

III priedas

**Preparato charakteristikų santraukos,
Ženklinimo ir pakuotės lapelio atitinkamų skyrių pakeitimai**

A. Preparato charakteristikų santrauka

4.1 Terapinės indikacijos

[šiuo metu patvirtintos indikacijos turi būti pašalintos ir pakeistos taip, kaip nurodyta toliau.]

Trimetazidinas yra skirtas stabilia krūtinės angina sergančių suaugusių pacientų, kuriems gydymo pirmos eilės vaistiniais preparatais nuo krūtinės anginos nepakanka arba toks gydymas netoleruojamas, papildomam simptominiam gydymui.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

[toliau esantis tekstas turi būti įterptas]

Dozė yra viena 20 mg tabletė arba 1 ml (20 lašų) trimetazidino geriamojo tirpalo 3 kartus per parą valgio metu.

Dozė yra viena 35 mg trimetazidino tabletė 2 kartus per parą valgio metu.

[...]

Specialių grupių pacientai

Pacientai, kuriems sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 30–60 ml/min.) (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius), rekomenduojama dozė yra viena 20 mg tabletė arba 1 ml (20 lašų) geriamojo tirpalo 2 kartus per parą, tai yra, vieną kartą ryte ir kitą vakare valgio metu.

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 30–60 ml/min.) (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius), rekomenduojama dozė yra viena 35 mg tabletė ryte pusryčių metu.

Senyvi pacientai

Dėl su amžiumi susijusio inkstų funkcijos susilpnėjimo senyviems pacientams gali padidėti trimetazidino ekspozicija (žr. 5.2 skyrių). Vidutinio sunkumo inkstų sutrikimu sergantiems pacientams (kreatinino klirensas 30–60 ml/min.) rekomenduojama dozė yra viena 20 mg tabletė arba 1 ml (20 lašų) geriamojo tirpalo 2 kartus per parą, tai yra, vieną kartą ryte ir kitą vakare valgio metu. Senyviems pacientams dozę didinti reikia atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Dėl su amžiumi susijusio inkstų funkcijos susilpnėjimo senyviems pacientams gali padidėti trimetazidino ekspozicija (žr. 5.2 skyrių). Vidutinio sunkumo inkstų sutrikimu sergantiems pacientams (kreatinino klirensas 30–60 ml/min.) rekomenduojama dozė yra viena 35 mg tabletė ryte pusryčių metu.

Senyviems pacientams dozę didinti reikia atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Vaikai

Trimetazidino saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų vaikams neištirti. Duomenų nėra.

[...]

4.3 Kontraindikacijos

[šiuo metu patvirtintos kontraindikacijos turi būti pašalintos ir pakeistos taip, kaip nurodyta toliau]

- Padidėjęs organizmo jautrumas veikliajai medžiagai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Parkinsono liga, parkinsonizmo simptomai, tremoras, neramių kojų sindromas ir kiti susiję judesių sutrikimai.
- Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min.).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

[toliau esantis tekstas turi būti interpretas]

[...]

Trimetazidas gali sukelti arba pasunkinti parkinsonizmo simptomus (tremorą, akineziją, hipertonią), kurie turi būti tiriami, ypač senyvo amžiaus pacientams. Abejotiniais atvejais, pacientai turi būti nukreipiami pas neurologą atitinkamiems tyrimams.

Pasireiškus judesių sutrikimams, tokiems kaip parkinsonizmo simptomai, neramių kojų sindromas, tremoras, netvirta eisena, trimetazidino vartojimą reikia galutinai nutraukti.

Tokie atvejai mažai paplitę ir įprastai, nutraukus gydymą, yra grįžtami. Daugumai pasveikusių pacientų simptomai išnyko per 4 mėnesius nutraukus trimetazidino vartojimą. Jeigu parkinsonizmo simptomai išlieka daugiau kaip 4 mėnesius po vaisto vartojimo nutraukimo, reikia pasikonsultuoti su neurologu.

Galimi kritimai dėl netvirtos eisenos ar arterinės hipotenzijos, ypatingai kraujospūdį mažinančių vaistų vartojantiems pacientams (žr. 4.8 skyrių).

Atsargumo priemonių turi būti imamasi skiriant trimetazidino pacientams, kurios yra tikėtina didesnė vaisto ekspozicija:

- kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius),
- senyviems pacientams, vyresniems kaip 75 metų (žr. 4.2 skyrių).

[...]

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

[šiuo metu patvirtintas šio skyriaus tekstas turi būti pašalintas ir pakeistas taip, kaip nurodyta toliau]

Atliktų klinikinių tyrimų metu trimetazidas nedarė poveikio hemodinamikai, tačiau po vaisto patekimo į rinką buvo gauta pranešimų apie svaigulį ir mieguistumą (žr. 4.8 skyrių). Tai gali turėti poveikį gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

[žemiau esantis tekstas turi būti interpretas]

[...]

