

### **Liite III**

**Muutokset valmisteyhteenvedon ja pakkausselosteen asianmukaisiin kohtiin**

## A. Valmisteyhteenveto

### 4.1 Käyttöaiheet

*[tällä hetkellä hyväksytyt käyttöaiheet on poistettava ja korvattava seuraavilla]*

Trimetatsidiini on tarkoitettu aikuisille lisälääkkeeksi stabiilin angina pectoriksen oireenmukaiseen hoitoon, kun tauti ei ole riittävästi hallinnassa muilla lääkkeillä tai kun potilas ei siedä ensilinjan lääkehoitoa.

### 4.2 Annostus ja antotapa

*[seuraava sanamuoto on lisättävä]*

Annos on yksi 20 mg:n tabletti tai 1 ml (20 tippaa) trimetatsidiinitippoja, liuosta, kolme kertaa päivässä aterioiden yhteydessä.

Annos on yksi 35 mg:n trimetatsidiinitabletti kaksi kertaa päivässä aterioiden yhteydessä.

[...]

#### Erityispotilasryhmät

##### *Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat*

Jos potilaalla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma [30–60] ml/min) (ks. kohdat 4.4 ja 5.2), suositeltu annos on yksi 20 mg:n tabletti tai 1 ml (20 tippaa) tippoja, liuosta, kaksi kertaa päivässä eli yksi annos aamuisin ja yksi annos iltaisin aterioiden yhteydessä.

Jos potilaalla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma [30–60] ml/min) (ks. kohdat 4.4 ja 5.2), suositeltu annos on yksi 35 mg:n tabletti aamuisin aamiaisen yhteydessä.

##### *Iäkkäät potilaat*

Iäkkäiden potilaiden trimetatsidiinialtistus saattaa suurentua ikään liittyvän munuaisten toiminnan heikkenemisen vuoksi (ks. kohta 5.2). Jos potilaalla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma [30–60] ml/min), suositeltu annos on yksi 20 mg:n tabletti tai 1 ml (20 tippaa) tippoja, liuosta, kaksi kertaa päivässä eli yksi annos aamuisin ja yksi annos iltaisin aterioiden yhteydessä.

Iäkkäiden potilaiden annosta on suurennettava varoen (ks. kohta 4.4).

Iäkkäiden potilaiden trimetatsidiinialtistus saattaa suurentua ikään liittyvän munuaisten toiminnan heikkenemisen vuoksi (ks. kohta 5.2). Jos potilaalla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma [30–60] ml/min), suositeltu annos on yksi 35 mg:n tabletti aamuisin aamiaisen yhteydessä.

Iäkkäiden potilaiden annosta on suurennettava varoen (ks. kohta 4.4).

##### *Pediatriset potilaat:*

Trimetatsidiinin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

[...]

### 4.3 Vasta-aiheet

*[tällä hetkellä hyväksytyt vasta-aiheet on poistettava ja korvattava seuraavilla]*

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Parkinsonin tauti, parkinsonistiset oireet, vapina, levottomat jalat -oireyhtymä ja muut liikkeisiin liittyvät häiriöt.
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min).

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

*[seuraava sanamuoto on lisättävä]*

[...]

Trimetatsidiini voi aiheuttaa tai pahentaa parkinsonistisia oireita (vapinaa, akinesiaa, hypertoniaa), jotka on etenkin iäkkäillä potilailla tutkittava säännöllisesti. Epäselvissä tapauksissa potilas on lähetettävä neurologin vastaanotolle asianmukaisia tutkimuksia varten.

Liikehäiriöiden, kuten parkinsonististen oireiden, levottomat jalat -oireyhtymän, vapinan tai kävelyn epävakauden, ilmaantumisen jälkeen trimetatsidiinihoito on lopetettava pysyvästi.

