

- Kommittén fann också att trimetazidin kan orsaka eller förvärra parkinsonsymtom (tremor, akinesi, hypertoni). Uppträdandet av motoriska störningar såsom parkinsonsymtom, restless leg-syndrom, tremor och instabil gång ska leda till definitiv återkallning av trimetazidin. Dessa fall har låg prevalens och är vanligtvis reversibla efter avbruten behandling. Försiktighet ska iakttas vid förskrivning av trimetazidin till patienter hos vilka en förhöjd exponering förväntas, såsom med måttligt nedsatt njurfunktion och äldre patienter över 75 år.

Kommittén drog därför slutsatsen att nytta-riskförhållandet för läkemedel som innehåller trimetazidin är fortsatt positivt under normala användningsförhållanden. Detta under förutsättning att överenskomna begränsningar, varningar, ändringar av produktinformationen, ytterligare säkerhetsövervakande åtgärder och riskminimerande åtgärder beaktas, och endast som tilläggsbehandling för symtomatisk behandling av patienter med stabil angina pectoris som är otillräckligt kontrollerade av eller intoleranta mot förstahandsmedlen mot angina.

Bilaga III

Tillägg till relevanta avsnitt i Produktresumén och Bipacksedeln

A. Produktresumé

4.1 Terapeutiska indikationer

[nuvarande godkända indikationer ska strykas och ersättas med följande]

Trimetazidin är avsett som tilläggsbehandling vid symtomatisk behandling av vuxna patienter med stabil angina pectoris som är otillräckligt kontrollerade med eller intoleranta mot förstahandsbehandling mot angina pectoris.

4.2 Dosering och administreringsätt

[texten nedan ska läggas till]

Dosen är en tablett 20 mg eller 1 ml (20 droppar) orala droppar, lösning trimetazidin tre gånger dagligen vid måltid.

Dosen är en tablett 35 mg trimetazidin två gånger dagligen vid måltider.

[...]

Särskilda populationer

Patienter med nedsatt njurfunktion

Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance [30–60] ml/min) (se avsnitt 4.4 och 5.2) är den rekommenderade dosen 1 tablett 20 mg eller 1 ml (20 droppar) orala droppar, lösning två gånger dagligen, dvs. en dos på morgonen och en på kvällen vid måltid.

Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance [30–60] ml/min) (se avsnitt 4.4 och 5.2) är den rekommenderade dosen 1 tablett 35 mg på morgonen vid frukost.

Äldre patienter

Äldre patienter kan ha ökad exponering av trimetazidin på grund av åldersrelaterad minskning av njurfunktionen (se avsnitt 5.2). Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance [30–60] ml/min) är den rekommenderade dosen 1 tablett 20 mg eller 1 ml (20 droppar) orala droppar, lösning två gånger dagligen, dvs. en dos på morgonen och en på kvällen vid måltid. Dostitrering hos äldre patienter bör ske med försiktighet (se avsnitt 4.4).

Äldre patienter kan ha ökad exponering av trimetazidin på grund av åldersrelaterad minskning av njurfunktionen (se avsnitt 5.2). Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance [30–60] ml/min) är den rekommenderade dosen 1 tablett 35 mg på morgonen vid frukost. Dostitrering hos äldre patienter bör ske med försiktighet (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population:

Säkerhet och effekt för trimetazidin för barn under 18 års ålder har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

[...]

4.3 Kontraindikationer

[nuvarande godkända kontraindikationer ska strykas och ersättas med följande]

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

- Parkinsons sjukdom, symptom som vid Parkinsons sjukdom, tremor, *restless legs syndrom* och andra besläktade rörelsestörningar.
- Kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min).

4.4 Varningar och försiktighet

[texten nedan ska läggas till]

[...]

Trimetazidin kan orsaka eller förvärra symptomen som vid Parkinsons sjukdom (tremor, akinesi, muskelhypertoni), vilket regelbundet ska undersökas, särskilt hos äldre patienter. I tveksamma fall ska patienterna remitteras till en neurolog för lämpliga undersökningar.

Förekomsten av rörelsestörningar såsom symptomen som vid Parkinsons sjukdom, *restless legs syndrom*, tremor, instabil gång ska leda till definitiv utsättning av trimetazidin.

Dessa fall har en låg incidens och är oftast reversibla efter avslutad behandling. De flesta patienter återhämtade sig inom 4 månader efter utsättande av trimetazidin. Om symptomen som vid Parkinsons sjukdom kvarstår mer än 4 månader efter utsättande av läkemedlet bör en neurolog rådfrågas.

Fall kan förekomma i samband med instabil gång eller hypotoni, särskilt hos patienter som får blodtryckssänkande behandling (se avsnitt 4.8).

Försiktighet ska iaktas vid förskrivning av trimetazidin till patienter hos vilka ökad exponering förväntas:

- patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2 och 5.2),
- äldre patienter över 75 år (se avsnitt 4.2).

[...]

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

[nuvarande godkända text i detta avsnitt ska strykas och ersättas med följande]

Trimetazidin har inte några hemodynamiska effekter i kliniska studier, men fall av yrsel och dåsighet har observerats efter marknadsintroduktion (se avsnitt 4.8) vilket kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

[texten nedan ska läggas till]

[...]

