

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

Số: 26216e/QLD-ĐK

V/v thay đổi, bổ sung đối với thuốc
đã cấp GĐKLH

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM

Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

Hà Nội, ngày 31 tháng 07 năm 20 25

Kính gửi: Les Laboratoires Servier

Địa chỉ: 50 rue Carnot, 92284 Suresnes Cedex, France

Trả lời hồ sơ số tiếp nhận số 116828/TT91 ngày 14/1/2025 và các tài liệu liên quan của công ty về việc thay đổi, bổ sung đối với thuốc đã được cấp giấy đăng ký lưu hành;

Căn cứ Thông tư số 08/2022/TT-BYT ngày 05/9/2022 của Bộ Y tế quy định việc đăng ký lưu hành thuốc, nguyên liệu làm thuốc;

Căn cứ Biên bản thẩm định hồ sơ thay đổi/bổ sung của công ty, Cục Quản lý Dược có ý kiến như sau:

Đồng ý với nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung được phê duyệt kèm theo công văn này đối với thuốc Vastarel OD 80mg, số đăng ký VN3-389-22.

Ngoài nội dung được phê duyệt, các nội dung khác giữ nguyên như hồ sơ đăng ký thuốc lưu tại Cục Quản lý Dược.

Các nội dung thay đổi, bổ sung nêu trên được thực hiện kể từ ngày ký công văn này. Riêng nội dung thay đổi, sau 12 tháng kể từ ngày ký công văn này, công ty phải thực hiện theo nội dung thay đổi đã được phê duyệt.

Cục Quản lý Dược thông báo để công ty biết và thực hiện đúng các quy định về đăng ký lưu hành thuốc./.

Nơi nhận:

- Như trên;
- Cục trưởng (để b/c);
- Lưu: VT, ĐKT ()

KT. CỤC TRƯỞNG
PHÓ CỤC TRƯỞNG

Nguyễn Thành Lâm

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx - Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc
TÊN THUỐC

VASTAREL OD 80mg



Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Để xa tầm tay trẻ em

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Một viên nang cứng giải phóng kéo dài chứa:

Thành phần hoạt chất: 80 mg trimetazidine dihydrochloride

Thành phần tá dược:

Thành phần ruột nang: Viên đường 710-850 µm, hypromellose, ethylcellulose, tributyl acetylcitrate, bột talc, magnesi stearate.

Thành phần vỏ nang: Gelatin, titanium dioxide (E171), Sắt oxide đỏ (E172).

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nang cứng giải phóng kéo dài.

Viên nang cứng có thân nang màu trắng và nắp vỏ nang màu đỏ cam in logo Servier và màu trắng và số "80".

CHỈ ĐỊNH

Trimetazidine được chỉ định cho người lớn trong liệu pháp bổ sung/ hỗ trợ vào biện pháp trị liệu hiện có để điều trị triệu chứng ở bệnh nhân đau thắt ngực ổn định không được kiểm soát đầy đủ hoặc bệnh nhân không dung nạp với các liệu pháp điều trị đau thắt ngực khác.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều lượng

Liều dùng là 1 viên nang 80mg trimetazidine một lần mỗi ngày trong bữa ăn sáng.

Hiệu quả của việc điều trị nên được đánh giá sau 3 tháng và trimetazidine nên được ngừng sử dụng nếu không có đáp ứng điều trị.

Những đối tượng đặc biệt

Bệnh nhân suy thận

Ở những bệnh nhân suy thận mức độ trung bình (độ thanh thải creatinine [30-60] ml/phút), liều khuyến cáo giảm một nửa, nghĩa là 1 viên nén 35 mg vào bữa ăn sáng.

Bệnh nhân cao tuổi

Nồng độ trimetazidine có thể tăng ở những bệnh nhân cao tuổi do sự suy giảm chức năng thận



liên quan đến tuổi. Ở những bệnh nhân suy thận mức độ trung bình (độ thanh thải creatinine [30-60] ml/phút), liều khuyến cáo là giảm một nửa, nghĩa là 1 viên nén 35 mg vào bữa ăn sáng. Việc chỉnh liều ở những bệnh nhân cao tuổi nên được tiến hành thận trọng.

