

ANHANG III

ÄNDERUNGEN RELEVANTER ABSCHNITTE DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS UND PACKUNGSBEILAGE

A. ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

4.1 Anwendungsgebiete

[derzeitig genehmigte Indikationen sollten gelöscht und durch die folgende ersetzt werden]

Trimetazidin wird angewendet bei Erwachsenen als Zusatztherapie zur symptomatischen Behandlung von stabiler Angina pectoris, die durch eine antianginöse First-Line-Therapie nicht ausreichend eingestellt sind oder diese nicht vertragen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

[folgender Wortlaut sollte eingefügt werden]

Die Dosis ist eine Tablette zu 20 mg oder 1 ml (20 Tropfen) der Tropfenlösung Trimetazidin dreimal täglich zu den Mahlzeiten.

Die Dosis ist eine Tablette zu 35 mg Trimetazidin zweimal täglich zu den Mahlzeiten.

[...]

Besondere Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance [30-60] ml/min) (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2), beträgt die empfohlene Dosis eine 20-mg-Tablette oder 1 ml (20 Tropfen) der Tropfenlösung zweimal täglich, und zwar eine morgens und eine abends während den Mahlzeiten.

Bei Patienten mit mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance [30-60] ml/min) (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2), beträgt die empfohlene Dosis eine 35-mg-Tablette morgens zum Frühstück.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten kann die Trimetazidin-Exposition aufgrund einer altersbedingten Abnahme der Nierenfunktion erhöht sein (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30-60 ml/min) beträgt die empfohlene Dosis eine 20-mg-Tablette oder 1 ml (20 Tropfen) der Tropfenlösung zweimal täglich, und zwar eine morgens und eine abends während den Mahlzeiten.

Bei älteren Patienten muss eine Aufdosierung mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Bei älteren Patienten kann die Trimetazidin-Exposition aufgrund einer altersbedingten Abnahme der Nierenfunktion erhöht sein (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30-60 ml/min) beträgt die empfohlene Dosis eine 35-mg-Tablette morgens zum Frühstück.

Bei älteren Patienten muss eine Aufdosierung mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche:

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Trimetazidin bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

[...]

4.3 Gegenanzeigen

[derzeitig zugelassene Gegenanzeigen sollten gelöscht und durch die folgenden ersetzt werden]

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Morbus Parkinson, Parkinson-Symptome, Tremor, Restless-Legs-Syndrom und andere verwandte Bewegungsstörungen,
- Schwere Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30 ml/min).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

[folgender Wortlaut sollte eingefügt werden]

[...]

Trimetazidin kann Parkinson-Symptome (Tremor, Akinesie, Hypertonie) hervorrufen oder verstärken. Patienten sind diesbezüglich regelmäßig zu untersuchen, vor allem ältere Patienten. Im Zweifelsfall sind Patienten für entsprechende Untersuchungen an einen Neurologen zu überweisen.

Wenn Bewegungsstörungen wie Parkinson-Symptome, Restless-Legs-Syndrom, Tremor oder unsicherer Gang auftreten, muss die Behandlung mit Trimetazidin beendet werden und darf nicht wieder aufgenommen werden.

Diese Fälle sind sehr selten und in der Regel nach Beendigung der Behandlung reversibel. Bei der Mehrzahl der Patienten bildeten sich die Symptome innerhalb von 4 Monaten nach Absetzen von Trimetazidin zurück. Bei Patienten, bei denen die Parkinson-Symptome vier Monate nach Absetzen des Arzneimittels persistieren, ist die Meinung eines Neurologen einzuholen.

Im Zusammenhang mit unsicherem Gang oder Hypotonie kann es zu Stürzen kommen. Hiervon sind insbesondere Patienten betroffen, die eine antihypertensive Behandlung erhalten (siehe Abschnitt 4.8).

Bei den folgenden Patienten ist bei Verordnung von Trimetazidin Vorsicht geboten, da eine erhöhte Exposition zu erwarten ist:

- Patienten mit mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2),
- Ältere Patienten über 75 Jahren (siehe Abschnitt 4.2).

[...]

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

[der derzeitig zugelassene Wortlaut dieses Abschnitts sollte gelöscht und durch folgenden ersetzt werden]

In klinischen Studien hat Trimetazidin keine hämodynamische Wirkung gezeigt, allerdings wurden im Rahmen der Postmarketing-Erfahrung Fälle von Benommenheit und Müdigkeit beschrieben (siehe Abschnitt 4.8), die die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen können.

4.8 Nebenwirkungen

[folgender Wortlaut sollte eingefügt werden]

[...]

