

Příloha III

Pozměňovací návrh příslušných bodů souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace

A. Souhrn údajů o přípravku

4.1 Terapeutické indikace

[současně schválené indikace by měly být odstraněny a nahrazeny následovně]

Trimetazidin je indikován u dospělých jako přídatná léčba k symptomatické léčbě pacientů se stabilní anginou pectoris, kteří jsou nedostatečně kontrolováni nebo netolerují antianginózní léčbu první volby.

4.2 Dávkování a způsob podání

[měl by být vložen text uvedený níže]

Dávka je jedna tableta trimetazidinu 20 mg nebo 1 ml (20 kapek) perorálních kapek, roztoku trimetazidinu třikrát denně v průběhu jídla.

Dávka je jedna tableta trimetazidinu 35 mg 2 krát denně v průběhu jídla.

[...]

Zvláštní populace

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu [30-60] ml/min) (viz body 4.4 a 5.2) je doporučená dávka 1 tableta 20 mg nebo 1 ml (20 kapek) perorálních kapek, roztoku dvakrát denně, tj. jednou ráno a jednou večer v průběhu jídla.

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu [30-60] ml/min) (viz body 4.4 a 5.2) je doporučená dávka 1 tableta 35 mg ráno v průběhu snídáně.

Starší pacienti

U starších pacientů může dojít ke zvýšení hladiny trimetazidinu v důsledku snížené funkce ledvin způsobené věkem (viz bod 5.2). U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu [30-60] ml/min) je doporučená dávka 1 tableta 20 mg nebo 1 ml (20 kapek) perorálních kapek, roztoku dvakrát denně, tj. jednou ráno a jednou večer v průběhu jídla. Při titraci dávky u starších pacientů je třeba postupovat s opatrností (viz bod 4.4).

U starších pacientů může dojít ke zvýšení hladiny trimetazidinu v důsledku snížené funkce ledvin způsobené věkem (viz bod 5.2). U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu [30-60] ml/min) je doporučená dávka 1 tableta 35 mg ráno v průběhu snídáně. Při titraci dávky u starších pacientů je třeba postupovat s opatrností (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost u dětí ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

[...]

4.3 Kontraindikace

[současně schválené kontraindikace by měly být odstraněny a nahrazeny následovně]

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

- Parkinsonova choroba, příznaky parkinsonismu, tremor, syndrom neklidných nohou a další příbuzné poruchy hybnosti.
- Závažná porucha funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

[měl by být vložen text uvedený níže]

[...]

Trimetazidin může způsobit nebo zhoršit příznaky parkinsonismu (tremor, akinézu, hypertonii), které by měly být pravidelně vyšetřovány, zvláště u starších pacientů. V nejasných případech by měli být pacienti doporučení na příslušné neurologické vyšetření.

Výskyt pohybových poruch jako jsou příznaky parkinsonismu, syndrom neklidných nohou, třesy, nestabilní chůze by měly vést k definitivnímu ukončení léčby trimetazidem.

Tyto případy mají nízký výskyt a jsou obvykle reverzibilní po přerušení léčby. Většina pacientů se uzdravila během 4 měsíců po ukončení léčby trimetazidem. Pokud příznaky parkinsonismu přetrvávají déle než čtyři měsíce po přerušení léčby, je třeba vyžádat posudek neurologa.

V souvislosti s nestabilitou při chůzi nebo hypotenzí může docházet k pádům, zvláště u pacientů, kteří užívají antihypertenziva (viz bod 4.8).

Opatrnosti je třeba při předepisování trimetazidinu pacientům, u kterých se očekává zvýšená expozice:

- středně těžká porucha funkce ledvin (viz body 4.2 a 5.2),
- starší pacienti, kterým je více než 75 let (viz bod 4.2)

[...]

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

[současné schválené znění tohoto bodu by mělo být odstraněno a nahrazeno následovně]

Trimetazidin nemá hemodynamické účinky v klinických studiích, nicméně po uvedení přípravku na trh byly zaznamenány případy závratě a ospalosti (viz bod 4.8), které mohou mít vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

[měl by být vložen text uvedený níže]

[...]

