

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Триметазидин-аСтРАфарм

(Trimetazidin-aStRApharm)

Склад:

діюча речовина: trimetazidine;

1 таблетка містить триметазидину дигідрохлориду 20 мг;

допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний, маніт Е 421, повідон, тальк, магнію стеарат, покриття «СелеКоат™» (гіпромелоза, поліетиленгліколь (макрогол) 6000, титану діоксид Е 171), барвник «Азорубін» (кармоїзин) Е 122, барвник «Жовтий захід FCF» Е 110.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті оболонкою червоного кольору. На розломі видно два шари.

Фармакотерапевтична група.

Кардіологічні препарати. Триметазидин. Код АТХ C01E B15.

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 і трансмембранного натрієво-калієвого потоку при збереженні клітинного гомеостазу.

Триметазидин гальмує β -окиснення жирних кислот, блокуючи довголанцюгову 3-кетואцил-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. Ефекти досягаються без супутніх гемодинамічних ефектів.

Клінічна ефективність і безпека

Клінічні дослідження продемонстрували ефективність і безпеку триметазидину при лікуванні пацієнтів з хронічною стенокардією, як монотерапії або в комбінації з іншими антиангінальними методами лікування у пацієнтів з недостатнім контролем.

У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні (TRIMPOL-II), проведеному за участю 426 пацієнтів протягом 12 тижнів, триметазидин (60 мг/добу) у комбінації з метопрололом 100 мг на добу (50 мг 2 рази на добу), продемонстровано статистично значуще покращення параметрів тесту на фізичне навантаження та клінічних симптомів порівняно з плацебо: загальна тривалість фізичного навантаження 20,1 с, $p=0,023$, загальна робота 0,54 METs, $p=0,001$, час до початку депресії сегмента ST 1 мм 33,4 с, $p=0,003$, час до виникнення стенокардії 33,9 с, $p<0,001$, частота ангінозних нападів/тиждень, -0,73, $p=0,014$, тижневе споживання нітратів швидкої дії -0,63, $p=0,032$, без зміни гемодинаміки.

У рандомізованому, подвійному сліпому, плацебо-контрольованому дослідженні (Sellier), проведеному за участю 223 пацієнтів, які отримували 50 мг атенололу (один раз на день), додавання таблетки з модифікованим вивільненням (двічі на день) 35 мг триметазидину протягом 8 тижнів, призвело до значного подовження (34,4 с, $p=0,03$), порівняно з плацебо, часу до появи депресії сегмента ST на 1 мм у тестах із навантаженням в підгрупі пацієнтів ($n=173$) через 12 годин після прийому. Достовірна різниця була також відзначена в часі до виникнення стенокардії ($p=0,049$). Немає істотної різниці між групами у вторинних критеріях оцінки (загальна тривалість вправ, загальна робота та клінічні критерії оцінки).

У рандомізованому подвійному сліпому дослідженні (дослідження Vasco), яке проводилося протягом трьох місяців за участю 1962 пацієнтів, які отримували 50 мг атенололу на день, дві дози триметазидину (70 мг/день і 140 мг/день) оцінювали порівняно з плацебо. Триметазидин не продемонстрував жодної користі у загальній популяції, включаючи симптоматичних і безсимптомних пацієнтів, щодо ергометричних кінцевих точок (загальна тривалість фізичного навантаження, час до появи депресії ST на 1 мм і час до появи стенокардії) та клінічних показників. Проте триметазидин (140 мг) значно покращив загальну тривалість фізичного навантаження (23,8 с порівняно з 13,1 с плацебо, $p=0,001$) і час до появи стенокардії (43,6 с проти 32,5 с плацебо; $p=0,005$) у підгрупі симптоматичних пацієнтів ($n=1574$), визначено в post-hoc аналізі.

Фармакокінетика.

Абсорбція

При пероральному прийомі триметазидин всмоктується швидко, а пік у плазмі спостерігається менш ніж через 2 години після прийому препарату. Максимальна досягнута концентрація у плазмі крові після одноразового перорального прийому 20 мг триметазидину становить приблизно 55 нг/мл. Рівноважний стан, досягнутий між 24 і 36 годинами під час повторного введення, є дуже стабільним під час лікування.

Розподіл

Уявний об'єм розподілу становить 4,8 л/кг, що свідчить про хорошу дифузію в тканинах; зв'язування з білками низьке: його значення, виміряне *in vitro*, становить 16%.

Виведення

Триметазидин виводиться головним чином із сечею, в основному у незміненому вигляді. Період напіввиведення становить у середньому 6 годин.

Лінійність

Фармакокінетика триметазидину є лінійною після прийому разової дози до 100 мг. Повторні дози демонструють лінійну фармакокінетику з часом.

Особливі групи пацієнтів.

Пацієнти літнього віку. У пацієнтів літнього віку можливе підвищення концентрації триметазидину через вікове зниження функції нирок. Спеціальне фармакокінетичне дослідження з участю пацієнтів віком 75-84 років або ≥ 85 років показало, що у пацієнтів із порушенням функції нирок помірного ступеня (кліренс креатиніну 30-60 мл/хв) концентрація триметазидину підвищувалась у 1,0 та 1,3 раза відповідно порівняно з молодшими пацієнтами (віком 30-65 років) з порушенням функції нирок помірного ступеня. У пацієнтів літнього віку не спостерігалось проблем з безпекою порівняно із загальною популяцією.