Systemorganklasse	Häufigkeit	Bevorzugte Bezeichnung
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Benommenheit, Kopfschmerzen
	Nicht bekannt	Parkinson-Symptome (Tremor, Akinesie, Hypertonie), unsicherer Gang, Restless-Legs-Syndrom, andere verwandte Bewegungsstörungen (in der Regel nach Behandlungsende reversibel), Schlafstörungen (Insomnie, Schläfrigkeit)
Herzerkrankungen	Selten	Palpitationen, Extrasystolen, Tachykardie
Gefäßerkrankungen	Selten	Arterielle Hypotonie, orthostatische Hypotonie, die mit Unwohlsein, Schwindelgefühl oder Stürzen verbunden sein kann, insbesondere bei Patienten unter antihypertensiver Behandlung, Flushing
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Abdominelle Schmerzen, Diarrhö, Dyspepsie, Übelkeit und Erbrechen
	Nicht bekannt	Obstipation
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Ausschlag, Pruritus, Urtikaria.
	Nicht bekannt	Akutes generalisiertes pustulöses Exanthem, Angioödem
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Asthenie
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Nicht bekannt	Agranulozytose Thrombozytopenie Thrombozytopenische Purpura
Leber- und Gallenerkrankungen	Nicht bekannt	Hepatitis

[...]

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

[folgender Wortlaut sollte eingefügt werden]

[...]

Wirkmechanismus

[...]

Trimetazidin hemmt die β -Oxidation von Fettsäuren, indem es die langkettige 3-Ketoacyl-CoA-Thiolase blockiert. Dadurch wird die Glukoseoxidation verstärkt. Die Energiegewinnung durch Glukoseoxidation verbraucht in den ischämischen Zellen weniger Sauerstoff als die β -Oxidation. Eine Verstärkung der Glukoseoxidation optimiert die Energieprozesse in den Zellen und erhält dadurch den Energiestoffwechsel während einer Ischämie aufrecht.

Pharmakodynamische Wirkungen

Trimetazidin wirkt bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung als metabolische Substanz und hält in den Zellen des Myokards die Konzentrationen von hochenergetischen Phosphaten aufrecht. Die antiischämische Wirkung wird ohne Beeinflussung der Hämodynamik erzielt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Klinische Studien wiesen die Wirksamkeit und Sicherheit von Trimetazidin bei der Behandlung von Patienten mit chronischer Angina pectoris nach, entweder alleine oder bei unzureichender Wirkung anderer antianginöser Arzneimittel.

In einer randomisierten, placebokontrollierten Doppelblind-Studie an 426 Patienten (TRIMPOL-II) bewirkte die zusätzliche Gabe von Trimetazidin (60 mg/Tag) zu Metoprolol 100 mg pro Tag (50 mg zweimal täglich) über 12 Wochen eine statistisch signifikante Verbesserung der Parameter von Belastungstests und der klinischen Symptome gegenüber Placebo: Gesamtbelastungsdauer: +20,1 sec, $p=0,023$; Gesamtbelastung: +0,54 MET, $p=0,001$; Zeit bis zu einer ST-Streckensenkung um 1 mm: +33,4 sec, $p=0,003$; Zeit bis zum Einsetzen pektanginöser Beschwerden: +33,9 sec., $p<0,001$; pektanginöse Anfälle/Woche: -0,73 Anfälle/Woche $p=0,014$ und Verbrauch an kurzwirksamen Nitraten/Woche: -0,63; $p=0,032$; ohne Veränderung hämodynamischer Parameter.

In einer Subgruppenauswertung ($n=173$) einer randomisierten, placebokontrollierten Doppelblind-Studie an 223 Patienten (Sellier) bewirkte die 8-wöchige Gabe einer Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung mit 35 mg Trimetazidin (zweimal täglich) zusätzlich zu 50 mg Atenolol (einmal täglich) in Belastungstests eine signifikante Verlängerung (+34,4 sec., $p=0,03$) der Zeit bis zu einer 1mm ST-Streckensenkung gegenüber Placebo, 12 Stunden nach Medikamenteneinnahme. Ein signifikanter Unterschied konnte ebenfalls für den Zeitpunkt bis zum Einsetzen pektanginöser Beschwerden gezeigt werden ($p=0,049$). Für die übrigen sekundären Endpunkte (Gesamtbelastungsdauer, Gesamtarbeit und klinische Endpunkte) konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden.

In einer dreimonatigen randomisierten, doppelblinden Studie mit 1962 Patienten (Vasco-Studie) wurde die zusätzliche Gabe von zwei Dosierungen von Trimetazidin (70 mg/Tag und 140 mg/Tag) zu Atenolol 50 mg pro Tag gegenüber Placebo getestet. In der Gesamtpopulation, inklusive asymptomatische und symptomatische Patienten, konnte kein Nutzen von Trimetazidin in Bezug auf ergometrische Endpunkte (Gesamtbelastungsdauer, Zeit bis zur 1 mm ST-Streckensenkung, Zeit bis zum Einsetzen pektanginöser Beschwerden) und klinische Endpunkte, gezeigt werden. In der Subgruppe von symptomatischen Patienten ($n = 1574$) definiert in einer Post-hoc Analyse, verbesserte Trimetazidin (140 mg) jedoch signifikant die Gesamtbelastungsdauer (+23.8 Sekunden gegenüber +13.1 Sekunden Placebo; $p=0.001$) und die Zeit bis zum Einsetzen pektanginöser Beschwerden (+46.3 Sekunden gegenüber +32.5 Sekunden Placebo; $p=0.005$).

