

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

**Τροποποιήσεις των σχετικών παραγράφων της περίληψης
χαρακτηριστικών του προϊόντος και του φύλλου οδηγιών χρήσης**

A. Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

[οι μέχρι τώρα εγκεκριμένες ενδείξεις θα πρέπει να διαγραφούν και να αντικατασταθούν από την παρακάτω]

Η Τριμεταζιδίνη ενδείκνυται σε ενήλικες ως επιπρόσθετη θεραπεία για τη συμπτωματική αντιμετώπιση ασθενών με σταθερή στηθάγχη οι οποίοι δεν ελέγχονται επαρκώς ή έχουν δυσανεξία σε αντιστηθαγχικές θεραπείες πρώτης γραμμής.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

[θα πρέπει να προστεθεί η παρακάτω διατύπωση]

Η δόση είναι ένα δισκίο των 20 mg ή 1 ml (20 σταγόνες) του πόσιμου διαλύματος τριμεταζιδίνης τρεις φορές την ημέρα κατά τη διάρκεια των γευμάτων.

Η δόση είναι ένα δισκίο των 35 mg τριμεταζιδίνης δύο φορές την ημέρα κατά τη διάρκεια των γευμάτων.

[...]

Ειδικοί πληθυσμοί

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία:

Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης [30-60]ml/min) (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2), η προτεινόμενη δόση είναι 1 δισκίο των 20 mg ή 1 ml (20 σταγόνες) του πόσιμου διαλύματος τριμεταζιδίνης δύο φορές την ημέρα, δηλ. μία το πρωί και μία το βράδυ κατά τη διάρκεια των γευμάτων.

Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης [30-60]ml/min) (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2), η προτεινόμενη δόση είναι 1 δισκίο των 35 mg_ κατά τη διάρκεια του πρωινού.

Ηλικιωμένοι ασθενείς:

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να εμφανίζουν μεγαλύτερη έκθεση στη τριμεταζιδίνη λόγω της σχετικής με την ηλικία μείωσης της νεφρικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 5.2). Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, η προτεινόμενη δόση είναι 1 δισκίο των 20 mg ή 1 ml (20 σταγόνες) του πόσιμου διαλύματος τριμεταζιδίνης δύο φορές την ημέρα, δηλ. μία το πρωί και μία το βράδυ κατά τη διάρκεια των γευμάτων.

Η τιτλοποίηση της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς θα πρέπει να γίνεται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να εμφανίζουν μεγαλύτερη έκθεση στη τριμεταζιδίνη λόγω της σχετικής με την ηλικία μείωσης της νεφρικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 5.2). Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης [30-60] ml/min), η προτεινόμενη δόση είναι 1 δισκίο των 35 mg κατά τη διάρκεια του πρωινού.

Η τιτλοποίηση της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς θα πρέπει να γίνεται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός:

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της τριμεταζιδίνης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

[...]

4.3 Αντενδείξεις

[οι μέχρι τώρα εγκεκριμένες αντενδείξεις θα πρέπει να διαγραφούν και να αντικατασταθούν από τις παρακάτω]

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1
- Νόσος του Πάρκινσον, συμπτώματα της νόσου του Πάρκινσον, τρόμος, σύνδρομο ανήσυχων ποδιών, και άλλες σχετικές με την κινητικότητα διαταραχές.
- Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

[θα πρέπει να προστεθεί η παρακάτω διατύπωση]

[...]

Η τριμεταζιδίνη μπορεί να προκαλέσει ή να επιδεινώσει συμπτώματα της νόσου του Πάρκινσον (τρόμος, ακινησία, υπερτονία), τα οποία θα πρέπει να εξετάζονται τακτικά, κυρίως σε ηλικιωμένους ασθενείς. Σε περιπτώσεις που δεν μπορεί να εξαχθεί ασφαλές συμπέρασμα θα πρέπει να γίνεται παραπομπή σε νευρολόγο ώστε να γίνονται οι κατάλληλες εξετάσεις.

Η εμφάνιση κινητικών διαταραχών όπως συμπτώματα της νόσου του Πάρκινσον, σύνδρομο ανήσυχων ποδιών, τρόμος, αστάθεια κατά το βάδισμα θα πρέπει να οδηγήσουν σε οριστική διακοπή της τριμεταζιδίνης.

