

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ТеваТрим 35 mg таблетки с удължено освобождаване
TevaTrim 35 mg prolonged-release tablets

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Министерство на здравеопазването
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Клас. Рег. № 20110058
Разрешение № ВВ/МА/МР-41902
19-07-2018

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 35 mg триметазидинов дихидрохлорид (*trimetazidine dihydrochloride*).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 56 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с удължено освобождаване

Бели до почти бели, кръгли, 7,60 mm двойноизпъкнали филмирани таблетки с малка вдлъбнатина от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАНИИ

4.1 Терапевтични показания

Триметазидин е показан при възрастни като допълващо симптоматично лечение на пациенти със стабилна ангина пекторис, които не са адекватно контролирани или които имат непоносимост към антиангинозните лечения от първа линия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни и пациенти в старческа възраст

Препоръчителната доза е 70 mg дневно прилагани в две отделни дози (35 mg два пъти дневно) по време на хранене.

Деца и юноши (под 18-годишна възраст)

Триметазидин не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18-годишна възраст, поради недостатъчно данни относно ефикасността и безопасността.

Специални популации

Пациенти с бъбречно увреждане

При пациенти с умерено увредена бъбречна функция (креатининов клирънс 30-60 ml/min) (вижте точки 4.4 и 5.2) препоръчителната доза е 1 таблетка от 35 mg сутрин по време на закуска.



Пациенти в старческа възраст

Пациенти в старческа възраст може да са изложени на по-високи дози триметазидин вследствие на свързано с възрастта намаление на бъбречната функция (вж. точка 5.2). При пациенти с умерено увредена бъбречна функция (креатининов клирънс 30-60 ml/min) препоръчителната доза е една таблетка от 35 mg веднъж дневно, т.е. една таблетка сутрин по време на закуска.

Титрирането на дозата при пациенти в старческа възраст трябва да се извършва с повишено внимание (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на триметазидин при деца под 18-годишна възраст не са установени. Няма налични данни.

Начин на приложение

Перорално приложение

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към триметазидин или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Болест на Паркинсон, паркинсонови симптоми, тремор, синдром на неспокойните крака и други двигателни нарушения;
- Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Това не е лекарствен продукт за овладяване на ангинозни пристъпи, както и за първоначално лечение на нестабилна ангина или инфаркт на миокарда. Не трябва да се използва в периода преди и през първите дни на хоспитализацията.

При наличие на стенокарден пристъп е необходимо отново да се изследват коронарните съдове и да се обмисли адаптиране на терапията (лекарствена терапия или възможна реваскуларизация).

Триметазидин може да предизвика появата или да влоши симптомите на паркинсонизъм (тремор, акинезия, хипертонус), особено при пациенти в старческа възраст, поради което те трябва да бъдат редовно мониторираны. При съмнение, пациентите трябва да бъдат насочени към невролог за подходящо изследване.

Появата на двигателни нарушения като паркинсонови симптоми, синдром на неспокойните крака, тремор, нестабилна походка изисква дефинитивно спиране на триметазидин.

Тези случаи са с ниска честота и обикновено са обратими след спиране на лечението. По-голяма част от пациентите се възстановяват в рамките на 4 месеца след спиране на триметазидин. Ако симптомите на паркинсонизъм персистират повече от 4 месеца след спиране на лекарството, трябва да се потърси мнението на невролог.

Възможно е да се наблюдават падания, свързани с нестабилност на походката или хипотония, по-специално при пациенти, приемащи антихипертензивно лечение (вж. точка 4.8).

Когато триметазидин се изписва на пациенти при които се очаква повишена експозиция, е необходимо повишено внимание:

- умерена степен на бъбречно увреждане (вж. точка 4.2 и т.5.2).
- пациенти в старческа възраст над 75 години (вж. точка 4.2).



Не се препоръчва прилагането на продукта в случай на тежко чернодробно увреждане, поради липса на клиничен опит.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа 56 mg натрий в една доза. Това трябва да се има предвид при пациенти на диета с контролиран прием на натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са установени взаимодействия с други лекарствени продукти.

Триметазидин може да бъде използван с хепарин, калципарин, антагонисти на витамин К, перорални хиполипидемични средства, ацетилсалицилова киселина, бета-блокери, калциеви антагонисти и дигиталис.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Изследвания върху животни не са показали тератогенен ефект, но поради липса на клинични данни, рискът от малформации не може да бъде изключен. Затова, поради съображения за сигурност, назначаването на продукта по време на бременност трябва да се избягва.

Кърмене

Поради липса на данни, не се препоръчва кърмене по време на лечение с триметазидин.

