

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Триофлен 300 mg твърди капсули
Trioflen 300 mg hard capsules

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула Триофлен съдържа 300 mg трифлусал (*triflusal*).

Помощни вещества с известно действие:

Няма

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула.

Бели желатинови капсули съдържащи бял прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Вторична профилактика при:

Прекаран миокарден инфаркт;

Стабилна или нестабилна форма на стенокардия (ангина пекторис);

Преходни или постоянни исхемични мозъчносъдови инциденти.

Намаление на обструкцията след коронарен байпас.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни и лица в старческа възраст:

Препоръчаната доза е 600 mg еднократно на ден или разделена на два приема или 900 mg дневно разделена на три приема.

Педиатрична популация:

Безопасността и ефективността на трифлусал при пациенти под 18 години не е установена.

Пациенти с бъбречна или чернодробна недостатъчност:

Предвид ограничения клиничен опит при тези пациенти, трифлусал трябва да се прилага с повишено внимание. При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност на конвенционална хемодиализа, пре- и пост- диализните плазмени нива на главния метаболит на трифлусал - НТВ (2-хидрокси-4-(трифлуорометил) бензоена киселина), не показват значителни разлики и поради това не се налага корекция на дозата.

Начин на приложение

Триофлен се приема перорално за предпочитане по време на хранене.

4.3 Противопоказания

Трифлусал е противопоказан при:

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20120507
Разрешение №	Н-39652, 02-11-2017
Оборение №	/



- свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества изброени в точка 6.1, или салицилати;
- пептична язва или история за усложнена язвена болест;
- активно кървене.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Бъбречна или чернодробна недостатъчност: Липсва достатъчно опит. При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност на конвенционална хемодиализа, пре- и пост- диализните плазмени нива на главния метаболит на трифлусал - НТВ (2-хидрокси-4-(трифлуорометил) бензоена киселина), са сходни (виж т.4.2).

Риск от кървене: Въпреки, че в клиничните проучвания трифлусал показва нисък потенциал от кръвоизливни усложнения, трябва да се прилага с внимание при пациенти с риск от кървене вследствие на травма или други патологични състояния. Лекарствени продукти повишаващи риска от кръвоизливи като ацетилсалицилова киселина или някои нестероидни противовъзпалителни също трябва да се прилагат с внимание при пациенти лекувани с трифлусал (виж т.4.5)

Ако пациентът подлежи на планова операция, трябва да се оцени рискът от кръвоизлив и ако е необходимо да се прекрати приема на трифлусал 7 дни преди хирургичната намеса.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

При *in vitro* изследвания за степента на свързване с плазмените протеини е установено нарастване на свободната фракция на НТВ (главния активен метаболит на трифлусал) в присъствието на НСПВ. Високите свободни концентрации на НТВ може да засилят ефекта на НСПВ, глизентид и варфарин. В такива случаи може да се наложи корекция на дозите на тези лекарства ако те се приемат едновременно с трифлусал.

Безопасността при едновременно приложение на трифлусал с антитромботични агенти (rt-PA и стрептокиназа) е оценена при пациенти с остър миокарден инфаркт. Случаите на интракраниална хеморагия са по малко отколкото при пациенти лекувани в комбинация с ацетилсалицилова киселина и антитромботични агенти (0.1% v.s 1.1% p=0.04) (виж т.5.1)

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма клинични данни за приложението на трифлусал при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или непреки негативни ефекти върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Съотношението риск/полза винаги трябва да се оценява при предписване на трифлусал на бременни жени.

Кърмене

Няма данни за екскрецията на трифлусал в майчиното мляко. По тази причина предписване на трифлусал на кърмещи жени трябва да става след оценка на съотношението риск/полза

Фертилитет

Няма данни

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Трифлусал не оказва влияние върху способността за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често докладваните нежелани реакции са свързани с гастро-интестиналния тракт и обикновено отшумяват след няколко дни, дори и при продължаване на приема на трифлусал. За оценка на честотата на нежеланите реакции се приемат следните критерии:



Много чести – повече от 1 на 10 лекувани пациенти;
Чести – по-рядко от 1 на 10, но повече от 1 на 100 лекувани пациенти;
Нечести – по-рядко от 1 на 100, но повече от 1 на 1000 лекувани пациенти;
Редки – по-рядко от 1 на 1000, но повече от 1 на 10000 лекувани пациенти;
Много редки – по-рядко от 1 на 10000 лекувани пациенти, включително изолирани случаи.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан: Нечести: сърбеж/зачервяване.

Нарушения на нервната система: Чести: главоболие; Нечести: объркване, виене на свят, замаяност, припадъци.