Αυτά τα συμβάματα έχουν χαμηλό επιπολασμό και είναι συνήθως αναστρέψιμα μετά τη διακοπή της αγωγής. Για την πλειονότητα των ασθενών που ανάρρωσαν, τα συμπτώματά εξαφανίστηκαν εντός 4 μηνών μετά τη διακοπή της τριμεταζιδίνης. Εάν τα συμπτώματα όπως της νόσου του Πάρκινσον επιμένουν για πάνω από 4 μήνες μετά την διακοπή του φαρμάκου, θα πρέπει να αναζητείται η γνώμη νευρολόγου.

Πτώσεις στο έδαφος, μπορεί να συμβούν, οφειλόμενες κυρίως στην αστάθεια κατά το βάδισμα ή σε υπόταση, κυρίως σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιυπερτασική αγωγή (βλ. παράγραφο 4.8).

Συστήνεται προσοχή όταν η τριμεταζιδίνη συνταγογραφείται σε ασθενείς για τους οποίους αναμένεται εκτεταμένη έκθεση:

- μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2),
- ηλικιωμένοι ασθενείς μεγαλύτεροι των 75 ετών (βλ. παράγραφο 4.2).

[...]

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

[η μέχρι τώρα εγκεκριμένη διατύπωση αυτής της παραγράφου θα πρέπει να διαγραφεί και να αντικατασταθεί από την παρακάτω]

Η τριμεταζιδίνη δεν εμφανίζει αιμοδυναμικές δράσεις σε κλινικές μελέτες, παρόλα αυτά περιπτώσεις ζάλης και υπνηλίας έχουν παρατηρηθεί με την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου (βλ. παράγραφο 4.8), που μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

[θα πρέπει να προστεθεί η παρακάτω διατύπωση]

[...]

Κατηγορία Οργανικό Σύστημα	Συχνότητα	Προτιμώμενος Όρος
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Ζάλη, κεφαλαλγία
	Μη γνωστές	Συμπτώματα όπως της νόσου του Πάρκινσον, (τρόμος, ακινησία, υπερτονία), αστάθεια στο βάδισμα, σύνδρομο ανήσυχων ποδιών, άλλες σχετικές με την κινητικότητα διαταραχές, συνήθως αναστρέψιμα μετά τη διακοπή της θεραπείας.
	Μη γνωστές	Διαταραχές ύπνου (αϋπνία, υπνηλία)
Καρδιακές διαταραχές	Σπάνιες	Αίσθημα παλμών, έκτακτες συστολές, ταχυκαρδία
Αγγειακές διαταραχές	Σπάνιες	Αρτηριακή υπόταση, ορθοστατική υπόταση η οποία μπορεί να σχετίζεται με εξασθένηση, ζάλη ή πτώση κυρίως σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιυπερτασική αγωγή, έξαψη
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Συχνές	Κοιλιακός πόνος, διάρροια, δυσπεψία, ναυτία και έμετος
	Μη γνωστές	Δυσκοιλιότητα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση
	Μη γνωστές	Οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση (AGEP), αγγειοοίδημα.
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συχνές	Εξασθένηση
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Μη γνωστές	Ακοκκιοκυτταραιμία Θρομβοπενία Θρομβοπενική πορφύρα
	Μη γνωστές	Ηπατίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Μη γνωστές	

[...]

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

[θα πρέπει να προστεθεί η παρακάτω διατύπωση]

[...]

Μηχανισμός δράσης [...]

Η τριμεταζιδίνη αναστέλλει τη β-οξείδωση των λιπαρών οξέων, με την αναστολή της μακράς αλύσου του συνενζύμου 3-κετοακυλ- Α θειολάση (3-KAT αναστολέας), με το οποίο αυξάνεται η οξείδωση της γλυκόζης. Σε ένα ισχαιμικό κύτταρο, η ενέργεια που λαμβάνεται με την οξείδωση της γλυκόζης απαιτεί μικρότερη κατανάλωση οξυγόνου σε σχέση με τη διαδικασία της β-οξείδωσης. Η ενδυνάμωση της οξείδωσης της γλυκόζης βελτιστοποιεί τις ενεργειακές διαδικασίες του κυττάρου, οπότε και διατηρείται ο κατάλληλος ενεργειακός μεταβολισμός κατά την ισχαιμία.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιακή νόσο, η τριμεταζιδίνη δρα ως μεταβολικός παράγοντας, διατηρώντας το υψηλό ενεργειακό των ενδοκυτταρικών επιπέδων φωσφορικών στο μυοκάρδιο. Οι αντιισχαιμικές δράσεις επιτυγχάνονται χωρίς επακόλουθες αιμοδυναμικές επιδράσεις.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Κλινικές μελέτες έχουν δείξει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της τριμεταζιδίνης στη θεραπεία ασθενών με χρόνια στηθάγχη, είτε ως μονοθεραπεία ή όταν η ωφέλεια από άλλα αντιστηθαγχικά φαρμακευτικά προϊόντα ήταν ανεπαρκής.

