ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

КАРДАЗИН-ЗДОРОВ’Я

(CARDAZIN-ZDOROVYE)

Склад:

діюча речовина: trimetazidine;

1 таблетка містить триметазидину дигідрохлориду 20 мг;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; целюлоза мікрокристалічна; крохмаль картопляний; повідон; магнію стеарат; кремнію діоксид колоїдний безводний; тальк; титану діоксид (Е 171); кандурин (срібний блиск), що містить алюмосилікат калію, титану діоксид (Е 171); гіпромелоза; барвник «Сепісперс DRY 5220 Red», що містить гіпромелозу (гідроксипропілметилцелюлозу) (Е 464), целюлозу мікрокристалічну (Е 460), червоний чарівний АС (Е 129), титану діоксид (Е 171).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, від червонувато-рожевого до рожево-червоного кольору з перламутровим відтінком.

Фармакотерапевтична група. Кардіологічні препарати. Триметазидин. Код АТХ С01Е В15.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії. Завдяки збереженню енергетичного метаболізму у клітинах, які потерпають від гіпоксії або ішемії, триметазидин запобігає зменшенню рівня внутрішньоклітинного АТФ, забезпечуючи тим самим належне функціонування іонних насосів та трансмембранного натрієво-калієвого потоку при збереженні клітинного гомеостазу.

Триметазидин інгібує β-окиснення жирних кислот, блокуючи довголанцюгову 3-кетоацил-КоА-тіолазу (3-КАТ), що підвищує окиснення глюкози. У клітинах в умовах ішемії процес отримання енергії шляхом окиснення глюкози потребує менше кисню порівняно з процесом отримання енергії шляхом β-окиснення жирних кислот. Посилення процесу окиснення глюкози оптимізує енергетичні процеси у клітинах, та, відповідно, підтримує достатній метаболізм енергії в умовах ішемії.

Фармакодинамічні ефекти. У пацієнтів з ішемічною хворобою серця триметазидин діє як метаболічний агент, зберігаючи внутрішньоклітинні рівні високоенергійних фосфатів у міокарді. Анти-ішемічні ефекти досягаються без супутніх гемодинамічних ефектів.

Клінічна ефективність та безпека. Клінічні дослідження продемонстрували ефективність та безпеку застосування триметазидину для лікування пацієнтів зі стабільною стенокардією як у монотерапії, так і у разі додавання до інших антиангінальних лікарських засобів при їх недостатній ефективності.

Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження (TRIMPOL-II) за участю 426 пацієнтів продемонструвало, що додавання триметазидину 60 мг на добу до метопрололу 100 мг (50 мг двічі на добу) протягом 12 тижнів призвело до достовірного покращення показників тестів із навантаженням та покращення клінічних симптомів порівняно з такими при застосуванні плацебо: загальна тривалість навантаження - 20,1 с, p=0,023; загальна виконана робота - 0,54 МЕТ, p=0,001; час до появи зниження ST-сегмента на 1 мм - 33,4 с, p=0,003; час до виникнення нападу стенокардії - 33,9 с, p<0,001; кількість нападів стенокардії/тиждень - -0,73, p=0,014; застосування нітратів короткої дії/тиждень - -0,63, p=0,032, без зміни показників гемодинаміки.

Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження (Sellier) за участю 223 пацієнтів продемонструвало, що у підгрупі пацієнтів (n=173), яким додавали триметазидин, таблетки модифікованого вивільнення, по 35 мг (два рази на добу) до 50 мг атенололу (один раз на добу) протягом 8 тижнів, відзначалося достовірне збільшення (34,4 с, p=0,03) часу до появи зниження ST-сегмента на 1 мм у тестах із навантаженням порівняно з таким при застосуванні плацебо через 12 годин після прийому препарату. Також підтверджено достовірну різницю за показником часу до виникнення нападу стенокардії (p=0,049). За іншими показниками вторинних кінцевих точок між двома групами пацієнтів достовірної різниці виявлено не було (загальна тривалість навантаження, загальна виконана робота та клінічні кінцеві точки).