Näiden häiriöiden esiintyvyys on vähäistä ja ne häviävät tavallisesti hoidon lopettamisen jälkeen. Suurin osa potilaista toipui 4 kuukauden kuluessa trimetatsidiinihoidon lopettamisen jälkeen. Jos parkinsonistiset oireet jatkuvat vielä yli 4 kuukauden kuluttua lääkkeen käytön lopettamisen jälkeen, neurologia on konsultoitava.

Erityisesti verenpainelääkkeitä käyttävillä potilailla saattaa esiintyä kävelyn epävakauteen tai hypotensioon liittyviä kaatumisia (ks. kohta 4.8).

Trimetatsidiinin määräämisessä on oltava varovainen, jos potilaalla voidaan odottaa esiintyvän suurentunutta altistusta trimetatsidiinille:

- keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2)
- yli 75-vuotias iäkäs potilas (ks. kohta 4.2)

[...]

### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

*[tämän kohdan tällä hetkellä hyväksytty sanamuoto on poistettava ja korvattava seuraavalla]*

Trimetatsidiinilla ei ollut kliinisissä tutkimuksissa hemodynaamisia vaikutuksia, mutta valmisteen markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on havaittu huimausta ja uneliaisuutta (ks. kohta 4.8), mikä saattaa vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

### 4.8 Haittavaikutukset

*[seuraava sanamuoto on lisättävä]*

[...]

| Elinjärjestelmä | Yleisyys | Preferred Term -termi |
|-----------------|----------|-----------------------|
|-----------------|----------|-----------------------|

|                                               |             |                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hermosto                                      | Yleinen     | Huimaus, päänsärky                                                                                                                                                                                  |
|                                               | Tuntematon  | Parkinsonistiset oireet (vapina, akinesia, hypertonia), kävelyn epävakaus, levottomat jalat -oireyhtymä, muut liikkeisiin liittyvät häiriöt, joka häviävät tavallisesti hoidon lopettamisen jälkeen |
|                                               | Tuntematon  | Unihäiriöt (unettomuus, uneliaisuus)                                                                                                                                                                |
| Sydän                                         | Harvinainen | Sydämentykytys, lisälyönnit, takykardia                                                                                                                                                             |
| Verisuonisto                                  | Harvinainen | Matala valtimoverenpaine, ortostaattinen hypotensio, johon saattaa etenkin verenpainelääkkeitä käyttävillä potilailla liittyä huonovointisuutta, huimausta tai kaatumisia, punastelu                |
| Ruoansulatuselimistö                          | Yleinen     | Vatsakipu, ripuli, ruoansulatushäiriöt, pahoinvointi ja oksentelu                                                                                                                                   |
|                                               | Tuntematon  | Ummetus                                                                                                                                                                                             |
| Iho ja ihonalainen kudος                      | Yleinen     | Ihottuma, kutina, urtikaria                                                                                                                                                                         |
|                                               | Tuntematon  | Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi, angioedeema                                                                                                                                       |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Yleinen     | Astenia                                                                                                                                                                                             |
| Veri ja imukudos                              | Tuntematon  | Agranulosytoosi<br>Trombosytopenia<br>Trombosytopeeninen purppura                                                                                                                                   |
| Maksa ja sappi                                | Tuntematon  | Hepatiitti                                                                                                                                                                                          |

[...]

## 5.1 Farmakodynamiikka

[seuraava sanamuoto on lisättävä]

[...]

### Vaikutusmekanismi

[...]

Trimetatsidiini estää rasvahappojen  $\beta$ -oksidation salpaamalla pitkäketjuista 3-ketoasyyli-CoA-tiolaasia, joka tehostaa glukoosin oksidaatiota. Glukoosin oksidation aikana saadun energian hapenkulutustarve iskeemisessä solussa on pienempi verrattuna  $\beta$ -oksidatioprosessiin. Glukoosin oksidation voimistuminen optimoi solun energiaprosessit ja säilyttää siten asianmukaisen energiametabolian iskemian aikana.

