

Bijlage III

Wijzigingen in relevante delen van de samenvatting van de productkenmerken en bijsluiter

A. Samenvatting van de Productkenmerken

4.1 Therapeutische indicaties

[de nu goedgekeurde indicaties dienen te worden verwijderd en door de volgende te worden vervangen]

Trimetazidine is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen als aanvullende therapie voor de symptomatische behandeling van patiënten bij wie stabiele angina pectoris onvoldoende onder controle wordt gehouden door, of die intolerant zijn voor eerstelijns antiangineuze therapieën.

4.2 Dosering en wijze van toediening

[de onderstaande bewoording dient te worden ingevoegd]

De dosering is driemaal daags één tablet van 20 mg of 1 ml (20 druppels) orale druppeloplossing trimetazidine tijdens de maaltijden.

De dosering is tweemaal daags één trimetazidinetablet van 35 mg tijdens de maaltijden.

[...]

Speciale populaties

Patiënten met een nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring [30-60] ml/min) (zie rubrieken 4.4 en 5.2) is de aanbevolen dosering tweemaal daags 1 tablet van 20 mg of 1 ml (20 druppels) orale druppeloplossing, d.w.z. één in de ochtend en één in de avond tijdens de maaltijden.

Bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring [30-60] ml/min) (zie rubrieken 4.4 en 5.2) is de aanbevolen dosering 1 tablet van 35 mg in de ochtend tijdens het ontbijt.

Oudere patiënten

Oudere patiënten kunnen een verhoogde blootstelling aan trimetazidine hebben als gevolg van leeftijdgerelateerde vermindering van de nierfunctie (zie rubriek 5.2). Bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring [30-60] ml/min) is de aanbevolen dosering tweemaal daags 1 tablet van 20 mg of 1 ml (20 druppels) orale druppeloplossing, d.w.z. één in de ochtend en één in de avond tijdens de maaltijden.

Bij oudere patiënten dient men voorzichtig te zijn met dosistitratie (zie rubriek 4.4).

Oudere patiënten kunnen een verhoogde blootstelling aan trimetazidine hebben als gevolg van leeftijdgerelateerde vermindering van de nierfunctie (zie rubriek 5.2). Bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring [30-60] ml/min) is de aanbevolen dosering 1 tablet van 35 mg in de ochtend tijdens het ontbijt.

Bij oudere patiënten dient men voorzichtig te zijn met dosistitratie (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten:

De veiligheid en werkzaamheid van trimetazidine bij kinderen onder de leeftijd van 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

[...]

4.3 Contra-indicaties

[de nu goedgekeurde contra-indicaties dienen verwijderd en door de volgende te worden vervangen]

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Ziekte van Parkinson, parkinsonsymptomen, tremoren, restless-legssyndroom en andere gerelateerde bewegingsstoornissen.
- Ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

[de onderstaande bewoording dient te worden ingevoegd]

[...]

Trimetazidine kan parkinsonsymptomen (tremor, akinesie, hypertonie) veroorzaken of verergeren. Dit dient regelmatig te worden onderzocht, met name bij oudere patiënten. In twijfelgevallen dienen patiënten naar een neuroloog te worden verwezen voor de juiste onderzoeken.

Het optreden van bewegingsstoornissen zoals parkinsonsymptomen, restless-legssyndroom, tremoren en instabiele gang moet leiden tot definitief stoppen met trimetazidine.

Deze gevallen treden niet vaak op en zijn gewoonlijk reversibel na stoppen met de behandeling. De meerderheid van patiënten herstelde binnen 4 maanden na het staken van trimetazidine. Wanneer parkinsonsymptomen langer dan 4 maanden na het stoppen met het geneesmiddel aanhouden, dient een neuroloog te worden geraadpleegd.

Vallen als gevolg van ganginstabiliteit of hypotensie kan voorkomen, met name bij patiënten die een antihypertensieve behandeling ondergaan (zie rubriek 4.8).

Men dient voorzichtig te zijn bij het voorschrijven van trimetazidine aan patiënten bij wie een verhoogde blootstelling wordt verwacht:

- matige nierfunctiestoornis (zie rubrieken 4.2 en 5.2),
- oudere patiënten, ouder dan 75 jaar (zie rubriek 4.2).

[...]

