

Состав

действующее вещество: трифлузал;

1 капсула содержит 300 мг трифлузала;

вспомогательные вещества: желатин.

Лекарственная форма

Капсулы.

Основные физико-химические свойства: бесцветные твердые желатиновые капсулы размера 1, содержащие белого или почти белого цвета порошок.

Фармакотерапевтическая группа

Антитромботические средства. Ингибиторы агрегации тромбоцитов, за исключением гепарина.

Код АТХ В01А С18.

Фармакодинамика

Трифлузал уменьшает биосинтез тромбоксана путем необратимого ингибирования тромбоцитарной циклооксигеназы, благодаря незначительной действия на сосудистую ЦОГ в терапевтической дозе не влияет на биосинтез простациклина. Также главный метаболит трифлузала, 2-гидрокси-4-(трифторметил) бензойная кислота (ОТВ), является обратимым ингибитором тромбоцитарной циклооксигеназы и благодаря своему длительному полураспада (34 ч) способствует антитромботическому действия трифлузала. Как трифлузал, так и ОТВ могут повышать концентрацию циклического аденозина 5-монофосфата (ц-АМФ) в тромбоцитах путем ингибирования тромбоцитарных ФДЭ. Кроме того, *in vitro* и *ex vivo* было продемонстрировано, что трифлузал стимулирует высвобождение оксида азота в нейтрофилах человека, что также способствует антитромботическому действия. Трифлузал продемонстрировал ингибирование агрегации тромбоцитов как у здоровых добровольцев, так и у пациентов. В опытах *ex vivo* у здоровых добровольцев после применения трифлузала в дозе 600 мг через 24 часа индуцированная арахидоновой кислотой агрегация тромбоцитов уменьшилось на 65%. Повторное применение трифлузала (600 мг/сут в течение 7 дней) привело к ингибированию 50 - 75% агрегации тромбоцитов, индуцированной арахидоновой кислотой, АДФ

(аденозиндифосфатом), эпинефрином или коллагеном.

Фармакокинетика

После приема внутрь трифлузал быстро абсорбируется ($t_{1/2\text{Ka}} = 0,44$ часа), демонстрируя абсолютную биодоступность от 83 до 100%. Под действием эстераз препарат быстро гидролизуется, превращаясь в свой главный активный метаболит - 2-гидрокси-4- (трифторметил) бензойную кислоту (ОТВ). Вторичный конъюгированный метаболит, ОТВ-глицин, обнаруживается в моче. Период полураспада крови ($t_{1/2}$) составляет $0,53 \pm 0,12$ ч для трифлузала и $34,3 \pm 5,3$ часа для ОТВ. Выводится в основном почками (почечный клиренс $> 60\%$ за 48 часов). В моче определяется неметаболизированный трифлузал, ОТВ и соединение ОТВ-глицин.

После перорального одной дозы трифлузала 300 или 900 мг у здоровых добровольцев средний показатель максимальной концентрации трифлузала в плазме крови (max) составил $3,2 \pm 1,9$ мкг/мл и $11,6 \pm 1,7$ мкг/мл соответственно. С max для ОТВ достигает $36,4 \pm 6,1$ мкг/мл и $92,7 \pm 17,1$ мкг/мл. Время, необходимое для достижения максимальной концентрации (t_{max}), составляет $0,88 \pm 0,26$ часа для трифлузала и $4,96 \pm 1,37$ часа для ОТВ при дозе 900 мг. Фармакокинетические параметры ОТВ после повторного применения (трифлузал, 300 мг 3 раза/сут или 600 мг 1 раз/сут в течение 13 суток) показали, что максимальная концентрация ОТВ в плазме крови в стабильном состоянии ($\text{C}_{\text{max ss}}$) составляет 178 ± 42 мкг/мл и $153 \pm 3,7$ мкг/мл соответственно. ОТВ в терапевтической концентрации имеет показатель связывания с альбумином плазмы крови от 98 до 99%. Данное связывания существенно не изменяется при наличии кофеина, теофиллина, глосентида, эналаприла, циметидина и варфарина. Однако свободная фракция ОТВ значительно увеличивается при наличии таких НПВП, как диклофенак, ибупрофен, индометацин, напроксен, пироксикам или салициловая кислота. В высокой концентрации ОТВ замещает НПВП, глосентид и варфарин в связывающих участках протеинов. Эти вещества имеют сродство к одним и тем же связующим участкам белков, они могут взаимозащищаться в зависимости от их сродства к протеинам и концентрации замещаемых веществ.

У добровольцев пожилого возраста после применения 300 мг трифлузала 2 раза в сутки концентрация трифлузала и ОТВ в плазме крови достигает постоянного равновесия за 3 - 5 суток. Показатели ПФК, C_{max} и t_{max} у добровольцев пожилого возраста существенно не отличаются от показателей, зафиксированных в молодых добровольцев. $t_{1/2}$ в плазме крови составляет $0,92 \pm 0,16$ часа для трифлузала и $64,4 \pm 6,6$ часа для ОТВ; оба показателя выше, чем у молодых добровольцев. Однако данное увеличение не имеет клинического

значения и не требует коррекции дозы для пациентов пожилого возраста.

У пациентов с хронической почечной недостаточностью в терминальной стадии, которые проходили традиционный гемодиализ, показатели концентрации ОТВ в плазме крови до и после гемодиализа были идентичны.