Quản thể bệnh nhi:

Độ an toàn và hiệu quả của trimetazidine ở trẻ em dưới 18 tuổi chưa được thiết lập. Hiện chưa có dữ liệu.

Cách dùng

Không được mở viên nang khi uống, dùng một lần mỗi ngày, nghĩa là một viên vào bữa ăn sáng.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Mẫn cảm với hoạt chất hay với bất kỳ tá dược nào.
- Bệnh parkinson, có triệu chứng Parkinson, run, hội chứng chân không nghỉ và các rối loạn vận động có liên quan khác.
- Suy thận nặng (độ thanh thải creatinine < 30 ml/phút).

CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG

Thuốc này không phải là một thuốc chữa trị cơn đau thắt ngực, cũng không được chỉ định là điều trị đầu tiên cho bệnh đau thắt ngực không ổn định hoặc nhồi máu cơ tim cũng như thời điểm trước khi nhập viện hoặc trong những ngày nhập viện đầu tiên.

Khi có cơn đau thắt ngực, bệnh động mạch vành cần được đánh giá lại và cân nhắc điều trị phù hợp (điều trị bằng thuốc và có thể là tái thông mạch vành).

Trimetazidine có thể gây ra hoặc làm nặng thêm các triệu chứng parkinson (run, mất vận động, tăng trương lực cơ), do đó các triệu chứng này nên được đánh giá thường xuyên, đặc biệt ở những bệnh nhân cao tuổi. Trong các trường hợp có nghi ngờ, bệnh nhân nên tham khảo bác sĩ chuyên khoa thần kinh để có được sự đánh giá chính xác.

Khi xảy ra các rối loạn vận động như các triệu chứng parkinson, hội chứng chân không nghỉ, run, tư thế đi không vững, nên ngừng ngay việc sử dụng trimetazidine.

Những trường hợp này có tỷ lệ thấp và thường hồi phục sau khi ngừng điều trị. Phần lớn bệnh nhân sẽ hồi phục trong vòng 4 tháng sau khi ngừng điều trị trimetazidine. Nếu các triệu chứng parkinson vẫn tồn tại trên 4 tháng sau khi ngừng thuốc, nên tham khảo ý kiến của bác sĩ chuyên khoa thần kinh.

Phản ứng bất lợi ở da nghiêm trọng (SCAR)

Các phản ứng bất lợi ở da nghiêm trọng (SCAR) bao gồm phản ứng thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS) và ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP), có thể đe dọa tính mạng hoặc gây tử vong, đã được báo cáo liên quan đến điều trị bằng trimetazidine. Tại thời điểm kê đơn, bệnh nhân nên được thông báo về các dấu hiệu, triệu chứng và theo dõi chặt chẽ các phản ứng trên da. Nếu xuất hiện các dấu hiệu và triệu chứng gợi ý những phản ứng này, nên ngừng dùng trimetazidine ngay lập tức và xem xét phương pháp điều trị thay thế (nếu thích hợp).

Ngã có thể xảy ra, liên quan đến tư thế đi không vững hoặc hạ huyết áp, đặc biệt ở những bệnh nhân đang điều trị với thuốc chống tăng huyết áp.

Nên thận trọng khi kê đơn trimetazidine trên những bệnh nhân có khả năng tăng nồng độ trimetazidine:

- Suy thận mức độ trung bình,
- Bệnh nhân tuổi cao hơn 75.

Thuốc có chứa sucrose. Bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp fructose, kém hấp thu glucose-galactose hoặc thiếu hụt enzyme sucrose-isomaltase không nên dùng thuốc này.

Vận động viên: Sản phẩm này chứa thành phần có thể dẫn tới kết quả xét nghiệm doping dương tính.

PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

Không có dữ liệu về việc sử dụng trimetazidine trên phụ nữ có thai. Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra những ảnh hưởng có hại trực tiếp và gián tiếp liên quan đến độc tính sinh sản. Như một biện pháp đề phòng, tốt hơn là nên tránh sử dụng trimetazidine trong quá trình mang thai.

Phụ nữ cho con bú

Chưa rõ liệu trimetazidine có được bài tiết vào sữa mẹ hay không. Một nguy cơ cho trẻ mới sinh/trẻ sơ sinh không thể được ngoại trừ. Không nên sử dụng trimetazidine trong quá trình cho con bú.