Фертилитет

Проучвания на репродуктивната токсичност не показват вредни ефекти върху фертилитета при мишки, плъхове и зайци (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

В клинични проучвания триметазидин не е показал ефекти върху хемодинамиката, въпреки че от постмаркетинговия опит са наблюдавани случаи на замаяност и сънливост (вж. точка 4.8), които може да нарушат способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Списък на нежеланите реакции

Честотите на нежеланите събития са подредени както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (оценка на честотата не може да бъде направена от наличните данни)

Нарушения на кръвта и лимфната система

С неизвестна честота: агранулоцитоза, тромбоцитопения, тромбоцитопенична пурпура

Нарушения на нервната система

Чести: замаяност, главоболие

С неизвестна честота: паркинсонови симптоми (тремор, акатизия, хипертонус), нестабилна походка, синдром на неспокойните крака, други двигателни нарушения, обикновено обратими след спиране на лечението, нарушения на съня (безсъние, сънливост)

Сърдечни нарушения

Редки: палпитации, екстрасистоли, тахикардия



Съдови нарушения

Редки: артериална хипотония, ортостатична хипотония, която може да протича с отпадналост, замаяност или падания, особено при пациенти, които са на антихипертензивна терапия, горещи вълни

Стомашно-чревни нарушения

Чести: коремна болка, диария, диспепсия, гадене и повръщане
С неизвестна честота: констипация

Хепатобилиарни нарушения

С неизвестна честота: хепатит

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: обрив, пруритус и уртикария
С неизвестна честота: остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP), ангиоедем

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: астения

Нарушения на ухото и лабиринта

С неизвестна честота: вертиго

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 съобщения за случаи на предозиране с триметазидин.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други сърдечносъдови лекарствени продукти
АТС код: C01EB15

Механизъм на действие

В условия на исхемия на сърцето, триметазидин инхибира окислението на мастни киселини като потиска активността на последния ензим ангажиран в окислението на мастните киселини, 3-КАТ (дълговерижна 3-кетоацил коензим А тиолаза). По този начин триметазидин индиректно повишава окислението на глюкозата. В исхемичната клетка, енергията, получена чрез окисление на глюкоза изисква по-малък разход на кислород в сравнение с процеса на β -окисление. Потенцирането на окислението на глюкоза оптимизира енергийните процеси в клетката като по този начин поддържа подходящ енергиен метаболизъм в периода на исхемията. Антиисхемичните ефекти на триметазидин са били доказани *in vitro* в изолирани сърдечни миоцити и в изолирани сърца подложени на хипоксия (напр. предотвратява изчерпването на АТФ, интрацелуларната ацидоза, натрупването на Na^+ и Ca^{2+} и забавя на K^+) и *in vivo* проучвания предимно при плъхове, при които е било установено, че триметазидин ограничава некротичната зона след легиране на коронарна артерия. Триметазидин няма значими ефекти върху системните или коронарни хемодинамични параметри.



Фармакодинамични ефекти

При пациенти с исхемична болест на сърцето триметазидин действа като метаболитен агент, който запазва вътреклетъчните нива на високоенергийни фосфати в миокарда. Антиисхемичните ефекти се постигат без да са придружени от хемодинамични ефекти.

Клинична ефикасност и безопасност

Клинични проучвания са демонстрирали ефикасността и безопасността на триметазидин при лечението на пациенти с хронична ангина пекторис, приложен или самостоятелно, или когато ползите от други антиангинозни лекарствени продукти са били недостатъчни.

В рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване с 426 пациенти (TRIMPOL-II), триметазидин (60 mg дневно), добавен към метопролол 100 mg дневно (50 mg два пъти дневно) в продължение на 12 седмици, статистически значимо подобрява резултатите на параметрите на тестовете с физическо натоварване и клиничните симптоми в сравнение с плацебо: обща продължителност на теста с физическо натоварване +20,1 сек., $p=0,023$, общо работно натоварване +0,54 MET, $p=0,001$, време до настъпване на ST-депресия от 1 mm +33,4 сек., $p=0,003$, време до настъпване на ангинозна болка +33,9 сек., $p<0,001$, ангинозни пристъпи на седмица -0,73, $p=0,014$ и консумация на бързо действащи нитрати на седмица -0,63, $p=0,032$, без хемодинамични промени.

