



Писмо здравственим радницима Триметазидин: Ограничење индикационог подручја

Носиоци дозволе за лекове са активном супстанцом триметазидин у Р. Србији:

Predstavništvo Les Laboratoires Servier (Preductal® MR), Predstavništvo Richter Gedeon Nyrt (Moduxin® MR), Alvogen d.o.o. Barice (Trimetacor), PharmaS d.o.o. Beograd (Trimetazidin PharmaS), у сарадњи са Агенцијом за лекове и медицинска средства Србије (АЛИМС) упутили су писмо здравственим радницима о новим безбедносним информацијама везаним за ограничење индикационог подручја примене триметазида.

Европска агенција за лекове (ЕМА) је 3. септембра 2012. године завршила процену којом је потврдила позитиван однос користи и ризика при примени триметазида само за ограничену популацију пацијената са стабилном ангином пекторис код којих је болест неадекватно контролисана или који лоше подносе антиангиналну терапију првог избора, и то као додатна терапија.

Препоруке за здравствене раднике:

- Триметазидин се сме примењивати само као додатна терапија за симптоматско лечење стабилне ангине пекторис код одраслих пацијената, код којих прва линија терапије за лечење ове болести није довела до адекватне контроле болести, као и код пацијената који лоше подносе овакву терапију.
- Триметазидин више није индикован у симптоматском лечењу вертига и тинитуса, као ни у лечењу поремећаја оштрине вида и видног поља за које се сматра да су васкуларног порекла. Пацијентима који тренутно узимају триметазидин требало би ревидирати терапију приликом следеће редовне контроле.
- Триметазидин се не сме примењивати код пацијената који болују од Паркинсонове болести или испољавају симптоме паркинсонизма, тремор, синдром немирних ногу и друге поремећаје покрета. Триметазидин се не сме примењивати код пацијената са тешким оштећењем бубрега (клиренс креатинина < 30ml/min), док је код пацијената са умереним оштећењем бубрега као и код старијих пацијената потребно смањити дозу.
- Терапија триметазином се мора трајно укинути код пацијената код којих дође до појаве поремећаја покрета као што су симптоми паркинсонизма, синдром немирних ногу, тремор, нестабилан ход. Ако се ови симптоми задрже дуже од 4 месеца након укидања триметазида, потребно је потражити мишљење неуролога.

Писма здравственим радницима су приложена *у наставку*.

Подсећамо да здравствени радници треба да пријаве сваку сумњу на нежељене реакције на лек Националном центру за фармаковигиланцу АЛИМС-а, у складу са Законом о лековима и медицинским средствима и Правилником о начину пријављивања, прикупљања и праћења нежељених реакција на лекове. Образац и поступак пријављивања можете пронаћи у функционалној области „Фармаковигиланца-Пријављивање нежељених реакција на лекове“.



Beograd, 05.02.2013.

PISMO ZDRAVSTVENIM RADNICIMA

Trimetazidin: Ograničenje indikacionog područja

Poštovani,

Nosioci dozvola za lekove sa aktivnom supstancom **trimetazidin** u R. Srbiji u saradnji sa Agencijom za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS), ovim putem žele da Vas obaveste o **novim ograničenjima** terapijske primene trimetazidina, nastalih kao posledica reevaluacije odnosa koristi i rizika lekova koji sadrže trimetazidin u Evropskoj uniji (EU).

Evropska agencija za lekove (EMA) je 3. septembra 2012. godine završila navedenu procenu kojom je potvrdila pozitivan odnos koristi i rizika pri primeni trimetazidina **samo za ograničenu populaciju pacijenata sa stabilnom anginom pectoris kod kojih je bolest neadekvatno kontrolisana ili koji loše podnose antianginalnu terapiju prvog izbora, i to kao dodatna terapija.**

Preporuke za zdravstvene radnike:

- Trimetazidin se sme primenjivati samo kao dodatna terapija za simptomatsko lečenje stabilne angine pectoris kod odraslih pacijenata, kod kojih prva linija terapije za lečenje ove bolesti nije dovela do adekvatne kontrole bolesti, kao i kod pacijenata koji loše podnose ovakvu terapiju.
- Trimetazidin više **nije indikovano** u simptomatskom lečenju vertiga i tinitusa, kao ni u lečenju poremećaja oštine vida i vidnog polja za koje se smatra da su vaskularnog porekla. Pacijentima koji trenutno uzimaju trimetazidin trebalo bi revidirati terapiju prilikom sledeće redovne kontrole.
- Trimetazidin se **ne sme primenjivati kod pacijenata koji boluju od Parkinsonove bolesti** ili ispoljavaju simptome parkinsonizma, tremor, sindrom nemirnih nogu i druge poremećaje pokreta. Trimetazidin se **ne sme primenjivati kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrega** (klirens kreatinina < 30ml/min), dok je kod pacijenata sa umerenim oštećenjem bubrega kao i kod starijih pacijenata potrebno smanjiti dozu.
- Terapija trimetazidinom se mora trajno ukinuti kod pacijenata kod kojih dođe do pojave poremećaja pokreta kao što su simptomi parkinsonizma, sindrom nemirnih nogu, tremor, nestabilan hod. Ako se ovi simptomi zadrže duže od 4 meseca nakon ukidanja trimetazidina, potrebno je potražiti mišljenje neurologa.

