

ПРИЛОЖЕНИЕ III

**ПРОМЕНИ В СЪОТВЕТНИТЕ ТОЧКИ НА КРАТКАТА ХАРАКТЕРИСТИКА НА
ПРОДУКТА И ЛИСТОВКАТА**

А. Кратка характеристика на продукта

4.1 Терапевтични показания

[одобренията към момента показания трябва да се изтрият и да се заменят със следното]

Триметазидин е показан при възрастни като допълващо симптоматично лечение на пациенти със стабилна ангина пекторис, които не са адекватно контролирани или които имат непоносимост към антиангинозните лечения от първа линия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

[текстът по-долу трябва да бъде включен]

Дозата е една таблетка от 20 mg или 1 ml (20 капки) от разтвора за пероралните капки на триметазидин, три пъти дневно по време на хранене.

Дозата е една таблетка от 35 mg триметазидин два пъти дневно по време на хранене.

[...]

Специални популации

Пациенти с бъбречно увреждане

При пациенти с умерена степен на нарушение на бъбречната функция (креатининов клирънс [30-60] ml/min) (вж. точки 4.4 и 5.2) препоръчителната доза е 1 таблетка от 20 mg или 1 ml (20 капки) от разтвора за пероралните капки два пъти дневно, т.е. една сутрин и една вечер по време на хранене.

При пациенти с умерено нарушение на бъбречната функция (креатининов клирънс [30-60] ml/min) (вж. точки 4.4 и 5.2) препоръчителната доза е 1 таблетка от 35 mg сутрин по време на закуска.

Пациенти в старческа възраст

При пациенти в старческа възраст е възможна повишена експозиция на триметазидин, поради възрастово обусловено намаляване на бъбречните функции (вж. точка 5.2). При пациенти с умерено нарушение на бъбречната функция (креатининов клирънс [30-60] ml/min), препоръчваната доза е 1 таблетка от 20 mg или 1 ml (20 капки) от разтвора за пероралните капки два пъти дневно, т.е. една сутрин и една вечер по време на хранене.

Корекцията на дозата чрез титриране при пациенти в старческа възраст трябва да става с повишено внимание (вж. точка 4.4).

При пациенти в старческа възраст е възможна повишена експозиция на триметазидин, поради възрастово обусловено намаляване на бъбречните функции (вж. точка 5.2). При пациенти с умерено нарушение на бъбречната функция (креатининов клирънс [30-60] ml/min), препоръчителната доза е 1 таблетка от 35 mg сутрин по време на закуска.

Корекцията на дозата чрез титриране при пациенти в старческа възраст трябва да става с повишено внимание (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на триметазидин при деца на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни.

[...]

4.3 Противопоказания

[одобрените към момента противопоказания трябва да се изтрият и да се заменят със следното]

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Болест на Паркинсон, паркинсонови симптоми, тремор, синдром на неспокойните крака и други свързани двигателни нарушения,
- Тежка степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30ml/min).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

[текстът по-долу трябва да бъде включен]

[...]

Триметазидин може да причини или да влоши паркинсоновите симптоми (тремор, акинезия, хипертонус), които трябва да се изследват регулярно, особено при пациенти в старческа възраст. В случай на съмнение, пациентите трябва да бъдат насочени към невролог за съответните изследвания.

Появата на двигателни нарушения, като например паркинсонови симптоми, синдром на неспокойните крака, тремор, нестабилност на походката са основание за окончателно прекратяване на лечението с триметазидин.

Подобни случаи са много редки и обикновено обратими след спиране на лечението. При болшинството от пациентите, които се възстановяват, симптомите изчезват до 4 месеца след прекратяване на приема на триметазидин. Ако паркинсоновите симптоми продължат повече от 4 месеца след спиране на приема на лекарството, трябва да се потърси мнението на невролог.

Може да се стигне до падания, свързани с нестабилност в походката или хипотония, по-специално при пациенти на антихипертензивно лечение (вж. точка 4.8).

Трябва да се действа много внимателно при предписване на триметазидин на пациенти, при които се очаква повишена експозиция:

- умерено нарушение на бъбречната функция (вж. точки 4.2 и 5.2),
- пациенти в старческа възраст над 75 години (вж. точка 4.2)

[...]

