

Tādēļ Komiteja secināja, ka trimetazidīnu saturošu zāļu ieguvumu un riska attiecība ir pozitīva normālas lietošanas apstākļos, kā papildinājums simptomātiskai terapijai pacientiem ar stabili stenokardiju, kuriem pirmās līnijas pretstenokardijas terapija nesniedz pietiekamu kontroli vai rada nepanesību, iekļaujot apstiprinātos ierobežojumus, brīdinājumus un izmaiņas zāļu aprakstā, un veicot papildu farmakoloģiskās uzraudzības darbības un riska samazināšanas pasākumus.

III pielikums

Zāļu apraksta un lietošanas instrukcijas izmaiņas attiecīgajās sadaļās

A. ZĀĻU APRAKSTS

4.1 Terapeitiskās indikācijas

[pašreiz apstiprinātās indikācijas ir jāsvītro un jāaizvieto ar sekojošu tekstu]

Trimetazidīns ir indicēts simptomātiskai stabilas stenokardijas ārstēšanai pieaugušajiem kā papildus terapija, ja nav nodrošināta atbilstoša kontrole ar pirmās izvēles antianginālo terapiju vai pacients to nepanes.

4.2 Devas un lietošanas veids

[jāpievieno sekojošu tekstu]

Trimetazidīna deva ir viena tablete pa 20 mg vai pilieni iekšķīgai lietošanai, šķīdums 1 ml (20 pilieni) trīs reizes dienā ēdienreižu laikā.

Deva ir viena tablete pa 35 mg trimetazidīna divreiz dienā ēdienreižu laikā.

[...]

Īpašas pacientu grupas

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 30 - 60 ml/min) (skatīt 4.4 un 5.2 apakšpunktu) ieteicamā deva ir viena tablete pa 20 mg vai 1 ml (20 pilieni) šķīduma iekšķīgai lietošanai divas reizes dienā, t.i. viena no rīta un otra vakarā ēdienreižu laikā.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 30 - 60 ml/min) (skatīt 4.4 un 5.2 apakšpunktu) ieteicamā deva ir viena tablete pa 35 mg no rīta brokastu laikā.

Gados veci pacienti

Gados veciem pacientiem trimetazidīna darbība var pastiprināties ar vecumu saistītas nieru darbības pavājināšanās dēļ (skatīt 5.2 apakšpunktu). Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 30 - 60 ml/min) ieteicamā deva viena tablete pa 20 mg vai 1 ml (20 pilieni) iekšķīgi lietojamā šķīduma divas reizes dienā, t.i. viena no rīta un otra vakarā ēdienreižu laikā. Devas titrēšana gados veciem pacientiem jāveic uzmanīgi (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Gados veciem pacientiem trimetazidīna darbība var pastiprināties ar vecumu saistītas nieru darbības pavājināšanās dēļ (skatīt 5.2 apakšpunktu). Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 30 - 60 ml/min) ieteicamā deva viena tablete pa 35 mg vienu reizi dienā brokastu laikā.

Devas titrēšana gados veciem pacientiem jāveic uzmanīgi (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Trimetazidīna drošība un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

[...]

4.3 Kontrindikācijas

[pašreiz apstiprinātās kontrindikācijas ir jāsvītro un jāaizvieto ar sekojošu tekstu]

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Parkinsona slimība, parkinsonisma simptomi, trīce, nemierīgo kāju sindroms un citi saistīti kustību traucējumi.
- Smagi nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

[jāpievieno sekojošu tekstu]

[...]

Trimetazidīns var izraisīt vai paasināt parkinsonisma simptomus (trīci, akinēziju, hipertoniju), kas ir regulāri jāizmeklē, īpaši gados veciem pacientiem. Neskaidros gadījumos pacienti ir jānosūta pie neirologa atbilstošu izmeklējumu veikšanai.

Visiem pacientiem ar tādiem kustību traucējumiem kā parkinsonisma simptomi, nemierīgo kāju sindroms, trīce, nestabila gaita, trimetazidīna lietošana pilnībā jāpārtrauc.

Šie gadījumi ir ļoti reti un parasti ir atgriezeniski pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Vairumam pacientu, kas atveseļojās, simptomi izzuda četru mēnešu laikā pēc trimetazidīna lietošanas pārtraukšanas. Ja parkinsonisma simptomi saglabājas ilgāk par 4 mēnešiem pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas, ir jākonsultējas ar neirologu.

Var būt kritieni nestabilas gaitas vai hipotensijas dēļ, īpaši pacientiem, kas lieto antihipertensīvas zāles (skatīt 4.8 apakšpunktu).

Jāievēro piesardzība, trimetazidīnu ordinējot pacientiem, kam sagaidāma pastiprināta iedarbība:

- Pacientiem, kam ir vidēji smagi nieru darbības traucējumi (skatīt 4.2 un 5.2 apakšpunktu),
- par 75 gadiem vecākiem pacientiem (skatīt 4.2 apakšpunktu).