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Preferovaný název
Poruchy nervového systému	Časté	Závrať, bolest hlavy
	Není známo	Příznaky parkinsonismu (tremor, akinéza, hypertonie), nestabilní chůze, syndrom neklidných nohou, ostatní příbuzné poruchy hybnosti, obvykle reverzibilní po vysazení léčby

	Není známo	Poruchy spánku (nespavost, ospalost)
Srdeční poruchy	Vzácné	Palpitace, extrasystoly, tachykardie
Cévní poruchy	Vzácné	Arteriální hypotenze, ortostatická hypotenze, která může být spojena s malátností, závratí nebo pádem, zvláště u pacientů užívajících antihypertenziva, zčervenání
Gastrointestinální poruchy	Časté	Bolest břicha, průjem, dyspepsie, nauzea a zvracení
	Není známo	Zácpa
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté	Vyrážka, svědění, kopřivka.
	Není známo	Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP), angioedém
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Astenie
Poruchy krve a lymfatického systému	Není známo	Agranulocytóza Trombocytopenie Trombocytopenická purpura
Poruchy jater a žlučových cest	Není známo	Hepatitida

[...]

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

[měl by být vložen text uvedený níže]

[...]

Mechanismus účinku

[...]

Trimetazidin inhibuje β -oxidaci mastných kyselin blokováním dlouhého řetězce mitochondriální 3-ketoacyl CoA thiolázy, který zvyšuje oxidace glukózy. Ischemická buňka, kde je energie získaná během oxidace glukózy, vyžaduje menší spotřebu kyslíku než u procesu β -oxidace. Zesílení oxidace glukózy optimalizuje procesy buněčné energie, tím udržuje vhodný energetický metabolismus během ischemie.

Farmakodynamické účinky

U pacientů s ischemickou chorobou srdeční má trimetazidin metabolické účinky, zachovává hladiny vysoce energetických fosfátů v myokardu. Antiischemické účinky jsou dosaženy bez průvodních hemodynamických účinků.

Klinická účinnost a bezpečnost

Klinické studie prokázaly účinnost a bezpečnost trimetazidinu v léčbě u pacientů s chronickou anginou pectoris, buď samostatně, nebo pokud byl přínos jiných antianginózních léků nedostatečný.

V randomizované, dvojitě slepé, placebem kontrolované studii s 426 pacienty (TRIMPOL-II), trimetazidin (60 mg/den) přidáný k metoprololu 100 mg denně (50 mg dvakrát denně) po dobu 12 týdnů léčby významně zlepšil statistické parametry zátěžových testů a klinické symptomy v porovnání s placebem: celkovou dobu zátěže + 20,1 s, $p=0,023$, celkovou vynaloženou práci + 0,54 METs (metabolický ekvivalent), $p=0,001$, dobu do vzniku deprese ST úseku o 1 mm + 33,4 s, $p=0,003$, dobu do začátku anginy + 33,9 s, $p<0,001$, výskyt anginózních záchvatů za týden - 0,73, $p=0,014$ a týdenní spotřebu krátkodobě působících nitrátů, - 0,63, $p=0,032$, bez hemodynamických změn.

V randomizované, dvojitě slepé, placebem kontrolované studii s 223 pacienty (Sellier), 1 tableta trimetazidinu 35 mg s řízeným uvolňováním (dvakrát denně) přidaná k 50 mg atenololu (jednou denně) po dobu 8 týdnů způsobila významný prodloužení (+ 34,4 s, $p=0,03$) doby do vzniku deprese ST úseku o 1 mm u zátěžových testů, v podskupině pacientů ($n=173$), v porovnání s placebem, 12 hodin po podání přípravku.

Signifikantní rozdíl byl také prokázán u doby do začátku anginy pectoris ($p=0,049$). Signifikantní rozdíl nebyl nalezen mezi skupinami pro další sekundární cílové parametry účinnosti (celková doba zátěže, celková vynaložená práce a klinické cílové parametry účinnosti).

