

III LISA

Täiendused ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehe vastavatesse lõikudesse

A. Ravimi Omaduste Kokkuvõte

4.1 Näidustused

[hetkel kinnitatud näidustused tuleb kustutada ja asendada järgnevaga]

Trimetasidiin on näidustatud stabiilse stenokardia sümptomaatiliseks lisaraviks täiskasvanud patsientidele, kellel stenokardiavastane ravi esmvaliku preparaatidega on ebapiisav või talumatu.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

[lisada tuleb alljärgnev sõnastus]

Annus on trimetasidiini 20 mg tablett või 1 ml (20 tilka) suukaudset lahust 3 korda päevas söögikordade ajal.

Annus on üks 35 mg trimetasidiini tablett 2 korda päevas söögikordade ajal.

[...]

Eripopulatsioonid

Neerukahjustusega patsiendid

Mõõduka neerukahjustusega patsientidel (kreatiini kliirens 30...60 ml/min) (vt lõigud 4.4 ja 5.2) on soovitatavaks annuseks üks 20 mg tablett või 1 ml (20 tilka) suukaudset lahust 2 korda päevas, nt hommiku- ja õhtusöögi ajal.

Mõõduka neerukahjustusega patsientidel (kreatiini kliirens 30...60 ml/min) (vt lõigud 4.4 ja 5.2) on soovitatavaks annuseks üks 35 mg tablett hommikusöögi ajal.

Eakad

Vanusest tuleneva neerufunktsiooni languse tõttu võib eakatel patsientidel trimetasidiini imendumine olla suurenenud (vt lõik 5.2). Mõõduka neerukahjustusega patsientidel (kreatiini kliirens 30...60 ml/min) on soovitatavaks annuseks üks 20 mg tablett või 1 ml (20 tilka) suukaudset lahust 2 korda päevas, nt hommiku- ja õhtusöögi ajal. Annuse tiitrimisel eakatel patsientidel tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.4).

Vanusest tuleneva neerufunktsiooni languse tõttu võib eakatel patsientidel trimetasidiini imendumine olla suurenenud (vt lõik 5.2). Mõõduka neerukahjustusega patsientidel (kreatiini kliirens 30...60 ml/min) on soovitatavaks annuseks üks 35 mg tablett hommikusöögi ajal. Annuse tiitrimisel eakatel patsientidel tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.4).

Lapsed

Trimetasidiini ohutust ja efektiivsust alla 18-aastastel lastel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

[...]

4.3 Vastunäidustused

[hetkel kinnitatud vastunäidustused tuleb kustutada ja asendada järgmisega]

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes aine suhtes.
- Parkinsoni tõbi, parkinsonismi sümptomid, treemor, rahutute jalgade sündroom ning teised liikumishäired,
- Raske neerufunktsioonikahjustus (kreatiniini kliirens < 30ml/min)

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

[lisada tuleb alljärgnev sõnastus]

[...]

Trimetasidiin võib halvendada parkinsonismi sümptomeid (treemor, akineesia, hüpertoonia), mida tuleb regulaarselt uurida, eriti eakatel patsientidel. Kahtluse korral tuleb patsient suunata lisauuringuteks neuroloogile.

Liikumishäirete ilmnemine nagu parkinsonismi sümptomid, rahutute jalgade sündroom, treemor, kõnnakuhäired on kindel põhjus trimetasidiin-ravi katkestamiseks.

Need juhud on üldjuhul väga harvad ning pöörduvad pärast ravi lõpetamist. Enamikel patsientidest, kes paranesisid, kadusid sümptomid 4 kuu jooksul pärast trimetasidiin-ravi katkestamist. Kui parkinsonismi sümptomid kestavad pärast ravimi võtmise lõpetamist kauem kui 4 kuud, tuleb pöörduda neuroloogi poole.

Seoses kõnnakuhäiretega või hüpotensiooniga võib esineda kukkumist, eriti patsientidel, kes saavad antihüpertensiivset ravi (vt lõik 4.8).

Ettevaatlik tuleb olla trimetasidiini määramisel patsientidele, kellel võib olla suurenenud trimetasidiini imendumine:

- mõõdukas neerukahjustus (vt lõik 4.2 ja 5.2),
- üle 75-aastased eakad patsiendid (vt lõik 4.2).

[...]

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

[hetkel kinnitatud tekst tuleb antud lõigust kustutada ja asendada järgnevaga]

Trimetasidiinil puuduvad kliinilistes uuringutes hemodünaamilised toimed, kuid turuletulekujärgsetes uuringutes on täheldatud peeringluse ja uimasuse teket (vt lõik 4.8), mis võivad mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

[lisada tuleb alljärgnev sõnastus]

[...]