Dodatne informacije:

Nakon detaljnog pregleda svih dostupnih podataka, Komisija za humane lekove EMA-e (CHMP) je zaključila da **odnos koristi i rizika za lekove koji sadrže trimetazidin ostaje pozitivan samo za ograničenu populaciju pacijenata sa stabilnom anginom pektoris kod kojih je bolest neadekvatno kontrolisana ili koji loše podnose antianginalnu terapiju prvog izbora, i to kao dodatna terapija**. Za ostale indikacije se smatra da efikasnost nije dovoljno dokumentovana prema aktuelnim vodičima i metodologiji. Iz tog razloga, Komisija je zaključila da rizik prevazilazi dokaze o klinički značajnoj efikasnosti i odlučila da trimetazidin ne treba propisivati u drugim indikacijama.

Evaluacija bezbednosti primene trimetazidina je bila fokusirana na učestalost pojave simptoma parkinsonizma koji mogu biti povezani sa njegovom upotrebom. Trimetazidin može uzrokovati ili pogoršati simptome parkinsonizma (tremor, akinezija, hipertonija) koje treba ispitati, naročito kod starijih pacijenata i pacijenata sa oštećenjem bubrega kod kojih se može očekivati veća izloženost leku.

Zbog toga je trimetazidin kontraindikovano kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću, simptomima parkinsonizma, tremorom, sindromom nemirnih nogu i drugim srodnim poremećajima pokreta, kao i kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina < 30ml/min).

U slučaju pojave poremećaja pokreta (kao što su simptomi parkinsonizma, sindrom nemirnih nogu, tremor, nestabilan hod) treba potpuno prekinuti lečenje trimetazidinom. Do sada prijavljivani takvi slučajevi su obično bili reverzibilni nakon prekida uzimanja leka. Većina pacijenata se oporavila tokom 4 meseca po obustavljanju terapije. Ako se simptomi parkinsonizma zadrže nakon 4 meseca od obustave terapije treba zatražiti mišljenje neurologa. U svim sumnjivim slučajevima pacijente treba uputiti neurologu na potrebne pretrage.

Nakon sprovedene mere u EU, analogna mera je sprovedena i u R. Srbiji. Odobrene su izmene Sažetaka karakteristika leka (SmPC) i Uputstava za lek (PIL), za lekove sa aktivnom supstancom trimetazidin, kako bi se u ova osnovna dokumenta uključile nove bezbednosne informacije.

U prilogu ovog pisma dostavljamo Vam aktuelne kliničke podatke o trimetazidinu (terapijske indikacije, doziranje i način primene, kontraindikacije, posebna upozorenja i mere opreza...).

Odobreni lekovi u R. Srbiji sa aktivnom supstancom **trimetazidin**:

1. **Preductal® MR**, nosilac dozvole: *Predstavništvo Les Laboratoires Servier*
2. **Moduxin® MR**, nosilac dozvole: *Predstavništvo Richter Gedeon Nyrt*
3. **Trimetacor®**, nosilac dozvole: *Alvogen d.o.o. Barice*
4. **Trimetazidin PharmaS**, nosilac dozvole: *PharmaS d.o.o. Beograd*
5. **Trimecard®**, nosilac dozvole: *PharmaSwiss d.o.o.* (još uvek nije u prometu)

Za više informacija o trimetazidinu, potražite Sažetke karakteristika pomenutih lekova od nosilaca dozvola, njihovih stručnih saradnika ili kontakt osoba navedenih u ovom pismu.

Prijavljivanje neželjenih reakcija na lekove:

Molimo Vas da svaku sumnju na neželjene reakcije na lek prijavite **Nacionalnom centru za farmakovigilancu** ALIMS-a, popunjavanjem **obrasca** koji možete preuzeti sa sajta ALIMS-a (www.alims.gov.rs, odeljak „Farmakovigilanca-Prijavljivanje neželjenih reakcija na lekove“) i slanjem na jedan od sledećih načina:

- poštom: Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Vojvode Stepe 458
11221 Beograd
- telefaksom: 011 39 51 131 ili 011 39 51 130
- elektronskom poštom: nfc@alims.gov.rs ili nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

Kada prijavljujete neželjenu reakciju, molimo Vas da navedete što je moguće više podataka, uključujući informacije o istoriji bolesti, istovremeno primenjivanim lekovima, datum ispoljavanja neželjene reakcije i datum primene leka pod sumnjom.