Khả năng sinh sản

Các nghiên cứu độc tính sinh sản cho thấy không có ảnh hưởng trên khả năng sinh sản của chuột cống đực và cái.

ẢNH HƯỞNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Trimetazidine không cho thấy có các ảnh hưởng huyết động trong các nghiên cứu lâm sàng, tuy nhiên các trường hợp chóng mặt và ngủ gà đã được quan sát thấy khi thuốc được lưu hành trên thị trường, các trường hợp này có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC THUỐC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC

Chưa có tương tác nào được báo cáo.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Phản ứng bất lợi, được định nghĩa là các tác dụng bất lợi được cho là có thể liên quan đến việc điều trị bằng trimetazidine được liệt kê dưới đây sử dụng tần suất quy ước như sau: rất phổ biến ($\geq 1/10$); thường gặp ($\geq 1/100$ tới $< 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1000$ tới $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10\,000$ tới $< 1/1000$); rất hiếm gặp ($< 1/10\,000$); chưa rõ (chưa thể ước tính từ các dữ liệu hiện có).

Hệ cơ quan	Tần suất	Biểu hiện
------------	----------	-----------

Rối loạn hệ thần kinh	Thường gặp	Chóng mặt, đau đầu
	Ít gặp	Dị cảm
	Chưa rõ	Các triệu chứng Parkinson (run, mất vận động, tăng trương lực cơ), tư thế đi không vững, hội chứng chân không nghỉ, những rối loạn vận động khác có liên quan, thường hồi phục sau khi ngừng điều trị.
	Chưa rõ	Rối loạn giấc ngủ (mất ngủ, ngủ gà)
Rối loạn mê đạo và tai	Chưa rõ	Chóng mặt
Rối loạn tim	Hiếm gặp	Đánh trống ngực, ngoại tâm thu, nhịp tim nhanh
Rối loạn mạch	Hiếm gặp	Hạ huyết áp động mạch, hạ huyết áp tư thế có thể liên quan đến ồm mệt, chóng mặt hoặc ngã, đặc biệt ở những bệnh nhân đang điều trị với thuốc chống tăng huyết áp, đỏ bừng
Rối loạn hệ tiêu hóa	Thường gặp	Đau bụng, tiêu chảy, khó tiêu, buồn nôn và nôn
	Chưa rõ	Táo bón
Rối loạn da và mô dưới da	Thường gặp	Phát ban, ngứa, nổi mề đay
	Chưa rõ	Phản ứng thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS) Ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP), phù mạch
Rối loạn chung và tại vị trí đưa thuốc	Thường gặp	Suy nhược
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Chưa rõ	Mất bạch cầu hạt Giảm tiểu cầu Ban xuất huyết giảm tiểu cầu
Rối loạn gan mật	Chưa rõ	Viêm gan

Báo cáo các phản ứng bất lợi nghi ngờ

Báo cáo các phản ứng bất lợi nghi ngờ sau khi thuốc được cấp phép là quan trọng. Việc này cho phép tiếp tục theo dõi cân bằng lợi ích/nguy cơ của thuốc. Các cán bộ y tế được yêu cầu báo cáo các phản ứng bất lợi nghi ngờ thông qua hệ thống báo cáo quốc gia.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ LÝ

Dữ liệu hiện có về quá liều trimetazidine còn hạn chế. Nên điều trị triệu chứng.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc chống đau thắt ngực tim mạch khác, mã ATC: C01EB15

Cơ chế tác dụng

Bằng cách bảo tồn năng lượng chuyển hóa trong các tế bào thiếu oxy hoặc thiếu máu, trimetazidine ngăn cản sự giảm mức ATP nội bào, do đó đảm bảo chức năng hợp lý của bơm ion và dòng K-Na xuyên màng trong khi vẫn duy trì cân bằng nội mô tế bào.

Trimetazidine ức chế sự β -oxy hóa các acid béo bằng cách ức chế long-chain 3-ketoacyl - CoA

thiolase, do đó thúc đẩy oxy hóa glucose. Ở tế bào thiếu máu cục bộ, năng lượng thu được trong quá trình oxy hóa glucose yêu cầu tiêu thụ ít oxy hơn quá trình β -oxy hóa. Khả năng oxy hóa glucose sẽ giúp tối ưu các quá trình năng lượng tế bào, do đó duy trì được chuyển hóa năng lượng thích hợp trong thời gian thiếu máu.