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

[одобрения към момента текст в тази точка трябва да се изтрие и да се замени със следното]

Триметазидин не е показал хемодинамични ефекти при клиничните проучвания, въпреки, че случаи на замаяност и сънливост, са наблюдавани при постмаркетинговия опит (вж. точка 4.8), което би могло да повлияе способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

[текстът по-долу трябва да бъде включен]

[...]

Системо-органи класове	Честота	Предпочитан термин
------------------------	---------	--------------------

Нарушения на нервната система	Чести	Замаяност, главоболие
	С неизвестна честота	Паркинсонови симптоми (тремор, акинезия, хипертонус), нестабилност на походката, синдром на неспокойните крака, други свързани двигателни нарушения, обикновено обратими след прекратяване на лечението
	С неизвестна честота	Нарушения в съня (безсъние, сънливост)
Сърдечни нарушения	Редки	Палпитации, екстрасистоли, тахикардия
Съдови нарушения	Редки	Артериална хипотония, ортостатична хипотония, която може да бъде съпроводена с неразположение, виене на свят, припадане, особено при пациенти, приемащи антихипертензивно лечение, зачервяване на лицето
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Коремна болка, диария, диспепсия, гадене и повръщане
	С неизвестна честота	Запек
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив, пруритус, уртикария
	С неизвестна честота	Остра генерализирана екзантемна пустулоза (AGEP), ангиоедем
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложението	Чести	Астения
Нарушения на кръвта и лимфната система	С неизвестна честота	Агранулоцитоза Тромбоцитопения Тромбоцитопенична пурпура
Хепатобилиарни нарушения	С неизвестна честота	Хепатит

[...]

5.1 Фармакодинамични свойства

[текстът по-долу трябва да бъде включен]

[...]

Механизъм на действие

[...]

Триметазидин инхибира β -окислението на мастните киселини чрез блокиране на дълговерижната 3-кетоацил-CoA тиолаза, с което се усилва окислението на глюкоза. В исхемичната клетка, енергията, получена чрез окисление на глюкоза изисква по-малък разход на кислород в сравнение с процеса на β -окисление. Потенцирането на окислението на глюкоза оптимизира енергийните процеси в клетката като по този начин поддържа подходящ енергиен метаболизъм в периода на исхемията.

Фармакодинамични ефекти

При пациенти с исхемична болест на сърцето триметазидин действа като метаболитен агент, който запазва вътреклетъчните нива на високоенергийни фосфати в миокарда. Антиисхемичните ефекти се постигат без да са придружени от хемодинамични ефекти.

Клинична ефикасност и безопасност

Клинични проучвания са демонстрирали ефикасността и безопасността на триметазидин при лечението на пациенти с хронична ангина пекторис, приложен или самостоятелно, или когато ползите от други антиангинозни лекарствени продукти са били недостатъчни.

В рандомизирано, двойнослепо, плацебо контролирано проучване с 426 пациенти (TRIMPOL-II), триметазидин (60 mg дневно), добавен към метопролол 100 mg дневно (50 mg два пъти дневно) в продължение на 12 седмици, статистически значимо подобрява резултатите на параметрите на тестовите с физическо натоварване и клиничните симптоми в сравнение с плацебо: обща продължителност на теста с физическо натоварване +20,1 сек., $p=0,023$, общо работно натоварване +0,54 MET, $p=0,001$, време до настъпване на ST-депресия от 1 mm +33,4 сек., $p=0,003$, време до настъпване на ангинозна болка +33,9 сек., $p<0,001$, ангинозни пристъпи на седмица -0,73, $p=0,014$ и консумация на бързо действащи нитрати на седмица -0,63, $p=0,032$, без хемодинамични промени.

В рандомизирано, двойнослепо, плацебо контролирано проучване с 223 пациенти (Sellier), една таблетка от 35 mg триметазидин с изменено освобождаване (два пъти дневно), добавена към 50 mg атенолол (еднократно дневно) в продължение на 8 седмици, води до значително повишаване (+34.4 сек., $p=0,03$) на времето до настъпване на ST-депресия от 1 mm при теста с физическо натоварване, в подгрупата пациенти ($n=173$), в сравнение с плацебо, 12 часа след приема на лекарството. Значима разлика, бе също доказана, за времето до поява на ангина пекторис ($p=0,049$). Не може да се намери значима разлика между групите, за другите вторични крайни точки (обща продължителност на теста с физическо натоварване, общо работно натоварване и клинични крайни точки).