Нарушения на ухото и лабиринта: шум в ушите, намалена слухова чувствителност.

Стомашно-чревни нарушения: Много чести: диспепсия; Чести: абдоминална болка, науzea, запек, повръщане, флатуленция, анорексия; Нечести: диария, кървене, мелена, промяна на вкуса.

Сърдечни нарушения: Нечести: хипертония.

Съдови нарушения: Нечести: транзиторни исхемични атаки, мозъчен кръвоизлив .

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения: Нечести: диспнея, инфекция на горните дихателни пътища.

Нарушения на кръвта, еритроцити: Нечести: анемия.

Нарушения на кръвта, тромбоцити и съсирване: Нечести: кръвотечение от носа, хематом, пурпура, кръвотечение от венците.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища: Нечести: хематурия, инфекция на уринарния тракт.

Общи нарушения: Нечести: абдоминална дистензия, треска, грипо-подобни симптоми.

Описани са изолирани случаи на реакции на фоточувствителност.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Няма описани случаи на предозиране.

При случайно предозиране, което може да настъпи при прием на много високи дози трифлусал, може да се наблюдават симптоми на отравяне със салицилати. В такъв случай приема трябва незабавно да се преустанови и да се приложи симптоматично и поддържащо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Инхибитори на тромбоцитната агрегация, с изключение на хепарин.

АТС код: B01AC18.

Механизъм на действие

Трифлусал намалява биосинтеза на тромбоксан чрез необратимо инхибиране на тромбоцитната циклооксигеназа, като почти не повлиява синтеза на простаглицлини, тъй като ефекта в терапевтични дози върху ендотелната циклооксигеназа е незначителен.

Главният метаболит на трифлусала - 2-хидрокси-4-(трифлуорометил) бензоена киселина (НТВ), е обратим инхибитор на тромбоцитната циклооксигеназа и поради дългия си живот на



полуелиминирани (приблизително 34 часа), допринася за антиагрегантната активност на трифлусал. И трифлусал, и НТВ повишават концентрацията на цикличния аденозин 5-монофосфат (сАМР) в тромбоцитите чрез инхибиция на тромбоцитната фосфодиестераза. В допълнение трифлусал при *in vitro* и *ex vivo* изследвания стимулира освобождаването на азотен оксид от човешки неутрофили, което също допринася за антиагрегантния ефект.

Фармакодинамични ефекти

Трифлусал инхибира тромбоцитната агрегация и при здрави доброволци и при болни. При *ex vivo* изследвания, трифлусал инхибира 65% агрегацията на тромбоцитите, предизвикана от арахидонова киселина в богата на тромбоцити плазма (platelet-rich plasma – PRP) от здрави доброволци, 24 часа след прием на доза от 600 mg. Продължаващият прием на triflusal (600 mg/дневно; 7 дни) причинява 50%-75% инхибиране на тромбоцитната агрегация предизвикана от арахидонова киселина, ADP (аденозин дифосфат), епинефрин или колаген.

Клинична ефикасност и безопасност

В рандомизирано, многоцентрово, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично проучване на 122 пациента от двата пола, на възраст между 40-75 години във втори стадий по класификацията на Лериш-Фонтен за хроничната артериална артериопатия, от които 59 получават трифлусал (600 mg/дневно) и 63 получаващи плацебо за период от 6 месеца, подобрение (дефинирано като увеличаване с 40% на общата извървяна дистанция-ходене пеш в равномерно темпо, в сравнение с изходните стойности) беше регистрирана в 63,6% с трифлусал срещу 22,5% с плацебо ($p=0.0001$). Анализ на общата извървяна пеш дистанция без изпитване на болка в сравнение с изходните стойности показва, че трифлусал превъзхожда категорично плацебо ефекта, но разликата не е статистически сигнификантна ($p=0.05$). От друга страна сигнификантни разлики даващи предимство на трифлусал ($p=0.003$) са наблюдавани като подобрение на симптомите свързани със съдовата болест (парестезия на крайниците, тежест и студенина в крайниците).

В рандомизирано, двойно сляпо клинично проучване, включващо 2270 пациенти с остър миокарден инфаркт лекувани 35 дни с трифлусал 600 mg веднъж дневно или с ацетилсалицилова киселина 300 mg веднъж дневно (TIM Study), честотата на гастроинтестинални кръвоизливи е 0.9% при трифлусал срещу 1.5 при пациентите приемали ацетилсалицилова киселина. Интракраниалните хеморагии са били 0.3% при трифлусал срещу 1.5% при ацетилсалициловата киселина, повечето от тези хеморагии са настъпили при пациенти подложени на едновременно лечение с антитромботични агенти и хепарин. В друго рандомизирано, двойно сляпо клинично проучване включващо 2107 пациенти с инсулт в продължение на 30 месеца с трифлусал (600mg веднъж дневно) или с ацетилсалицилова киселина (325 mg веднъж дневно) (TACIP Study), честотата на клинично значими кръвоизливи е значително по-ниска ($p=0.004$) при пациентите лекувани с трифлусал (1.9% срещу 4.0%).

