

Aneks III

**Zmiany w odpowiednich punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego
i Ulotki dla Pacjenta**

A. Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.1 Wskazania do stosowania

[aktualnie zatwierdzone wskazania należy usunąć i zastąpić przez następujące wskazanie]

Trimetazydyna jest wskazana u dorosłych w terapii skojarzonej w objawowym leczeniu pacjentów ze stabilną dławicą piersiową, u których leczenie przeciwdławicowe pierwszego rzutu jest niewystarczające lub nie jest tolerowane.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

[należy wstawić poniższy tekst]

Dawka wynosi jedną tabletkę 20 mg lub 1 ml (20 kropli) roztworu doustnego, kropli, trimetazydyny (w postaci dichlorowodorku) trzy razy na dobę, podczas posiłków.

Dawka wynosi jedną tabletkę 35 mg trimetazydyny (w postaci dichlorowodorku) dwa razy na dobę, podczas posiłków.

[...]

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30-60 ml/min; patrz punkty 4.4 i 5.2), zalecana dawka wynosi 1 tabletkę 20 mg lub 1 ml (20 kropli) roztworu doustnego, kropli, dwa razy na dobę, tzn. raz rano i raz wieczorem, podczas posiłków.

U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30-60 ml/min; patrz punkty 4.4 i 5.2), zalecana dawka wynosi 1 tabletkę 35 mg rano, podczas śniadania.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku ekspozycja na trimetazydynę może być zwiększona wskutek związanego z wiekiem pogorszenia czynności nerek (patrz punkt 5.2). U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30-60 ml/min) zalecana dawka wynosi 1 tabletkę 20 mg lub 1 ml (20 kropli) roztworu doustnego, kropli, dwa razy na dobę, tzn. raz rano i raz wieczorem, podczas posiłków.

Ustalanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku należy przeprowadzać z zachowaniem ostrożności (patrz punkt 4.4).

U pacjentów w podeszłym wieku ekspozycja na trimetazydynę może być zwiększona wskutek związanego z wiekiem pogorszenia czynności nerek (patrz punkt 5.2). U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30-60 ml/min) zalecana dawka wynosi 1 tabletkę 35 mg rano podczas śniadania. Ustalanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku należy przeprowadzać z zachowaniem ostrożności (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności trimetazydyny u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

[...]

4.3 Przeciwwskazania

[aktualnie zatwierdzone przeciwwskazania należy usunąć i zastąpić przez następujące]

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Choroba Parkinsona, objawy parkinsonizmu, drżenia, zespół niespokojnych nóg oraz inne powiązane zaburzenia ruchowe.
- Ciężkie zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

[należy wstawić poniższy tekst]

[...]

Trimetazydyna może powodować lub nasilać objawy parkinsonizmu (drżenie, bezruch, hipertonia), co należy systematycznie sprawdzać, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku. W przypadkach budzących wątpliwości pacjentów należy skierować do neurologa w celu odpowiedniego zbadania.

Wystąpienie zaburzeń ruchowych, takich jak objawy parkinsonizmu, zespół niespokojnych nóg, drżenia, niestabilny chód, powinny prowadzić do definitywnego odstawienia trimetazydyny.

Przypadki te występują rzadko i są zwykle odwracalne po przerwaniu leczenia. Większość pacjentów wyzdrowiała w ciągu 4 miesięcy po odstawieniu trimetazydyny. Jeśli objawy parkinsonizmu utrzymują się dłużej niż przez 4 miesiące po odstawieniu leku, potrzebna jest ocena neurologa.

Może dochodzić do upadków związanych z niestabilnym chodem lub niedociśnieniem, zwłaszcza u pacjentów przyjmujących leki przeciwnadciśnieniowe (patrz punkt 4.8).

Należy zachować ostrożność podczas przepisywania trimetazydyny pacjentom, u których można spodziewać się zwiększonej ekspozycji:

- z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 5.2);
- w podeszłym wieku powyżej 75 lat (patrz punkt 4.2).

[...]

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

[aktualnie zatwierdzony tekst w tym punkcie należy usunąć i zastąpić przez następujący]

W badaniach klinicznych trimetazydyna nie wykazywała działania hemodynamicznego, jednak po wprowadzeniu produktu do obrotu obserwowano przypadki zawrotów głowy i senności (patrz punkt 4.8), co może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

[należy wstawić poniższy tekst]

[...]