Organų sistemos klasė	Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos
Nervų sistemos sutrikimai	Dažni	Svaigulys, galvos skausmas
	Dažnis nežinomas	Parkinsonizmo simptomai (tremoras, akinezija, hipertonijs), netvirta eisena, neramių kojų sindromas, kiti susiję judesių sutrikimai, kurie paprastai praeina nutraukus šių vaistinių preparatų vartojimą
	Dažnis nežinomas	Miego sutrikimai (nemiga, mieguistumas)
Širdies sutrikimai	Reti	Palpitacijos, ekstrasistolės, tachikardija
Kraujagyslių sutrikimai	Reti	Arterinė hipotenzija, ortostatinė hipotenzija, kuri gali būti susijusi su negalavimu, svaiguliu ar kritimais, ypač kraujospūdį mažinančių vaistų vartojantiems pacientams; veido ir kaklo paraudimas
Virškinimo trakto sutrikimai	Dažni	Pilvo skausmas, viduriavimas, dispepsija, pykinimas ir vėmimas
	Dažnis nežinomas	Vidurių užkietėjimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažni	Bėrimas, niežulys, dilgėlinė
	Dažnis nežinomas	Ūminė išplitusi egzanteminė pustuliozė (angl. <i>Acute generalized exanthematus pustulosis AGE</i>), angioedema
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Dažni	Astenija
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Dažnis nežinomas	Agranulocitozė, trombocitopenija, trombocitopeninė purpura
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Dažnis nežinomas	Hepatitis

[...]

5.1 Farmakodinaminės savybės

[žemiau esantis tekstas turi būti įterptas]

[...]

Veikimo mechanizmas

[...]

Trimetazidinas slopina riebalų rūgščių beta oksidaciją, nes jis slopina ilgos grandinės fermentą 3-ketoacil-CoA tiolazę. Dėl to padidėja gliukozės oksidacija. Energijos gamybai gliukozės oksidacijos metu išeminėse ląstelėse suvartojama mažiau deguonies nei beta oksidacijos metu. Gliukozės oksidacijos sustiprinimas optimizuoja ląstelių energijos gamybos procesus, todėl yra palaikomas tinkamas energijos metabolizmas esant išemijai.

Farmakodinaminis poveikis

Išemine širdies liga sergantiems pacientams trimetazidinas dalyvauja medžiagų apykaitoje, palaikydamas didelį energijos šaltinio – fosfatų – kiekį miokardo ląstelėse. Antišeminio poveikio yra pasiekama neveikiant hemodinamikos.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Klinikinių tyrimų metu buvo nustatytas trimetazidino veiksmingumas ir saugumas gydant lėtine krūtinės angina sergančius pacientus tiek vien trimetazidinu, tiek kartu su kitu vaistiniu preparatu nuo krūtinės anginos, kurio poveikis buvo nepakankamas.

Atsitiktinių imčių dvigubai koduoto, placebo kontroliuojamo tyrimo (TRIMPOL–II), kuriame dalyvavo 426 pacientai, metu pacientams, vartojantiems 100 mg (50 mg 2 kartus per parą) per parą metoprololio, 12 savačių buvo paskirta kartu vartoti ir trimetazidino (60 mg per parą). Nustatytas reikšmingas bendrosios pratimų toleravimo trukmės pailgėjimas ir klinikinių simptomų palengvėjimas, palyginti su placebo: bendroji pratimų toleravimo trukmė + 20,1 s, $p = 0,023$, bendrasis fizinis krūvis + 0,54 metabolinio ekvivalento, $p = 0,001$, laikas iki ST segmento nusileidimo 1 mm + 33,4 s, $p = 0,003$, laikas iki krūtinės anginos pasireiškimo pradžios + 33,9 s, $p < 0,001$, krūtinės anginos priepuolių per savaitę - 0,73, $p = 0,014$, ir trumpo poveikio nitratų suvartojimas per savaitę - 0,63, $p = 0,032$, nesant hemodinaminių pokyčių.

Atsitiktinių imčių dvigubai koduoto, placebo kontroliuojamo su tyrimo (*Sellier*), kuriame dalyvavo 223 pacientai, metu pacientams, vartojantiems 50 mg atenololio vieną kartą per parą, buvo paskirta 8 savaites kartu vartoti ir po vieną 35 mg trimetazidino modifikuoto atpalaidavimo tabletę du kartus per parą. Praėjus 12 valandų po vaisto vartojimo, pratimų toleravimo tyrimų metu pacientų pogrupėje ($n=173$) nustatytas reikšmingas ST segmento nusileidimas 1 mm (+ 34,4 s, $p = 0,03$), palyginti su placebo grupe. Reikšmingas skirtumas taip pat buvo nustatytas krūtinės anginos atsiradimo atveju ($p = 0,049$). Tarp grupių nebuvo nustatytas reikšmingas skirtumas vertinant antrines vertinamąsias baigtis (bendrąją fizinių pratimų trukmę, bendrąją fizinę krūvį ir klinikines baigtis).

