

### **III. melléklet**

## **Az Alkalmazási előírás és a Betegtájékoztató egyes fejezeteinek módosításai**

## A. Alkalmazási előírás

### 4.1 Terápiás javallatok

*[a jelenleg elfogadott indikációk törölendők és a következőkkel helyettesítendők]*

Felnőtt betegek esetén stabil angina pectoris kiegészítő tüneti kezelésére, amennyiben a páciens az elsóvonalbeli antianginás kezelések mellett nem kellően kontrollált, vagy nem tolerálja a gyógyszereket.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

*[a jelenleg elfogadott szöveget az alábbiakkal kell kiegészíteni]*

Egy 20 mg-os tabletta vagy 1 ml (20 csepp) belsőleges oldat naponta háromszor, étkezések közben.

Naponta 2 x 1 tablettát (2 x 35 mg) kell bevenni reggel és este, étkezés közben.

[...]

#### Speciális betegcsoportok

##### *Vesekárosodásban szenvedő betegek*

Mérsékelten csökkent vesefunkció (kreatinin clearance 30-60 ml/perc közötti) (lásd 4.4 és 5.2 pontot) az ajánlott dózis naponta egy 20 mg-os tabletta vagy 1 ml (20 csepp) belsőleges oldat naponta kétszer, reggel és este, étkezés közben.

Mérsékelten csökkent vesefunkció (kreatinin clearance 30-60 ml/perc közötti) (lásd 4.4 és 5.2 pontot) az ajánlott dózis naponta 1 x 1 tabletta (35 mg) reggel, étkezés közben.

##### *Időskorú betegek*

Az időskorú betegek fokozott trimetazidin expozíciónak lehetnek kitéve a korral romló vesefunkció miatt (lásd 5.2 pont). Mérsékelten csökkent vesefunkció (kreatinin clearance 30-60 ml/perc közötti) (lásd 4.4 és 5.2 pontot) az ajánlott napi dózis egy 20 mg-os tabletta vagy 1 ml (20 csepp) belsőleges oldat naponta kétszer reggel és este, étkezés közben.

Időskorú betegek esetén a dózisbeállítást fokozott óvatossággal kell végezni (lásd 4.4 pont).

Az időskorú betegek fokozott trimetazidin expozíciónak lehetnek kitéve a korral romló vesefunkció miatt (lásd 5.2 pont). Mérsékelten csökkent vesefunkció (kreatinin clearance 30-60 ml/perc közötti) (lásd 4.4 és 5.2 pontot) az ajánlott dózis naponta 1 x 1 tabletta (35 mg) reggel, étkezés közben.

Időskorú betegek esetén a dózisbeállítást fokozott óvatossággal kell végezni (lásd 4.4 pont).

##### *Gyermekpopuláció:*

A trimetazidin biztonságosságát és hatékonyságát 18 évesnél fiatalabb életkorú gyermekeknél nem igazolták. Nem áll rendelkezésre adat.

[...]

### 4.3 Ellenjavallatok

*[a jelenleg elfogadott kontraindikációk törölendők és a következőkkel helyettesítendő]*

- A gyógyszer hatóanyagával vagy bármely segédanyagával (lásd 6.1 pont) szembeni túlérzékenység,
- Parkinson-kór, extrapiramidális tünetek, tremor, nyugtalan láb szindróma és egyéb mozgászavarok,
- súlyos veseelégtelenség (kreatinin clearance < 30 ml/perc).

### 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

*[a jelenleg elfogadott szöveget az alábbiakkal kell kiegészíteni]*

[...]

A trimetazidin ronthatja az extrapiramidális tüneteket (tremor, akinézia, hypertonia), ami főként időskorú betegeknél rendszer vizsgálatot igényel. Bizonytalan esetekben a betegnél neurológiai szakvizsgálat elvégzése indokolt.

Az olyan mozgászavarok, mint az extrapiramidális tünetek, nyugtalan láb szindróma, tremor, instabil járás jelentkezése esetén a trimetazidin kezelést azonnal be kell fejezni. Ezek az esetek ritkák és a mozgászavar a kezelés megszakítását követően általában reverzibilis.

A felépült betegek nagy részénél a tünetek a trimetazidin elhagyását követően 4 hónapon belül megszűntek. Amennyiben az extrapiramidális tünetek a gyógyszer elhagyását követően több mint 4 hónappal is fennállnak, neurológiai szakvizsgálat elvégzése javasolt.

A járásbizonytalanság, illetve hypotensio kialakulása kapcsán elesések fordulhatnak elő, főként a vérnyomáscsökkentő kezelés alatt álló betegeknél (lásd 4.8 pont).

A trimetazidin kezelés beállításakor fokozott óvatosság szükséges a fokozott expozíció veszélyének kitétt betegeknél:

- mérsékelt veseelégtelenség (lásd 4.2 és 5.2 pont),
- 75 évesnél idősebb betegek (lásd 4.2 pont).

[...]

