

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
18.03.2014 № 193

Реєстраційне посвідчення
№ UA/9509/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
19.05.2017 № 543

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ДІСГРЕН
(DISGREN)

Склад:

діюча речовина: 1 капсула містить 300 мг трифлузалу;
допоміжна речовина: желатин.

Лікарська форма. Капсули.

Фармакотерапевтична група. Антитромботичні засоби. Інгібітори агрегації тромбоцитів за виключенням гепарину.
Код АТХ В01А С18.

Клінічні характеристики.

Показання. Профілактика повторних судинних порушень ішемічного характеру, таких як:

- інфаркт міокарда;
- стабільна і нестабільна стенокардія;
- цереброваскулярні негеморагічні транзиторні або постійні порушення кровообігу.

Профілактика оклюзії шунтів після операції аортокоронарного шунтування.

Противоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до діючої речовини або до інших саліцилатів. Активна пептична виразка в анамнезі та її ускладнення. Гостра кровотеча.

Спосіб застосування та дози. Застосовувати дорослим пацієнтам внутрішньо. Рекомендована доза – 600 мг (2 капсули) на добу одноразово або розподілені на два прийоми, або 900 мг (3 капсули) на добу, розподілені на три прийоми. Препарат рекомендується застосовувати під час прийому їжі.

Побічні реакції. Найчастіше побічні реакції виникають у кишково-шлунковому тракті і зазвичай минають через кілька днів навіть без відміни препарату.

З боку шкіри:

нечасто: висипання, свербіж.

З боку центральної і периферичної нервової системи:

часто: головний біль.

Нечасто: сплутаність свідомості, запаморочення, вертиго, судоми.

З боку органів слуху:

нечасто: шум у вухах, гіпакузія.

З боку органів чуття:

нечасто: розлади смакових відчуттів.

З боку травного тракту:

дуже часто: диспепсичні розлади.

Часто: біль у животі, нудота, запор, блювання, метеоризм, анорексія.

Нечасто: діарея, шлунково-кишкові кровотечі, мелена, кровотечі прямої кишки.

З боку серцево-судинної системи:

нечасто: артеріальна гіпертензія, транзиторна ішемічна атака, крововилив у мозок.

З боку дихальної системи:

нечасто: ядуха, інфекції верхніх дихальних шляхів.

З боку системи кровотворення:

нечасто: анемія. Порушення коагуляції та кровотеча: носова кровотеча, гематома, пурпура, кровоточивість ясен.

З боку сечостатевої системи:

нечасто: гематурія, інфекції сечовивідних шляхів.

Загальні реакції:

нечасто: здуття живота, гарячка, грипоподібні симптоми.

Описані окремі випадки фотосенсибілізації.

Передозування. Випадки передозування не описані. У разі прийому дуже високої дози можуть виникнути симптоми інтоксикації саліцилатами (головний біль, шуми, запаморочення, нудота, блювання, прискорене дихання). У цьому випадку потрібно припинити застосування препарату та призначити симптоматичну терапію.

Застосування у період вагітності або годування груддю. Дані про дію трифлузалу у період вагітності відсутні, тому не рекомендується застосовувати препарат у цей період. Під час дослідження на тваринах не було виявлено прямих або непрямих негативних ефектів на вагітність, розвиток плода, пологи та післяпологовий розвиток. Відсутні дані про проникнення трифлузалу у грудне молоко, тому необхідно зважити ризик очікуваної користі для матері та можливий ризик для плода або дитини. На період лікування слід утримуватися від годування груддю.

Діти. Безпека та ефективність застосування препарату дітям не встановлені.

Особливості застосування. Ниркова або печінкова недостатність: клінічний досвід застосування препарату пацієнтам з нирковою або печінковою недостатністю обмежений. Тому рекомендується приділяти особливу увагу при лікуванні пацієнтів з даною патологією.

У пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю, які отримують лікування гемодіалізом, концентрація у плазмі крові головного метаболіту трифлузалу, 2-гідрокси-4-(трифторметил) бензойної кислоти (ГТБ), суттєво не змінюється, тому корекція дози не потрібна.

Хоча трифлузал продемонстрував низький рівень кровотеч у клінічних випробуваннях, препарат слід застосовувати з обережністю пацієнтам з підвищеним ризиком кровотечі внаслідок травми або інших патологічних станів. При лікуванні трифлузалом необхідно з обережністю застосовувати препарати, які можуть спричинити кровотечу, такі як ацетилсаліцилова кислота та інші нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). При запланованих хірургічних втручаннях потрібно зважити ризик виникнення кровотечі та при необхідності припинити лікування Дісгренем принаймні за 7 днів до запланованої операції.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Не описано, але слід враховувати можливість появи побічних реакцій з боку нервової системи.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Досліди *in vitro* показали збільшення вільної фракції головного метаболіту трифлузалу, 2-гідрокси-4-(трифторметил) бензойної кислоти (ГТБ) при наявності НПЗП. З іншого боку, підвищення концентрації ГТБ збільшує ефект НПЗП, глісентиду та варфарину. Можливо, потрібно змінити дозу цих препаратів, якщо їх застосовувати разом з трифлузалом.

У пацієнтів із гострим інфарктом міокарда оцінювалася безпека застосування трифлузалу разом із тромболітичними засобами (rt-PA та стрептокіназа). Кількість випадків внутрішньомозкової кровотечі була меншою, ніж у хворих, які застосовували ацетилсаліцилову кислоту та тромболітичні засоби (0,1 % порівняно з 1,1 % $p=0,04$).