В рандомизирано, двойносляпо, плацебо контролирано проучване с 223 пациенти (Sellier), една таблетка от 35 mg триметазидин с изменено освобождаване (два пъти дневно), добавена към 50 mg ателолол (еднократно дневно) в продължение на 8 седмици, води до значително повишаване (+34.4 сек., $p=0,03$) на времето до настъпване на ST-депресия от 1 mm при теста с физическо натоварване, в подгрупата пациенти ($n=173$), в сравнение с плацебо, 12 часа след приема на лекарството. Значима разлика, бе също доказана, за времето до поява на ангина пекторис ($p=0,049$). Не може да се намери значима разлика между групите, за другите вторични крайни точки (обща продължителност на теста с физическо натоварване, общо работно натоварване и клинични крайни точки).

При 1962 пациенти, в тримесечно рандомизирано, двойно-сляпо проучване (проучването Vasco), на върха на ателолол 50 mg/ден, две дози на триметазидин (70 mg/ден и 140 mg/ден) са били изследвани в сравнение с плацебо. В общата популация, включваща асимптоматични и симптоматични пациенти, триметазидин не успя да демонстрира ползи едновременно при ергометричните (обща продължителност на теста с физическо натоварване, време до настъпване на ST-депресия от 1 mm и време до поява на ангина) и клиничните крайни точки. Въпреки това, в подгрупата на симптоматични пациенти ($n=1574$), определени в пост-хок анализа, триметазидин (140 mg) значимо подобрява общата продължителност на теста с физическо натоварване (+23,8 сек. спрямо +13,1 сек. при плацебо, $p=0,001$) и времето до поява на ангинозна болка (+46,3 сек. спрямо +32,5 сек. при плацебо, $p=0,005$).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение, установената максимална концентрация се достига средно 5 часа след прием на таблетката. След 24 часа плазмената концентрация в продължение на 11 часа остава на нива над или равни на 75% от максималната концентрация. Равновесно състояние се постига най-късно до 60-тия час.

Фармакокинетичните характеристики на триметазидин таблетки с удължено освобождаване се повлияват от прием на храна.



Разпределение

Обемът на разпределение е 4,8 l/kg; свързването с плазмените протеини е ниско: *in vitro* измервания показват стойности от 16%.

Елиминиране

Елиминационният полуживот на триметазидин таблетки с удължено освобождаване е средно 7 часа при здрави млади доброволци и 12 часа при пациенти на възраст над 65 години. Общият клирънс на триметазидин е вследствие главно на бъбречния клирънс и в по-малка степен на чернодробния клирънс, който намалява с годините.

Фармакокинетика при специални популации

Старческа възраст

При популацията в старческа възраст общият клирънс е намален поради естественото намаляване на бъбречната функция, обусловено от възрастта. Популяционен РК анализ показва, че РК на триметазидин не се повлиява в голяма степен от възрастта. Експозициите са се увеличили само 1,1 пъти и 1,4 пъти съответно за доброволците на възраст между 55 и 65 години и над 75 години, което не изисква промяна на дозата.

В сравнение с общата популация, при пациенти в старческа възраст не са наблюдавани проблеми, свързани с безопасността.

Бъбречно увреждане

Експозицията на триметазидин се увеличава средно с около 2 пъти при пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс между 30 и 60 ml/min) след прилагане на една таблетка триметазидин от 35 mg дневно и средно с 3,1 пъти при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 30 ml/min) след прилагане на една таблетка триметазидин от 35 mg през ден в сравнение със здрави доброволци с нормална бъбречна функция (вж. точки 4.2 и 4.3).

В сравнение с общата популация, при тази популация няма проблеми, свързани с безопасността.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Острата токсичност на триметазидин при мишки, плъхове и морски свинчета е ниска. Проучванията за токсичност при многократни дози триметазидин са били проведени при плъхове и кучета, като в тези изпитвания не са били идентифицирани прицелни органи на токсично въздействие. Триметазидин не е бил генотоксичен при стандартен набор от *in vitro* и *in vivo* проучвания. Проучванията за репродуктивна токсичност на триметазидин проведени при плъхове, мишки и зайци не са показали нежелани ефекти по отношение на репродуктивните функции (главно не са наблюдавани тератогенни ефекти). В проучвания за ембрионална токсичност проведени при плъхове и зайци, триметазидин не е показал каквито и да е тератогенни ефекти. Не са провеждани конвенционални проучвания върху фертилитета или пре-/постнаталното развитие.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Натриев хлорид

Повидон К30

Магнезиев стеарат



Филмово покритие
Целулозен ацетат
Хипромелоза

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/PVdC/Алуминиеви блистери
Видове опаковки: 30, 60, 90, 100, 500, 1 000 таблетки.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Per. № 20110058

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

Дата на първо разрешаване: 21.01.2011 г.
Дата на последно подновяване: 08.02.2016 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

