

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

ПРЕДУКТАЛ® ОД

Регистрационный номер: ЛП-003410**Торговое название:** Предуктал® ОД.**Международное непатентованное наименование:** триметазидин (trimetazidine).**Лекарственная форма:** капсулы с пролонгированным высвобождением.**Состав на 1 капсулу:**


Триметазидина дигидрохлорид, субстанция-гранулы (гранулы, покрытые пленочной оболочкой) - 144,85 мг.

Действующее вещество - триметазидина дигидрохлорид - 80,00 мг.

Вспомогательные вещества: сахарные сферы¹⁾ (710-850 мкм) - 36,68 мг, гипромеллоза - 6,40 мг;

пленочная оболочка: этилцеллюлоза - 8,00 мг, трибутилацетилцитрат - 1,20 мг, тальк - 12,00 мг;

смесь для опудривания гранул: тальк - 0,43 мг, магния стеарат - 0,14 мг;


твердая желатиновая капсула № 2 с белым корпусом и оранжево-красной крышкой. На крышке отпечатаны логотип фирмы  и надпись «80» белого цвета²⁾ - 61,000 мг [корпус капсулы: титана диоксид (Е 171) - 0,732 мг, желатин³⁾ - 35,86 мг; крышка капсулы: титана диоксид (Е 171) - 0,122 мг, железа оксид красный (Е 172) - 0,366 мг, желатин³⁾ - 23,912 мг].

1) Состав сахарных сфер: сахароза – не более 92 % (в пересчете на сухое вещество), кукурузный крахмал. Может также содержать продукты гидролиза крахмала и красители.

2) Печать логотипа и надписи на капсуле наносятся чернилами белого цвета, в состав которых входят: Шеллак, Титана диоксид, Симетикон, Пропиленгликоль, Аммония гидроксид. Общее количество чернил на одну капсулу составляет приблизительно 0,15 мг.

3) Содержит в среднем 14,5 % воды (потеря в массе при высушивании).

Описание:

Твердые желатиновые капсулы №2 с белым корпусом и оранжево-красной крышкой. На крышке отпечатаны логотип фирмы  и надпись «80» белого цвета. Содержимое капсулы: гранулы сферической формы белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа:

Антиангинальное средство

Код АТХ: С01ЕВ15.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**Фармакодинамика****Механизм действия**

Триметазидин предотвращает снижение внутриклеточной концентрации аденозинтрифосфата (АТФ) путем сохранения энергетического метаболизма клеток в состоянии гипоксии. Таким образом, препарат обеспечивает нормальное функционирование мембранных ионных каналов, трансмембранный перенос ионов калия и натрия и сохранение клеточного гомеостаза.

Триметазидин ингибирует окисление жирных кислот за счет селективного ингибирования фермента 3- кетоацил-КоА-тиолазы (3 - КАТ) митохондриальной длинноцепочечной изоформы жирных кислот, что приводит к усилению окисления глюкозы и ускорению гликолиза с окислением глюкозы, что и обуславливает защиту миокарда от ишемии. Переключение энергетического метаболизма с окисления жирных кислот на окисление глюкозы лежит в основе фармакологических свойств триметазида.

Фармакодинамические свойства:

- поддерживает энергетический метаболизм сердца и нервосенсорных тканей во время ишемии;
- уменьшает выраженность внутриклеточного ацидоза и изменений трансмембранного ионного потока, возникающих при ишемии;
- понижает уровень миграции и инфильтрации полинуклеарных нейтрофилов в ишемизированных и реперфузированных тканях сердца;
- уменьшает размер повреждения миокарда;
- не оказывает прямого воздействия на показатели гемодинамики.

У пациентов со стенокардией триметазидин:

- увеличивает коронарный резерв, тем самым замедляя наступление ишемии, вызванной физической нагрузкой, начиная с 15-го дня терапии;
- ограничивает колебания артериального давления, вызванные физической нагрузкой, без значительных изменений частоты сердечных сокращений;
- значительно снижает частоту приступов стенокардии и потребность в приёме нитроглицерина короткого действия;

- улучшает сократительную функцию левого желудочка у пациентов с ишемической дисфункцией.

Результаты проведенных клинических исследований подтвердили эффективность и безопасность применения триметазидина у пациентов со стабильной стенокардией, как в монотерапии, так и в составе комбинированной терапии при недостаточном эффекте других антиангинальных препаратов.

