# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

# 1.ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Апстар 35 mg таблетки с удължено освобождаване

Apstar 35 mg prolonged-release tablets

# 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 35 mg триметазидинов дихидрохлорид *(trimetazidine dihydrochloride).* еквивалент на 27,5 mg триметазидин *(trimetazidine).*

# 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с удължено освобождаване

Розово оцветени кръгли, двойно изпъкнали таблетки с гравиран надпис „35“ от едната страна и гладки от другата страна.

# 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

## 4.1. Терапевтични показания

Триметазидин е показан при възрастни като допълваща терапия за симптоматично лечение на пациенти със стабилна ангина пекторис, които са неадекватно контролирани от или нетолерантни към първа линия антиангинозни терапии.

## 4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозата е една таблетка от 35 mg триметазидин два пъти дневно, по време на хранене.

Специални популации

*Пациенти с бъбречни нарушения*

При пациенти с умерено бъбречно нарушение (креатининов клирънс [30-60] ml/min) (виж точки 4.4 и 5,2), препоръчваната доза е 1 таблетка от 35 mg сутрин, по време на закуска.

*Пациенти в старческа възраст*

При пациентите в старческа възраст може да имат повишена експозиция на триметазидин, в резултат на свързано с възрастта понижаване на бъбречната функция (виж точка 5.2). При пациенти с умерено увредена бъбречна функция препоръчваната доза е 1 таблетка от 35mg сутрин, по време на закуска. Трябва да се подхожда с повишено внимание при титриране на дозата при пациенти в старческа възраст (вит точка 4.4).

*Педиатрична популация*

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

### Начин на приложение

За перорално приложение.

## 4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Болест на Паркинсон, симптоми на паркинсонизъм, тремор, синдром на неспокойните крака и други свързани двигателни нарушения.

Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30ml/min).

## 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Този продукт трябва да се прилага с внимание при пациенти с предразположение към закритоъгълна глаукома.

Този лекарствен продукт не е предназначен за овладяване на стенокардии пристъпи, нито е показан като начална терапия при нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт. Не трябва да се използва преди и през първите дни на хоспитализация.

В случай на стенокарден пристъп, заболяването трябва да се преоцени и да се обмисли адаптиране на лечението.

Триметазидин може да предизвика или да влоши симптомите на паркинсонизъм (тремор, акинезия, хипертония), които трябва редовно да се изследват, особено при пациенти в старческа възраст. В случай на съмнение, пациентите трябва да бъдат насочени към невролог за съответните изследвания.

Появата на двигателни нарушения като симптоми на паркинсонизъм, синдром на неспокойните крака, тремор, нестабилна походка би трябвало да доведе до окончателно прекратяване на лечението с триметазидин.

Тези случаи са с ниска честота и обикновено са обратими след прекратяване на лечението. По- голяма част от пациентите се възстановяват до 4 месеца след прекратяване на лечението с триметазидин. Ако симптомите на паркинсонизъм продължават повече от 4 месеца след прекратяване на лечението, трябва да се направи консултация с невролог.

Въмзожни са падания, свързани с нестабилна походка или хипотония, по-специално при пациенти на антихипертензивна терапия (виж точка 4.8).

Необходимо е повишено внимание при предписване на триметазидин на пациенти, при които се очаква повишена експозиция:

* Умерено бъбречно увреждане (виж точка 4.2 и 5.2)
* Пациенти в старческа възраст, по-възрастни от 75 години (виж точка 4.2).

## 4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са установени взаимодействия с други лекарствени продукти.

## 4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

### Бременност

Проучванията при животни не са показали тератогенен ефект; все пак, поради липса на клинични данни, рискът от малформации не може да бъде изключен. Ето защо, поради съображения за сигурност, трябва да се избягва предписването на това лекарство по време на бременност.

### Кърмене

Поради липса на данни за отделянето в кърмата, не се препоръчва кърмене по време на лечението.

## 4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Триметазидин няма хемодинамични ефекти при клинични проучвания, при постмаркетинговия опит, обаче са наблюдавани случаи на замаяност и сънливост (виж точка 4.8), които могат да повлияят способността за шофиране и работа с машини.

## 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Триметазидин може да предизвика следните нежелани реакции, групирани по честота по следния начин:

Много чести (≥1/10), чести (≥1/100 до <1/10), нечести (≥1/1000 до <1/100), редки (≥1/10 000 до <1/1000), много редки (<1/10 000), с неизвестна честота (не може да бъде определена въз основа на наличните данни).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Системно-органен клас | Честота | Предпочитан термин |
| Нарушения на нервната система | Чести | Замаяност, главоболие |
|  | Неизвестна | Симптоми на паркинсонизъм (тремор, акинезия, повишен мускулен тонус), нестабилна походка, синдром на неспокойните крака, други свързани двигателни нарушения, обикновено обратими след прекратяване на лечението |
|  | Неизвестна | Нарушения на съня (инсомния, сънливост) |
| Сърдечни нарушения | Редки | Палпитации, екстрасистоли, тахикардия |
| Съдови нарушения | Редки | Артериална хипотония, ортостатична хипотония, която може да бъде свързана с неразположение, замаяност или падане, особено при пациенти, приемащи антихипертензивно лечение, зачервяване |
| Стомашно-чревни нарушения | Чести | Коремна болка, диария,диспепсия, гадене и повръщане |
|  | Неизвестна | Констипация |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | Чести | Обрив, пруритус, уртикария \_ |
|  | Неизвестна | Остра генерализирана пустулозна екзантема (AGEP), ангиоедем |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | Чести | Астения |
| Нарушения на кръвта и лимфната система | Неизвестна | Арганулоцитоза, тромбоцитопения, тромбоцитопенична пурпура |
| Хепатобилиарни нарушения | Неизвестна | Хепатит |

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 националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София

Тел.:+35 928903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

## 4.9. Предозиране

Наличната информация относно предозиране на триметазидин е много ограничена. Лечението трябва да бъде симптоматично.

# 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

## 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други сърдечносъдови антиангинозни лекарства, АТС код: С01ЕВ15

Механизъм на действие

Триметазидин инхибира р-окислението на мастните киселини като блокира дълго-верижната 3- кетоацил-СоА тиолаза, което подобрява окислението на глюкозата. В исхемичната клетка, енергията получена при оксление на глюкоза изисква по-ниска консумация на кислород, отколкото при процеса на Р-окисление. Потенцирането на окислението на глюкозата оптимизира енергийните процеси в клетката, като по този начин поддържа правилен енергиен метаболизъм по време на исхемия.

Фармакодинамични ефекти

При пациенти с исхемична болест на сърцето триметазидин действа като метаболитен агент, запазвайки миокардните високо-енергийни вътреклетъчни фосфатни нива. Антиисхемичните ефекти се постигат без съпътстващи хемодинамични ефекти.

Клинична ефикасност и безопасност

Клиничните проучвания показват ефикасността и безопасността на триметазидин при лечение на пациенти с хронична стенокардия, самостоятелно или когато ползата от други антистенокардни лекарствени продукти е недостатъчна.

В рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване при 426 пациенти (TRIMPOL- II), триметазидин (60 mg/дневно) добавен към метопролол 100 mg дневно (50 mg два пъти дневно) за 12 седмици подобрява статистически значимо тест параметрите и клиничните симптоми при тестове с натоварване в сравнение с плацебо: обща продължителност на натоварването +20,1 s, р-0,023, общо натоварване +0,54 METs, р=0,001, време до понижаване с l-mm на ST-сегмента +33,4 s, р=0,003, време до пристъп на стенокардия +33,9 s, р<0,001, стенокардии пристъпи/ седмица -0,73, р=0,014 и приложение на краткодействащи нитрати/седмица -0,63, р=0,032, без хемодинамични промени.

В рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано при 223 пациенти (Sellier), една триметазидин 35 mg таблетка с изменено освобождаване (два пъти дневно), добавена към 50 mg атенолол (веднъж дневно) за 8 седмици води до значимо удължаване (+34,4 s, р=0,03) на времето до понижаване с 1-mm на ST-сегмента в тестовете с натоварване в подгрупата на пациенти (n=173), в сравнение с плацебо, 12 часа след приема на лекарството. Значима разлика също така е доказана за времето до пристъп на стенокардия (р=0,049). Не може да се намери значима разлика между групите за другите вторични крайни точки (обща продължителност на натоварването, общо натоварване и клинични крайни точки).

В три-месечно, рандомизирано, двойно-сляпо проучване при 1962 пациенти (Vasco study) към атенолол 50 mg/дневно са проучвани две дози триметазидин (70 mg/дневно и 140 mg/дневно) спрямо плацебо. В общата популация, включваща асимптоматични и симптоматични пациенти, триметазидин не успява да демонстрира полза, както при ергометричните (обща продължителност на натоварването, време до поява на l-mm ST и време до стенокарден пристъп) така и при клиничните крайни точки. Все пак, в подгрупата на симптоматични пациенти (n= 1574), определени в post-hoc анализа, триметазидин (140 mg) значимо подобрява общата продължителност на натоварването (+23,8 s спрямо +13,1 s при плацебо; р=0,001) и времето до стенокарден пристъп (+46,3 s спрямо +32,5 s при плацебо; р=0,005).

## 5.2. Фармакокинетични свойства

### **Абсорбция**

След перорално приложение и абсорбция от храносмилателния тракт, концентрацията на триметазидин достига максимална концентрация в серума около 5 часа след прилагането на лекарството. За 24 часа плазмената концентрация се поддържа на ниво над или равно на 75% от максималната концентрация в продължение на 11 часа.

Стационарна концентрация на лекарството в серума се достига след 60 часа и остава постоянна за целия период на лечение. Не са установени взаимодействия с храни.

### **Разпределение**

Около 16% от лекарството се свързва с плазмените протеини. Обемът на разпределение е 4,8 1/kg, което предполага добро разпределение на лекарството в тъканите.

### **Елиминиране**

Триметазидин се елиминира основно в урината в непроменена форма. Средното време на полуживот е 7 часа, при пациенти над 65 години то се увеличава до 12 часа. Общият клирънс на триметазидин е резултат главно на бъбречния клирънс, който корелира директно с креатининовия клирънс и в по-малка степен с чернодробния клирънс, който намалява с възрастта.

### **Фармакокинетика при специални популации**

Проведено е специфично клинично проучване при пациенти в старческа възраст, като е използвана доза от 2 таблетки дневно, прилагани в 2 приема и проведеният анализ по метода на кинетичната популация показва увеличаване на плазмените нива в степен, коятоне не дава основаниие за промяна в дозировката.

## 5.3. Предклинични данни за безопасност

Острата токсичност на триметазидин при мишки, плъхове и морски свинчета е ниска. Проведени са проучвания на токсичността при многократно дозиране при плъхове и кучета на триметазидин, при които не е установен токсикологичен прицелен орган. Триметазидин не е генотоксичен при стандартен набор от *in-vitro* и *in-vivo* тестове. При изпитванията за репродуктивна токсичност, проведени с триметазидин при плъхове, мишки и зайци, не се наблюдават нежелани ефекти на триметазидин върху репродуктивната функция (особено тератогенни ефекти).

При проучвания за ембриотоксичност при плъхове и зайци, триметазидин не показва тератогенни ефекти. Не се наблюдават модификации на репродуктивните функции в проучване на три поколения плъхове. Не са проведени конвенционални проучвания върху фертилитета или пре/постнаталното развитие.

# 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o. Hvezdova 1716/2b,

Prague 4,140 78,

Чешка република

# 8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20110184

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

24.03.2011

# 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Януари 2015