Ve tříměsíční, dvojitě zaslepené, randomizované studii (Vasco studie) s 1962 pacienty byly testovány atenolol 50 mg/den, dvě dávky trimetazidinu (70 mg/den a 140 mg/den) versus placebo. V celkové populaci, zahrnující asymptomatické i symptomatické pacienty, neprokázal trimetazidin přínos v ergometrických cílových parametrech účinnosti (celková doba zátěže, dobu do vzniku deprese ST úseku o 1 mm a dobu do začátku anginy pectoris) a v klinických cílových parametrech účinnosti. Avšak v podskupině symptomatických pacientů ($n=1574$) definovaných v následné analýze trimetazidin (140 mg) významně zlepšil celkovou dobu zátěže (+ 23,8 s versus +13,1 s placebo; $p=0,001$) a dobu do začátku anginy pectoris (+ 46,3 s versus + 32,5 s placebo; $p=0,005$).

B. Příbalová informace

[text uvedený níže by měl být vložen do příslušných bodů]

1. Co je <smyslený název> a k čemu se používá

Tento přípravek je určen pro použití u dospělých pacientů v kombinaci s dalšími přípravky k léčbě anginy pectoris (bolest na hrudi způsobená onemocněním srdce).

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete <smyslený název> užívat

Neužívejte <smyslený název>

- jestliže jste alergický(á) na trimetazidin nebo na kteroukoli další složku přípravku (uvedeno v bodě 6),
- jestliže máte Parkinsonovu chorobu: onemocnění mozku ovlivňující pohyb (třes, strnulý postoj, pomalý pohyb a „šoupavou“, nesouměrnou chůzi),
- jestliže máte závažné problémy s ledvinami.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku <smyslený název> se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

[...]

Tento přípravek může vyvolat nebo zhoršit příznaky jako třes, strnulý postoj, pomalé pohyby a „šoupavou“, nesouměrnou chůzi, především u starších pacientů. Příznaky je třeba vyšetřit a na základě výsledků může Váš lékař přehodnotit léčbu.

[...]

Děti a dospívající

<Smyslený název> není určen pro podávání u dětí mladších než 18 let.

[...]

Těhotenství a kojení

[...]

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Tento přípravek může způsobit závrať a ospalost, které mohou mít vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

3. Jak se <smyslený název> užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka přípravku <smyslený název> 20 mg je jedna tableta užitá třikrát denně během jídla.

Doporučená dávka přípravku <smyslený název> 20 mg/ml je 20 kapek užitých třikrát denně během jídla.

Doporučená dávka přípravku <smyslený název> 35 mg je jedna tableta užitá dvakrát denně během jídla, ráno a večer.

Jestliže máte problémy s ledvinami nebo jste starší než 75 let, Vás lékař by Vám měl upravit doporučenou dávku.

[...]

4. Možné nežádoucí účinky

[...]

Časté:

Závrať, bolest hlavy, bolest břicha, průjem, porucha trávení, pocit nevolnosti, zvracení, vyrážka, svědění, kopřivka a pocit slabosti.

Vzácné:

Rychlý nebo nepravidelný srdeční tep (tzv. palpitace), srdeční tep mimo pravidelný rytmus, zrychlený srdeční tep, pokles krevního tlaku při postavení, který způsobuje závrať, pocit omámení nebo mdloby, malátnost (celkový pocit nevolnosti), závrať, pád, zčervenání (v obličeji).

Není známo:

Extrapramidové příznaky (neobvyklé pohyby včetně třesu a chvění rukou a prstů, kroutivé pohyby těla, šoupavá chůze a ztuhlost rukou a nohou), obvykle vratné (příznaky odeznějí) po ukončení léčby.

Poruchy spánku (obtíže se spaním, ospalost), zácpa, závažná celková červená kožní vyrážka s výskytem puchýřků, otok obličeje, rtů, úst, jazyka nebo hrdla, který může způsobit obtíže s polykáním nebo dýcháním.

Závažné snížení počtu bílých krvinek, které zvyšuje pravděpodobnost vzniku infekce, snížení počtu krevních destiček, které zvyšuje riziko krvácení a podlitin.

Postižení jater (pocit na zvracení, zvracení, ztráta chuti k jídlu, celkový pocit nemoci, horečka, svědění, zažloutnutí kůže a očí, světle zbarvená stolice, tmavě zbarvená moč).

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.