

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

Số: 37018e/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 20 tháng 10 năm 2025

Kính gửi: Les Laboratoires Servier

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

Trả lời hồ sơ số tiếp nhận số 116825/TT91 nộp bổ sung ngày 29/8/2025 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 12/2025/TT-BYT ngày 16/5/2025 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 MR, số đăng ký VN-17735-14.

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 (NT).

KT. CỤC TRƯỞNG
PHÓ CỤC TRƯỞNG



Nguyễn Thành Lâm

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

TÊN THUỐC

Rx-Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

VASTAREL MR



Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén bao phim giải phóng có kiểm soát chứa:

Thành phần dược chất: Trimetazidin dihydrochloride35,00 mg

Thành phần tá dược: Calci hydrogen phosphat dihydrat, hypromellose, povidon, silica khan dạng keo, magnesi stearat.

Bao phim: titan dioxit (E171), glycerol, hypromellose, macrogol 6000, oxid sắt đỏ (E172), magnesi stearat.

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim giải phóng có kiểm soát.

Viên nén bao phim màu hồng, hình hạt đậu, có đường kính 8 mm và dày khoảng 4 mm.

CHỈ ĐỊNH

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.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Liều dùng

Dùng đường uống.

Liều dùng là một viên trimetazidin 35mg mỗi lần, hai lần mỗi ngày, nghĩa là một lần vào buổi sáng và một lần vào buổi tối, trong bữa ăn.

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

Quần thể đặc biệt

Bệnh nhân suy thận

Ở các bệnh nhân suy thận mức độ trung bình (độ thanh thải creatinine 30-60 ml/phút), liều khuyến cáo là một viên 35 mg vào buổi sáng, uống trong bữa sáng.

Bệnh nhân cao tuổi

Ở các bệnh nhân cao tuổi, nồng độ trimetazidin có thể tăng do sự suy giảm chức năng thận liên quan đến tuổi. Ở các bệnh nhân suy thận mức độ trung bình (độ thanh thải creatinine 30-60 ml/phút), liều khuyến cáo là một viên 35mg vào buổi sáng, uống trong bữa sáng.



Việc chỉnh liều ở các bệnh nhân cao tuổi cần được tiến hành thận trọng.

Quản thể bệnh nhi

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

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Mẫn cảm với trimetazidin hoặc với bất cứ 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 VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Sản phẩm thuốc không phải là 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 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 đáp ứng (điều trị bằng thuốc và có thể là tái thông tuần hoàn).

Trimetazidin 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 cần phải được đánh giá thường xuyên, đặc biệt ở các bệnh nhân cao tuổi. Trong các trường hợp có nghi ngờ, các bệnh nhân nên tham khảo bác sĩ chuyên khoa thần kinh để có được sự đánh giá phù hợp.

Khi xảy ra các rối loạn vận động như triệu chứng parkinson, hội chứng chân không nghỉ, run, tư thế đi không vững, cần ngưng sử dụng trimetazidin.

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 trimetazidin. 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 các bệnh nhân đang điều trị với thuốc chống cao huyết áp.

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

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

Sản phẩm thuốc này nhìn chung không được khuyến cáo trong thời kỳ cho con bú.

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

dương tính.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Có thai

Không có dữ liệu về việc sử dụng trimetazidin trên phụ nữ có thai. Các nghiên cứu trên động vật 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, nên tránh sử dụng VASTAREL trong quá trình mang thai.

Cho con bú

Chưa rõ liệu trimetazidin/các chất chuyển hóa có bài tiết qua sữa mẹ hay không. Một nguy cơ cho trẻ mới sinh/trẻ sơ sinh không thể được ngoại trừ. VASTAREL không nên sử dụng trong quá trình cho con bú.

Khả năng sinh sản

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

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Trimetazidin không cho thấy ảnh hưởng đến huyết động trong các nghiên cứu lâm sàng, tuy nhiên các trường hợp hoa mắt và ngủ mơ 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, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Tương tác của thuốc:

Chưa có tương tác nào được báo cáo.

Tương kỵ của thuốc:

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không nghiền và pha trộn thuốc này với các thuốc khác

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Cũng có thể xem các phản ứng bất lợi liên quan đến việc sử dụng trimetazidin trong mục “Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng”.

Bảng dưới đây bao gồm các phản ứng bất lợi từ các báo cáo tự nguyện và y văn.

Rất phổ biến ($\geq 1/10$); thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1000$ đến $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10000$ đến $< 1/1000$); rất hiếm gặp ($< 1/10000$); 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.