Tác dụng dược lực học

Ở những bệnh nhân bệnh tim do thiếu máu cục bộ, trimetazidine hoạt động như một chất chuyển hóa, giúp bảo tồn mức năng lượng phosphate nội bào cao trong tế bào cơ tim. Các tác dụng chống thiếu máu cục bộ đạt được mà không đi kèm với các tác dụng về huyết động lực.

Độ an toàn và hiệu quả lâm sàng

Các nghiên cứu lâm sàng đã cho thấy hiệu quả và an toàn của trimetazidine trong điều trị trên những bệnh nhân đau thắt ngực mạn tính, khi điều trị đơn độc hoặc khi hiệu quả từ các điều trị với các thuốc chống đau thắt ngực khác là không đủ.

Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược, bao gồm 426 bệnh nhân (TRIMPOL-II), trimetazidine (60mg/ngày) được thêm vào với điều trị metoprolol 100 mg mỗi ngày (50 mg x hai lần mỗi ngày) trong 12 tuần đã làm tăng đáng kể có ý nghĩa thống kê các chỉ số gắng sức và các triệu chứng lâm sàng khi so sánh với giả dược: tổng thời gian gắng sức +20,1 giây, $p=0,023$, tổng công gắng sức +0,54 METs, $p=0,001$, thời gian xuất hiện đoạn ST chênh xuống 1mm +33,4 giây, $p=0,003$, thời gian xuất hiện cơn đau thắt ngực +33,9 giây, $p<0,001$, số cơn đau thắt ngực/tuần -0,73, $p=0,014$ và số viên nitrate tác dụng ngắn phải sử dụng/tuần -0,63, $p=0,032$, không có sự thay đổi về huyết động lực.

Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược, bao gồm 223 bệnh nhân (Sellier), viên nén giải phóng có biến đổi trimetazidine 35mg (hai lần mỗi ngày) được thêm vào với điều trị atenolol 50mg (một lần mỗi ngày) trong 8 tuần đã làm gia tăng có ý nghĩa khoảng thời gian xuất hiện đoạn ST chênh xuống 1mm trong test gắng sức (+34,4 giây, $p=0,03$), trong một phân nhóm bệnh nhân ($n = 173$) khi so sánh với giả dược, 12 giờ sau khi sử dụng thuốc. Thời điểm khởi phát cơn đau thắt ngực cũng là bằng chứng cho sự khác biệt có ý nghĩa ($p=0,049$). Không tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa giữa các nhóm trên tiêu chí phụ (tổng thời gian gắng sức, tổng công gắng sức và các tiêu chí trên lâm sàng).

Trên một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, tiến hành trong ba tháng, bao gồm 1962 bệnh nhân (nghiên cứu Vasco), hai liều trimetazidine (70 mg/ngày và 140 mg/ngày) đã được thêm vào với điều trị atenolol 50mg/ngày và kiểm chứng với giả dược. Trên quần thể nghiên cứu chung, bao gồm cả bệnh nhân có triệu chứng và không có triệu chứng, trimetazidine không chỉ ra được lợi ích trên cả tiêu chí gắng sức (tổng thời gian gắng sức, thời gian xuất hiện đoạn ST chênh xuống 1mm và thời gian khởi phát đau thắt ngực) và các tiêu chí trên lâm sàng. Tuy nhiên, trong phân nhóm bệnh nhân có triệu chứng ($n=1574$) trimetazidine (140mg) đã làm tăng đáng kể tổng thời gian gắng sức (+23,8 giây so với +13,1 giây ở giả dược; $p=0,001$) và thời gian khởi phát đau thắt ngực (+46,3 giây so với +32,5 giây ở giả dược; $p=0,005$).