[...]

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

[pašreiz apstiprinātais teksts ir jāsvītro un jāaizvieto ar sekojošo tekstu]

Klīniskajos pētījumos trimetazidīnam nav hemodinamiskas ietekmes, lai gan pēcreģistrācijas periodā novēroti reiboņa un miegainības gadījumi (skatīt 4.8 apakšpunktu), kas var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

[jāpievieno sekojošu tekstu]

Orgānu sistēmu grupas	Biežums	Ieteicamais termiņš
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	Reibonis, galvassāpes
	Nezināmi	Parkinsonisma simptomi (trīce, akinēzija, hipertonijs), nestabila gaita, nemierīgo kāju sindroms, citi saistīti kustību traucējumi, kas parasti ir atgriezeniski pēc ārstēšanas pārtraukšanas
	Nezināmi	Miega traucējumi (bezmiegs, miegainība)
Sirds funkcijas traucējumi	Reti	Sirdsklauves, ekstrasistolē, tahikardija
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Reti	Arteriāla hipotensija, ortostatiska hipotensija, kas var būt saistīta ar savārgumu, reiboni vai kritieniem, jo īpaši pacientiem, kuri lieto antihipertensīvas zāles, pietvīkums
Kuņģa- zarnu trakta traucējumi	Bieži	Sāpes vēderā, caureja, dispepsija, slikta dūša un vemšana
	Nezināmi	Aizcietējums
Ādas un zemādas audu	Bieži	Izsitumi, nieze, nātrene

bojājumi	Nezināmi	Akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze (AGEP), angioneirotiskā tūska
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži	Astēnija
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Nezināmi	Agranulocitoze Trombocitopēnija Trombocitopēniska purpura
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Nezināmi	Hepatīts

[...]

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

[jāpievieno sekojošu tekstu]

[...]

Darbības mehānisms

[...]

Trimetazidīns inhibē taukskābju β oksidēšanu, bloķējot garās ķēdes 3-ketoacil KoA tiolāzi, kas pastiprina glikozes oksidēšanu. Išēmiskā šūnā glikozes oksidācijā iegūtā enerģija prasa mazāku skābekļa patēriņu nekā β oksidācijas procesā. Glikozes oksidācijas potenciēšana optimizē šūnu enerģijas procesus, tādējādi uzturot pareizu enerģijas metabolismu išēmijas laikā.

Farmakodinamiskā iedarbība

Pacientiem ar išēmisko sirds slimību trimetazidīns darbojas kā metabolisks līdzeklis, saglabājot miokardā augsti enerģētisku fosfātu intracelulāro līmeni. Anti-išēmiska darbība tiek sasniegta bez vienlaicīgas hemodinamiskas ietekmes.

Klīniskā efektivitāte un drošība

Klīniskos pētījumos pierādīta trimetazidīna efektivitāte un drošība pacientiem ar hronisku stenokardiju ārstēšanā, lietojot to monoterapijā vai tad, ja ieguvums no citu antianginālu zāļu lietošanas bijis nepietiekams.

Randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā (TRIMPOL-II), kurā piedalījās 426 pacienti, trimetazidīnu (60 mg dienā) lietoja papildus metoprololam pa 100 mg dienā (50 mg divas reizes dienā) 12 nedēļas, kā rezultātā statistiski nozīmīgi uzlabojās slodzes testu raksturlielumi un klīniskie simptomi, salīdzinot ar placebo: kopējais slodzes ilgums +20,1 s, $p=0,023$, kopējā noslodze +0,54 METs, $p=0,001$, laiks līdz ST segmenta 1 mm depresijai +33,4 s, $p=0,003$, laiks līdz stenokardijas sākumam +33,9 s, $p<0,001$, stenokardijas lēkmes/nedēļa -0,73, $p=0,014$ un ātras darbības nitrātu lietošana/nedēļa -0,63, $p=0,032$, bez hemodinamiskām pārmaiņām.

Randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā (Sellier), kurā piedalījās 223 pacienti, vienu trimetazidīna 35 mg ilgstošas darbības tableti (divreiz dienā) pievienoja 50 mg atenolola (vienreiz dienā) 8 nedēļas, kā rezultātā pacientu apakšgrupā (n=173) 12 stundas pēc zāļu lietošanas, salīdzinot ar placebo, nozīmīgi paildzinājās (+34,4 s, $p=0,03$) laiks līdz ST segmenta 1 mm depresijai slodzes testos). Nozīmīgi pagarinājās arī laiks līdz stenokardijas lēkmes sākumam ($p=0,49$). Citu sekundāro galamērķu radītājos netika novērota nozīmīga atšķirība starp grupām (kopējais slodzes laiks, kopējā slodze un klīniskie galamērķi).