У ході рандомізованого подвійного сліпого дослідження (дослідження Vasco) за участю 1962 пацієнтів, яке тривало 3 місяці, до терапії атенололом у дозі 50 мг на добу додавали триметазидин у дозі 70 мг на добу або 140 мг на добу або плацебо. У загальній популяції, що включала пацієнтів із симптомами та без них, триметазидин не продемонстрував переваг як за ергометричними показниками (загальний час фізичного навантаження, час до появи зниження ST-сегмента на 1 мм та час до виникнення нападу стенокардії), так і за клінічними кінцевими точками. Однак у підгрупі пацієнтів із симптомами (n=1574) застосування триметазидину у дозі 140 мг на добу достовірно покращувало загальний час фізичного навантаження (23,8 с проти 13,1 с плацебо; p=0,001) та час до виникнення нападу стенокардії (46,3 с проти 32,5 с плацебо; p=0,005).

Фармакокінетика.

Абсорбція. Після перорального застосування триметазидин швидко та повністю всмоктується, а максимальна концентрація у плазмі досягається менш ніж через 2 години. Максимальна концентрація у плазмі крові після одноразового перорального прийому 20 мг триметазидину становить приблизно 55 нг/мл. При повторному застосуванні рівноважний стан досягається через 24-36 годин.

Розподіл. Об’єм розподілу становить 4,8 л/кг; зв’язування з білками низьке: за даними вимірювань *in vitro* – 16 %.

Виведення. Триметазидин виводиться в основному із сечею, переважно у незміненій формі. Період напіввиведення становить у середньому 6 годин.

Лінійність. Фармакокінетика триметазидину є лінійною після одноразового введення дози до 100 мг. Повторні дози показали лінійну у часі фармакокінетичну відповідь.

Особливі категорії пацієнтів.

Пацієнти літнього віку. У пацієнтів літнього віку можливе підвищення концентрації триметазидину через вікове зниження функції нирок. Спеціальне фармакокінетичне дослідження за участю пацієнтів віком 75–84 роки або ≥ 85 років показало, що у пацієнтів із порушенням функції нирок помірного ступеня (кліренс креатиніну 30-60 мл/хв) концентрація триметазидину підвищувалась в 1 та 1,3 разу, відповідно, порівняно з молодшими пацієнтами (віком 30-65 років) з порушенням функції нирок помірного ступеня (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Спеціальне клінічне дослідження за участю пацієнтів літнього віку (від 75 років), які застосовували триметазидин, таблетки модифікованого вивільнення, по 35 мг (1 таблетка) два рази на добу, з аналізом результатів за кінетичним популяційним методом показало підвищення концентрації у плазмі крові в середньому у 2 рази у пацієнтів з порушенням функції нирок тяжкого ступеня (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) порівняно з пацієнтами з кліренсом креатиніну > 60 мл/хв.

У цій популяції не спостерігалося жодних занепокоєнь щодо безпеки порівняно із загальною популяцією.

Порушення функції нирок. Експозиція триметазидину збільшується у середньому в 1,7 разу у пацієнтів з порушенням функції нирок помірного ступеня (кліренс креатиніну - 30-60 мл/хв) та у середньому у 3,1 разу у пацієнтів з порушенням функції нирок тяжкого ступеня (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) порівняно зі здоровими добровольцями з нормальною функцією нирок (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Протипоказання»).

У цій популяції не спостерігалось жодних занепокоєнь щодо безпеки порівняно із загальною популяцією.

Діти. Фармакокінетика триметазидину не вивчалася у пацієнтів віком до 18 років.

Клінічні характеристики.

Показання. Дорослим триметазидин показаний у комбінації для симптоматичного лікування стабільної стенокардії за умови недостатньої ефективності чи непереносимості антиангінальних препаратів першої лінії.