Organsystemklass	Frekvens	Föredragen term
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Yrsel, huvudvärk
	Ingen känd frekvens	Symptom som vid Parkinsons sjukdom (tremor, akinesi, muskelhypertoni), instabil gång, <i>restless legs syndrom</i> , andra besläktade rörelsestörningar; vanligtvis reversibla efter avslutad behandling
	Ingen känd frekvens	Sömnstörningar (insomni, dåsighet)
Hjärtat	Sällsynta	Hjärtklappning, extrasystolier, takykardi

Blodkärl	Sällsynta	Arteriell hypotoni, ortostatisk hypotoni (som kan vara förknippad med sjukdomskänsla), yrsel eller fall; i synnerhet hos patienter som får blodtryckssänkande behandling Rodnad
Magtarmkanalen	Vanliga	Buksmärta, diarré, dyspepsi, illamående och kräkningar
	Ingen känd frekvens	Förstoppning
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Utslag, klåda, nässelutslag
	Ingen känd frekvens	Akut generaliserad exantematisk pustulos (AGEP), angioödem
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Asteni
Blodet och lymfsystemet	Ingen känd frekvens	Agranulocytos Trombocytopeni Trombocytopen purpura
Lever och gallvägar	Ingen känd frekvens	Hepatit

[...]

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

[texten nedan ska läggas till]

[...]

Verkningsmekanism

[...]

Trimetazidin hämmar β -oxidation av fettsyror genom att blockera långkedjigt 3-ketoacyl-CoA-tiolas, vilket ökar glukosoxidationen. I en ischemisk cell kräver den energi som erhållits under glukosoxidation mindre syreförbrukning än β -oxidationsprocessen. Potentiering av glukosoxidationen optimerar de cellulära energiprocesserna, och upprätthåller därigenom en god energimetabolism under ischemi.

Farmakodynamisk effekt

Hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom fungerar trimetazidin som ett metaboliskt medel, som bevarar de intracellulära nivåerna av högenergifosfat i myokardiet. Antiischemiska effekter uppnås utan samtidigt hemodynamiska effekter.

Klinisk effekt och säkerhet

Kliniska studier har visat trimetazidins effekt och säkerhet vid behandling av patienter med kronisk angina, antingen ensamt eller när nyttan av andra anginaläkemedel var otillräcklig.

I en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie med 426 patienter (TRIMPOL-II) gav trimetazidin (60 mg/dag) tillsammans med metoprolol 100 mg dagligen (50 mg två gånger dagligen) i 12 veckor en statistiskt signifikant förbättring av arbetstestparametrar och kliniska symtom jämfört med placebo: total ansträngningstid + 20,1 s, $p = 0,023$, total arbetsbelastning + 0,54 MET, $p = 0,001$, tid till 1 mm ST-segmentsänkning + 33,4 s, $p = 0,003$, tid till debut av angina + 33,9 s, $p < 0,001$, anginaattacker/vecka - 0,73, $p = 0,014$ och konsumtion av kortverkande nitrater/vecka, - 0,63, $p = 0,032$, utan hemodynamiska förändringar.

I en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie med 223 patienter (Sellier) gav en 35 mg trimetazidin tablett med modifierad frisättning (två gånger dagligen) givet tillsammans med 50 mg atenolol (en gång dagligen) under 8 veckor en signifikant ökning (+ 34,4 s, $p = 0,03$) av tiden till

1 mm ST-segmentsänkning vid arbetstester i en subgrupp av patienter (n = 173) jämfört med placebo, 12 timmar efter att läkemedlet hade tagits.

En signifikant skillnad visades också för tiden till debut av angina pectoris (p = 0,049). Ingen signifikant skillnad mellan grupperna kunde upptäckas för de andra sekundära resultatmått (total ansträngningstid, total arbetsbelastning och kliniska resultatmått).

I en randomiserad, dubbelblind tremånadersstudie med 1 962 patienter (Vasco studien) testades som tillägg till atenolol 50 mg/dag två doser trimetazidin (70 mg/dag och 140 mg/dag) jämfört med placebo. I den totala populationen som omfattande både asymtomatiska och symtomatiska patienter visade inte trimetazidin någon nytta på vare sig ergometriska (total ansträngningstid, tid till debut av 1 mm ST-höjning och tid till debut av angina) eller kliniska resultatmått. I subgruppen med symtomatiska patienter (n = 1574), definierade i en post-hoc analys, förbättrade dock trimetazidin (140 mg) signifikant den totala ansträngningstiden (+ 23,8 s mot + 13,1 s för placebo; p = 0,001) och tiden till debut av angina (+ 46,3 s mot + 32,5 s för placebo; p = 0,005).

B. Bipacksedel

[texten nedan ska för relevanta avsnitt läggas till]

1. Vad <Läkemedlets namn> är och vad det används för

Detta läkemedel är avsett att användas i kombination med andra läkemedel för behandling av angina pectoris (kärlkramp, dvs. bröstsmärta orsakad av kranskärlssjukdom) hos vuxna.

2. Vad du behöver veta innan du tar <Läkemedlets namn>

Ta inte <Läkemedlets namn>

- om du är allergisk mot trimetazidin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6),
- om du har en Parkinsonrelaterad sjukdom: sjukdom i hjärnan som påverkar rörelser (skakningar, stel kroppshållning, långsamma rörelser och en hasande, ostadig gång),
- om du har svåra njurproblem.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar <Läkemedlets namn>.

[...]

Detta läkemedel kan orsaka eller förvärra symtom såsom skakningar, stel kroppshållning, långsamma rörelser och en hasande, ostadig gång, särskilt hos äldre patienter, vilket ska undersökas och rapporteras till din läkare som kan ompröva behandlingen.

[...]

Barn och ungdomar

<Läkemedlets namn> rekommenderas inte för barn under 18 år.

[...]

Graviditet och amning

[...]

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.