mg / ден и 140 mg / ден) е вршено испитување во споредба со плацебо. Во целокупната група, вклучувајќи ги асимптоматските и симптоматските пациенти, триметазидинот не покажал предност во однос на крајните точки, како ергометриски (вкупно време на оптеретување, време за намалување на ST сегментот до 1mm, како и време на појава на инциденца на ангина пекторис) и на клиничките резултати. Меѓутоа, во подгрупата на симптоматски пациенти ( $n=1574$ ), дефинирани со post-hoc анализата, триметазидинот (во форма на дихидрохлорид 140mg) довел до значително зголемување на тоталното време на оптеретување (+23,8s наспроти +13,1s плацебо;  $p=0,001$ ) и времето до појава на инциденца на ангина пекторис (+46,3s наспроти +32,5s плацебо;  $p=0,005$ ).

## 5.2. Фармакокинетски својства

### Апсорпција

Триметазидин по орална администрација брзо се апсорбира од гастроинтестиналниот тракт. Максималната концентрација на лекот во плазмата се постигнува по околу 5 часа по земање на лекот. Стабилна концентрација на лекот во плазмата се постигнува по 60 часа и е стабилна во текот на лекувањето.

Храната не влијае на фармакокинетика на лекот.

### Дистрибуција

Околу 16% од лекот се врзува за протеините од плазмата. Волумен на дистрибуција од 4,8 L / kg; што значи добра пенетрација на лекот во ткивата.

### Елиминација

Триметазинот примарно се елиминира преку урината како непроменет. Полувреме на елиминација на лекот е 7 часа; кај пациенти на возраст постари од 65 години, полувреме на елиминација на лекот е 12 часа.

## Посебни групи на пациенти

### Постари пациенти



Кај постари пациенти изложеност на триметазидинот може да се зголеми што е поврзано со влошување на бубрежната функција. Фармакокинетска студија спроведена кај постари пациенти (75-84 години) или многу постари ( $\geq 85$  години) покажа дека кај многу постарите пациентите со умерена бубрежна инсуфициенција (креатинин клиренс од 30-60 ml / мин) изложеност на триметазидинот (мерен параметар AUC<sub>24</sub>) се зголемил 1,3 пати, но не се зголемил кај пациенти на возраст од 75-84 години, во споредба со помладите учесници (30-65 години) со умерена бубрежна инсуфициенција.

Во посебна клиничка студија, во траење од 1 година, спроведена кај постара популација (над 75 години) со користење на доза од 2 таблети со продолжено ослободување од 35 mg на ден, аплицирани во 2 дози, анализирано според принципите на популациска фармакокинетика покажа просечно двојно зголемување на плазматските концентрации на лекот кај пациенто со тешка бубрежна инсуфициенција (креатинин клиренс помал од 30 ml / мин) во споредба со пациенти со клиренс креатинин поголем од од 60 ml / мин. Во оваа студија, нема значителни разлики во профилот на безбедноста меѓу група на пациенти со администрација на триметазидин и групата третирана со плацебо.

#### Пациенти со ренална инсуфициенција

Во оваа студија, фармакокинетските изложеност на триметазидинот се зголеми во просек за 1,7 пати кај пациенти со умерена бубрежна инсуфициенција (креатинин клиренс од 30-60 ml / мин) и во просек од 3,1 пати кај пациенти со тешка бубрежна инсуфициенција (креатинин клиренс помал од 30 ml / мин) во споредба со здрави доброволци со нормална бубрежна функција.

### **5.3. Претклинички податоци за безбедноста на лекот**

Студиите за хронична токсичност спроведена кај кучиња и стаорци орално третирани со триметазидин покажале добар безбедносен профил. Генотоксичното дејство е утврдено со испитување *in vitro*, вклучувајќи ги мутагените и кластогените ефекти, едно испитување било спроведено *in vivo*. Сите испитувања покажале негативни резултати.

Истражување за репродуктивна токсичност кај глвци, стаорци и зајаци не покажале ембриотоксичност или тератогеност. Во испитувањето не е забележано влијание на триметазидинот врз бројот на бремености кај стаорци.

## **6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ:**

### **6.1. Листа на експииенси**

Микрокристална целулоза, хипромелоза, безводен колоиден силициум диоксид, магнезиум стеарат, opadry II (хипромелоза, лактоза монохидрат, триацетин, макрогол, титаниум диоксид, железо оксид жолт E172, железо оксид црвен E172.

### **6.2. Инкомпатибилност**

Не е применливо.



### **6.3. Рок на траење**

5 години.

*Лекот не смее да се употребува по датумот на истекот на рокот на употреба што е наведен на пакувањето.*

### **6.4. Начин на чување**

Ангиозил ретард таблетите треба да се чуваат на температура до 25 °С, на суво место заштитено од светлина.

Да се чува подалеку од дофат на деца!

### **6.5. Природа и содржина на пакувањето**

Филм-обложени таблети со продолжено ослободување. 10 таблети во блистер (Al-PVC). 6 блистери (со по 10 таблети во секој) заедно со упатството за употреба на пациентот пакувани во картонска кутија.

### **6.6. Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неискористениот лек или на отпадните материјали**

Неискористениот производ или отпадните материјали треба да се отстранат во согласност со законските барања.

## **7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ**

АСПЕКТУС ФАРМА ДОО Скопје, ТИРЗ Скопје 1, парцела 17, 1000 Скопје, Р.Македонија

## **8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ**

## **9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ**

## **10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**

Февруари, 2018 година