### 4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

*[a jelenleg elfogadott szöveg törölendő és a következőkkel helyettesítendő]*

Klinikai vizsgálatok során a trimetazidinnak nem volt hemodinamikai hatása, mindazonáltal szédülést és álmoságot figyeltek meg a posztmarketing vizsgálatok során (lásd 4.8 pont), melyek befolyásolhatják a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

### 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

*[a jelenleg elfogadott szöveget az alábbiakkal kell kiegészíteni]*

[...]

Szervrendszer	Gyakoriság	Megnevezés
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Szédülés, fejfájás
	Nem ismert	Extrapiramidális tünetek (tremor, akinézia, hypertonia), járásinstabilitás, nyugtalan láb szindróma és egyéb mozgászavarok, melyek általában a kezelés felfüggesztését követően javulást mutatnak
	Nem ismert	Alvászavarok (álmatlanság, aluszékonyság)
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Ritka	Palpitáció, extrasystolék, tachycardia
Érbetegségek és tünetek	Ritka	Artériás hypotensio, orthostaticus hypotensio, amit rosszullet, szédülés vagy esés kísérhet, különösen vérnyomáscsökkentőt szedő betegeknél, kipirulás
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Hasmenés, hányinger, hányás, hasi fájdalom, dyspepsia
	Nem ismert	Székrekedés
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori	Kiütés, viszketés, urticaria
	Nem ismert	Akut generalizált exanthematosus pustulosus (AGEP), angioedema
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori	Asthenia
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nem ismert	Agranulocytosis Thrombocytopenia Thrombocytopeniás purpura
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Nem ismert	Hepatitis

[...]

## 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

[a jelenleg elfogadott szöveget az alábbiakkal kell kiegészíteni]

[...]

### Hatásmechanizmus

[...]

A trimetazidin a hosszú-láncú 3-ketoacil-CoA-tioláz enzim részleges gátlása révén másodlagosan gátolja a zsírsav-oxidációt, ami a glükóz-oxidáció fokozódásához vezet. Ischaemiás sejtben a glükóz-oxidáció kisebb oxigén-felhasználást igényel, mint a zsírsavak oxidációja. A glükóz-oxidáció potenciózása optimalizálja a sejtek energiafelhasználását, ezáltal fenntartja a szükséges energiaellátást az ischaemiás epizód során.

### Farmakodinámiás hatások

Ischaemiás szívbetegségben szenvedő betegekben a trimetazidin metabolikus hatása révén segít fenntartani a szívizomzat magas energiaszintű intracelluláris foszfátszintjét. Az anti-ischaemiás hatást társuló hemodinamikai hatások nélkül éri el.

### Klinikai hatásosság és biztonságosság

Klinikai vizsgálatok igazolták a trimetazidin hatásosságát és biztonságosságát a krónikus angina kezelésében önállóan alkalmazva, illetve kombinációban egyéb antianginás szerekkel, ha azok hatása önmagukban elégtelennek bizonyult.

Egy 426 beteg részvételével végzett kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálat (TRIMPOL-II) során a trimetazidin (60 mg/nap) napi 100 mg metoprolollal (50 mg naponta kétszer) kombinációban 12 hétig adva szignifikánsan javította a terheléses teszt eredményeket és a klinikai tüneteket a placebo-kezeléshez viszonyítva: fizikális terhelés teljes időtartama: +20,1 sec,  $p=0,023$ , teljes terhelés: +0,54 METs,  $p=0,001$ , az 1 mm-es ST szakasz depresszió kialakulásáig eltelt idő: +33,4 sec,  $p=0,003$ , angina felléptéig eltelt idő: +33,9 sec,  $p<0,001$ , anginás roham/hét: -0,73,  $p=0,014$ , rövidhatású nitrát használat/hét: -0,63,  $p=0,032$ , hemodinamikai változások nélkül.

Egy 223 beteg részvételével végzett kettős vak, placebo-kontrollált vizsgálat (Sellier) során napi 50 mg atenolol mellé adott napi 2x 35 mg módosított hatóanyag-kibocsájtású tablettá trimetazidinnel végzett 8 hetes kezelést követően, a betegek egy alcsoportjában ( $n=173$ ) a gyógyszer bevétele után 12 órával végzett terheléses tesztek során az 1 mm-es ST szakasz depresszióig eltelt idő statisztikailag szignifikáns növekedését (+34,4 sec,  $p=0,03$ ) találták a placebo kezeléssel összehasonlítva. Az angina pectoris kialakulásáig eltelt időt illetően szintén statisztikailag szignifikáns különbség volt megfigyelhető ( $p=0,049$ ). Az egyéb másodlagos végpontok tekintetében (terhelés teljes időtartama, teljes munkavégzés és klinikai végpontok) nem volt kimutatható szignifikáns különbség.