Dodatno, sumnju na neželjene reakcije na trimetazidin, možete prijaviti i nosiocima dozvole za ove lekove u R. Srbiji, njihovim odgovornim licima za farmakovigilancu ili stručnim saradnicima, koji će obraditi slučaj i dostaviti ga ALIMS-u.

Nosilac dozvole za lek u R.Srbiji i zaštićeni naziv leka	Odgovorno lice za farmakovigilancu i njegovi kontakt podaci
Predstavništvo Les Laboratoires Servier, Preductal® MR	Mr ph Milica Tomić tel: 011 222 50 61 mob: 063 281 367 fax: 011 222 50 67 e-mail: milica.tomic@rs.netgrs.com
Predstavništvo Richter Gedeon Nyrt.Beograd, Moduxin® MR	Mr ph Vesna Živojinović tel: 011 26 08 998 mob: 064 64 59 006 e-mail: prijava@richter.rs
Alvogen d.o.o. Barice, Trimetacor®	Dr Miroslav Mitrović tel: 011 414 64 70 faks: 011 4146479 e-mail: miroslav.mitrovic@alvogen.com , office@alvogen.rs
PharmaS d.o.o. Beograd, Trimetazidin PharmaS	Mr ph Goran Aleksić tel: 011 2070 980 mob: 063 1156527 fax: 011 2760 047 e-mail: goran.aleksic@pharmas.rs

Ukoliko su Vam potrebne dodatne informacije u vezi sa terapijskom primenom trimetazidina, sprovođenjem bezbednosne mere opisane u ovom pismu i prijavljivanjem neželjenih reakcija, molimo Vas da nam se obratite na gore navedene kontakt podatke.

Molimo Vas da navedene informacije u vezi sa trimetazidinom prenesete svim relevantnim zaposlenima u Vašoj zdravstvenoj ustanovi.

Zahvaljujemo Vam na saradnji,




Mr ph Milica Tomić
Odgovorno lice za farmakovigilancu u R.Srbiji
Predstavništvo Les Laboratoires Servier



Mr ph Vesna Živojinović
Odgovorno lice za farmakovigilancu u R.Srbiji
Predstavništva Richter Gedeon Nyrt.Beograd



Dr Miroslav Mitrović
Odgovorno lice za farmakovigilancu u R. Srbiji
Alvogen d.o.o. Barice



Mr ph Goran Aleksić
Odgovorno lice za farmakovigilancu u R.Srbiji
PharmaS d.o.o. Beograd

Prilog: Aktuelni klinički podaci sažetaka karakteristika za lekove sa aktivnom supstancom trimetazidin (terapijske indikacije, doziranje i način primene, kontraindikacije, posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka, interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija, primena u periodu trudnoće i dojenja, uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama, neželjena dejstva i predoziranje)

Prilog: Aktuelni klinički podaci sažetaka karakteristika za lekove sa aktivnom supstancom TRIMETAZIDIN

Terapijske indikacije

Trimetazidin je indikovano kod odraslih pacijenata kao dodatna terapija za simptomatsko lečenje pacijenata sa stabilnom anginom pectoris kod kojih prva linija terapije za lečenje ove bolesti nije dovela do adekvatne kontrole bolesti, kao i kod pacijenata koji loše podnose ovakvu terapiju.

Doziranje i način primene

Za oralnu primenu.

Jedna tableta ujutru i jedna tableta uveče u toku obroka.

Terapiju trimetazidinom treba preispitati nakon tri meseca i ukoliko je odgovor izostao terapiju treba prekinuti.

Posebne populacije pacijenata

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega

Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 30-60 ml/min) preporučena doza je 1 tableta od 35 mg ujutru, uz doručak.

Stariji pacijenti

Kod starijih pacijenata može doći do povećane izloženosti trimetazidinu zbog smanjene funkcije bubrega u starijoj životnoj dobi. Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 30-60 ml/min), preporučena doza je 1 tableta od 35 mg ujutru, uz doručak.

Titiranje doze kod starijih pacijenata treba pažljivo sprovesti.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost trimetazidina kod dece do 18 godina nije utvrđena, tako da nema dostupnih podataka za ovu populaciju pacijenata.

Kontraindikacije

- Preosetljivost na trimetazidin ili na bilo koju od pomoćnih supstanci leka,
- Parkinsonova bolest, simptomi parkinsonizma, tremor, sindrom nemirnih nogu i drugi poremećaji pokreta,
- teško oštećenje bubrega (klirens kreatinina < 30ml/min).

Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Trimetazidin ne treba koristiti kao terapiju napada angine i nije indikovano kao inicijalna terapija nestabilne angine ili infarkta miokarda. Ne treba ga koristiti u prehospitalnoj fazi ili tokom prvih dana hospitalizacije.

U slučaju pojave anginoznog bola, potrebno je ponovo proceniti stanje bolesti i razmotriti druge terapijske mogućnosti (farmakoterapija, revaskularizacija).

Trimetazidin može da izazove ili pogorša simptome parkinsonizma (tremor, akinezija, hipertonija), te stoga pacijente treba redovno pratiti. Ovo se posebno odnosi na starije pacijente. Pacijente kod kojih postoji sumnja na postojanje ovakvih simptoma treba uputiti na pregled kod neurologa radi odgovarajućih ispitivanja.

Ukoliko dođe do pojave poremećaja pokreta kao što su simptomi parkinsonizma, sindrom nemirnih nogu, tremor, nestabilan hod, treba prekinuti terapiju trimetazidinom.

Ovakvi slučajevi su uglavnom retki i simptomi se obično povlače po obustavljanju terapije. Većina pacijenata se oporavila tokom 4 meseca po obustavljanju terapije trimetazidinom. Ako se simptomi parkinsonizma zadrže nakon 4 meseca od obustave terapije, trebalo bi potražiti mišljenje neurologa.

Može doći do pojave padova usled nestabilnog hoda ili hipotenzije, naročito kod pacijenata koji uzimaju antihipertenzivnu terapiju (pogledati odeljak 4.8).

Potreban je oprez prilikom propisivanja trimetazidina pacijentima kod kojih se očekuje povećana izloženost leku:

- pacijenti sa umerenim oštećenjem bubrega,
- pacijenti stariji od 75 godina.

Ovaj lek sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom Lapp laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nema prijavljenih interakcija sa drugim lekovima.

Primena u periodu trudnoće i dojenja

Trudnoća

Rezultati studija na životinjama ne ukazuju na teratogeni efekat. Usled nedostatka kliničkih dokaza, rizik od malformacija se ne može isključiti. Iz bezbednosnih razloga se ne preporučuje primena ovog leka u toku trudnoće.

Dojenje

Zbog nedostatka podataka o izlučivanju trimetazidina u majčino mleko, tokom terapije se ne preporučuje dojenje.

Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Trimetazidin nije pokazao hemodinamske efekte u kliničkim studijama, međutim, tokom postmarketinškog iskustva u primeni leka, prijavljeni su slučajevi vrtoglavice i pospanosti, koji mogu uticati na sposobnost upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama.

Neželjena dejstva

Trimetazidin može prouzrokovati sledeća neželjena dejstva, koja su klasifikovana po učestalosti na sledeći način: veoma česta (>1/10), česta (>1/100, <1/10), povremena (>1/1.000, <1/100), retka >1/10.000, <1/1.000), veoma retka (<1/10.000), nepoznata (ne može se proceniti iz postojećih podataka).

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjeno dejstvo
Poremećaji nervnog sistema	Česta	Vrtoglavica, glavobolja
	Nepoznata učestalost	Poremećaji spavanja (insomnija, pospanost)
	Nepoznata učestalost	Simptomi parkinsonizma (tremor, akinezija, hipertonija), nestabilan hod, sindrom nemirnih

		nogu, drugi povezani poremećaji pokreta, koji se obično povuku po prekidu terapije
Srčani poremećaji	Retka	Palpitacije, ekstrasistole, tahikardija
Vaskularni poremećaji	Retka	Arterijska hipotenzija, ortostatska hipotenzija koja može biti povezana sa slabošću, vrtoglavicom ili padom, naročito kod pacijenata koji uzimaju antihipertenzivnu terapiju, naleti vrućine
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Česta	Osip, pruritus, urtikarija
	Nepoznata učestalost	Akutna generalizovana egzantematозна pustuloza (AGEP), angioedem
Gastrointestinalni poremećaji	Česta	Abdominalni bol, dijareja, dispepsija, mučnina, povraćanje
	Nepoznata učestalost	Konstipacija
Opšti poremećaji i poremećaji na mestu primene	Česta	Astenija
Poremećaji krvnog i limfnog sistema	Nepoznata učestalost	Agranulocitoza, trombocitopenija, trombocitopenijska purpura
Hepatobilijarni poremećaji	Nepoznata učestalost	Hepatitis

Predoziranje

Postoji veoma malo informacija o predoziranju trimetazidinom. Lečanje bi trebalo da bude simptomatsko.