В исследовании с участием 426 пациентов со стабильной стенокардией, добавление триметазидина (60 мг/сут) к терапии метопрололом 100 мг/сут (50 мг 2 раза/сутки) в течение 12 недель, статистически достоверно улучшило результаты нагрузочных тестов и клинические симптомы по сравнению с плацебо: общая длительность нагрузочных тестов составила +20,1 с, $p=0,023$, общее время выполнения нагрузки +0,54 METs, $p=0,001$, время до развития депрессии сегмента ST на 1 мм +33,4 с, $p=0,003$, время до развития приступа стенокардии +33,9 с, $p<0,001$, количество приступов стенокардии в неделю -0,73, $p=0,014$ и потребление нитратов короткого действия в неделю -0,63, $p=0,032$, без гемодинамических изменений.

В исследовании с участием 223 пациентов со стабильной стенокардией, добавление триметазидина в дозе 35 мг (2 раза/сутки) к терапии атенололом в дозе 50 мг (1 раз/сутки) в течение 8 недель приводило к увеличению времени до развития ишемической депрессии сегмента ST на 1 мм (+34,4 с, $p=0,03$) при проведении нагрузочных тестов в подгруппе пациентов ($n=173$), по сравнению с плацебо, через 12 часов после приема препарата. Эта разница была также показана и для времени развития приступов стенокардии ($p=0,049$). Не выявлено достоверных различий между группами для других вторичных конечных точек (общая длительность нагрузочных тестов, общее время нагрузки и клинические конечные точки).

В исследовании с участием 1962 пациентов со стабильной стенокардией, триметазидин в двух дозировках (70 мг/сут и 140 мг/сут) в сравнении с плацебо был добавлен к терапии атенололом 50 мг/сут. В общей популяции, включая пациентов, как без симптомов, так и с симптомами стенокардии, триметазидин не продемонстрировал преимуществ по эргометрическим (общая длительность нагрузочных тестов, время до наступления ишемической депрессии сегмента ST на 1 мм и время до развития приступа стенокардии) и клиническим конечным точкам. Однако, в ретроспективном анализе в подгруппе пациентов с симптомами стенокардии ($n=1574$), триметазидин (140 мг) значительно улучшил общее время нагрузочного теста (+23,8 с по сравнению с +13,1 с для плацебо; $p=0,001$) и время до развития приступа стенокардии (+46,3 с по сравнению с +32,5 для плацебо; $p=0,005$).

Фармакокинетика

Абсорбция

После приема внутрь капсулы Предуктал® ОД, триметазидин имеет линейный фармакокинетический профиль и достигает максимальной концентрации в плазме примерно через 14 часов после приема. В интервалах между приемами препарата (т.е. в течение 24 часов) концентрация триметазидаина в плазме крови на протяжении 15 часов после приема препарата сохраняется на уровне не менее 75% от максимальной концентрации.

Равновесное состояние достигается после приема 3 –й дозы (через 3 суток). Прием пищи не влияет на биодоступность триметазидаина при приеме препарата Предуктал® ОД 80 мг.

Распределение

Объем распределения составляет 4,8 л/кг, что свидетельствует о хорошем распределении триметазидаина в тканях (степень связывания с белками плазмы крови достаточно низкая, около 16 % *in vitro*).

Выведение

Триметазидин выводится в основном почками, главным образом, в неизменном виде.

Период полувыведения у молодых здоровых добровольцев около 7 ч, у пациентов старше 65 лет - около 12 ч.

Почечный клиренс триметазидаина прямо коррелирует с клиренсом креатинина (КК), печеночный клиренс снижается с возрастом пациента.

Особые группы

Пациенты старше 75 лет

У пациентов старше 75 лет может наблюдаться повышенная экспозиция триметазидаина из-за возрастного снижения функции почек. Было проведено специальное исследование в популяции пациентов старше 75 лет при приеме таблеток триметазидаина по 35 мг 2 раза в сутки. Анализ, проведенный кинетическим популяционным методом, показал в среднем двукратное повышение экспозиции в плазме крови у пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности (КК менее 30 мл/мин) по сравнению с пациентами с КК более 60 мл/мин.

Никаких особенностей касательно безопасности у пациентов старше 75 лет в сравнении с общей популяцией обнаружено не было.

Пациенты с почечной недостаточностью

Экспозиция триметазидина в среднем была увеличена в 2,4 раза у пациентов с почечной недостаточностью умеренной степени тяжести (КК 30-60 мл/мин), и в среднем в 4 раза – у пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности (КК менее 30 мл/мин) по сравнению со здоровыми добровольцами с нормальной функцией почек.

Никаких особенностей касательно безопасности у этой популяции пациентов в сравнении с общей популяцией обнаружено не было.