Trijų mėnesių atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto tyrimo (*Vasco* tyrimo), kuriame dalyvavo 1962 pacientai, metu dviejų trimetazidino dozavimo variantų (70 mg per parą ir 140 mg per parą), vartotų kartu su atenololiu (50 mg per parą), poveikis buvo palygintas su placebo. Bendroje populiacijoje, įskaitant tiek asimptominius, tiek simptominius pacientus, nenustatyta trimetazidino nauda nei ergometrinių (bendroji fizinių pratimų trukmė, laikas iki 1 mm ST segmento pokyčio pradžios ir laikas iki krūtinės anginos atsiradimo pradžios), nei klinikinių vertinamųjų baigčių atvejais. Vis dėlto, simptominių pacientų ($n = 1574$) grupėje trimetazidinas (140 mg) reikšmingai pagerino bendrąją fizinių pratimų trukmę (+23,8 s lyginant su 13,1 s (placebo), $p = 0,001$) ir laiką iki krūtinės anginos atsiradimo pradžios (+ 46,3 s lyginant su +32,5 s (placebo); $p=0,005$).

B. Pakuotės lapelis

[toliau esantis tekstas turi būti įterptas atitinkamuose skyriuose]

1. Kas yra <(Sugalvotas) pavadinimas> ir kam jis vartojamas

Šis vaistas yra skirtas vartoti derinyje su kitais vaistais krūtinės anginai (širdies kraujagyslių ligų sukeltam skausmui) gydyti.

2. Kas žinotina prieš vartojant <(Sugalvotas) pavadinimas>

<(Sugalvotas) pavadinimas> vartoti negalima

- jeigu yra alergija trimetazidinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu sergate Parkinsono liga: tai galvos smegenų liga, pasireiškianti judesių sutrikimu (drebėjimu, sustingimu, judesių sulėtėjimu, kojų vilkimu, sutrikusia eiseną);
- jeigu sergate sunkiomis inkstų ligomis.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Prieš vartodami <(Sugalvotas) pavadinimas> pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

[...]

Šis vaistas gali sukelti arba pasunkinti tokius simptomus kaip drebulys, sustingimas, judesių sulėtėjimas ir kojų vilkimas, ypač senyviems pacientams. Šie simptomai turi būti tiriama ir apie juos reikia pranešti gydytojui, kad jis galėtų iš naujo įvertinti gydymą.

[...]

Vaikams ir paaugliams

<(Sugalvotas) pavadinimas> nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 18 metų vaikams.

[...]

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

[...]

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Šis vaistas gali sukelti svaigulį ir mieguistumą. Tai gali turėti poveikį gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus.

3. Kaip vartoti <(Sugalvotas) pavadinimas>

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama <(Sugalvotas) pavadinimas> 20 mg dozė yra 1 tabletė 3 kartus per parą valgio metu.

Rekomenduojama <(Sugalvotas) pavadinimas> 20 mg/ml dozė yra 20 lašų geriamojo tirpalo 3 kartus per parą valgio metu.

Rekomenduojama <(Sugalvotas) pavadinimas> 35 mg dozė yra 1 tabletė du kartus per parą pusryčiaujant ir vakarieniaujant.

Jeigu sergate inkstų ligomis arba esate vyresni kaip 75 metų, gydytojas gali pakeisti rekomenduojamą dozę.

[...]

4. Galimas šalutinis poveikis

[...]

Dažni:

Svaigulys, galvos skausmas, pilvo skausmas, viduriavimas, nevirškinimas, pykinimas, vėmimas, bėrimas, niežulys, dilgėlinė ir silpnumas.

Reti:

Greitas ar nereguliarus širdies plakimas (kitai vadinamas palpitacijomis), širdies permušimai, pagreitetes širdies plakimas, kraujospūdžio sumažėjimas atsistojus, kuris sukelia svaigulį, galvos sukimąsi arba silpnumą, negalavimą (paprastai blogą savijautą), svaigulys, kritimai, veido ir kaklo paraudimas.

Dažnis nežinomas:

Ekstrapiramidiniai simptomai (neįprasti judesiai, įskaitant drebėjimą ir rankų bei pirštų drebėjimą, sukamuosius kūno judesius, kojų vilkimą, rankų ir kojų sustingimą), kurie paprastai išnyksta nutraukus gydymą.

Miego sutrikimai (negalėjimas užmigti, mieguistumas), vidurių užkietėjimas, stiprus išplitęs odos bėrimas raudonomis dėmėmis su pūslėmis, veido, lūpų, burnos, liežuvio arba gerklės tinimas, dėl kurio sunku ryti ar kvėpuoti.

Sunkus baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas, dėl kurio padidėja infekcijų tikimybė, trombocitų (kraujo plokštelių) skaičiaus sumažėjimas kraujyje, dėl kurio padidėja kraujavimo ar mėlynių atsiradimo rizika.

Kepenų liga (pykinimas, vėmimas, apetito praradimas, bloga savijauta, karščiavimas, niežulys, odos ir akių pageltimas, šviesios išmatos, tamsūs šlapimas).

Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.