

- v prípade indikácií symptomatickej liečby tinitu, vertiga a poruchy v zornom poli dospel výbor CHMP k záveru, že vzhľadom na nové dostupné údaje o bezpečnosti a veľmi obmedzené množstvo údajov o účinnosti prínosy už neprevažujú riziká za normálnych podmienok používania, a preto by mali byť tieto terapeutické indikácie vyňaté,
- vzhľadom na všetky údaje o bezpečnosti dostupné v súčasnosti dospel výbor k záveru, že trimetazidín by mal byť kontraindikovaný u pacientov s Parkinsonovou chorobou, symptómami Parkinsonovej choroby, tremorom, syndrómom nepokojných nôh a inými súvisiacimi pohybovými poruchami, ako aj u pacientov s vážnym poškodením funkcie obličiek (klírens kreatínu < 30 ml/min.),
- výbor tiež uviedol, že trimetazidín môže spôsobovať alebo zhoršovať symptómy Parkinsonovej choroby (tremor, akinézia, hypertónia). Výskyt pohybových porúch, ako napríklad symptómov Parkinsonovej choroby, syndrómu nepokojných nôh, tremorov, nestability chôdze, má viesť k úplnému vysadeniu trimetazidínu. Tieto prípady majú nízku prevalenciu a zvyčajne sú reverzibilné po ukončení liečby. Je potrebné, aby sa postupovalo opatrne pri predpisovaní trimetazidínu pacientom, u ktorých sa očakáva zvýšená expozícia napríklad v dôsledku mierneho poškodenia funkcie obličiek, a pacientom starším ako 75 rokov.

výbor preto dospel k názoru, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich trimetazidín zostáva aj naďalej pozitívny za normálnych podmienok používania pod podmienkou schválených obmedzení, varovaní, zmien v informáciách o lieku, dodatočných aktivít v rámci dohľadu nad liekmi a opatrení na minimalizáciu rizík, a to len v rámci doplnkovej liečby k symptomatickej liečbe pacientov so stabilnou angínou pectoris, ktorí nie sú dostatočne kontrolovaní prvostupňovými antianginóznymi liečbami alebo tieto liečby netolerujú.

### **Annex III**

**Zmeny príslušných častí súhrnu charakteristických vlastností lieku  
a písomnej informácie pre používateľa**

## A. Súhrn charakteristických vlastností lieku

### 4.1 Terapeutické indikácie

*[aktuálne schválené indikácie by mali byť zmazané a nahradené nasledujúcimi]*

Trimetazidín je indikovaný u dospelých ako prídavná liečba k symptomatickej liečbe pacientov so stabilnou angínou pectoris, ktorí nie sú dostatočne kontrolovaní antianginóznou liečbou prvej voľby alebo ju netolerujú.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

*[mal by byť vložený nižšie uvedený text]*

Dávka je jedna tableta trimetazidínu 20 mg alebo 1 ml (20 kvapiek) perorálnych roztokových kvapiek trikrát denne počas jedla.

Dávka je jedna tableta trimetazidínu 35 mg dvakrát denne počas jedla.

[...]

#### Osobitné skupiny pacientov

##### *Pacienti s poškodením funkcie obličiek*

U pacientov so stredne závažným poškodením funkcie obličiek (klírens kreatínu 30 – 60 ml/min) (pozri časti 4.4 a 5.2), je odporúčanou dávkou jedna 20 mg tableta alebo 1 ml (20 kvapiek) perorálnych roztokových kvapiek dvakrát denne, t.j. jedna ráno a jedna večer počas jedla.

U pacientov so stredne závažným poškodením funkcie obličiek (klírens kreatínu 30 – 60 ml/min) (pozri časti 4.4 a 5.2) je odporúčanou dávkou jedna 35 mg tableta užitá ráno počas raňajok.

##### *Starší pacienti*

Starší pacienti môžu mať zvýšenú expozíciu trimetazidínu, vzhľadom na vekom podmienené zníženie funkcií obličiek (pozri časť 5.2). U pacientov so stredne závažným poškodením funkcie obličiek (klírens kreatínu 30 – 60 ml/min) je odporúčanou dávkou jedna 20 mg tableta alebo 1 ml (20 kvapiek) perorálnych roztokových kvapiek dvakrát denne, t.j. jedna ráno a jedna večer počas jedla.

U starších pacientov sa má titrácia dávky vykonať opatrne (pozri časť 4.4).

Starší pacienti môžu mať zvýšenú expozíciu trimetazidínu, vzhľadom na vekom podmienené zníženie funkcie obličiek (pozri časť 5.2). U pacientov so stredne závažným poškodením funkcie obličiek (klírens kreatínu 30 – 60 ml/min) je odporúčanou dávkou jedna 35 mg tableta užitá ráno počas raňajok.

U starších pacientov sa má titrácia dávky vykonať opatrne (pozri časť 4.4).

##### *Deti a dospievajúci:*

Bezpečnosť a účinnosť trimetazidínu u detí vo veku do 18 rokov neboli doteraz stanovené. Nie sú dostupné žiadne údaje.