Σε μία τυχαιοποιημένη, διπλά – τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε 426 ασθενείς (TRIMPOL – II), που λάμβαναν μετοπρολόλη 100mg ημερησίως (50 mg b.i.d) η προσθήκη τριμεταζιδίνης (60 mg/ημέρα) για 12 εβδομάδες βελτίωσε σημαντικά τις παραμέτρους των δοκιμασιών κόπωσης και των κλινικών συμπτωμάτων σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο: συνολική διάρκεια άσκησης +20,1s, $p=0,023$, συνολικό έργο +0,54 METs, $p=0,001$, χρόνος εμφάνισης κατάσπασης του διαστήματος ST κατά 1mm +33,4s, $p=0,003$, χρόνος εμφάνισης της στηθάγχης +33,9s, $p<0,001$, στηθαγχικές κρίσεις / εβδομάδα -0,73, $p=0,014$ και κατανάλωση βραχείας δράσης νιτροδών/ εβδομάδα, -0,63, $p=0,032$, χωρίς αιμοδυναμικές μεταβολές.

Σε μία τυχαιοποιημένη, διπλά – τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε 223 ασθενείς (Sellier), που λάμβαναν ατενολόλη 50mg (o.d.) η προσθήκη 35 mg (b.i.d) ελεγχόμενης αποδέσμευσης δισκίου τριμεταζιδίνης για 8 εβδομάδες προκάλεσε μια σημαντική αύξηση (+34,4s, $p=0,03$) του χρόνου εμφάνισης κατάσπασης του διαστήματος ST κατά 1mm σε δοκιμασίες κόπωσης, σε μια υποομάδα ασθενών ($n=173$), σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, 12 ώρες μετά τη λήψη του φαρμάκου. Στατιστικά σημαντική διαφορά στοιχειοθετήθηκε και στο χρόνο εμφάνισης της στηθάγχης ($p=0,049$). Δεν βρέθηκαν στατιστικές σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων στα άλλα δευτερεύοντα τελικά σημεία (ολική διάρκεια άσκησης, ολικό φορτίο έργου και κλινικά τελικά σημεία).

Σε μία τυχαιοποιημένη, διπλά – τυφλή, με 1962 ασθενείς (μελέτη Vasco), σε συνδυασμό με ατενολόλη 50 mg/ ημέρα, δύο δόσεις τριμεταζιδίνης (70 mg/ ημέρα και 140 mg/ ημέρα) μελετήθηκαν έναντι εικονικού φαρμάκου. Στο συνολικό πληθυσμό, περιλαμβανομένων τόσο των ασυμπτωματικών όσο και των συμπτωματικών ασθενών, η τριμεταζιδίνη απέτυχε να δείξει όφελος τόσο στα εργομετρικά (ολική διάρκεια άσκησης, χρόνος εμφάνισης κατάσπασης του διαστήματος ST κατά 1mm και χρόνος εμφάνισης στηθάγχης) όσο και στα κλινικά σημεία. Παρόλα αυτά, στην υποομάδα συμπτωματικών ασθενών ($n= 1574$) που καθορίστηκε σε μία post-hoc ανάλυση, η τριμεταζιδίνη (140 mg) βελτίωσε σημαντικά την ολική διάρκεια άσκησης (+23,8 s έναντι +13,1 s του εικονικού φαρμάκου, $p=0,001$) και το χρόνο εμφάνισης στηθάγχης (+46,3 s έναντι +32,5s του εικονικού φαρμάκου, $p=0,005$).

B. Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

[θα πρέπει να προστεθεί η παρακάτω διατύπωση στις σχετικές παραγράφους]

1. Τι είναι το <επινοηθείσα ονομασία> και ποια είναι η χρήση του

Αυτό το φάρμακο προορίζεται για χρήση σε ενήλικες ασθενείς, σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για την αγωγή της σταθερής στηθάγχης (πόνος στο στήθος λόγω της στεφανιαίας νόσου).

