

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Триметазидин Алвоген 35 mg таблетки с изменено освобождаване
Trimetazidine Alvogen 35 mg modified-release tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с изменено освобождаване.

Светлорозови, кръгли, двойноизпъкнали таблетки, с еднообразен външен вид, компактна и хомогенна структура, с ненащърбени ръбове и диаметър 9 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната доза е една таблетка триметазидин два пъти дневно (2 x 35 mg) по време на хранене, сутрин и вечер.

Специални популации

Пациенти с бъбречно увреждане

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

Старческа възраст

Пациентите в старческа възраст може да имат повишена експозиция на триметазидин поради намалена бъбречна функция, дължаща се на възрастта (вижте точка 5.2). При пациенти с умерено нарушение на бъбречната функция (креатининов клирънс [30-60] ml/min) препоръчителната доза е 1 таблетка от 35 mg сутрин по време на закуска. Титрирането на дозата при пациенти в старческа възраст трябва да се извършва с повишено внимание (вижте точка 4.4).

Педиатрична популация

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

Начин на приложение

За перорално приложение.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Кан. Рег. №	20170378
Разрешение №	80144111 / 56232
Одобрение №	07.10.2021



4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Този лекарствен продукт не се препоръчва за употреба при тежка чернодробна недостатъчност поради липсата на клинични данни.

Триметазидин не е предназначен за лечение на стенокардни пристъпи, както и не се препоръчва за първоначално лечение на нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт. Той не трябва да се използва преди или през първите дни на хоспитализация. В случай на стенокарден пристъп заболяването ангина пекторис трябва да се преоцени и да се обмисли адаптиране на лечението.

Триметазидин може да причини или влоши екстрапирамидалните симптоми (тремор, акинезия, хипертония), които трябва редовно да се изследват. При неясни случаи пациентите трябва да се насочват към невролог за съответните изследвания.

Появата на нарушения в движението като екстрапирамидални симптоми, синдром на неспокойните крака, тремор, нестабилна походка трябва да доведат до окончателно прекратяване приема на триметазидин.

Тези случаи са редки и обикновено са обратими при спиране на лечението. Болшинството от пациентите са се възстановили в рамките на 4 месеца след прекратяване приема на триметазидин. Ако екстрапирамидалните симптоми персistirат по-дълго от 4 месеца след спиране на лекарството, трябва да се потърси съвет от невролог.

Може да се появят падания, свързани с нестабилната походка или хипотонията, по-специално при пациенти, получаващи антихипертензивно лечение (вижте точка 4.8).

Триметазидин трябва да се предписва с внимание на пациенти, при които се очаква повишена експозиция:

- Умерено бъбречно увреждане (вижте точки 4.2 и 5.2).
- Пациенти в старческа възраст над 75 години (вижте точка 4.2).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са установени взаимодействия с други лекарствени продукти.

Проведените досега клинични проучвания с лекарствения препарат не показват фармакокинетично взаимодействие с други лекарства, дори при пациенти в старческа възраст.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма клинични данни относно употребата на триметазидин при бременност. Въпреки, че проучванията при животни не са потвърдили пряк или косвен вреден ефект за бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вижте точка 5.2), продуктът трябва да се предписва на бременни жени единствено след внимателна преценка. Ето защо, поради съображения за сигурност, е препоръчително да се избягва приемът на това лекарство по време на бременност.



Кърмене

Не е известно дали триметазидин или неговите метаболити се излъчват с кърмата. Поради това не може да се изключи риск за новородени или малки деца и не се препоръчва кърмене по време на лечението с триметазидин.

Фертилитет

Проучванията за репродуктивна токсичност не показват ефекти върху фертилността при женски или мъжки плъхове (вижте точка 5.3).

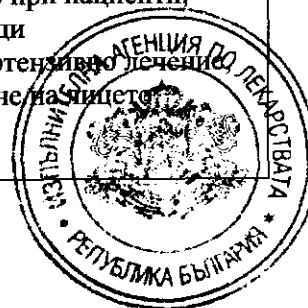
4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Триметазидин няма хемодинамичен ефект в клиничните проучвания, но при постмаркетинговия опит са наблюдавани случаи на замаяност и сънливост (вижте точка 4.8), които могат да окажат влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежелани реакции са наблюдавани и съобщавани със следната честота: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ и $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ и $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

<i>Системо-органи класове</i>	<i>Честота</i>	<i>Нежелана реакция</i>
Нарушения на кръвта и лимфната система	С неизвестна честота	Агранулоцитоза, Тромбоцитопения, Тромбоцитопенична пурпура
Нарушения на нервната система	Чести	Замаяност, главоболие
	С неизвестна честота	Екстрапирамидални симптоми (тремор, акинезия, хипертония), нестабилна походка, синдром на неспокойните крака, други свързани нарушения в движението, обикновено обратими след прекъсване на лечението, нарушения на съня (безсъние, сънливост)
Нарушения на ухото и лабиринта	С неизвестна честота	Вертиго
Сърдечни нарушения	Редки	Палпитации, екстрасистоли, тахикардия
Съдови нарушения	Редки	Артериална хипотония, ортостатична хипотония, която може да бъде свързана с физическо неразположение, замаяност или падания, по-специално при пациенти, получаващи антихипертензивно лечение, зачервяване на лицето („flush“)



Стомашно-чревни нарушения	Чести	Коремна болка, диария, диспепсия, гадене, повръщане
	С неизвестна честота	Запек
Хепато-билиарни нарушения	С неизвестна честота	Хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив, пруритус, уртикария
	С неизвестна честота	Остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP), ангиоедема
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Астения

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 28903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Налице са ограничени данни по отношение на предозиране с триметазидин. Лечението трябва да бъде симптоматично.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други сърдечни препарати, АТС код: C01EB15

Механизъм на действие

Като предпазва енергийния метаболизъм на клетката, изложена на хипоксия или исхемия, триметазидин предотвратява понижаването на вътреклетъчната концентрация на аденозин трифосфат (АТР). По този начин това лекарство осигурява правилно функциониране на йонните помпи и трансмембрания натриево-калиев инфлукс, поддържайки клетъчната хомеостаза.

Триметазидин инхибира β -окислението на мастните киселини чрез блокиране на дълговерижната 3-кетацил-КоА тиолаза, с което се усилюва окислението на глюкозата. В исхемичната клетка енергията, получена по време на окислението на глюкозата, изисква по-малко консумация на кислород, отколкото при процеса на β -окисление. Потенцирането на окислението на глюкозата оптимизира енергийните процеси в клетката, като по този начин поддържа адекватен енергиен метаболизъм по време на исхемия.

Фармакодинамични ефекти

При пациенти с исхемична болест на сърцето триметазидин действа като метаболитен агент, запазвайки вътреклетъчните нива на високоенергийните фосфати в миокарда. Антиисхемични ефекти се постигат без съпътстващи хемодинамични ефекти.

Клинична ефикасност и безопасност

Клиничните проучвания показват ефикасност и безопасност на триметазидин при лечение на пациенти с хронична ангина, приложен самостоятелно или когато ползата от други антиангинозни лекарствени продукти е недостатъчна.



В рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване при 426 пациенти (TRIMPOL-II) триметазидин (60 mg/ден) в допълнение към метопролол 100 mg дневно (50 mg два пъти дневно) в продължение на 12 седмици значително подобрява статистическите параметри на тестовете с натоварване и клиничните симптоми в сравнение с плацебо: обща продължителност на упражненията + 20,1 s, $p = 0,023$, общо натоварване + 0,54 METs, $p = 0,001$, време до депресия на ST-сегмента до 1 mm + 33,4 s, $p = 0,003$, време до поява на ангина + 33,9 s, $p < 0,001$, пристъп на ангина/седмица -0,73, $p = 0,014$ и консумация на бързодействащи нитрати/седмица, -0,63, $p = 0,032$, без хемодинамични промени.

В рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване при 223 пациенти (Sellier) една триметазидин таблетка с изменено освобождаване от 35 mg (два пъти дневно), в допълнение към 50 mg атенолол (веднъж дневно) в продължение на 8 седмици е постигнала значително увеличение (+ 34,4 s, $p = 0,03$) на времето до депресия на ST-сегмента до 1 mm в тестовете с натоварване при подгрупа пациенти ($n = 173$) в сравнение с плацебо 12 часа след прием на лекарството. Значителна разлика се наблюдава и при времето до поява на ангина пекторис ($p = 0,049$). Не е установена значителна разлика между групите по отношение на другите вторични показатели (обща продължителност на упражненията, общо натоварване и клинични показатели).