Педиатрична популация

Няма данни.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Трифлусал бързо се абсорбира ($t_{1/2} K_a = 0.44$ h) и достига максимална бионаличност от 83%-100%.

Разпределение

В терапевтични концентрации, НТВ се свързва 98%-99% с албумина в плазмата. Този процент не се повлиява значително в присъствието на кофеин, теофилин, глизентид, еналаприл, циметидин или варфарин. Свободното количество на НТВ значително нараства в присъствието на нестероидни противовъзпалителни лекарства (НСВП) като диклофенак, ибупрофен, индометацин, напроксен, пироксикам или ацетилсалицилова киселина. Във високи концентрации НТВ измества НСВП, глизентид и варфарин от техните места за свързване. Тези вещества се конкурират за едни и същи свързващи рецептори на албумина и могат да се изместват взаимно в зависимост от техния афинитет и общата им концентрация.

Проследявайки приема на единична перорална доза от трифлусал 300 mg или 900 mg при здрави доброволци е достигната максимална плазмена концентрация (C_{max}) 3.2 ± 1.9 $\mu\text{g/ml}$ и съответно 11.6 ± 1.7 $\mu\text{g/ml}$. Времето за достигане на C_{max} (t_{max}) е 0.88 ± 0.26 h за трифлусал 4.96 ± 1.37 h



НТВ при 900 mg доза. Фармакокинетичните параметри на НТВ, след многократен прием (трифлусал 300 mg 3 пъти дневно или 600 mg веднъж дневно, в продължение на 13 дни) показват максимални steady state плазмени концентрации ($C_{max ss}$) на НТВ от $178 \pm 42 \mu\text{g/ml}$ и съответно $153 \pm 37 \mu\text{g/ml}$.

Биотрансформация

Бързо се метаболизира под действието на естерази до главния си метаболит – 2-хидрокси-4-(трифлуорометил) бензоена киселина (НТВ), който също е фармакологично активен. В урината като вторичен метаболит е открит НТВ-глицин конюгат. Плазменият полуживот ($t_{1/2}$) на трифлусал е $0.53 \pm 0.12 \text{ h}$, а на НТВ $34.3 \pm 5.3 \text{ h}$.

Елиминиране

Елиминирането се осъществява предимно чрез ренална екскреция (бъбречен клирънс $> 60\%$ за 48 h). В урината се откриват непроменен трифлусал, НТВ и НТВ-глицин конюгат.

Специални популации

При възрастни пациенти плазмените steady state концентрации на трифлусал и НТВ се достигат за 3 до 5 дни след прием на трифлусал 300 mg два пъти на ден. Стойностите AUC_{ss} , C_{max} , and t_{max} при лица в старческа възраст не се различават значимо от тези измерени при млади доброволци. Плазменият полуживот е $0.92 \pm 0.16 \text{ h}$ за трифлусал и $64.6 \pm 6.6 \text{ h}$ за НТВ, въпреки това, нарастването няма клинично значение изискващо корекция на дозата при лица в старческа възраст.

При пациенти в крайна фаза на хронична бъбречна недостатъчност поставени на хемодиализа, плазмените НТВ концентрации измерени преди и след диализата са подобни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни за безопасност не показват никакъв особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и репродуктивна токсичност.

След дълъг период на прилагане на трифлусал върху плъхове и кучета (10, 25, и 50 mg/kg/ден за 12 месеца), биохимични, морфологични и хистопатологични промени са открити само при високи дози. Най-честите значими патологични признаци включващи гастро-интестинален интолеранс, включително язва на стомаха, средна по тежест анемия, слаби изменения в масата на някои органи (черен дроб, бъбреци, сърце и далак) и лека до средна степен на нефросклероза, са обратими 13 седмици след прекратяване на лечението.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Няма

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3. Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C .



6.5 Вид и съдържание на опаковката

Алуминиеви PVC-PVDC блистери.
Картонени кутии съдържащи 30 или 60 твърди капсули.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

УНИФАРМА ООД,
ул. Хан Тервел № 7, София 1517
България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен № 20120507

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 10 ноември 2012 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

08/2017