Divas trimetazidīna devas (70mg/d un 140 mg/d) tika pētītas randomizētā tīs mēnešus ilgā dubultklā pētījumā ar 1962 pacientiem (Vasco pētījums) papildus atenolola 50 mg terapijai. Kopējā populācijā, tajā skaitā simptomātiskiem un asimptomātiskiem pacientiem, trimetazidīnam netika pierādīta

labvēlīga ietekme attiecībā uz erometriskajiem (kopējais slodzes ilgums, laiks līdz 1 mm ST segmenta depresijai un laiks līdz stenokardijas lēkmes sākumam) un klīniskajiem galamērķiem. Kaut gan, simptomātisko pacientu grupā (n=1574) definētajā post-hoc analizē trimetazidīns (140mg) nozīmīgi uzlaboja kopējo slodzes ilgumu (+23,8 s vs 13,1 s placebo grupā; p=0,001) un laiku līdz stenokardijas lēkmes sākumam (+46,3 s salīdzinājumā ar +32,5 s placebo grupā; p=0,005).

B. Lietošanas instrukcija

[attiecīgajās sadaļās ir jāpievieno sekojošu tekstu]

1. Kas ir <Piešķirtais nosaukums> un kādam nolūkam tās lieto

Šīs zāles paredzētas lietošanai pieaugušajiem kombinācijā ar citām zālēm, lai ārstētu stenokardiju (sāpes krūtīs, ko izraisa koronāra slimība).

2. Kas jāzina pirms <Piešķirtais nosaukums> lietošanas

Nelietojiet <Piešķirtais nosaukums> šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret trimetazidīnu vai kādu citu (6. sadaļā minēto) šo zāļu sastāvdaļu,
- ja Jums ir Parkinsona slimība: galvas smadzeņu slimība, kas ietekmē kustības (trīce, stīvums, lēnas kustības un šļūcoša gaita ar līdzsvara traucējumiem),
- ja Jums ir smagi nieru darbības traucējumi.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms <Piešķirtais nosaukums> lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

[...]

Šīs zāles var izraisīt vai paasināt šādus simptomus: trīce, stīvums, lēnas kustības un šļūcoša gaita ar līdzsvara traucējumiem, īpaši gados veciem pacientiem, kas jāizmeklē. Jāinformē ārsts, kas var atkārtoti novērtēt ārstēšanu.

[...]

Bērni un pusaudži

<Piešķirtais nosaukums> nav ieteicams bērniem līdz 18 gadu vecumam.

[...]

Grūtniecība un zīdīšanas periods

[...]

Ja Jums iestājusies grūtniecība vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Šīs zāles var izraisīt reiboni un miegainību, kas var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

3. Kā lietot <Piešķirtais nosaukums>

Vienmēr lietojiet šīs zāles saskaņā ar ārsta norādījumiem. Neskaidrību gadījumā vaicāriet ārstam vai farmaceitam.

<Piešķirtais nosaukums> 20 mg apvalkotās tabletes > ieteicamā deva ir viena tablete trīs reizes dienā ēdienreīžu laikā.

<Piešķirtais nosaukums> 20 mg/ml šķīdums > ieteicamā deva ir 20 pilieni trīs reizes dienā ēdienreižu laikā.

<Piešķirtais nosaukums> 35 mg ieteicamā deva ir viena tablete divas reizes dienā ēdienreižu laikā no rīta un vakarā.

Ja Jums ir nieru darbības traucējumi vai esat vecāks par 75 gadiem, Jūsu ārsts var pielāgot ieteikto devu.

[...]

4. Iespējamās blakusparādības

[...]

Bieži

Reibonis, galvassāpes, sāpes vēderā, caureja, gremošanas traucējumi, slikta dūša, vemšana, izsitumi, nieze, nātrene un nespēks.

Reti

Ātra vai neregulāra sirdsdarbība (sauc arī par sirdsklauvēm), papildus sirds sitienu, paātrināta sirdsdarbība, asinsspiediena pazemināšanās piecēloties, kas izraisa reiboni, neskaidra sajūta galvā vai ģībšana, savārgums (vispārēja slikta pašsajūta), reibonis, krišana, pietvīkums.

Nav zināmi

Ekstrapiramidāli simptomi (neparastas kustības, arī trīce un plaukstu un pirkstu trīce un kratīšanās, kroplīgas ķermeņa kustības, šļūcoša gaita un roku un kāju stīvums), kas parasti izzūd pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Miega traucējumi (iemigšanas grūtības, miegainība), aizcietējums, smagi ģeneralizēti, sarkani izsitumi uz ādas ar ādas lobīšanos, sejas, lūpu, mutes, mēles vai rīkles pietūkums, kas var izraisīt rīšanas vai elpošanas traucējumus.

Izteikta balto asins šūnu skaita samazināšanās, kas padara iespējamāku infekcijas rašanos, trombocītu skaita samazināšanās, kas palielina asiņošanas vai zilumu rašanās risku.

Aknu slimība (slikta dūša, vemšana, ēstgribas zudums, vispārēja slikta pašsajūta, drudzis, nieze, ādas un acu dzelte, gaiši izkārnījumi, tumšs urīns).

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.