Порушення функції нирок. Концентрація триметазидину в крові збільшується в середньому у 1,7 раза у пацієнтів з порушенням функції нирок помірного ступеня (кліренс креатиніну - 30-60 мл/хв) та в середньому у 3,1 раза у пацієнтів з порушенням функції нирок тяжкого ступеня (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) порівняно зі здоровими добровольцями з нормальною функцією нирок. У цій популяції не спостерігалось жодних занепокоєнь щодо безпеки порівняно з загальною популяцією.

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Триметазидин показаний у комбінації для симптоматичного лікування дорослих пацієнтів із недостатньо контрольованою стабільною стенокардією або з непереносимістю антиангінальних

препаратів першого ряду.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого компонента препарату, хвороба Паркінсона, симптоми паркінсонізму, тремор, синдром «неспокійних ніг» та інші рухові розлади, що мають відношення до вищезазначеного; тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну < 30 мл/хв).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Взаємодій лікарських засобів не виявлено.

Особливості застосування.

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.

Препарат Триметазиди-Астрафарм не слід застосовувати 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 та відкоригувати лікування (медикаментозну терапію та можливість реваскуляризації).

При появі рухових розладів, таких як симптоми паркінсонізму, синдром неспокійних ніг, тремор, нестійкість ходи, необхідно припинити застосування триметазидину.

Ці випадки мають низьку частоту і зазвичай зникають у більшості пацієнтів протягом 4 місяців після припинення застосування препарату. Якщо симптоми паркінсонізму зберігаються понад 4 місяці після відміни препарату, необхідно звернутися до невропатолога.

Зафіксовані випадки падіння, пов'язані з нестійкістю ходи або артеріальною гіпотензією, особливо у пацієнтів, які отримують антигіпертензивні лікарські засоби (див. розділ «Побічні реакції»).

Необхідно з обережністю призначати триметазидин пацієнтам з групи ризику підвищення його концентрації:

- пацієнтам з помірною нирковою недостатністю (див. розділ «Фармакокінетика» та «Спосіб застосування та дози»);
- пацієнтам літнього віку старших 75 років (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Таким пацієнтам рекомендується проводити моніторинг функціональних показників та при необхідності знижувати дозу.

Інформація щодо застосування препарату при *печінковій недостатності* відсутня.

Хворим на цукровий діабет корекція дозування препарату не потрібна.

Застосування препарату не впливає на підготовку до анестезії.

Наявність у складі препарату барвника може спричинити виникнення реакцій алергічного типу, включаючи бронхіальну астму, особливо у хворих, які мають алергію на ацетилсаліцилову кислоту.

Наявність у складі препарату барвників [«Азорубін» (кармаїзин) (Е 122), барвник «Жовтий захід FCF» (Е 110)] може спричинити виникнення реакцій алергічного типу, включаючи бронхіальну астму, особливо у хворих, які мають алергію на ацетилсаліцилову кислоту.

Тяжкі шкірні побічні реакції (ТШПР)

Повідомлялося про тяжкі шкірні побічні реакції (ТШПР), включаючи індуковану лікарськими засобами еозинофілію з системними симптомами (DRESS-синдром) 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).

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. Для запобігання будь-якому ризику не рекомендовано застосовувати триметазидин у період вагітності.

Годування груддю

Невідомо, чи виділяється триметазидин у грудне молоко. 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 шурів.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими

механізмами.

Триметазидин не впливає на гемодинаміку, проте були зафіксовані випадки запаморочення і сонливості (див. розділ «Побічні реакції»), які можуть вплинути на здатність керувати автотранспортом і працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Триметазидин-Астрафарм застосовують внутрішньо по 1 таблетці (20 мг) 3 рази на добу під час їди, запиваючи 1 склянкою води. Тривалість лікування визначає лікар залежно від тяжкості та перебігу захворювання.

Пацієнти з нирковою недостатністю

У пацієнтів із помірними порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну 30-60 мл/хв) рекомендована доза триметазидину становить 1 таблетка (20 мг) 2 рази на добу, вранці та ввечері під час їди.

Пацієнти літнього віку

Пацієнти літнього віку більш чутливі до дії триметазидину через вікове зниження функції нирок. Для пацієнтів із помірними порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну 30-60 мл/хв) рекомендована доза триметазидину становить 1 таблетку (20 мг) 2 рази на добу, вранці та ввечері під час їди.

Для пацієнтів літнього віку необхідно уважно титрувати дозу.

Діти.

Безпеку та ефективність застосування триметазидину дітям (віком до 18 років) не вивчали. Дані відсутні.

Передозування.

Про випадки передозування препарату не повідомлялося.

У випадку передозування показана симптоматична терапія.

Побічні реакції.

Побічні реакції, що були визначені як побічна дія, яка може бути пов'язана із застосуванням триметазидину, зазначено нижче відповідно до визначеної частоти: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); 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	Ангіоедема, Індукована лікарськими засобами еозинофілія з системними симптомами (DRESS-синдром), Гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГГЕП) (див. розділ «Особливості застосування»).
Загальні розлади	Часто	Астенія
З боку системи крові та лімфатичної системи	Частота невідома	Агранулоцитоз, тромбоцитопенія, тромбоцитопенічна пурпура
З боку гепатобіліарної системи	Частота невідома	Гепатит

Звіт про підозрювані побічні реакції

Звітування про підозрювані побічні реакції у післяреєстраційний період застосування лікарського засобу є важливим. Це дає змогу вести безперервний моніторинг співвідношення користі/ризиків застосування препарату.

Спеціалісти в галузі охорони здоров'я зобов'язані повідомляти через національну систему звітності про будь-які випадки підозрюваних побічних реакцій.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 30 таблеток у блістері, по 1 або 2 блістери в коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ТОВ «АСТРАФАРМ».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 08132, Києво-Святошинський р-н, м. Вишневе, вул. Київська, 6.