Organsüsteemide klass	Sagedus	Kõrvaltoime
Närvisüsteemi häired	Sage	Pearinglus, peavalu
	Teadmata	ekstrapüramidaalsümptomid (värise mine, akineesia, hüpertoonia), kõnnaku häired, rahutute jalgade sündroom, teised seonduvad liikumishäired; tavaliselt taanduvad pärast ravi lõpetamist.
	Teadmata	Unehäired (unetus, uimasus)
Südame häired	Harv	Palpitatsioonid, ekstrasüstolid, tahhükardia
Vaskulaarsed häired	Harv	Arteriaalne hüpertensioon, ortostaatiline hüpotensioon, mis võib olla seotud halva enesetundega, peeringlusega või minestamisega, eriti patsientidel, kes saavad antihüpertensiivset ravi, nahaõhetus
Seedetrakti häired	Sage	Kõhuvalu, kõhulahtisus, düspepsia, iiveldus ja oksendamine
	Teadmata	Kõhukinnisus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Lööve, sügelus, nõgestõbi.
	Teadmata	Akute generaliseerunud eksantematoosne pustuloos (AGEP), angioödem
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Asteenia
Vere ja lümfisüsteemi häired	Teadmata	Agranulotsütoos, Trombotsütopeenia Trombotsütopeeniline purpura
Maksa ja sapiteede häired	Teadmata	Hepatiit

[...]

5.1 Farmakodünaamilised omadused

[lisada tuleb alljärgnev sõnastus]

[...]

Toimemehhanism

[...]

Blokeerides pika ahelaga 3-ketoatsüül CoA tiolaasi inhibeerib trimetasidiin rasvhapete β -oksüdatsiooni, mis omakorda suurendab glükoosi oksüdatsiooni. Glükoosi oksüdatsioonil saadud energia isheemilises rakus vajab vähem hapnikku kui β -oksüdatsiooni protsess. Glükoosi oksüdatsiooni osakaalu suurenemine optimeerib raku energeetilisi protsesse ning säilitab vajalikku energeetilist ainevahetust isheemia korral.

Farmakodünaamilised toimed

Trimetasidiin toimib isheemilise südamehaigusega patsiendil metaboolse aina, säilitades südamelihases rakusisest fosfaatide taset. Anti-isheemiline toime saavutatakse ilma, et samaaegselt esineksid hemodünaamilised toimed.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kliiniliste uuringute käigus on tõestatud trimetasidiini efektiivsust ja ohutust kroonilise stenokardiaga patsientidel nii monoteerapiana või kui teiste stenokardiavastaste ravimite toime oli ebapiisav.

426-1 patsiendil teostatud randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrollitud uuringu (TRIMPOL-II) käigus lisati 12 nädala jooksul 100 mg metoprolooli annusele (50 mg 2 korda päevas) trimetasidiini annus (60 mg päevas), mille tulemusena paranesid võrreldes platseeboga oluliselt koormustestide tulemused ning kliinilised sümptomid: koormuse kogukestvus +20,1s, $p=0,023$; üldine koormustaluvus +0,54 MET, $p=0,001$; aeg 1 mm ST-segmendi depressiooni tekkeks +33,4 s, $p=0,003$; stenokardiahoog tekkimise aeg +33,9 s, $p<0,001$; stenokardiahoog/nädalas -0,73, $p=0,014$; lühitoimeliste nitraatide kasutamine/nädalas -0,63, $p=0,032$, kusjuures hemodünaamilised parameetrid ei muutunud.

223-1 patsiendil teostatud randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrollitud uuringu (Sellier) käigus lisati 8 nädala jooksul 50 mg metoprolooli annusele (ühe annusena) üks trimetasidiini 35 mg modifitseeritud toimeainet vabastav tablett (2 korda päevas), mille tulemusena pikenes ühes alagrupis ($n=173$) 12 tundi pärast ravimi võtmist märkimisväärselt koormustestil kuni 1 mm ST-segmendi depressiooni saabumise aeg (+34,4s, $p=0,03$) võrreldes platseeboga.

Samuti täheldati olulist erinevust stenokardia tekkimise ajas ($p=0,049$). Erinevates gruppides ei täheldatud olulist erinevust sekundaarsetes tulemusnäitajates (koormustesti kestvus, üldine koormustaluvus, kliinilised näitajad).

