

Priloga III

**Dopolnitve ustreznih poglavij povzetka glavnih značilnosti zdravila in
navodila za uporabo**

A. Povzetek glavnih značilnosti zdravila

4.1 Terapevtske indikacije

[trenutno odobrene indikacije je treba izbrisati ter jih nadomestiti z naslednjo]

Trimetazidin je pri odraslih bolnikih indiciran kot dodatno zdravilo za simptomatsko zdravljenje bolnikov s stabilno angino pectoris, pri katerih z zdravili prve izbire te bolezni ni mogoče zadovoljivo nadzorovati oziroma bolniki zdravljenja z njimi ne prenašajo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

[vstaviti je treba naslednje besedilo]

Odmerek je ena tableta z 20 mg trimetazidina ali 1 ml (20 kapljic) peroralne raztopine trimetazidina trikrat dnevno med obrokom.

Odmerek je ena tableta s 35 mg trimetazidina dvakrat dnevno med obrokom.

[...]

Posebne populacije

Bolniki z ledvično okvaro:

Pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro (očistek kreatinina 30 – 60 ml/min) (glejte poglavji 4.4 in 5.2) je priporočeni odmerek 1 tableta z 20 mg trimetazidina ali 1 ml (20 kapljic) peroralne raztopine trimetazidina dvakrat dnevno, t.j. ena zjutraj in ena zvečer med obrokom.

Pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro (očistek kreatinina 30 – 60 ml/min) (glejte poglavji 4.4 in 5.2) je priporočeni odmerek 1 tableta s 35 mg trimetazidina zjutraj med zajtrkom.

Starejši bolniki:

Pri starejših bolnikih je zaradi s starostjo povezanega zmanjšane delovanja ledvic izpostavljenost trimetazidinu lahko večja (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro (očistek kreatinina 30 – 60 ml/min) je priporočeni odmerek 1 tableta z 20 mg trimetazidina ali 1 ml (20 kapljic) peroralne raztopine trimetazidina dvakrat dnevno, t.j. ena zjutraj in ena zvečer med obrokom.

Prilagoditev odmerka je pri starejših bolnikih treba opraviti s previdnostjo (glejte poglavje 4.4).

Pri starejših bolnikih je zaradi s starostjo povezanega zmanjšane delovanja ledvic izpostavljenost trimetazidinu lahko večja (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro (očistek kreatinina 30 – 60 ml/min) je priporočeni odmerek 1 tableta s 35 mg trimetazidina zjutraj med zajtrkom.

Prilagoditev odmerka je pri starejših bolnikih treba opraviti s previdnostjo (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija:

Varnost in učinkovitost trimetazidina pri otrocih, starih do 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

[...]

4.3 Kontraindikacije

[trenutno odobrene kontraindikacije je treba izbrisati ter jih nadomestiti z naslednjimi]

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Parkinsonova bolezen, simptomi Parkinsonove bolezni, tremor, sindrom nemirnih nog in druge podobne motnje gibanja.
- Huda ledvična okvara (očistek kreatinina < 30 ml/min).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

[vstaviti je treba naslednje besedilo]

[...]

Trimetazidin lahko povzroči ali poslabša simptome Parkinsonove bolezni (tremor, akinezijo, hipertonijo). Te simptome je treba redno preiskovati, zlasti pri starejših bolnikih. V dvomljivih primerih je treba bolnike napotiti k nevrologu za izvedbo ustreznih preiskav.

V primeru pojava motenj gibanja, kot so simptomi Parkinsonove bolezni, sindrom nemirnih nog, tremor, nestabilna hoja, je treba zdravljenje s trimetazidinom dokončno ukiniti.

Prevalenca teh primerov je nizka in običajno so reverzibilni po ukinitvi zdravljenja. Večina bolnikov je v štirih mesecih po prenehanju jemanja trimetazidina okrevala. Če so simptomi Parkinsonove bolezni prisotni več kot štiri mesece po prenehanju jemanja zdravila, je treba pridobiti mnenje nevrologa.