### Farmakodynaamiset vaikutukset

Trimetatsidiini toimii iskeemistä sydäntautia sairastavilla potilailla metabolisena lääkeaineena ja säilyttää siten sydänlihaksessa runsasenergiset solunsisäiset fosfaattipitoisuudet. Anti-iskeemiset vaikutukset saavutetaan ilman samanaikaisia hemodynaamisia vaikutuksia.

### Kliininen teho ja turvallisuus

Trimetatsidiinin teho ja turvallisuus on osoitettu kliinisissä tutkimuksissa kroonista angina pectorista sairastavien potilaiden hoidossa, joko yksinään käytettynä tai silloin, kun muista angina pectoriksen lääkehoidoista saatu hyöty on ollut riittämätön.

426 potilaalla tehdyssä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa (TRIMPOL-II) 100 mg:n vuorokausiannoksina (50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) annettuun metoprololihoitoon lisättiin trimetatsidiini (60 mg/vrk) 12 viikon ajaksi, mikä paransi rasisuskokeiden parametreja ja vähensi kliinisiä oireita tilastollisesti merkitsevästi verrattuna lumelääkkeeseen: rasisuksen kokonaiskesto +20,1 s,  $p = 0,023$ , kokonaiskuorma +0,54 MET,  $p = 0,001$ , aika 1 mm:n ST-segmentin vajoamaan +33,4 s,  $p = 0,003$ , aika angina pectoris -oireiden ilmaantumiseen +33,9 s,  $p < 0,001$ , angina pectoris -kohtauksia/viikko -0,73,  $p = 0,014$  ja lyhytvaikutteisten nitraattien kulutus/viikko, -0,63,  $p = 0,032$  ilman hemodynaamisia muutoksia.

223 potilaalla tehdyssä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa (Sellier) 50 mg:n atenololihoitoon (kerran päivässä) lisättiin yksi 35 mg:n trimetatsidiinidepottabletti (kaksi kertaa vuorokaudessa) 8 viikon ajaksi, jolloin hoito pidensi merkitsevästi (+34,4 s,  $p = 0,03$ ) aikaa 1 mm:n ST-segmentin vajoamaan verrattuna lumelääkkeeseen potilaiden alaryhmän ( $n = 173$ ) rasisuskokeessa 12 tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta. Myös ajassa rasisusrintakivun ilmaantumiseen todettiin merkitsevä ero ( $p = 0,049$ ). Muissa toissijaisissa päätetapahtumissa (rasisuksen kokonaiskesto, kokonaiskuorma ja kliiniset päätetapahtumat) ei havaittu merkitsevää eroa.

1962 potilaalla tehdyssä kolme kuukautta kestäneessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa (Vasco-tutkimus) atenololiannoksen 50 mg/vrk lisäksi annettuja kahta trimetatsidiiniannosta (70 mg/vrk ja 140 mg/vrk) tutkittiin lumelääkkeeseen verrattuna. Trimetatsidiinilla ei kyetty osoittamaan kokonaispotilasjoukossa, johon kuuluivat sekä oireettomat että oireiset potilaat, hyötyä ergometrisissä (rasisuksen kokonaiskesto, aika 1 mm:n ST-vajoaman ilmaantumiseen ja aika rasisusrintakivun ilmaantumiseen) ja kliinisissä päätetapahtumissa. *Post-hoc*-analyysissä määritellyssä oireisten potilaiden alaryhmässä ( $n = 1574$ ) trimetatsidiini (140 mg) paransi kuitenkin merkitsevästi rasisuksen kokonaiskestoja (+23,8 s vs +13,1 s lumelääkkeellä;  $p = 0,001$ ) ja aikaa rasisusrintakivun ilmaantumiseen (+46,3 s vs +32,5 s lumelääkkeellä;  $p = 0,005$ ).

## B. Pakkausseloste

*[seuraava sanamuoto on lisättävä asianmukaisiin kohtiin]*

### 1. Mitä <Kauppanimi> on ja mihin sitä käytetään

Tämä lääke on tarkoitettu aikuisille potilaille käytettäväksi yhdistelmänä muiden angina pectoris -lääkkeiden kanssa (angina pectoris tarkoittaa sepelvaltimotaudista johtuvaa rintakipua).