Trên một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, tiến hành trong ba tháng với 165 bệnh nhân có thể chấp nhận cả liệu pháp chống đau thắt ngực thường quy và liệu pháp dự phòng thứ phát, hồ sơ an toàn của trimetazidine 80 mg một lần mỗi ngày đã cho thấy là tương đương với hồ sơ an toàn của trimetazidine MR 35 mg hai lần mỗi ngày. Không có phản ứng bất lợi bất ngờ nào được báo cáo

và nghiên cứu đã cho thấy không có mối quan ngại nào về việc uống trimetazidine 80 mg một lần mỗi ngày.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Sau khi uống viên nang trimetazidine 80mg, hồ sơ dược động học của trimetazidine là đường thẳng với nồng độ đỉnh trimetazidine đạt được trong khoảng 14 giờ sau khi uống thuốc. Trong khoảng thời gian dùng thuốc, tức là 24 giờ, nồng độ trong huyết tương duy trì trong 15 giờ ở mức trên hoặc bằng 75% nồng độ tối đa. Trạng thái ổn định đạt được khi dùng liều thứ 3 (3 ngày).

Thức ăn không ảnh hưởng đến dược động học của trimetazidine sau khi uống công thức bào chế 80 mg.

Phân bố

Thể tích phân bố là 4,8 l/kg; liên kết với protein yếu (16%).

Thải trừ

Trimetazidine được thải trừ chính qua nước tiểu, chủ yếu dưới dạng không đổi. Thời gian bán thải trung bình là 7 giờ ở những người tình nguyện trẻ tuổi khỏe mạnh và 12 giờ ở người cao tuổi (trên 65 tuổi).

Độ thanh thải toàn phần của trimetazidine chủ yếu bao gồm độ thanh thải của thận, liên quan trực tiếp đến độ thanh thải creatinine và, ở mức độ thấp hơn, độ thanh lọc của gan, thông số bị giảm theo độ tuổi.

Những đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi: Nồng độ trimetazidine có thể tăng ở người cao tuổi do sự suy giảm chức năng thân liên quan đến tuổi. Một nghiên cứu dược động học tiến hành riêng ở người cao tuổi từ 75-84 tuổi hoặc những người già (≥ 85 tuổi) đã cho thấy rằng những người bị suy thận mức độ trung bình (độ thanh thải creatinine 30-60 ml/phút) có tăng nồng độ trimetazidine lần lượt là 1,0 và 1,3 lần so với những người trẻ tuổi hơn (30-65 tuổi) bị suy thận mức độ trung bình.

Một nghiên cứu lâm sàng đặc biệt được tiến hành trên một quần thể người cao tuổi (trên 75 tuổi) sử dụng liều 2 viên nén trimetazidine MR 35 mg mỗi ngày chia 2 lần, được phân tích bởi phương pháp động học quần thể, đã cho thấy tăng trung bình 2 lần nồng độ trong huyết tương ở những bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinine dưới 30ml/phút) so với những bệnh nhân có độ thanh thải creatinine trên 60 ml/phút.

Không có mối quan ngại nào về độ an toàn được nhận thấy ở quần thể người cao tuổi so với dân số chung.

Suy thận: Nồng độ trimetazidine tăng trung bình 1,7 lần ở những bệnh nhân suy thận mức độ trung bình (độ thanh thải creatinine 30-60 ml/phút), và tăng trung bình 3,1 lần ở những bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinine dưới 30ml/phút) so với những người tình nguyện khỏe mạnh có chức năng thận bình thường.

Không có mối quan ngại nào về độ an toàn được nhận thấy ở quần thể này so với quần thể chung.

Bệnh nhi: Dược động học của trimetazidine chưa được nghiên cứu trên quần thể bệnh nhi (<18 tuổi).

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp gồm 3 vỉ x 10 viên nang cứng giải phóng kéo dài

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Dưới 30°C

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG THUỐC

Tiêu chuẩn cơ sở

CHỦ SỞ HỮU GIẤY PHÉP LƯU HÀNH THUỐC

Les Laboratoires Servier

50, rue Carnot, 92284 Suresnes Cedex,

France/ Pháp

CƠ SỞ SẢN XUẤT

Egis Pharmaceuticals PLC

Production site of Körmend

H-9900 Körmend

Mátyás Király u 65

Hungary

CƠ SỞ ĐÓNG GÓI

Egis Pharmaceuticals PLC

Production site of Bökényföld

H-1165 Budapest

Bökényföldi út 118-120

Hungary

VER
P.