В тримесечно рандомизирано, двойно-сляпо проучване при 1962 пациенти (проучване Vasco) в допълнение към атенолол 50 mg дневно, са изследвани две дози триметазидин (70 mg дневно и 140 mg дневно) спрямо плацебо. На фона на общата популация, включваща асимптоматични и симптоматични пациенти, триметазидин не демонстрира ползи нито по отношение на ергометричните (обща продължителност на упражненията, време до поява на 1 mm ST и време до поява на ангина), нито на клиничните показатели. Въпреки това при подгрупа симптоматични пациенти ($n = 1574$), определени в последващ анализ, триметазидин (140 mg) значително подобрява общата продължителност на упражненията (+ 23,8 s спрямо +13,1 s плацебо; $p = 0,001$) и времето до поява на ангина (+ 46,3 s спрямо + 32,5 s плацебо; $p = 0,005$).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция:

Максималната плазмена концентрация след орално приложение се достига средно 5 часа след приема на таблетката. За 24 часа плазмената концентрация се поддържа на ниво равно или над 75% от максималната концентрация в продължение на 11 часа.

Равновесно състояние се достига най-късно след 60 часа.

Храненето не оказва влияние върху фармакокинетичната характеристика на триметазидин.

Разпределение:

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

Елиминиране:

Триметазидин се екскретира предимно с урината, основно в непроменен вид.

Елиминационният полуживот на триметазидин е средно около 7 часа при здрави млади доброволци и 12 часа при индивиди на възраст над 65 години.

Общият клирънс на триметазидин е резултат най-вече от бъбречния клирънс, който корелира пряко с креатининовия клирънс и в по-малка степен с чернодробния клирънс, който намалява с възрастта.

Специални популации:

Старческа възраст

Пациентите в старческа възраст може да имат повишена експозиция на триметазидин поради свързано с възрастта понижение на бъбречната функция. Специално фармакокинетично проучване при пациенти в старческа възраст (75-84 години) или напреднала старческа възраст



(≥ 85 години) показва, че при последните две групи умереното бъбречно увреждане (креатининов клирънс между 30 и 60 ml/min) нараства съответно 1,0 и 1,3 пъти на експозицията на триметазидин в сравнение с по-младите участници (30-65 години) с умерено бъбречно увреждане.

Проведено е специфично клинично проучване при пациенти на възраст над 75 години, като са прилагани филмирани таблетки с изменено освобождаване, съдържащи 35 mg триметазидин, два пъти дневно и проведеният анализ по метода на кинетичната популация показва, че увеличението на плазмените нива не води до извънредни нежелани събития в сравнение с плацебо при пациентите в старческа възраст. Въпреки това сериозни нежелани събития са възникнали по-често при пациенти в старческа възраст с повишена плазмена концентрация на триметазидин.

Бъбречно увреждане

Подлагането на триметазидин се увеличава средно с около 1,7 пъти при пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс между 30 и 60 ml/min) и средно с 3,1 пъти при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 30 ml/min) в сравнение със здрави доброволци, с нормална бъбречна функция (вижте точки 4.2 и 4.3).

Не се наблюдава риск за безопасността при тази популация в сравнение с общата популация.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Многократният перорален прием в количества, 40 пъти и 200 пъти над терапевтичната доза, съответно при кучета и плъхове не предизвиква смърт, нито каквито и да е физически, биологични, анатомични или поведенчески отклонения.

Пероралният прием на количества, 100 пъти над човешката терапевтична доза, няма ефект върху репродуктивните функции: фертилитет, зачеване, бременност, ембриогенеза, лактация, пред- и следродово развитие и репродуктивно поведение при животни.

Не се наблюдава потенциална мутагенност *in vitro* или *in vivo* проучвания.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Манитол (E421)

Царевично нишесте

Хипромелоза (E464)

Повидон К 30 (E1201)

Талк (E553b)

Силициев диоксид, колоиден безводен

Хидрогенирано растително масло

Магнезиев стеарат

Филмово покритие:

Aqua Polish® D Pink 044.37 MS, състоящо се от:

Хипромелоза (E464)

Хидроксипропилцелулоза (E463)

Талк (E553b)

Миглиол

Титанов диоксид (E171)

Червен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.



6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от PVC/PVDC/Al в картонена кутия. Всеки блистер съдържа 10 таблетки с изменено освобождаване.

Количество в една опаковка:

30 таблетки с изменено освобождаване.

60 таблетки с изменено освобождаване.

100 таблетки с изменено освобождаване.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Всички неизползвани лекарствени продукти или отпадъчни материали трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva k.s.
U kabelovny 130,
Dolní Měcholupy
102 37, Prague 10
Чешка Република

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен номер: 20170378

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

Дата на първо разрешаване: 14.12.2017 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

21.10.2020 г.