Hệ cơ quan	Tần suất	Biểu hiện
		Rối loạn giấc ngủ (mất ngủ, ngủ mơ)
Rối loạn tai và mê đạo	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 ốm mệt, chóng mặt hoặc ngã, đặc biệt ở các bệnh nhân đang điều trị với thuốc chống tăng huyết áp, đở bưng
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 tác dụng không mong muốn có nghi ngờ

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

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Dữ liệu hiện có về quá liều trimetazidin còn hạn chế. Việc xử trí nên liên quan đến điều trị các triệu chứng.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

THUỐC TIM MẠCH KHÁC, TÁC DỤNG CHỐNG ĐAU THẮT NGỰC. Mã ATC: C0EB15

(C: hệ tim mạch)

Cơ chế tác dụng:

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

Trimetazidin ức chế quá trình beta oxy hóa các acid béo bằng cách ức chế các enzyme chuỗi

kéo dài 3-ketoacyl-CoA thiolase, làm thúc đẩy oxy hóa glucose. Ở tế bào thiếu máu cục bộ, năng lượng thu được trong quá trình ô xy 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 thiếu máu cục bộ, trimetazidin hoạt động như một chất chuyển hóa, giúp bảo tồn mức năng lượng phosphate cao nội bào trong tế bào cơ tim. Trimetazidin có tác dụng chống thiếu máu cục bộ nhưng không ảnh hưởng đến huyết động.

Hiệu quả và an toàn trên lâm sàng

Các nghiên cứu lâm sàng đã cho thấy hiệu quả và an toàn của trimetazidin trong điều trị trên các 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), trimetazidin (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.

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 kiểm soát trimetazidin 35mg (hai lần mỗi ngày) được thêm vào với điều trị atenolol (một lần mỗi ngày) trong 8 tuần đã làm gia tăng có ý nghĩa khoảng thời gian xuất hiện 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, sau 12 giờ 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 trimetazidin (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 cả bệnh nhân có triệu chứng và không có triệu chứng, trimetazidin 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 ($n=1574$) được xác định trong một phân tích hậu kiểm, trimetazidin (140mg) đã làm tăng có ý nghĩa tổng thời gian gắng sức (+23,8 giây so với +13,1 giây placebo; $p=0,001$) và thời gian khởi phát đau thắt ngực (+46,3 giây so với +32,5 giây placebo; $p=0,005$).

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Sau khi uống, nồng độ tối đa đạt được trung bình là sau 5 giờ. Sau 24 giờ nồng độ thuốc trong huyết tương vẫn ở mức trên hoặc tương đương 75% nồng độ tối đa trong 11 giờ.

Trạng thái ổn định đạt được muộn nhất sau khoảng 60 giờ.

Đặc tính dược động học của Vastarel MR không bị ảnh hưởng bởi thức ăn.

Thể tích phân bố là 4,8l/kg, gắn protein huyết tương thấp, đo in vitro cho giá trị 16%.

Trimetazidin được thải trừ chủ yếu qua nước tiểu, dưới dạng không đổi.

Thời gian bán thải của Vastarel MR trung bình 7 giờ ở người trẻ tình nguyện khỏe mạnh và 12 giờ ở người trên 65 tuổi.

Thanh thải toàn phần của Trimetazidin phần lớn qua thận mà trực tiếp liên quan đến thanh thải creatinine, ở mức độ ít hơn là thanh lọc qua gan, việc thanh lọc qua gan giảm theo tuổi.

Quần thể đặc biệt

Người cao tuổi

Một nghiên cứu lâm sàng đặc biệt tiến hành trên dân số lớn tuổi, sử dụng liều 2 viên một ngày, chia 2 lần, được phân tích bằng phương pháp dân số động học, cho thấy có sự gia tăng nồng độ trong huyết tương.

Bệnh nhân cao tuổi có thể có sự gia tăng về nồng độ trimetazidin do sự suy giảm chức năng thận liên quan đến tuổi.

Một nghiên cứu dược động học tiến hành trên bệnh nhân cao tuổi (75-84 tuổi) và rất cao tuổi (≥ 85 tuổi) đã cho thấy suy thận mức độ trung bình (độ thanh thải creatinine nằm trong khoảng 30 và 60 ml/phút) làm gia tăng nồng độ trimetazidin tương ứng 1,0 và 1,3 lần khi so sánh với các bệnh nhân trẻ tuổi hơn (30-65 tuổi) cũng có suy thận mức độ trung bình.

Suy thận

Nồng độ trimetazidin tăng trung bình khoảng 1,7 lần ở các bệnh nhân suy thận trung bình (độ thanh thải creatinine trong khoảng 30 và 60 ml/phút) và trung bình khoảng 3,1 lần ở các bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinine dưới 30 ml/phút) khi so sánh với các tình nguyện viên khỏe mạnh, với chức năng thận bình thường. Không có vấn đề về an toàn được quan sát thấy trên quần thể bệnh nhân này khi so sánh với quần thể chung.

Quần thể bệnh nhi

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

QUI CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 2 vỉ, mỗi vỉ chứa 30 viên nén bao phim giải phóng có kiểm soát.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

Điều kiện bảo quản

Dưới 30°C

Hạn dùng

3 năm kể từ ngày sản xuất

Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc

Tiêu chuẩn cơ sở

CÔNG TY ĐĂNG KÝ

LES LABORATOIRES SERVIER

50, Rue Carnot

92284 Suresnes Cedex
France/ Pháp

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC
LES LABORATOIRES SERVIER INDUSTRIE

905, Route de Saran
45520 Gidy
France/Pháp

VER
P.L.