Применение у детей и подростков

Фармакокинетика триметазидина у детей и подростков в возрасте до 18 лет не изучалась.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Длительная терапия ишемической болезни сердца: профилактика приступов стабильной стенокардии в составе моно- или комбинированной терапии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата.
- Болезнь Паркинсона, симптомы паркинсонизма, тремор, синдром «беспокойных ног» и другие связанные с ними двигательные нарушения.
- Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин).
- Непереносимость фруктозы/сахарозы, наличие синдрома глюкозо-галактозной мальабсорбции, сахарозо-изомальтазной недостаточности и других ферментопатий, связанных с непереносимостью сахарозы, входящей в состав препарата.

Из-за отсутствия достаточного количества клинических данных, пациентам до 18 лет назначение препарата не рекомендуется.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Пациенты с печеночной недостаточностью тяжелой степени тяжести (от 10 до 15 баллов по шкале Чайлд-Пью).

Пациенты с почечной недостаточностью умеренной степени тяжести (клиренс креатинина 30-60 мл/мин).

Пациенты старше 75 лет (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

Применение во время беременности и в период грудного вскармливания

Данные о применении препарата Предуктал® ОД у беременных отсутствуют. Исследования на животных не выявили наличие прямой или непрямой репродуктивной токсичности. Исследования репродуктивной токсичности не показали влияния триметазидина на репродуктивную функцию у крыс обоего пола. В качестве меры предосторожности, не рекомендуется применять препарат Предуктал® ОД во время беременности.

Данные о выделении триметазидина или его метаболитов в грудное молоко отсутствуют. Риск для новорожденного/ребенка не может быть исключен. При необходимости применения препарата Предуктал® ОД в период лактации, грудное вскармливание необходимо прекратить.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, по 1 капсуле 1 раз в сутки, утром, во время завтрака.

Капсулы следует принимать целиком, не разжевывая, запивая водой.

Оценка пользы от лечения может быть проведена после трех месяцев приема препарата. Прием препарата Предуктал® ОД следует прекратить, если за это время улучшения не наступило.

Продолжительность лечения определяется врачом.

Особые группы

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с почечной недостаточностью умеренной степени тяжести (КК 30-60 мл/мин) (См. разделы «Фармакокинетика» и «Особые указания») рекомендуется снижение дозы, т.е. 1 таблетка, содержащая 35 мг триметазидина в день.

Пациенты с нарушениями функции печени

Следует проявлять осторожность при лечении пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени тяжести (см. раздел «Особые указания»), ввиду того, что имеющиеся данные ограничены и не позволяют полностью исключить отсутствие влияния нарушений функции печени на метаболизм триметазидина.

Пациенты старше 75 лет

У пациентов старше 75 лет может наблюдаться повышенная экспозиция триметазидина из-за возрастного снижения функции почек (см. раздел «Фармакокинетика»). У пациентов с почечной недостаточностью умеренной степени тяжести (КК 30-60 мл/мин), рекомендуется снижение дозы, т.е. 1 таблетка, содержащая 35 мг триметазидина в день.

Подбор дозы у пациентов старше 75 лет должен происходить с осторожностью (см. раздел «Особые указания»).

Пациенты до 18 лет

Безопасность и эффективность применения триметазида у пациентов младше 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Нежелательные реакции, определенные как нежелательные явления, по крайней мере имеющие возможное отношение к лечению триметазидом, приведены в следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), неуточненной частоты (частота не может быть подсчитана по доступным данным).

Со стороны пищеварительной системы

Часто: боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, рвота.

Неуточненной частоты: запор.

Общие расстройства

Часто: астения.

Со стороны центральной нервной системы

Часто: головокружение, головная боль.

Неуточненной частоты: симптомы паркинсонизма (тремор, акинезия, повышение тонуса), «шаткость» походки, синдром «беспокойных ног», другие связанные с ними двигательные нарушения, обычно обратимые после прекращения терапии. Нарушения сна (бессонница, сонливость).

Со стороны кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки

Часто: кожная сыпь, зуд, крапивница.

Неуточненной частоты: острый генерализованный экзантематозный пустулез, отек Квинке.

Со стороны сердечно-сосудистой системы

Редко: ощущение сердцебиения, экстрасистолия, тахикардия, выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия, которая может сопровождаться общей слабостью, головокружением или потерей равновесия, особенно при одновременном приеме гипотензивных препаратов, «приливы» крови к коже лица.

Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы

Неуточненной частоты: агранулоцитоз, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура.

