

Bilag III

Rettelser til relevante afsnit i produktresumé og indlægsseddel

A. Produktresumé

4.1 Terapeutiske indikationer

[de aktuelt godkendte indikationer slettes og erstattes af følgende]

Trimetazidin er indiceret som tillæg til symptomatisk behandling af stabil angina pectoris hos voksne, som ikke kan kontrolleres tilfredsstillende med eller er intolerante over for førstevalgsbehandling af angina pectoris.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

[følgende tekst indsættes]

Dosis er én tablet med 20 mg eller 1 ml (20 dråber) orale dråber trimetazidin tre gange dagligt i forbindelse med et måltid.

Dosis er én 35 mg tablet trimetazidin to gange dagligt i forbindelse med et måltid.

[...]

Særlige populationer

Patienter med nedsat nyrefunktion

Den anbefalede dosis til patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance [30-60] ml/min) (se pkt. 4.4 og 5.2) er 1 tablet med 20 mg eller 1 ml (20 dråber) orale dråber to gange dagligt, dvs. om morgenen og om aftenen i forbindelse med et måltid.

Den anbefalede dosis til patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance [30-60] ml/min) (se pkt. 4.4 og 5.2) er én 35 mg tablet om morgenen i forbindelse med morgenmaden.

Ældre patienter

Ældre patienter kan have øget eksponering for trimetazidin på grund af aldersrelateret nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2). Den anbefalede dosis til patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance [30-60] ml/min) er 1 tablet med 20 mg eller 1 ml (20 dråber) orale dråber to gange dagligt, dvs. én om morgenen og én om aftenen i forbindelse med måltider.

Dosistitrering hos ældre patienter skal gennemføres med forsigtighed (se pkt. 4.4).

Ældre patienter kan have øget eksponering for trimetazidin på grund af aldersrelateret nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2). Den anbefalede dosis til patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance [30-60] ml/min) er én 35 mg tablet om morgenen i forbindelse med morgenmaden. Dosistitrering hos ældre patienter skal gennemføres med forsigtighed (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Trimetazidins sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

[...]

4.3 Kontraindikationer

[de aktuelt godkendte kontraindikationer slettes og erstattes af følgende]

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

- Parkinsons sygdom, parkinson-symptomer, tremor, *restless legs* og andre beslægtede motoriske forstyrrelser.
- Svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

[følgende tekst indsættes]

[...]

Trimetazidin kan forårsage eller forværre parkinson-symptomer (tremor, akinesi, hypertoni), som der regelmæssigt skal undersøges for, især hos ældre patienter. I tvivlstilfælde skal patienten henvises til en neurolog for relevante undersøgelser.

Forekomsten af motoriske forstyrrelser som f.eks. parkinson-symptomer, *restless legs*, tremor og ustabil gang skal føre til permanent seponering af trimetazidin.

Disse tilfælde har en lav incidens og er almindeligvis reversible efter seponering af behandlingen. Størstedelen af patienterne restituerede inden for 4 måneder efter seponering af trimetazidin. Hvis parkinson-symptomerne vedvarer i mere end 4 måneder efter seponering af lægemidlet, skal der henvises til en neurolog.

Der kan forekomme fald som følge af ustabil gang eller hypotension, især hos patienter, som tager antihypertensiva (se pkt. 4.8).

Der skal udvises forsigtighed ved ordinerung af trimetazidin til patienter, hos hvem der kan forventes øget eksponering:

- moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 og 5.2),
- ældre patienter over 75 år (se pkt. 4.2).

[...]

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

[den aktuelt godkendte tekst i dette afsnit slettes og erstattes af følgende]

Trimetazidin har ikke vist hæmodynamiske virkninger i kliniske studier, men efter markedsføringen er der observeret svimmelhed og sløvhed (se pkt. 4.8), hvilket kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

[følgende tekst indsættes]

[...]