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

[de nu goedgekeurde bewoording van dit deel dient verwijderd en door de volgende te worden vervangen]

Trimetazidine heeft geen hemodynamische effecten in klinische onderzoeken. Gevallen van duizeligheid en slaperigheid zijn echter waargenomen in de postmarketingervaring (zie rubriek 4.8). Dit kan van invloed zijn op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

[de onderstaande bewoording dient te worden ingevoegd]

[...]

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Voorkeursterm
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Duizeligheid, hoofdpijn
	Niet bekend	Parkinsonsymptomen (tremor, akinesie, hypertonie), ganginstabiliteit, restless-legssyndroom, andere gerelateerde bewegingsstoornissen, gewoonlijk reversibel nadat de behandeling is gestopt
	Niet bekend	Slaapstoornissen (slapeloosheid, slaperigheid)
Hartaandoeningen	Zelden	Palpitaties, extrasystolen, tachycardie
Bloedvataandoeningen	Zelden	Arteriële hypotensie, orthostatische hypotensie die gepaard kan gaan met malaise, duizeligheid of vallen, met name bij patiënten die een antihypertensieve behandeling ondergaan, blozen
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Buikpijn, diarree, dyspepsie, misselijkheid en braken
	Niet bekend	Constipatie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Huiduitslag, pruritus, urticaria
	Niet bekend	Acute gegeneraliseerde exanthematus pustulosis (AGEP), angio-oedeem
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Asthenie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Niet bekend	Agranulocytose Trombocytopenie Trombocytopenische purpura
Lever- en galaandoeningen	Niet bekend	Hepatitis

[...]

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

[de onderstaande bewoording dient te worden ingevoegd]

[...]

Werkingsmechanisme

[...]

Trimetazidine remt β -oxidatie van vetzuren door het blokkeren van lange keten 3-ketoacyl-CoA-thiolase, waardoor glucoseoxidatie wordt versterkt. In een ischemische cel heeft tijdens glucoseoxidatie verkregen energie minder zuurstof nodig dan in het β -oxidatieproces. Potentiëring van glucoseoxidatie optimaliseert cellulaire energieprocessen, waarbij een goed energiemetabolisme wordt gehandhaafd tijdens ischemie.

Farmacodynamische effecten

Bij patiënten met ischemische hartziekte werkt trimetazidine als een metabole stof, waardoor de intracellulaire spiegels van energierijke fosfaten in het myocard in stand worden gehouden. Anti-ischemische effecten worden bereikt zonder gelijktijdige hemodynamische effecten.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Klinische onderzoeken hebben de werkzaamheid en veiligheid van trimetazidine aangetoond bij de behandeling van patiënten met chronische angina, hetzij alleen of wanneer patiënten onvoldoende baat hadden bij gebruik van andere antiangineuze geneesmiddelen.

In een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek (TRIMPOL-II) met 426 patiënten, verbeterde trimetazidine (60 mg/dag) toegevoegd aan metoprolol 100 mg per dag (tweemaal daags 50 mg) gedurende 12 weken bewegingstestparameters en klinische symptomen statistisch significant in vergelijking met placebo: de totale duur van de beweging +20,1 s, $p=0,023$, totale werkbelasting +0,54 MET's, $p=0,001$, tijd tot 1-mm ST-segmentdepressie +33,4 s, $p=0,003$, tijd tot begin van angina +33,9 s, $p<0,001$, angina-aanvallen/week -0,73, $p=0,014$ en verbruik kortwerkende nitraten/week, -0,63, $p=0,032$, zonder hemodynamische veranderingen.

In een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek (Sellier) met 223 patiënten, produceerde één 35 mg trimetazidinetablet met gereguleerde afgifte (tweemaal daags) toegevoegd aan 50 mg atenolol (eenmaal daags) gedurende 8 weken een significante verhoging (+34,4 s, $p=0,03$) in de tijd tot 1-mm ST-segmentdepressie in bewegingstests, in een patiënten-subgroep ($n=173$), in vergelijking met placebo, 12 uur na het innemen van het geneesmiddel. Een significant verschil werd ook aangetoond voor tijd tot het begin van angina pectoris ($p=0,049$). Er kon geen significant verschil worden gevonden tussen groepen voor de andere secundaire eindpunten (totale duur van de beweging, totale werkbelasting en klinische eindpunten).