Со стороны печени и желчевыводящих путей

Неуточненной частоты: гепатит.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Имеется лишь очень ограниченная информация о передозировке триметазидина. В случае передозировки следует проводить симптоматическую терапию.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Не наблюдалось. Пациент должен сообщить врачу обо всех принимаемых препаратах.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Предуктал® ОД не предназначен для купирования приступов стенокардии и не показан для начального курса терапии нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда на догоспитальном этапе или в первые дни госпитализации.

В случае развития приступа стенокардии следует пересмотреть и адаптировать лечение (лекарственную терапию или проведение процедуры реваскуляризации).

Предуктал® ОД может вызывать или ухудшать симптомы паркинсонизма (тремор, акинезию, повышение тонуса), поэтому следует проводить регулярное наблюдение пациентов, особенно пожилого возраста. В сомнительных случаях пациенты должны быть направлены к неврологу для соответствующего обследования.

При появлении двигательных нарушений, таких как симптомы паркинсонизма, синдром «беспокойных ног», тремор, «шаткость» походки, Предуктал® ОД следует окончательно отменить.

Такие случаи редки и симптомы обычно проходят после прекращения терапии: у большинства пациентов - в течение 4 месяцев после отмены препарата. Если симптомы паркинсонизма сохраняются более 4 месяцев после отмены препарата, следует проконсультироваться у невролога.

Могут отмечаться случаи падения, связанные с неустойчивостью в позе Ромберга и «шаткостью» походки или выраженным снижением АД, особенно, у пациентов, принимающих гипотензивные препараты (см. раздел «Побочное действие»).

Следует с осторожностью назначать Предуктал® ОД пациентам, у которых возможно повышение его экспозиции:

- При умеренной почечной недостаточности (см. разделы «Фармакологические свойства» и «Способ применения и дозы»).
- У пожилых пациентов старше 75 лет (см. раздел «Способ применения и дозы»).

В состав препарата входит сахароза, поэтому препарат не рекомендуется пациентам с непереносимостью фруктозы, синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции и недостаточностью сахаразы-изомальтазы.

Влияние на способность управлять автотранспортом и выполнять работы, требующие высокой скорости психомоторных реакций

В ходе клинических исследований не было выявлено влияния триметазидина на показатели гемодинамики, однако, в период пострегистрационного применения, наблюдались случаи головокружения и сонливости (см. раздел «Побочное действие»), что может повлиять на способность к управлению автотранспортом и выполнение работ, требующих повышенной скорости физической и психической реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА

Капсулы с пролонгированным высвобождением 80 мг.

По 10 капсул в блистер из фольги холодного формования (ПА/Ал/ПВХ) и фольги алюминиевой печатной лакированной. По 3 или 6 блистеров с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

По 9 капсул в блистер из фольги холодного формования (ПА/Ал/ПВХ) и фольги алюминиевой печатной лакированной. По 3 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступных для детей местах.

СРОК ГОДНОСТИ

2 года. Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

При производстве (все стадии) на ОАО "Фармстандарт-Лексредства", Россия

Регистрационное удостоверение выдано:

АО «Сервье», Россия

125047, г. Москва, ул. Лесная, дом 7

Производитель:

ОАО "Фармстандарт-Лексредства"

305022, Россия, г. Курск, ул. 2-я Агрегатная, 1а/18, тел./факс: (4712) 34-03-13,
www.pharmstd.ru*По всем вопросам обращаться в АО «Сервье».***АО «Сервье»:**

125047, г. Москва, ул. Лесная, дом 7

Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701

В инструкции, вложенной в пачку картонную, дополнительно указываются логотипы компаний «Лаборатории Сервье» и ОАО «Фармстандарт-Лексредства».

*При производстве (все стадии) на ООО «СЕРВЬЕ РУС», Россия***Регистрационное удостоверение выдано:**

АО «Сервье», Россия

125047, г. Москва, ул. Лесная, дом 7

Производитель:

ООО «СЕРВЬЕ РУС», Россия

108828, Россия, г. Москва, поселение Краснопахорское, д. Софьино, стр. 1/1

Тел.: (495) 225-8010; факс: (495)225-8011

*По всем вопросам обращаться в АО «Сервье».***АО «Сервье»:**

125047, г. Москва, ул. Лесная, дом 7

Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701

На инструкциях, вложенных в пачку, дополнительно указывается латиницей логотип «Лаборатории Сервье».

Менеджер по регистрации
лекарственных средств



Лавренчук Р.А.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003410- 27 08 18
СОГЛАСОВАНО

Прошито, пронумеровано и
скреплено печатью 10

Менеджер по

регистрации лек. средств

Давренчук Р.А.

« 14 » 09 2018 года