Egy 1962 beteg részvételével végzett 3 hónapos, kettős vak, randomizált vizsgálat (Vasco study) során napi 50 mg Atenolol mellett a trimetazidin két dózisát (70 mg és 140 mg naponta) vizsgálták placebóval összehasonlítva. A tünetes és tünetmentes pácienseket is magában foglaló teljes betegpopulációt illetően a trimetazidin nem mutatott előnyt sem az ergometriás (teljes terhelési időtartam, 1 mm-es ST elevációig eltelt idő, angina felléptéig eltelt idő), sem a klinikai végpontok tekintetében. Mindazonáltal a tünetes betegek egy alcsoportjában ( $n=1574$ ) a trimetazidin (140 mg) statisztikailag szignifikáns mértékben növelte a terhelés időtartamát (+23,8sec vs +13,1 sec placebo;  $p=0,001$ ) és az angina kialakulásáig eltelt időt (+43,6 sec vs +32,5 sec placebo;  $p=0,005$ ).

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA**

*[az egyes fejezeteket az alábbi szövegrészekkel kell kiegészíteni]*

### **1. Milyen típusú gyógyszer a <Fantázia név> és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

Ez a készítmény más gyógyszerekkel együtt adva a koszorúér-betegség okozta mellkasi fájdalom (angina pectorisz) kezelésére használható felnőtteknél.

### **2. Tudnivalók a <Fantázia név> szedése előtt**

#### **Ne szedje a <Fantázia név>-et**

- ha allergiás (túlérzékeny) trimetazidinre, vagy a <Fantázia név> egyéb összetevőjére (lásd 6. pont),
- ha Parkinson-kórban szenved (a mozgások szabályozását érintő idegrendszeri betegség, ami remegéssel, merev testtartással, lassú mozdulatokkal, csoszogó léptekkel és bizonytalan járással jár),
- ha súlyos vesebetegségben szenved.

#### **A <Fantázia név> fokozott elővigyázatossággal alkalmazható**

A gyógyszer bevétele előtt beszéljen orvosával vagy gyógyszerészével.

[...]

Ez a gyógyszer súlyosbíthat olyan tüneteket, mint a remegés, merev testtartás, lassú mozdulatok és csoszogás, bizonytalan járás, különösen idős betegek esetén. Ilyen tünetek jelentkezése esetén értesítse kezelőorvosát, aki felül fogja vizsgálni a kezelését.

[...]

### **Gyermekek és serdülők**

A <Fantázia név> szedése 18 éves kor alatti gyermekek és serdülők számára nem javasolt.

[...]

### **Terhesség és szoptatás**

[...]

Ha terhes vagy szoptat, úgy gondolja, hogy terhes, vagy terhességet tervez, kérje ki orvosa vagy gyógyszerésze véleményét mielőtt elkezdené szedni ezt a gyógyszert.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Ez a gyógyszer szédülést és álmoságot okozhat, amik ronthatják a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

## **3. Hogyan kell szedni a <Fantázia név>-et?**

A <Fantázia név>-et mindig az orvos által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

A <Fantázia név> 20 mg filmtabletta szokásos adagja 1 filmtabletta naponta háromszor, étkezés közben.

A Productal 20 mg/ml belsőleges oldatos cseppek szokásos adagja 20 csepp naponta háromszor, étkezés közben.

A készítmény szokásos adagja 2-szer 1 35 mg-os filmtabletta naponta. A tablettákat reggel és este étkezés közben, egy pohár vízzel kell bevenni.

Ha vesebetegségben szenved, vagy 75 évnél idősebb, lehetséges, hogy orvosa módosítani fogja a gyógyszer adagolását.

[...]

## **4. Lehetséges mellékhatások**

[...]

*Gyakori:*

Szédülés, fejfájás, hasi fájdalom, hasmenés, emésztési zavar, hányinger, hányás, kiütés, viszketés, csalánkiütés, gyengeségérzés.

*Ritka:*

Szívdobogás érzés, soron kívüli szívdobbanások (extraszisztole), szapora szívverés, hirtelen felálláskor kialakuló alacsony vérnyomás, amit rosszullet, szédülés, összeesés kísérhet, , bágyság, általános rosszullet-érzés, szédülés, kipirulás.

*Nem ismert gyakoriságú:*

Idegrendszeri tünetek (extrapiramidális tünetek) jelentkezhetnek, mint például szokatlan mozdulatok, úgymint a kezek és ujjak remegése és rángása, a test rángatózó mozgása, csoszogó járás és a karok és lábak merevsége, melyek általában a kezelés elhagyását követően megszűnnek.

Alvászavarok (álmatlanság, aluszékonyság), székrekedés, súlyos allergiás reakció (testszerte vörös, hólyagos kiütésekkel, az arc, az ajkak, a szájjüreg, a nyelv vagy a torok duzzanatával, ami nyelési és légzési problémát is okozhat).

A vérben található fehérvérsejtek számának súlyos mértékű csökkenése, ami fertőzésekre hajlamosít. A vérlemezkék számának csökkenése a vérben, ami a vérzések és véraláfutások kockázatát növeli.

Májbetegség (hányinger, hányás, étvágytalanság, általános rossz közérzet, láz, viszketés, a bőr és a szemek sárgára színeződése, világos színű széklet ürítése, sötét színű vizelet).

Ha bármilyen mellékhatást észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármely egyéb lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.