Systemorganklasse	Hyppighed	Foretrukken term
Nervesystemet	Almindelige	Svimmelhed, hovedpine
	Ikke kendt	Parkinson-symptomer (tremor, akinesi, hypertoni), ustabil gang, <i>restless legs</i> og andre beslægtede motoriske forstyrrelser, almindeligvis reversible efter seponering af behandlingen
	Ikke kendt	Søvnforstyrrelser (insomni, træthed)
Hjerte	Sjældne	Palpitationer, ekstrasystoler, takykardi

Vaskulære sygdomme	Sjældne	Arteriel hypotension, ortostatisk hypotension, der kan være forbundet med utilpashed, svimmelhed eller fald, især hos patienter, som tager antihypertensiva, ansigtsrødme
Mave-tarm-kanalen	Almindelige	Abdominalsmerter, diarré, dyspepsi, kvalme og opkastning
	Ikke kendt	Obstipation
Hud og subkutane væv	Almindelige	Udslæt, pruritus, urticaria
	Ikke kendt	Akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP), angioødem
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelige	Asteni
Blod og lymfesystem	Ikke kendt	Agranulocytose Trombocytopeni Trombocytopenisk purpura
Lever og galdeveje	Ikke kendt	Hepatitis

[...]

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

[følgende tekst indsættes]

[...]

Virkningsmekanisme

[...]

Trimetazidin hæmmer β -oxidation af fedtsyrer ved at blokere langkædet 3-ketoacyl-CoA thiolase, hvilket øger glucoseoxidationen. I en iskæmisk celle kræver den energi, der er opnået under glucoseoxidation, mindre iltforbrug end i β -oxidationsprocessen. Potensering af glucoseoxidation optimerer cellernes energiprocesser, hvorved der opretholdes korrekt energimetabolisme ved iskæmi.

Farmakodynamisk virkning

Hos patienter med iskæmisk hjertesygdom virker trimetazidin som et metabolisk middel, som bevarer højenergi fosfatniveauer intracellulært i myokardiet. Der opnås en anti-iskæmisk virkning uden en samtidig hæmodynamisk virkning.

Klinisk virkning og sikkerhed

Kliniske studier har påvist trimetazidins virkning og sikkerhed til behandling af patienter med kronisk angina pectoris, enten alene, eller hvis virkningen af et andet lægemiddel til behandling af angina pectoris var utilstrækkelig.

I et randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret studie med 426 patienter (TRIMPOL-II) forbedrede trimetazidin (60 mg/dag) som tillæg til metoprolol 100 mg/dag (50 mg to gange dagligt) i 12 uger statistisk signifikant resultaterne af funktionstest og kliniske symptomer sammenlignet med placebo: Samlet varighed af funktionstest + 20,1 s; $p = 0,023$; belastning i alt + 0,54 METs; $p = 0,001$; tid til 1-mm ST-segmentdepression + 33,4 s; $p = 0,003$; tid til angina pectoris-symptomer + 33,9 s; $p < 0,001$; angina-anfald/uge - 0,73; $p = 0,014$ og forbrug af hurtigt virkende nitrater/uge, - 0,63; $p = 0,032$. Der var ingen hæmodynamiske ændringer.

I et randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret studie af 8 ugers varighed med 223 patienter (Sellier) gav én tablet med modificeret udløsning med 35 mg trimetazidin (to gange dagligt) som tillæg til 50 mg atenolol (én gang dagligt) 12 timer efter indtagelse af lægemidlet en signifikant stigning (+ 34,4 s; $p = 0,03$) i tiden til 1-mm ST-segmentdepression i funktionstest hos en undergruppe af patienter ($n = 173$) sammenlignet med placebo. Der sås også en signifikant forskel i tiden til angina pectoris-symptomer ($p = 0,049$). Der var ikke nogen signifikant forskel grupperne imellem for de sekundære endepunkter (samlet varighed af funktionstest, samlet belastning og kliniske endepunkter).

I et tremåneders randomiseret, dobbeltblindet studie med 1.962 patienter (Vasco-studiet) blev to doser trimetazidin (70 mg/dag og 140 mg/dag) som tillæg til den eksisterende dosis på 50 mg atenolol dagligt sammenlignet med placebo. I den samlede population, som inkluderede både asymptomatiske og symptomatiske patienter, kunne der ikke påvises fordel ved trimetazidin for hverken ergometriske (samlet varighed af funktionstest, tid til optræden af 1 mm ST og tid til angina pectoris-symptomer) eller kliniske endepunkter. Hos undergruppen af symptomatiske patienter ($n = 1.574$) defineret i en *post-hoc* analyse forbedrede trimetazidin (140 mg) imidlertid den samlede varighed af funktionstest (+ 23,8 s *versus* + 13,1 s for placebo; $p = 0,001$) og tiden indtil angina-symptomer (+ 46,3 s *versus* + 32,5 s for placebo; $p = 0,005$) signifikant.