B. PACKUNGSBEILAGE

[folgender Wortlaut sollte in den relevanten Abschnitten eingefügt werden]

1. Was ist <{Name(Phantasiebezeichnung)}> und wofür wird es angewendet?

Dieses Arzneimittel soll in Kombination mit anderen Arzneimitteln bei der Behandlung der Angina pectoris (durch eine Erkrankung der Herzkranzgefäße verursachter Brustschmerz) bei Erwachsenen angewendet werden.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von <{Name(Phantasiebezeichnung)}> beachten?

<{Name(Phantasiebezeichnung)}> darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Trimetazidin oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind,
- wenn Sie eine Parkinson-Krankheit haben: Dabei handelt es sich um eine Erkrankung des Gehirns, die zu Bewegungsstörungen führt (Zittern, starre Körperhaltung, langsame Bewegungen, schlurfender Gang und Gleichgewichtsstörungen beim Gehen),

- wenn Sie eine schwere Nierenerkrankung haben.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie <{Name(Phantasiebezeichnung)}> einnehmen.

[...]

Dieses Arzneimittel kann Beschwerden wie Zittern, starre Körperhaltung, langsame Bewegungen, schlurfender Gang und Gleichgewichtsstörungen beim Gehen verursachen oder verstärken. Hiervon sind insbesondere ältere Patienten betroffen. Bitte achten Sie auf derartige Beschwerden und informieren Sie Ihren Arzt, der dann möglicherweise Ihre Behandlung neu bewertet.

[...]

Kinder und Jugendliche

<{Name(Phantasiebezeichnung)}> wird nicht für die Anwendung bei Kindern unter 18 Jahren empfohlen.

[...]

Schwangerschaft und Stillzeit

[...]

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dieses Arzneimittel kann bei Ihnen Benommenheit und Schläfrigkeit hervorrufen und damit Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

3. Wie ist <{Name(Phantasiebezeichnung)}> einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis von <{Name(Phantasiebezeichnung)}> 20 mg beträgt dreimal täglich eine Tablette während den Mahlzeiten.

Die empfohlene Dosis von <{Name(Phantasiebezeichnung)}> 20 mg/ml Lösung beträgt 20 Tropfen dreimal täglich während den Mahlzeiten.

Die empfohlene Dosis von <{Name(Phantasiebezeichnung)}> 35 mg beträgt zweimal täglich eine Tablette, jeweils morgens und abends zu einer Mahlzeit.

Wenn Sie eine Nierenerkrankung haben oder älter als 75 Jahre sind, wird Ihr Arzt Ihre Dosis gegebenenfalls anpassen.

[...]

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

[...]

Häufig:

Benommenheit, Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Durchfall, Verdauungsstörungen, Übelkeit, Erbrechen, Hautausschlag, Juckreiz, Quaddeln und Schwächegefühl.

Selten:

Schneller oder unregelmäßiger Herzschlag (auch Palpitationen genannt), zusätzliche Herzschläge, beschleunigter Herzschlag, Blutdruckabfall beim Aufstehen, der Benommenheit, Schwindel oder einen Ohnmachtsanfall hervorruft, allgemeines Unwohlsein, Schwindel, Stürze, plötzliche Hautrötung.

Nicht bekannt

Extrapyramidale Symptome (ungewöhnliche Bewegungen wie klein- oder grobschlägiges Zittern der Hände und Finger, sich verdrehende Körperbewegungen, schlurfender Gang und Steifheit der Arme und Beine), die sich in der Regel nach Beendigung der Behandlung zurückbilden.

Schlafstörungen (Schwierigkeiten beim Schlafen, Schläfrigkeit), Verstopfung, ein schwerwiegender, den gesamten Körper betreffender roter Hautausschlag mit Blasenbildung, Anschwellen von Gesicht, Lippen, Mund, Zunge oder Rachen, das Schluck- oder Atemprobleme hervorrufen kann.

Schwere Verringerung der Anzahl von weißen Blutkörperchen, die zu einer erhöhten Infektneigung führt, Verringerung der Blutplättchen, die das Risiko für Blutungen und blaue Flecken erhöht. Eine Erkrankung der Leber (Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, allgemeines Unwohlsein, Fieber, Juckreiz, Gelbfärbung der Haut und Augen, heller Stuhl, dunkler Urin).

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.