При 1962 пациенти, в тримесечно рандомизирано, двойно-слепо проучване (проучването Vasco), на върха на атенолол 50 mg/ден, две дози на триметазидин (70 mg/ден и 140 mg/ден) са били изследвани в сравнение с плацебо. В общата популация, включваща асимптоматични и симптоматични пациенти, триметазидин не успя да демонстрира ползи едновременно при ергометричните (обща продължителност на теста с физическо натоварване, време до настъпване на ST-депресия от 1 mm и време до поява на ангина) и клиничните крайни точки. Въпреки това, в подгрупата на симптоматични пациенти ($n=1574$), определени в пост-хок анализа, триметазидин (140 mg) значимо подобрява общата продължителност на теста с физическо натоварване (+23,8 сек. спрямо +13,1 сек. при плацебо, $p=0,001$) и времето до поява на ангинозна болка (+46,3 сек. спрямо +32,5 сек. при плацебо, $p=0,005$).

Б. Листовка

[текстът по-долу трябва да бъде включен в съответните точки]

1. Какво представлява <Свободно избрано име> и за какво се използва

Това лекарство е предназначено за употреба при възрастни, в комбинация с други медикаменти за лечение на ангина пекторис (гръдна болка, причинена от коронарна болест).

2. Какво трябва да знаете преди да приемете <свободно избрано име>

Не приемайте <Свободно избрано име>

- ако сте алергичен към триметазидин или към някоя от другите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- ако имате болест на Паркинсон: болест на мозъка, която засяга движенията (треперене, скована стойка, забавени движения и клатушкаща се, небалансирана походка),
- ако имате тежки проблеми с бъбреците

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете <свободно избрано име>

[...]

Това лекарство може да причини или да влоши симптоми, като например треперене, скована поза, забавени движения и клатушкаща се, небалансирана походка, особено при хора в старческа възраст, което трябва да се изследва и да се съобщава на Вашия лекар, който може да направи повторна преценка на лечението.

[...]

Деца и юноши

<Свободно избрано име> не се препоръчва за деца на възраст под 18 години.

[...]

Бременност и кърмене

[...]

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Това лекарство може да бъде причина да се почувствате замаяни или сънливи, което ще повлияе на способността Ви за шофиране и работа с машини.

3. Как да приемате <Свободно избрано име>

Винаги приемайте това лекарство точно така, както Ви е казал Вашия лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза на <Свободно избрано име> 20 mg е по една таблетка три пъти дневно по време на хранене.

Препоръчителната доза на <Свободно избрано име> 20 mg/ml разтвор е 20 капки три пъти на ден по време на хранене.

Препоръчителната доза на <Свободно избрано име> 35 mg е по една таблетка два пъти дневно по време на хранене сутрин и вечер.

Ако имате проблеми с бъбреците или ако сте на възраст над 75 години, Вашият лекар може да коригира препоръчаната доза.

[...]

4. Възможни нежелани реакции

[...]

Чести:

Замаяност, главоболие, коремна болка, диария, лошо храносмилане, гадене, повръщане, обрив, сърбеж, копривна треска и усещане за слабост.

Редки:

Ускорена или неритмична сърдечна дейност (наричана палпитации), извънредни сърдечни удари, ускорен сърдечен ритъм, спадане на кръвното налягане при изправяне, което предизвиква замаяване, леко зашеметяване или припадане, прималвяване (общо неразположение), замаяване, падане, зачервяване на лицето .

С неизвестна честота

Екстрапирамидни симптоми (необичайни движения, включително треперене и усукване на ръцете и пръстите, усукващи се движения на тялото, нестабилност на походката и обща скованост на ръцете и краката), които обикновено са обратими след прекратяване на лечението.

Нарушения в съня (безсъние, сънливост), запек, сериозно генерализирано зачервяване на кожата с образуване на мехури, подуване на лицето, устните, устата, езика или гърлото, което може да причини затруднения в преглъщането и дишането.

Силно изразено намаляване на броя на белите кръвни клетки, което прави по-вероятно появата на инфекции, намаляване на броя на тромбоцитите, при което се увеличава рискът от кръвотечение или кръвонасядане.

Чернодробно заболяване (гадене, повръщане, загуба на апетит, общо неразположение, треска, сърбеж, пожълтяване на кожата и очите, светло оцветяване на изпражненията, тъмно оцветяване на урината).

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка, нежелани реакции.