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το <επινοηθείσα ονομασία>

Μην πάρετε το <επινοηθείσα ονομασία>

- σε περίπτωση αλλεργίας στη τριμεταζιδίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν πάσχετε από τη νόσο του Πάρκινσον: μία ασθένεια του εγκεφάλου που επηρεάζει την κινητικότητα (τρόμος, δυσκαμψία του σώματος, βραδυκινησία και μικροβηματισμός αστάθεια),
- εάν έχετε σοβαρό πρόβλημα των νεφρών σας

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το <επινοηθείσα ονομασία>.

[...]

Αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ή να επιδεινώσει συμπτώματα όπως τρόμος, δυσκαμψία του σώματος, βραδυκινησία και μικροβηματισμός, αστάθεια, κυρίως σε ηλικιωμένους ασθενείς, τα οποία θα πρέπει να αναφερθούν και να εξεταστούν από το γιατρό σας, που μπορεί να επαναξιολογήσει την αγωγή σας.

[...]

Παιδιά και έφηβοι

Το <επινοηθείσα ονομασία> δεν συνιστάται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών.

[...]

Κύηση και θηλασμός

[...]

Εάν είσθε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είσθε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Το φάρμακο αυτό μπορεί να σας προκαλέσει ζάλη και υπνηλία και μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

3. Πώς να πάρετε το <επινοηθείσα ονομασία>

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνιστώμενη δόση για το <επινοηθείσα ονομασία> 20 mg είναι να λαμβάνετε ένα δισκίο τρεις φορές την ημέρα κατά τη διάρκεια των γευμάτων.

Η συνιστώμενη δόση για το <επινοηθείσα ονομασία> 20mg/ml διάλυμα είναι να λαμβάνετε 20 σταγόνες τρεις φορές την ημέρα κατά τη διάρκεια των γευμάτων.

Η συνιστώμενη δόση για το <επινοηθείσα ονομασία> 35 mg είναι να λαμβάνετε ένα δισκίο δύο φορές την ημέρα κατά τη διάρκεια των γευμάτων το πρωί και το βράδυ.

Εάν έχετε προβλήματα με τα νεφρά σας ή αν είστε άνω των 75 ετών, ο γιατρός σας μπορεί να προσαρμόσει ανάλογα την συνιστώμενη δόση.

[...]

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

[...]

Συχνές:

Ζάλη, κεφαλαλγία, κοιλιακό άλγος, διάρροια, δυσπεψία, ναυτία, έμετος, εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση και εξασθένηση

Σπάνια:

Γρήγοροι ή μη φυσιολογικοί καρδιακοί παλμοί (αναφέρεται και ως αίσθημα παλμών), έκτακτες συστολές, ταχυκαρδία, πτώση της αρτηριακής πίεσης κατά την όρθια στάση που μπορεί να επιφέρει σκοτοδίνη, ελαφρά ζάλη ή λιποθυμία, αδιαθεσία (γενικά αίσθημα δυσφορίας), ζάλη, πτώση στο έδαφος, εξάψεις.

Μη γνωστές:

Εξωπυραμидικές διαταραχές (μη φυσιολογικές κινήσεις, που περιλαμβάνουν τρόμο και τίναγμα των χεριών και των δακτύλων, ακούσιες στροφές του σώματος, μικροβηματισμός και δυσκαμψία των χεριών και των ποδιών) συνήθως αναστρέψιμες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Διαταραχές στον ύπνο (δυσκολία στον ύπνο, υπνηλία), δυσκοιλιότητα, ερυθρότητα του δέρματος με σοβαρή γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση, πρήξιμο του προσώπου, των χειλέων, του στόματος, γλώσσας ή του λαιμού που μπορεί να επιφέρει δυσκολία στην κατάποση ή στην αναπνοή.

Σοβαρή μείωση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων που κάνουν την εμφάνιση λοιμώξεων περισσότερη πιθανή, μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων, που αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγιών ή εμφάνισης κακώσεων.

Νόσος του ήπατος (ναυτία, έμετος, απώλεια της όρεξης, γενικό αίσθημα δυσφορίας, πυρετός, κνησμός, κίτρινη χρώση του δέρματος και των οφθαλμών, ανοιχτόχρωμες κενώσεις, σκουρόχρωμα ούρα).

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.