[...]

### 4.3 Kontraindikácie

*[aktuálne schválené kontraindikácie by mali byť zmazané a nahradené nasledujúcimi]*

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok, uvedených v časti 6.1.
- Parkinsonova choroba, príznaky parkinsonizmu, tremor, syndróm nepokojných nôh a iné pohybové ochorenia,
- Závažné poškodenie funkcie obličiek (klírens kreatínu < 30 ml/min).

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

*[mal by byť vložený nižšie uvedený text]*

[...]

Trimetazidín môže spôsobiť alebo zhoršiť príznaky parkinsonizmu (tremor, akinéza, hypertónia), ktoré majú byť pravidelne vyšetrené, najmä u starších pacientov. V sporných prípadoch má byť pacient odkázaný na neurológa kvôli príslušným vyšetreniam.

Výskyt pohybových ochorení ako sú príznaky parkinsonizmu, syndróm nepokojných nôh, tremor, nestabilná chôdza má viesť k definitívnemu vysadeniu trimetazidínu.

Tieto prípady majú nízky výskyt a sú zvyčajne reverzibilné po ukončení liečby. Väčšina pacientov sa zotaví počas 4 mesiacov po vysadení trimetazidínu. Ak príznaky parkinsonizmu pretrvávajú viac ako 4 mesiace po ukončení liečby, má sa vyžiadať stanovisko neurológa.

Môžu sa vyskytnúť pády, vzhľadom na nestabilnú chôdzu alebo hypotenziu, najmä u pacientov užívajúcich antihypertenznú liečbu (pozri časť 4.8).

Opatrnosť je potrebná pri predpisovaní trimetazidínu pacientom u ktorých sa očakáva zvýšená expozícia:

- stredne závažné poškodenie funkcie obličiek (pozri časti 4.2 a 5.2),
- pacienti starší ako 75 rokov (pozri časť 4.2)

[...]

### 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

*[aktuálne schválená formulácia tejto časti by mala byť zmazaná a nahradená nasledujúcou]*

Trimetazidín v klinických štúdiách nemá hemodynamické účinky, avšak v post-marketingovej praxi boli pozorované prípady závratov a ospalosti (pozri časť 4.8), ktoré môžu ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

### 4.8 Nežiaduce účinky

*[mal by byť vložený nižšie uvedený text]*

[...]

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Frekvencia</b>	<b>Preferovaný termín</b>
Poruchy nervového systému	Časté	Závrat, bolesť hlavy
	Neznáme	Príznaky parkinsonizmu (tremor, akinéza, hypertónia), nestabilná chôdza, syndróm nepokojných nôh, iné pohybové ochorenia, zvyčajne reverzibilné po ukončení liečby
	Neznáme	Poruchy spánku (nespavosť, ospalosť)
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Zriedkavé	Palpitácie, extrasystoly, tachykardia
Poruchy ciev	Zriedkavé	Arteriálna hypotenzia, ortostatická hypotenzia, ktorá môže byť spojená najmä s malátnosťou, závratom alebo pádom, najmä u pacientov užívajúcich antihypertenznú liečbu, návaly horúčavy
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Bolesť brucha, hnačka, dyspepsia, nauzea a vracanie
	Neznáme	Zápcha
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Vyrážka, pruritus, urtikária.
	Neznáme	Akútna generalizovaná exantematická pustulóza (AGEP), angioedém
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Asténia
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neznáme	Agranulocytóza Trombocytopénia Trombocytopenická purpura
Poruchy pečene a žlčových ciest	Neznáme	Hepatitída

[...]

## 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

*[mal by byť vložený nižšie uvedený text]*

[...]

### Mechanizmus účinku

[...]

Trimetazidín inhibuje  $\beta$ -oxidáciu mastných kyselín blokáciou dlhého reťazca 3-ketoacyl-CoA-tiolázy, ktorý zvyšuje glukózovú oxidáciu. Ischemická bunka, v ktorej je energia získaná glukózovou oxidáciou vyžaduje menšiu spotrebu kyslíka ako v  $\beta$ -oxidačnom procese. Potenciácia glukózovej oxidácie optimalizuje bunkové energetické procesy, a tak udržiava vlastný energetický metabolizmus počas ischémie.

### Farmakodynamické účinky

U pacientov s ischemickou chorobou srdca účinkuje trimetazidín ako metabolický činiteľ, zachováva myokardiálne intracelulárne hladiny vysoko-energetických fosfátov. Antiischemické účinky sú dosiahnuté bez sprievodných hemodynamických účinkov.

## Klinická účinnosť a bezpečnosť

Klinické štúdie preukázali účinnosť a bezpečnosť trimetazidínu v liečbe pacientov s chronickou angínou pectoris, buď samostatne alebo keď bol prínos iných antianginózných liekov nedostatočný.

V randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii so 426 pacientmi (TRIMPOL II), trimetazidín (60 mg/deň) pridávaný počas 12 týždňov k metoprololu 100 mg denne (50 mg dvakrát denne) štatisticky významne zlepšil parametre záťažových testov a klinické príznaky v porovnaní s placebom: celkové trvanie záťaže +20,1 s,  $p = 0,023$ , celková záťaž +0,54 METs,  $p = 0,001$ , čas depresie ST-segmentu o 1 mm +33,4 s,  $p = 0,003$ , čas do nástupu angíny pectoris +33,9 s,  $p < 0,001$ , záchvaty angíny/týždeň -0,73,  $p = 0,014$  a spotreba krátkodobo pôsobiacich nitrátov/týždeň -0,63,  $p = 0,032$ , bez hemodynamických zmien.

V randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii (Sellier) s 223 pacientmi jedna 35 mg tableta trimetazidínu s postupným uvoľňovaním (dvakrát denne) pridaná k 50 mg atenololu (raz denne) počas 8 týždňov spôsobila výrazné predĺženie (+34,4 s,  $p = 0,03$ ) času depresie ST-segmentu o 1 mm v záťažových testoch, v podskupine pacientov ( $n = 173$ ), v porovnaní s placebom 12 hodín po užití lieku. Významný rozdiel bol taktiež zaznamenaný v čase do nástupu angíny pectoris ( $p = 0,049$ ). Žiaden výrazný rozdiel medzi skupinami nebol v sekundárnych cieľových parametroch (celkové trvanie záťaže, celková záťaž a klinické cieľové parametre).

V 3-mesačnej randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdii (Vasco štúdia) s 1962 pacientmi navyše k atenololu 50 mg/d boli testované dve dávky trimetazidínu (70 mg/d a 140 mg/d) oproti placebo. V celkovej populácii, vrátane oboch symptomatických aj asymptomatických pacientov, sa nepodarilo preukázať prínos trimetazidínu u oboch ergometrických (celkové trvanie záťaže, čas do nástupu 1 mm ST a čas do nástupu angíny pectoris) a klinických koncových bodov. Avšak v podskupine symptomatických pacientov ( $n = 1574$ ) definovaných *post-hoc* analýzou, trimetazidín (140 mg) výrazne zlepšil celkové trvanie záťaže (+23,8 s oproti +13,1 s pre placebo;  $p = 0,001$ ) a čas do nástupu angíny pectoris (+46,3 s oproti +32,5 s pre placebo;  $p = 0,005$ ).

## **B. Písomná informácia pre používateľa**

*[formulácie by mali byť vložené v príslušných častiach]*

### **1. Čo je <vymyslený názov> a na čo sa používa**

Tento liek je určený na použitie u dospelých pacientov, v kombinovanej liečbe angíny pectoris (bolesť na hrudi spôsobená ischemickou chorobou srdca v dôsledku nedostatočného prekrvenia srdcového svalu) s inými liekmi.

### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete <vymyslený názov>**

#### **Neužívajte <vymyslený názov>**

- ak ste alergický na trimetazidín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak máte Parkinsonovu chorobu: mozgové ochorenie, ktoré spôsobuje poruchu hybnosti (trasenie sa, strnulý postoj, pomalé pohyby a šuchtavú chôdzu, ťažkosti s udrжанím rovnováhy),
- ak máte závažné ochorenie obličiek.

## Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika predtým, ako začnete užívať vymyslený názov.

[...]

Tento liek môže spôsobiť alebo zhoršiť príznaky ako sú trasenie, strnulý postoj, pomalé pohyby a šuchtavú chôdzu, ťažkosti s udržaním rovnováhy, najmä u starších pacientov, čo je potrebné vyšetriť a oznámiť lekárovi, ktorý môže prehodnotiť vašu liečbu.

[...]

## Deti a dospelí

<vymyslený názov> sa neodporúča u detí do 18 rokov.

[...]

## Tehotenstvo a dojčenie

[...]

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

## Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Tento liek môže spôsobiť závraty a ospalosť, čím môže ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

## 3. Ako užívať <vymyslený názov>

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka <vymyslený názov> 20 mg je jedna tableta trikrát denne počas jedla.

Odporúčaná dávka <vymyslený názov> 20 mg/ml roztoku je 20 kvapiek trikrát denne počas jedla.

Odporúčaná dávka <vymyslený názov> 35 mg je jedna tableta dvakrát denne (ráno a večer) počas jedla.

Lekár vám môže upraviť odporúčané dávkovanie ak máte ochorenie obličiek alebo máte viac ako 75 rokov.

[...]

## 4. Možné vedľajšie účinky

[...]

*Časté:*

Závraty, bolesť hlavy, bolesť brucha, hnačka, poruchy trávenia, nevoľnosť, vracanie, vyrážka, svrbenie, žihľavka a pocit slabosti.

*Zriedkavé:*

Rýchly alebo nepravidelný srdcový pulz (tzv. palpitácie), predčasný srdcový sťah (extrasystola), zrýchlená srdcová frekvencia, pokles krvného tlaku pri postavení sa, čo spôsobuje závraty, točenie hlavy alebo mdloby, malátnosť (celkový pocit choroby), závraty, pády, návaly horúčavy.