B. Indlægsseddel

[følgende tekst indsættes i de relevante afsnit]

1. Virkning og anvendelse

Dette lægemiddel er beregnet til behandling af angina pectoris (smerter i brystet, der skyldes for lidt ilt til hjertemusklen) hos voksne i kombination med andre lægemidler.

2. Det skal De vide, før De begynder at tage <(Sær)navn>

Tag ikke <(Sær)navn>:

- hvis De er allergisk over for trimetazidin eller et af de øvrige indholdsstoffer i <(Sær)navn> (angivet i punkt 6).
- hvis De har Parkinsons sygdom: En sygdom, der rammer hjernen og påvirker bevægelser (rysten, stive muskler, langsomme bevægelser og slæbende gang, ustabil gang).
- hvis De har en alvorlig nyresygdom.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apoteket, før De tager <(Sær)navn>.

[...]

Dette lægemiddel kan forårsage eller forværre symptomer som f.eks. rysten, stive muskler, langsomme bevægelser samt slæbende og ustabil gang, især hos ældre patienter. Hvis De får sådanne symptomer, skal De fortælle det til lægen, som kan undersøge Dem og vurdere behandlingen på ny.

[...]

Børn og teenagere

<(Sær)navn> anbefales ikke til børn og teenagere under 18 år.

[...]

Graviditet og amning

[...]

Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge eller apoteket til råds, før De tager dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Dette lægemiddel kan gøre Dem svimmel og træt, hvilket kan påvirke Deres evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

3. Sådan skal De tage <(Sær)navn>

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Den anbefalede dosis af <(Sær)navn> 20 mg er én tablet, der tages tre gange dagligt i forbindelse med et måltid.

Den anbefalede dosis af <(Sær)navn> 20 mg/ml er 20 dråber, der tages tre gange dagligt i forbindelse med et måltid.

Den anbefalede dosis af <(Sær)navn> 35 mg er én tablet, der tages to gange dagligt om morgenen og aftenen i forbindelse med et måltid.

Hvis De har dårlige nyrer, eller hvis De er over 75 år, kan Deres læge justere den anbefalede dosis.

[...]

4. Bivirkninger

[...]

Almindelige:

Svimmelhed, hovedpine, mavesmerter, diarré, fordøjelsesbesvær, kvalme, opkastning, udslæt, kløe, nældefeber og svækkelse.

Sjældne:

Hjertebanken (kaldes også palpitationer), ekstra hjerteslag, hurtig puls, svimmelhed eller besvimelse ved skift fra liggende til siddende eller fra siddende til stående stilling pga. lavt blodtryk, utilpashed, svimmelhed, faldtendens, ansigtsrødme.

Ikke kendt:

Ekstrapyramidale symptomer (unormale bevægelser, der inkluderer rysten af hænder og fingre, ufrivillige ryk eller trækninger af kroppen, slæbende gang og stivhed i arme og ben). Symptomerne forsvinder normalt igen, når behandlingen stoppes.

Søvnforstyrrelser (søvnbesvær, døsighed), forstoppelse, alvorligt, rødt hududslæt over hele kroppen med blisterdannelse og hævelse i ansigt, læber, mund, tunge eller svælg/hals, hvilket kan give vejrtræknings- eller synkebesvær.

Et alvorligt fald i antallet af hvide blodlegemer, hvilket gør infektioner mere sandsynlige, fald i antallet af blodplader, hvilket øger risikoen for blødning eller blå mærker.

Leversygdom (kvalme, opkastning, nedsat appetit, generel utilpashed, feber, kløe, gulfarvning af hud og øjne, lys afføring, mørk urin).

Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis De får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke fremgår af denne indlægsseddel.