### 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat <Kauppanimi>-depottabletteja

#### Älä ota <Kauppanimi>-depottabletteja

- jos olet allerginen trimetatsidiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on Parkinsonin tauti, joka on liikkeisiin vaikuttava (vapinaa, asentojäykkyyttä, liikkeiden hitautta ja laahustava, epävakaa kävely) aivosairaus
- jos sinulla on vaikea munuaissairaus.

#### Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat <Invented name>-depottabletteja.

[...]

Tämä lääke saattaa aiheuttaa tai pahentaa esim. vapinaa, asentojäykkyyttä, liikkeiden hitautta ja laahustavaa, epävakaa kävelyä, etenkin iäkkäillä potilailla. Nämä oireet on tutkittava ja raportoitava lääkärille, joka arvioi hoidon uudelleen.

[...]

### **Lapset ja nuoret**

<Kauppanimi>-depottabletteja ei suositella alle 18-vuotiaille lapsille.

[...]

### **Raskaus ja imetys**

[...]

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Tämä lääke saattaa aiheuttaa huimausta tai uneliaisuutta, mikä voi vaikuttaa ajokykyysi ja kykyysi käyttää koneita.

## **3. Miten <Kauppanimi>-depottabletteja otetaan**

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suosittelun annos on yksi 20 mg:n <Kauppanimi>-tabletti kolme kertaa päivässä ruokailun yhteydessä.

Suosittelun annos on 20 tippaa <Kauppanimi> 20 mg/ml tippoja, liuosta, kolme kertaa päivässä ruokailun yhteydessä.

Suosittelun annos on yksi 35 mg:n <Kauppanimi>-depottabletti kaksi kertaa päivässä, aamuisin ja iltaisin, ruokailun yhteydessä.

Jos sinulla on munuaisten toimintahäiriöitä tai jos olet yli 75-vuotias, lääkäri saattaa muuttaa suositeltua annosta.

[...]

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

[...]

### ***Yleiset:***

Huimaus, päänsärky, vatsakipu, ripuli, ruoansulatushäiriöt, pahoinvointi, oksentelu, ihottuma, kutina, nokkosihottuma ja heikotuksen tunne.

### ***Harvinaiset:***

Nopeat tai epäsäännölliset sydämenlyönnit (kutsutaan myös sydämentykytykseksi), sydämen lisälyönnit, nopeutunut sydämen lyöntitiheys, verenpaineen lasku seisomaan noustessa, josta aiheutuu huimausta, pyörrytyksen tunnetta tai pyörtymisiä, huonovointisuus (tavallisesti sairauden tunnetta), huimaus, kaatumiset, punastelu.

### ***Tuntematon***

Ekstrapyramidaalioireet (epätavallisia liikkeitä, kuten vapinaa ja käsien tai sormien tärinää, vääntelehtiviä kehon liikkeitä, laahustavaa kävelyä sekä käsivarsien ja jalkojen jäykkyyttä), jotka häviävät tavallisesti hoidon lopettamisen jälkeen.

Unihäiriöt (nukkumisvaikeudet, uneliaisuus), ummetus, vakava yleistynyt, punoittava, rakkulainen ihottuma, kasvojen, huulten, suun, kielen tai kurkun turpoaminen, johon saattaa liittyä nielemis- tai hengitysvaikeuksia.

Veren valkosolumäärän vaikea-asteinen väheneminen, jolloin infektioita saattaa esiintyä todennäköisemmin, verihiutalemäärän väheneminen, mikä lisää verenvuotojen ja mustelmien riskiä.

Maksasairaus (pahoinvointia, oksentelua, ruokahaluttomuutta, yleistä sairaudentunnetta, kuumetta, kutinaa, ihon ja silmien muuttuminen keltaiseksi, vaaleat ulosteet, tumma virtsa).

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös kaikkia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.