Протипоказання. Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Хвороба Паркінсона, симптоми паркінсонізму, тремор, синдром «неспокійних ніг» та інші рухові розлади, що мають відношення до вищезазначеного. Порушення функції нирок тяжкого ступеня (кліренс креатиніну < 30 мл/хв).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Не виявлено.

Особливості застосування. Препарат не призначений для купірування нападів стенокардії. Його не слід призначати при нестабільній стенокардії або інфаркті міокарда як первинну терапію на догоспітальному етапі або у перші дні госпіталізації.

У випадку виникнення нападу нестабільної стенокардії на тлі поточної терапії необхідно переглянути стан хвороби пацієнта і відкоригувати лікування (медикаментозну терапію і можливість реваскуляризації).

Триметазидин може спричиняти або погіршувати симптоми паркінсонізму (тремор, акінезія, гіпертонус м'язів), які слід регулярно досліджувати, особливо у пацієнтів літнього віку. У сумнівних випадках пацієнтів потрібно направляти до невропатолога для відповідних обстежень. При появі рухових розладів, таких як симптоми паркінсонізму, синдром «неспокійних ніг», тремор, нестійкість ходи, необхідно відмінити триметазидин. Ці розлади мають низьку частоту і зазвичай зникають після припинення лікування, у більшості пацієнтів – протягом 4 місяців після припинення прийому триметазидину. Якщо симптоми паркінсонізму зберігаються понад 4 місяці після відміни препарату, необхідно звернутися до невропатолога.

Тяжкі шкірні побічні реакції (ТШПР). Повідомлялося про тяжкі шкірні побічні реакції (ТШПР), включаючи індуковану лікарськими засобами еозинофілію з системними симптомами (DRESS) та гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГГЕП), які можуть становити загрозу для життя або призвести до летального наслідку, у зв'язку з лікуванням триметазидином. Під час призначення лікарського засобу пацієнта слід проінформувати про ознаки та симптоми і ретельно спостерігати за шкірними реакціями. Якщо з'являються ознаки та симптоми, що вказують на ці реакції триметазидин слід негайно відмінити та розглянути можливість альтернативного лікування (за необхідності).

Можливі падіння, пов'язані з нестійкістю ходи або артеріальною гіпотензією, особливо у пацієнтів, які отримують антигіпертензивне лікування (див. розділ «Побічні реакції»).

Необхідно з обережністю призначати триметазидин пацієнтам, у яких очікується підвищена експозиція:

- пацієнтам з порушенням функції нирок помірного ступеня (див. розділ «Спосіб застосування та дози» та підрозділ «Фармакокінетика»);

- пацієнтам літнього віку від 75 років (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Лікарський засіб містить лактозу. Якщо у пацієнта встановлена непереносимість деяких цукрів, йому слід проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Спортсмени. Цей лікарський засіб містить діючу речовину, яка може давати позитивний результат аналізу антидопінгового тесту.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Дані щодо застосування триметазидину вагітним жінкам відсутні. Дослідження на тваринах не виявили прямого або непрямого небезпечного токсичного впливу на репродуктивну систему. У якості запобіжного заходу бажано уникати використання триметазидину у період вагітності.

Годування груддю. Невідомо, чи виділяється триметазидин або його метаболіти у грудне молоко людини. Ризик для новонароджених/немовлят виключати не можна. Триметазидин не слід застосовувати у період годування груддю.

Фертильність. Дослідження репродуктивної токсичності показали відсутність впливу на фертильність самок та самців щурів.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. За даними клінічних досліджень триметазидин не впливає на гемодинаміку, проте у постмаркетинговий період було зафіксовано випадки запаморочення і сонливості (див. розділ «Побічні реакції»), які можуть вплинути на здатність керувати автомобілем і працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози. Для перорального застосування.

Дозування. 1 таблетка (20 мг триметазидину) 3 рази на добу під час їди.