3-kuulises randomiseeritud topeltpimedas uuringus, milles osales 1962 patsienti, testiti lisaks 50 mg atenolooli annusele (päevas) kahte trimetasidiini annust (70 mg ja 140 mg päevas) vs platseebo. Üldpopulatsioonis, mis hõlmas nii asümptomaatilisi kui ka sümptomitega patsiente, ei tõestatud trimetasidiini kasulikkust nii ergomeetrilistele (koormustesti kestvus, 1 mm ST-segmendi saabumise aeg, stenokardia saabumise aeg) kui ka kliinilistele tulemusnäitajatele. Kuid vastavalt post-hoc analüüsile, parandas trimetasidiin (140 mg), sümptomaatiliste patsientide grupis ($n=1574$) koormustesti kestvust (+23,8 versus +13,1 platseebo; $p=0,001$) ja stenokardia tekkimise aega (+46,3 s versus +32,5 s platseebo; $p=0,005$).

B. Pakendi Infoleht

[alolev tekst tuleb lisada vastavatesse lõikudesse]

1. Mis ravim on <Väljamõeldud nimetus> ja milleks seda kasutatakse

Ravimit kasutatakse täiskasvanutel stenokardia (koronaararteritõvest põhjustatud valu rinnus) raviks kombinatsioonis teiste ravimitega.

2. Mida on vaja teada enne <Väljamõeldud nimetus> võtmist

Ärge võtke <Väljamõeldud nimetus>:

- kui te olete trimetasidiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teil on Parkinsoni tõbi; ajuhaigus, mis mõjutab liikumist (väriseimine, jäik kõnnak, aeglased liigutused ja tõmblused, ebakindel kõnnak),
- tõsised neeruprobleemid.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne <Väljamõeldud nimetus> võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

[...]

See ravim võib põhjustada või halvendada selliseid sümptomeid nagu värisemine, jäik kõnnak, aeglased liigutused ja tõmblused, ebakindel kõnnak, eriti eakatel patsientidel; neid sümptomeid tuleb jälgida ning teavitada nendest oma arsti, kes vajadusel hindab ravi ümber.

[...]

Lapsed ja noorukid

<Väljamõeldud nimetus> ei soovitata kasutada alla 18-aastastel lastel.

[...]

Rasedus ja imetamine

[...]

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine:

See ravim võib põhjustada pearinglust või uimasust, mistõttu võib omada toimet teie autojuhtimise või masinate käsitsemise võimele.

3. Kuidas <Väljamõeldud nimetus> võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu arsti või apteekriga.

<Väljamõeldud nimetus> 20 mg soovitatav annus on 1 tablett kolm korda päevas söögikordade ajal.

<Väljamõeldud nimetus> 20 mg/ml soovitatav annus on 20 tilka kolm korda päevas söögikordade ajal.

<Väljamõeldud nimetus> 35 mg soovitatav annus on 1 tablett kaks korda päevas hommikusöögi ja õhtusöögi ajal.

Kui teil on neeruprobleemid või te olete üle 75-aastane, võib arst teie annust kohandada.

[...]

4. Võimalikud kõrvaltoimed

[...]

Sage:

pearinglus, peavalu, kõhuvalu, kõhulahtisus, seedehäired, halb enesetunne, oksendamine, lööve, sügelus, villid, nõrkusetunne.

Harv:

Kiire või ebaregulaarne südamerütm (palpitatsioonid), südame lisalöögid, kiire südamerütm, madal vererõhk püstitõusmisel, mis võib põhjustada pearinglust või minestamist, üldist halba enestunnet, kukkumist, nahaõhetust.

Teadmata:

Ekstrapüramidaalsümptomid (ebatavalised liigutused sealhulgas värisemine ja käte ning sõrmede vappumine, keha pöörlevad liigutused, jäik kõnnak ning käte ja jalgade jäikus), need sümptomid on tavaliselt pöörduvad ravi lõpetamisel.

Unehäired (uinumisraskused, uimasus), kõhukinnisus, raskekujuline generaliseerunud punetav villiline nahalööve, näo, huulte, suu- või keeleturse, mis võib põhjustada neelamis- või hingamisraskusi.

Valgete vererakkude hulga raskekujuline vähenemine, mis suurendab infektsioonide tekkeriski, trombotsüütide arvu langus, mis suurendab veritsuste või verevalumite tekkeriski.

Maksahaigus (iiveldus, oksendamine, isukaotus, üldine halb enesetunne, palavik, sügelus, naha ja silmade kollasus, hele väljaheide, tume uriin).

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud