# 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

# 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:*

Препоръчваната 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:

* 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 НСВП, 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 -РА 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% р=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 трифулусал. 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, наузеа, 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, тоомбоцити и съсирване:.

Нечести: кръвотечение от носа, хематом, пурпура, кръвотечение от венците.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътиша:

Нечести: хематурия, инфекция на уринарния тракт.

Обши 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, 13 03 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://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: В01АС18.

Механизъм на действие

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

Главният метаболит на трифлусала - 2-хидрокси-4-(трифлуорометил) бензоена киселина (НТВ), e обратим инхибитор на тромбоцитната циклооксигеназа и поради дългия си живот на полуелиминиране (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 *ех 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 мг/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 (р=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 (р=0.05).От друга страна сигнификантни разлики даващи предимство на трифлусал (р=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 (р=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 (t1/2Ка = 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, циметвдин 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 (Сmax) 3.2 ± 1.9 μg/ml и съответно

11.6 ± 1.7 μg/ml. Времето за достигане на Cmax (tmax) е 0.88 ± 0.26 h за трифлусал и 4.96 ± 1.37 h за 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 (Сmax ss) на НТВ от 178 ± 42 μg/ml и съответно 153±37μg/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 (t1/2) на трифлусал е 0.53 ± 0.12 h, а на НТВ 34.3 ± 5.3 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 AUCSS, Cmax, and tmax при лица в старческа възраст не се различават значимо от тези измерени при млади доброволци. Плазменият полуживот е 0.92 ± 0.16 h за трифлусал и 64.6 ± 6.6 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 някакъв 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.

# 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