Після 3 місяців лікування необхідно оцінити результати лікування і у разі відсутності ефекту триметазидин необхідно відмінити.

Особливі категорії пацієнтів.

Порушення функції нирок. Для пацієнтів з порушенням функції нирок помірного ступеня (кліренс креатиніну – 30-60 мл/хв) (див. розділ «Особливості застосування» та підрозділ «Фармакокінетика») рекомендована доза становить 1 таблетку 2 рази на добу, тобто вранці і ввечері під час прийому їжі.

Пацієнти літнього віку. У пацієнтів літнього віку може спостерігатися підвищення експозиції триметазидину через вікове зниження функції нирок (див. підрозділ «Фармакокінетика»). Для пацієнтів з порушенням функції нирок помірного ступеня (кліренс креатиніну – 30-60 мл/хв) рекомендована доза становить 1 таблетку 2 рази на добу, тобто вранці і ввечері під час прийому їжі.

Для пацієнтів літнього віку титрувати дозу необхідно з обережністю (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти. Безпека і ефективність триметазидину для дітей (віком до 18 років) не встановлені. Дані відсутні.

Передозування. Інформація про передозування триметазидину обмежена. Лікування

симптоматичне.

Побічні реакції. Щодо побічних реакцій, пов’язаних із застосуванням триметазидину, див. також розділ «Особливості застосування».

Таблиця нижче містить побічні реакції зі спонтанних повідомлень і наукової літератури.

Дуже часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100, < 1/10); нечасто (≥ 1/1000, < 1/100); рідко (≥ 1/10000, < 1/1000); дуже рідко (< 1/10000); частота невідома (не можна визначити за наявними даними).

Класифікація за системами органів	**Частота**	**Побічна реакція**
З боку нервової системи	Часто	Запаморочення, головний біль
	Нечасто	Парестезія
	Частота невідома	Симптоми паркінсонізму (тремор, акінезія, гіпертонус м’язів), нестійкість ходи, синдром «неспокійних ніг» та інші рухові розлади, що мають відношення до вищезазначеного, які зазвичай минають після припинення лікування, розлади сну (безсоння, сонливість)
З боку органів слуху та вестибулярного апарату	Частота невідома	Вертиго
З боку серця	Рідко	Пальпітація, екстрасистолія, тахікардія
З боку судин	Рідко	Артеріальна гіпотензія, ортостатична гіпотензія, яка може бути асоційована з нездужанням, запамороченням або падінням, особливо у пацієнтів, які застосовують антигіпертензивні засоби, почервоніння обличчя
З боку шлунково-кишкового тракту	Часто	Біль в абдомінальній ділянці, діарея, диспепсія, нудота та блювання
	Частота невідома	Запор
З боку шкіри та підшкірної тканини	Часто	Висипання, свербіж, кропив’янка
	Частота невідома	Індукована лікарськими засобами еозинофілія з системними симптомами (DRESS), гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГГЕП) (див. розділ «Особливості застосування»), ангіоедема
Загальні розлади	Часто	Астенія
З боку системи крові та лімфатичної системи	Частота невідома	Агранулоцитоз, тромбоцитопенія, тромбоцитопенічна пурпура
З боку гепатобіліарної системи	Частота невідома	Гепатит

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. Таблетки № 10×3, № 30, № 30×2 у блістерах у коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ «КОРПОРАЦІЯ «ЗДОРОВ'Я».

Товариство з обмеженою відповідальністю «ФАРМЕКС ГРУП».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.
Україна, 61013, Харківська обл., місто Харків, вулиця Шевченка, будинок 22.

(ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ «КОРПОРАЦІЯ «ЗДОРОВ'Я»)

Україна, 08301, Київська обл., місто Бориспіль, вулиця Шевченка, будинок 100.

(Товариство з обмеженою відповідальністю «ФАРМЕКС ГРУП»)