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Zalecane określenie
---------------------------------	-----------------------	---------------------

Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zawroty głowy, ból głowy
	Częstość nieznana	Objawy parkinsonizmu (drżenie, bezruch, hipertonia), niestabilny chód, zespół niespokojnych nóg, inne powiązane zaburzenia ruchowe, zwykle przemijające po przerwaniu leczenia
	Częstość nieznana	Zaburzenia snu (bezsenność, senność)
Zaburzenia serca	Rzadko	Palpitacje, skurcze dodatkowe, tachykardia
Zaburzenia naczyniowe	Rzadko	Niedociśnienie tętnicze, niedociśnienie ortostatyczne, które może być związane ze złym samopoczuciem, zawrotami głowy lub upadkami, zwłaszcza u pacjentów przyjmujących leki przeciwnadciśnieniowe, zaczerwienienie twarzy
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Ból brzucha, biegunka, niestrawność, nudności i wymioty
	Częstość nieznana	Zaparcia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka, świąd, pokrzywka
	Częstość nieznana	Ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP), obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Astenia
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Częstość nieznana	Agranulocytoza Małopłytkowość Plamica małopłytkowa
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Częstość nieznana	Zapalenie wątroby

[...]

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

[należy wstawić poniższy tekst]

[...]

Mechanizm działania

[...]

Trimetazydyna hamuje β -oksydację kwasów tłuszczowych przez zablokowanie tiolazy długołańcuchowego 3-ketoacylokoenzymu A, co nasila utlenianie glukozy. W niedokrwionej komórce energia uzyskiwana w procesie utleniania glukozy wymaga mniejszego zużycia tlenu niż w procesie β -oksydacji. Nasilenie utleniania glukozy prowadzi do optymalizacji procesów energetycznych w komórkach, co warunkuje utrzymanie ich prawidłowego metabolizmu podczas niedokrwienia.

Rezultat działania farmakodynamicznego

U pacjentów z chorobą niedokrwinną trimetazydyna działa jak czynnik metaboliczny, zachowując w mięśniu sercowym wewnątrzkomórkowe stężenie wysokoenergetycznych fosforanów. Działanie przeciwniedokrwienne jest osiągane bez jednoczesnego wpływu na parametry hemodynamiczne.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badania kliniczne wykazały skuteczność i bezpieczeństwo trimetazydyny w leczeniu pacjentów z przewlekłą dławicą piersiową, zarówno jako jedyne leku jak i wówczas, gdy korzyść ze stosowania innych produktów leczniczych przeciw niedokrwieniu była niewystarczająca.

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu u 426 pacjentów (TRIMPOL-II), trimetazydyna (60 mg/dobę) dodana do metoprololu 100 mg na dobę (50 mg dwa razy na dobę) podawanego przez 12 tygodni spowodowała znaczącą statystycznie poprawę parametrów elektrokardiograficznej próby wysiłkowej oraz objawów klinicznych w porównaniu z placebo: wydłużenie całkowitego czasu trwania wysiłku o 20,1 s, $p=0,023$, zwiększenie całkowitej wartości wykonanej pracy o 0,54 METs, $p=0,001$, wydłużenie czasu do obniżenia odcinka ST o 1 mm o 33,4 s, $p=0,003$, wydłużenie czasu do wystąpienia bólu dławicowego o 33,9 s, $p<0,001$, zmniejszenie częstości bólów dławicowych o 0,73/tydzień, $p=0,014$ i zmniejszenie liczby przyjmowanych tabletek krótko działających azotanów o 0,63/tydzień, $p=0,032$, nie powodując przy tym zmian parametrów hemodynamicznych.

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu u 223 pacjentów (Sellier) jedna tabletką o zmodyfikowanym uwalnianiu trimetazydyny (w postaci dichlorowodoru) 35 mg (dwa razy na dobę) dodana do atenololu 50 mg (raz na dobę) przez 8 tygodni powodowała w 12 godzin po przyjęciu znaczące statystycznie wydłużenie (o 34,4 s, $p=0,03$) czasu do obniżenia odcinka ST o 1 mm podczas próby wysiłkowej w podgrupie pacjentów ($n=173$), w porównaniu z placebo. Stwierdzono także znaczącą różnicę odnośnie czasu do wystąpienia bólu dławicowego ($p=0,049$). Nie znaleziono znaczących różnic między grupami odnośnie innych wtórnych punktów końcowych (całkowity czas trwania wysiłku, całkowita wartość wykonanej pracy i kliniczne punkty końcowe).