In een drie maanden durend gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek (Vasco-onderzoek) met 1962 patiënten bovenop 50 mg/dag atenolol werden twee doseringen van trimetazidine (70 mg/d en 140 mg/d) getest versus placebo. In de totale populatie, met zowel asymptomatische als symptomatische patiënten, kon trimetazidine geen voordeel aantonen op zowel ergometrische (totale duur van de beweging, tijd tot begin van 1-mm ST en tijd tot begin van angina) en klinische eindpunten. In de subgroep van symptomatische patiënten ($n=1574$) gedefinieerd in een post-hoc-analyse, verbeterde trimetazidine (140 mg) de totale duur van de beweging (+23,8 s versus +13,1 s placebo; $p=0,001$) en de tijd tot begin van angina (+46,3 s versus +32,5 s placebo; $p=0,005$) echter significant.

B. Bijsluiter

[de onderstaande bewoording dient in de relevante delen te worden ingevoerd]

1. Waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Dit geneesmiddel is bedoeld voor gebruik bij volwassenen in combinatie met andere geneesmiddelen voor het behandelen van angina pectoris (pijn op de borst veroorzaakt door coronaire hartziekte).

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden onder rubriek 6.
- U heeft de ziekte van Parkinson: een hersenziekte die de beweging beïnvloedt (beven, starre houding, trage bewegingen en een schuifelende, wankel manier van lopen).
- U heeft ernstige nierproblemen.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt.

[...]

Dit geneesmiddel kan symptomen veroorzaken of verergeren zoals beven, starre houding, trage bewegingen en schuifelen, wankel lopen, met name bij oudere patiënten. Dit dient te worden onderzocht en gerapporteerd aan uw arts, die de behandeling opnieuw kan beoordelen.

[...]

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

<Fantasienaam> wordt niet aanbevolen voor kinderen onder de leeftijd van 18 jaar.

[...]

Zwangerschap en borstvoeding

[...]

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

U kunt slaperig en duizelig worden van dit geneesmiddel en dit kan invloed hebben op uw rijvaardigheid en het vermogen machines te bedienen.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De gebruikelijke dosering <fantasienaam> 20 mg is driemaal daags één tablet in te nemen tijdens maaltijden.

De gebruikelijke dosering van <fantasienaam> 20 mg/ml oplossing is driemaal daags 20 druppels in te nemen tijdens de maaltijden.

De gebruikelijke dosering van <fantasienaam> 35mg is tweemaal daags één tablet in te nemen tijdens het ontbijt en de avondmaaltijd.

Als u nierproblemen heeft of wanneer u ouder dan 75 jaar bent, kan uw arts de gebruikelijke dosis mogelijk aanpassen.

[...]

4. Mogelijke bijwerkingen

[...]

Vaak:

Duizeligheid, hoofdpijn, buikpijn, diarree, spijsverteringsproblemen, misselijkheid, braken, huiduitslag, jeuk, netelroos en een gevoel van zwakte.

Zelden:

Snelle of onregelmatige hartslagen (ook palpitaties genoemd), extra hartslagen, snellere hartslag, daling in de bloeddruk bij het opstaan, wat duizeligheid veroorzaakt, licht gevoel in het hoofd of flauwvallen, malaise (algemeen gevoel van onwel zijn), duizeligheid, vallen, blozen.

Niet bekend

Extrapiramidale symptomen (vreemde bewegingen, zoals beven en schudden van de handen en vingers, draaiende bewegingen van het lichaam, schuifelend lopen en stijve armen en benen), gewoonlijk omkeerbaar na het stoppen van de behandeling.

Slaapstoornissen (slaapproblemen, slaperigheid), verstopping, ernstige rode huiduitslag over het hele lichaam met blaarvorming, zwelling van het gezicht, de lippen, mond, tong of keel waardoor u moeite kunt hebben met slikken of ademen.

Ernstige vermindering van het aantal witte bloedcellen waardoor vaker infecties ontstaan, vermindering van het aantal bloedplaatjes waardoor het risico op bloeding of bloeduitstorting (blauwe plekken) wordt verhoogd.

Een leverziekte (misselijkheid, braken, verlies van eetlust, algemeen gevoel van onwel zijn, koorts, jeuk, geel verkleuren van de huid en ogen, licht gekleurde ontlasting, donker gekleurde urine).

Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.