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Трифлузал зменшує біосинтез тромбоксану шляхом незворотного інгібування тромбоцитарної циклооксигенази, завдяки незначній дії на судинну циклооксигеназу у терапевтичній дозі не впливає на біосинтез простагліцину. Також головний метаболіт трифлузалу, 2-гідрокси-4-(трифторметил) бензойна кислота (ГТБ), є зворотним інгібітором тромбоцитарної циклооксигенази та завдяки своєму довготривалому напіврозпаду (приблизно 34 години) сприяє антитромботичній дії трифлузалу. Як трифлузал, так і ГТБ можуть збільшувати концентрацію циклічного аденозину 5-монофосфату (ц-АМФ) у тромбоцитах шляхом інгібування тромбоцитарних фосфодіестераз. Крім того, *in vitro* та *ex vivo* було продемонстровано, що трифлузал стимулює вивільнення оксиду азоту у нейтрофілах людини, що також сприяє антитромботичній дії. Трифлузал продемонстрував інгібування агрегації тромбоцитів як у здорових добровольців, так і у пацієнтів. У досліджах *ex vivo* у здорових добровольців після застосування трифлузалу у дозі 600 мг через 24 години індукована арахідоною кислотою агрегація тромбоцитів зменшилась на 65 %. Повторне застосування трифлузалу (600 мг/добу протягом 7 діб) призвело до інгібування 50-75 % агрегації тромбоцитів, індукованої арахідоною кислотою, АДФ (аденозиндифосфатом), епінефринном або колагеном.

Фармакокінетика.

Після прийому внутрішньо трифлузал швидко абсорбується ($t_{1/2}$ Ка = 0,44 години), демонструючи абсолютну біодоступність від 83 % до 100 %. Під дією естераз препарат швидко гідролізується, перетворюючись на свій головний активний метаболіт - 2-гідрокси-4-(трифторметил) бензойну кислоту (ГТБ). Вторинний кон'югований метаболіт ГТБ-гліцин – виявляється у сечі. Період напівжиття у плазмі крові ($t_{1/2}$) становить $0,53 \pm 0,12$ години, для трифлузалу та $34,3 \pm 5,3$ – для ГТБ. Виведення відбувається в основному нирками (нирковий кліренс > 60 % за 48 годин). У сечі визначається неметаболізований трифлузал, ГТБ та з'єднання ГТБ-гліцин.

Після застосування перорально однієї дози трифлузалу – 300 або 900 мг – здоровими добровольцями, середній показник максимальної концентрації трифлузалу у плазмі крові (C_{max}) становив $3,2 \pm 1,9$ мкг/мл і $11,6 \pm 1,7$ мкг/мл відповідно. C_{max} для ГТБ сягає $36,4 \pm 6,1$ мкг/мл та $92,7 \pm 17,1$ мкг/мл. Час, необхідний для досягнення C_{max} (t_{max}), становить $0,88 \pm 0,26$ години, для трифлузалу та $4,96 \pm 1,37$ години – для ГТБ при дозі 900 мг. Фармакокінетичні параметри ГТБ після повторного застосування (трифлузал, 300 мг 3 рази/добу або 600 мг 1 раз/добу протягом 13 діб) показали, що C_{max} ГТБ у плазмі крові в стабільному стані ($C_{max,ss}$) становить 178 ± 42 мкг/мл та 153 ± 37 мкг/мл, відповідно. ГТБ у терапевтичній концентрації має показник з'єднання з альбуміном плазми крові від 98 до 99 %. Дане з'єднання суттєво не змінюється при наявності кофеїну, теофіліну, глісентиду, еналаприлу, циметидину та варфарину. Однак вільна фракція ГТБ значно збільшується при наявності таких НПЗП як диклофенак, ібупрофен, індометацин, напроксен, піроксикам або саліцилова кислота. У високій концентрації ГТБ заміщує НПЗП, глісентид та варфарин у

зв'язуючих ділянках протеїнів. Ці речовини мають афінність до одних і тих же зв'язуючих ділянок білків, вони можуть взаємозаміщуватися залежно від їхньої спорідненості до протеїну та концентрації заміщеної речовини.

У добровольців літнього віку після застосування 300 мг трифлузалу 2 рази на добу концентрація трифлузалу та ГТБ у плазмі крові досягає постійної рівноваги за 3-5 діб. Показники ПФК, C_{\max} та t_{\max} у добровольців літнього віку суттєво не відрізняються від показників, зафіксованих у молодих добровольців. $t_{1/2}$ у плазмі крові становить $0,92 \pm 0,16$ години, для трифлузалу та $64,4 \pm 6,6$ години для ГТБ; обидва показники вищі, ніж у молодих добровольців. Проте дане збільшення не має клінічного значення і не потребує корекції дози для пацієнтів літнього віку.

У пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю у термінальній стадії, які проходили традиційний гемодіаліз, показники концентрації ГТБ у плазмі крові перед та після гемодіалізу були ідентичні.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: безбарвні тверді желатинові капсули, розміру 1, які містять білого або майже білого кольору порошок.

Термін придатності. 4 роки.

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

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Упаковка. 10 капсул у блістері, 3 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Х. Уріак і Компанія, С.А. / J. Uriach y Compania, S.A.

Місцезнаходження. Ав. Камі Райаль 51-57, Полігон Індустріаль Ріера де Кальдес, 08184 Палау-Соліта і Плегаманс (Барселона), Іспанія / Av. Cami Reial, 51-57, Poligon Industrial Riera de Caldes, 08184 Palau-Solita i Plegamans (Barcelona), Spain.

Дата останнього перегляду. 19 травня 2017 р.