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym, trwającym trzy miesiące badaniu u 1962 pacjentów (badanie Vasco), w którym stosowano 50 mg/dobę atenololu, badano dwie dawki trimetazydyny (w postaci dichlorowodoru) (70 mg/dobę i 140 mg/dobę) względem placebo. W całej populacji, złożonej z pacjentów bez objawów oraz z pacjentów z objawami, trimetazydyna nie wykazała korzyści odnośnie punktów końcowych zarówno ergometrycznych (całkowity czas trwania wysiłku, czas do obniżenia odcinka ST o 1 mm oraz czas do wystąpienia bólu dławicowego) jak i klinicznych. Jednakże w podgrupie pacjentów z objawami ($n=1574$), określonej w analizie *post-hoc*, trimetazydyna (w postaci dichlorowodoru 140 mg) znacząco wydłużyła całkowity czas trwania wysiłku (+23,8 s wobec +13,1 s po placebo; $p=0,001$) oraz czas do wystąpienia bólu dławicowego (+46,3 s wobec +32,5 s po placebo; $p=0,005$).

B. Ulotka dla Pacjenta

[poniższy tekst należy wstawić w odpowiednich punktach]

1. Co to jest <nazwa własna> i w jakim celu się go stosuje

Ten lek jest przeznaczony do stosowania u dorosłych, razem z innymi lekami, w celu leczenia dławicy piersiowej (ból w klatce piersiowej spowodowanego przez chorobę wieńcową).

2. Informacje ważne przed przyjęciem <nazwa własna>

Kiedy nie przyjmować <nazwa własna>:

- jeśli pacjent ma uczulenie na trimetazydynę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6);
- jeśli pacjent ma chorobę Parkinsona: chorobę mózgu zaburzającą ruchy (drżenia, sztywna postawa, powolne ruchy i pociąganie nogami podczas chodzenia, niezrównoważony chód);
- jeśli pacjent ma ciężko chore nerki.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania <nazwa własna> należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

[...]

Ten lek może spowodować lub nasilić objawy takie jak: drżenie, sztywna postawa, powolne ruchy i pociąganie nogami podczas chodzenia, niezrównoważony chód, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku, co należy obserwować i zgłaszać lekarzowi, który dokona ponownej oceny leczenia.
[...]

Dzieci i młodzież

<nazwa własna> nie jest zalecany u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

[...]

Ciąża i karmienie piersią

[...]

W ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, czy też gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ten lek może powodować uczucie zawrotów głowy i senność, co może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

3. Jak przyjmować <nazwa własna>

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka <nazwa własna>, 20 mg, to jedna tabletką przyjmowana trzy razy na dobę podczas posiłków.

Zalecana dawka <nazwa własna>, 20 mg/ml, roztwór, to 20 kropli przyjmowane trzy razy na dobę podczas posiłków.

Zalecana dawka <nazwa własna>, 35 mg, to jedna tabletką przyjmowana dwa razy na dobę podczas posiłków, rano i wieczorem.

Jeśli pacjent ma chore nerki lub powyżej 75 lat, lekarz dostosuje zalecaną dawkę.

[...]

4. Możliwe działania niepożądane

[...]

Często:

zawroty głowy, ból głowy, ból brzucha, biegunka, niestrawność, nudności, wymioty, wysypka, świąd, pokrzywka i uczucie osłabienia.

Rzadko:

szybkie lub nieregularne bicie serca (zwane też palpitacjami), dodatkowe uderzenia serca, szybsze bicie serca, spadek ciśnienia krwi w pozycji stojącej, co powoduje zawroty głowy, uczucie pustki w głowie lub omdlenia, złe samopoczucie (ogólne złe samopoczucie), zawroty głowy, upadki, zaczerwienienie twarzy.

Częstość nieznana:

objawy pozapiramidowe (niezwykłe ruchy, w tym drżenie oraz trzęsienie się rąk i palców, skracające

ruchy ciała, pociąganie nogami podczas chodzenia oraz sztywność ramion i nóg), zwykle przemijające po przerwaniu leczenia.

Zaburzenia snu (trudności w zasypianiu, senność), zaparcia, ciężka uogólniona wysypka w postaci zaczerwienienia skóry i pęcherzy, obrzęk twarzy, warg, jamy ustnej, języka lub gardła, co może powodować trudności w przełykaniu lub oddychaniu.

Znaczne zmniejszenie liczby białych krwinek, co zwiększa prawdopodobieństwo zakażeń, zmniejszenie liczby płytek krwi, co zwiększa ryzyko krwawień lub tworzenia siniaków. Choroba wątroby (nudności, wymioty, utrata apetytu, ogólne złe samopoczucie, gorączka, świąd, zażółcenie skóry i oczu, jasno zabarwiony kał, ciemno zabarwiony mocz).

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.