Показания

Профилактика повторных сосудистых нарушений ишемического характера, таких как:

- инфаркт миокарда;
- стабильная и нестабильная стенокардия;
- цереброваскулярные негеморагични преходящие или постоянные нарушения кровообращения.

Профилактика окклюзии шунтов после операции аортокоронарного шунтирования.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к действующему веществу или другим салицилатам. Активная язва в анамнезе и ее осложнения. Острое кровотечение.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Опыты *in vitro* показали увеличение свободной фракции основного метаболита трифлузала, 2-гидрокси-4- (трифторметил) бензойной кислоты (ОТВ), при наличии НПВП. С другой стороны, повышение концентрации ОТВ увеличивает эффект НПВП, глисентиду и варфарина. Возможно, нужно изменить дозу этих препаратов, если их применять вместе с трифлузала.

У пациентов с острым инфарктом миокарда оценивалась безопасность применения трифлузала вместе с тромболитических средств (rt-PA и стрептокиназа). Количество случаев внутримозговой кровотечения была меньшей, чем у больных, получавших ацетилсалициловую кислоту и тромболитических средства (0,1% по сравнению с 1,1%; $p = 0,04$).

Особенности применения

Почечная или печеночная недостаточность: клинический опыт применения препарата пациентам с почечной или печеночной недостаточностью ограничен.

Поэтому рекомендуется уделять особое внимание при лечении пациентов с данной патологией.

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, получающих лечение гемодиализом, концентрация в плазме крови основного метаболита трифлузала, 2-гидрокси-4- (трифторметил) бензойной кислоты (ОТВ), существенно не меняется, поэтому коррекция дозы не требуется.

Хотя трифлузал продемонстрировал низкий уровень кровотечений в клинических испытаниях препарат следует применять с осторожностью пациентам с повышенным риском кровотечения вследствие травмы или других патологических состояний. При лечении трифлузала необходимо с осторожностью применять препараты, которые могут вызвать кровотечение, такие как ацетилсалициловая кислота и другие нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). При запланированных хирургических вмешательствах нужно взвесить риск возникновения кровотечения и при необходимости прекратить лечение Дисгреном крайней мере за 7 дней до запланированной операции.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Не описано, но следует учитывать возможность появления побочных реакций со стороны нервной системы.

Применение в период беременности или кормления грудью

Данные о действии трифлузала в период беременности отсутствуют, поэтому не рекомендуется применять препарат в этот период. Во время исследования на животных не было выявлено прямых или косвенных негативных эффектов на беременность, развитие плода, роды и послеродовое развитие. Отсутствуют данные о проникновении трифлузала в грудное молоко, поэтому необходимо взвесить риск ожидаемой пользы для матери и возможный риск для ребенка. На период лечения следует воздерживаться от кормления грудью.

Способ применения и дозы

Применять взрослым пациентам внутрь. Рекомендуемая доза - 600 мг (2 капсулы) в сутки однократно или в два приема или 900 мг (3 капсулы) в сутки за три приема. Препарат рекомендуется применять во время приема пищи.

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата у детей не установлены.

Передозировка

Случаи передозировки не описаны. В случае приема очень высокой дозы могут возникнуть симптомы интоксикации салицилатами (головная боль, шум, головокружение, тошнота, рвота, учащенное дыхание). В этом случае следует прекратить применение препарата и назначить симптоматическую терапию.

Побочные реакции

Чаще всего побочные реакции возникают в желудочно-кишечном тракте и обычно проходят через несколько дней даже без отмены препарата.

Со стороны кожи:

нечасто: сыпь, зуд.

Со стороны центральной и периферической нервной системы:

часто: головная боль

нечасто спутанность сознания, головокружение, судороги.

Со стороны органов слуха:

нечасто: шум в ушах, гипакузия.

Со стороны органов чувств:

нечасто: нарушения вкусовых ощущений.

Со стороны пищеварительного тракта:

очень часто диспепсические расстройства;

часто: боль в животе, тошнота, запор, рвота, метеоризм;

нечасто диарея, желудочно-кишечные кровотечения, мелена, кровотечения прямой кишки.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

нечасто: артериальная гипертензия, транзиторная ишемическая атака, кровоизлияние в мозг.

Со стороны дыхательной системы:

нечасто удушье, инфекции верхних дыхательных путей.

Со стороны системы кроветворения:

нечасто анемия нарушения коагуляции и кровотечения: носовое кровотечение, гематома, пурпура, кровоточивость десен.

Со стороны мочеполовой системы:

нечасто гематурия, инфекции мочевыводящих путей.

Общие реакции:

нечасто: вздутие живота, лихорадка, гриппоподобные симптомы.

Описаны отдельные случаи фотосенсибилизации.

Срок годности

2 года.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Упаковка

По 10 капсул в блистере, по 3 блистера в коробке из картона.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Х. Уриак и Компания, С.А./J. Uriach y Compañia, SA

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

А в. Ками Райаль 51-57 Полигон Индустриаль Риера где Кальдес, 08184 Палау-солите и Плегаманс (Барселона), Испания/Av. Сами Реиал, 51-57, Poligon

Industrial Riera de Caldes, 08184 Palau-Solita i Plegamans (Barcelona), Spain.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).