Lahko se pojavijo padci, povezani z nestabilno hojo ali hipotenzijo, zlasti pri bolnikih, zdravljenih z antihipertenzivi (glejte poglavje 4.8).

Pri predpisovanju zdravila bolnikom, pri katerih je predvidena povečana izpostavljenost trimetazidinu, je potrebna previdnost:

- z zmerno ledvično okvaro (glejte poglavji 4.2 in 5.2);
- starejšim bolnikom, starim nad 75 let (glejte poglavje 4.2).

[...]

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

[trenutno odobreno besedilo v tem poglavju je treba izbrisati ter ga nadomestiti z naslednjim]

Trimetazidin v kliničnih študijah ni imel hemodinamičnih učinkov, so pa v času po prihodu zdravila na trg opazili primere omotice in zaspanosti (glejte poglavje 4.8), ki lahko vplivata na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

[vstaviti je treba naslednje besedilo]

[...]

Organski sistem	Pogostnost	Prednostni izraz
Bolezni živčevja	pogosti	omotica, glavobol
	neznana pogostnost	simptomi Parkinsonove bolezni (tremor, akinezija, hipertonijska), nestabilna hoja, sindrom nemirnih nog, druge podobne motnje gibanja, simptomi so običajno reverzibilni po prekinitvi zdravljenja
	neznana pogostnost	motnje spanja (nespečnost, zaspanost)
Srčne bolezni	redki	palpitacije, ekstrasistole, tahikardija
Žilne bolezni	redki	arterijska hipotenzija, ortostatska hipotenzija, ki je lahko povezana s splošnim slabim počutjem, omotico ali padcem, zlasti pri bolnikih, zdravljenih z antihipertenzivi, zardevanje
Bolezni prebavil	pogosti	bolečine v trebuhu, diareja, dispepsija, navzea in bruhanje

	neznana pogostnost	zaprtje
Bolezni kože in podkožja	pogosti	izpuščaj, pruritus, urtikarija
	neznana pogostnost	akutna generalizirana eksantematozna pustuloza (AGEP), angioedem
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	astenija
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	neznana pogostnost	agranulocitoza trombocitopenija trombocitopenična purpura
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	neznana pogostnost	hepatitis

[...]

5.1 Farmakodinamične lastnosti

[vstaviti je treba naslednje besedilo]

[...]

Mehanizem delovanja

[...]

Trimetazidin zavira β -oksidacijo maščobnih kislin preko zaviranja dolgoveržne-3-ketoacil-CoA tiolaze, kar posledično poveča oksidacijo glukoze. V ishemični celici pridobivanje energije z oksidacijo glukoze zahteva manjšo porabo kisika kot z β -oksidacijo. Okrepitev oksidacije glukoze optimira energijske procese v celici, s čimer se v času ishemije ohranja ustrezna presnova energije.

Farmakodinamični učinki

Trimetazidin pri bolnikih z ishemično boleznijo srca deluje na presnovo celic srčne mišice in v njih ohranja visoko raven energetske bogatih fosfatov. Protiishemični učinki so doseženi brez sočasnega hemodinamičnega učinka.

Klinična učinkovitost in varnost

Klinične študije so dokazale učinkovitost in varnost trimetazidina pri zdravljenju bolnikov s kronično angino pektoris, bodisi kot samostojnega zdravila ali ko je bilo zdravljenje z drugimi antianginoznimi zdravili nezadostno.

V randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji pri 426 bolnikih (TRIMPOL-II) je trimetazidin (60 mg/dan) poleg metoprolola v odmerku 100 mg dnevno (50 mg dvakrat dnevno) v 12 tednih statistično značilno izboljšal parametre obremenitvenih testov in klinične simptome v primerjavi s placebom: trajanje celotne vadbe +20,1 s, $p = 0,023$, skupna obremenitev +0,54 MET, $p = 0,001$, čas do nastopa za 1 mm znižane veznice ST +33,4 s, $p = 0,003$, čas do nastopa angine pektoris +33,9 s, $p < 0,001$, število anginoznih napadov/teden -0,73, $p = 0,014$, in poraba kratko delujočih nitratov/teden, -0,63, $p = 0,032$, brez hemodinamičnih sprememb.

V randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji pri 223 bolnikih (Sellier) je ena tableta s prirejenim sproščanjem s 35 mg trimetazidina (dvakrat dnevno) poleg 50 mg atenolola (enkrat dnevno) pri podskupini bolnikov (N=173) v 8 tednih povzročila značilno podaljšanje (+34,4 s, $p = 0,03$) časa do nastopa za 1 mm znižane veznice ST med obremenitvenim testom v primerjavi s placebom, 12 ur po jemanju zdravila. Značilna razlika je bila dokazana tudi za čas do nastopa angine pektoris ($p=0,049$). Za druge sekundarne opazovane dogodke (trajanje celotne vadbe, skupno obremenitev in klinične opazovane dogodke) med skupinama niso našli značilnih razlik.

V randomizirani, dvojno slepi trimesečni študiji pri 1962 bolnikih (študija VASCO) so dve odmerjanji trimetazidina (70 mg/dan in 140 mg/dan) poleg atenolola 50 mg/dan primerjali s placebom. Pri celotni populaciji, ki je vključevala asimptomatske in simptomatske bolnike, niso uspeli dokazati prednosti trimetazidina niti pri ergometričnih (trajanje celotne vadbe, čas do nastopa za 1 mm znižane veznice ST in čas do nastopa angine pektoris) niti pri kliničnih opazovanih dogodkih. Kljub temu je trimetazidin (140 mg) pri podskupini simptomatskih bolnikov ($n=1574$), določeni v naknadni analizi, značilno izboljšal trajanje celotne vadbe (+23,8 s v

primerjavi s +13,1 s pri placebo; p=0,001) in čas do nastopa angine pektoris (+46,3 s v primerjavi s +32,5 s pri placebo; p=0,005).

B. Navodilo za uporabo

[spodnje besedilo je treba vstaviti v ustrezna poglavja]

1. Kaj je zdravilo <Izmišljeno ime> in za kaj ga uporabljamo

To zdravilo je pri odraslih bolnikih skupaj z drugimi zdravili namenjeno za zdravljenje angine pektoris (bolečine v prsih, ki jo povzroča koronarna bolezen).

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo <Izmišljeno ime>

Ne jemljite zdravila <Izmišljeno ime>

- če ste alergični na trimetazidin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če imate Parkinsonovo bolezen: bolezen možganov, ki vpliva na gibanje (tresenje, okorela drža, počasni gibi in negotova, neuravnotežena hoja),
- če imate hude težave z ledvicami.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila <Izmišljeno ime> se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.

[...]

To zdravilo lahko povzroči ali poslabša simptome, kot so tresenje, okorela drža, počasni gibi in negotova, neuravnotežena hoja, zlasti pri starejših bolnikih. Te simptome je treba raziskati in z njimi seznaniti vašega zdravnika, da bo lahko ponovno ocenil potek zdravljenja.

[...]

Otroci in mladostniki

Zdravilo <Izmišljeno ime> ni priporočeno pri otrocih, starih do 18 let.

[...]

Nosečnost in dojenje

[...]

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

To zdravilo lahko povzroči omotico ali zaspanost, ki lahko vplivata na vašo sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

3. Kako jemati zdravilo <Izmišljeno ime>

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila svojega zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.

Priporočeni odmerek zdravila <Izmišljeno ime> 20 mg je ena tableta trikrat na dan med obrokom.

Priporočeni odmerek zdravila <Izmišljeno ime> 20 mg/ml raztopina je 20 kapljic trikrat na dan med obrokom.

Priporočeni odmerek zdravila <Izmišljeno ime> 35 mg je ena tableta dvakrat na dan med obrokom, zjutraj in zvečer.