

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА Предуктал® ОД

Регистрационный номер: ЛП-003410

Торговое наименование: Предуктал® ОД

Международное непатентованное наименование: триметазидин

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), гипромеллоза;

пленочная оболочка: этилцеллюлоза, трибутилацетилцитрат, тальк;

смесь для опудривания гранул: тальк, магния стеарат;

твердая желатиновая капсула № 2 с белым корпусом и оранжево-красной крышкой. На


крышке отпечатаны логотип компании  и надпись «80» белого цвета²⁾ [корпус

капсулы: титана диоксид (Е 171), желатин; крышка капсулы: титана диоксид (Е 171), железа оксид красный (Е 172), желатин].

1) Состав сахарных сфер: сахароза, 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.

Описание

Твердые желатиновые капсулы № 2 с белым корпусом и оранжево-красной крышкой. На крышке отпечатаны логотип компании  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 нейросенсорных 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 приеме нитроглицерина короткого действия;
- улучшает сократительную функцию левого желудочка у пациентов с ишемической дисфункцией.

Результаты проведенных клинических исследований подтвердили эффективность и безопасность применения триметазида 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 триметазида (60 мг/сут) к терапии метопрололом 100 мг/сут (50 мг 2 раза в сутки) в течение 12 недель статистически достоверно улучшило результаты нагрузочных тестов и клинические симптомы по сравнению с плацебо: общую длительность нагрузочных тестов, общее время выполнения нагрузки, время до развития депрессии сегмента ST на 1 мм, время до развития приступа стенокардии, количество приступов стенокардии в неделю и потребление нитратов короткого действия в неделю, без гемодинамических изменений.

В исследовании с участием 223 пациентов со стабильной стенокардией добавление триметазида в дозе 35 мг (2 раза/сутки) к терапии атенололом в дозе 50 мг (1 раз в сутки) в течение 8 недель приводило к увеличению времени до развития ишемической депрессии сегмента ST на 1 мм при проведении нагрузочных тестов в подгруппе пациентов по сравнению с плацебо. Существенная разница также была показана для времени развития приступов стенокардии. 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 (70 мг/сут и 140 мг/сут) по сравнению 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 и клиническим конечным точкам. Однако в ретроспективном анализе в подгруппе пациентов с симптомами стенокардии триметазидин (140 мг) значительно улучшил общее время нагрузочного теста и время до развития приступа стенокардии.

Фармакокинетика

Абсорбция

После приема внутрь капсулы Предуктал® ОД триметазидин имеет линейный фармакокинетический профиль и достигает максимальной концентрации в плазме крови примерно через 14 часов после приема. В интервалах между приемами лекарственного препарата (т.е. в течение 24 часов) концентрация триметазида 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 триметазида при приеме лекарственного препарата Предуктал® ОД 80 мг.

Распределение

Объем распределения составляет 4,8 л/кг, что свидетельствует о хорошем распределении триметазида 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 триметазида прямо коррелирует с клиренсом креатинина (КК), печеночный клиренс снижается с возрастом пациента.

Особые группы

Пациенты пожилого возраста

Специальное клиническое исследование, проведенное в популяции пожилых пациентов с применением дозы триметазида МВ 35 мг по 2 таблетки в сутки (в 2 приема), показало повышение уровня препарата в плазме по данным популяционного фармакокинетического анализа.

У пациентов пожилого возраста может наблюдаться повышенная экспозиция триметазида из-за возрастного снижения функции почек. Специальное фармакокинетическое исследование с участием пожилых пациентов (75-84 лет) или очень пожилых (≥ 85 лет) пациентов, показало, что умеренное нарушение функции почек (КК 30-60 мл/мин) повышало экспозицию триметазида в 1,0 и 1,3 раза, соответственно, по сравнению с более молодыми пациентами (30-65 лет) с умеренным нарушением функции почек.

Пациенты с нарушением функции почек

Экспозиция триметазида в среднем была увеличена в 1,7 раз у пациентов с умеренным нарушением функции почек (КК 30-60 мл/мин), и в среднем в 3,1 раза – у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК ниже 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 триметазида 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 действующему веществу или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав лекарственного препарата.
- Болезнь Паркинсона, симптомы паркинсонизма, тремор, синдром «беспокойных ног» и другие связанные с ними двигательные нарушения.
- Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина ниже 30 мл/мин).
- Непереносимость фруктозы/сахарозы, наличие синдрома глюкозо-галактозной мальабсорбции, сахарозо-изомальтазной недостаточности и других ферментопатий, связанных с непереносимостью сахарозы, входящей в состав лекарственного препарата.
- Из-за отсутствия достаточного количества клинических данных пациентам до 18 лет назначение лекарственного препарата не рекомендуется.
- Беременность и период грудного вскармливания.

С осторожностью

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

Пациенты с умеренным нарушением функции почек (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

Беременность

Данные о применении триметазидина у беременных отсутствуют. Исследования на животных не выявили наличие прямого или непрямого негативного влияния в отношении репродуктивной функции.

Применение лекарственного препарата Предуктал® ОД во время беременности противопоказано.

Период грудного вскармливания

Данные о выделении триметазидина или его метаболитов в грудное молоко отсутствуют. Риск для новорожденного/ребенка не может быть исключен. При необходимости

применения лекарственного препарата Предуктал® ОД в период лактации грудное вскармливание необходимо прекратить.

Фертильность

Исследования репродуктивной токсичности не выявили влияния препарата на самцов и самок крыс.

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 лекарственного препарата Предуктал® ОД следует прекратить, если за это время улучшение не наступило.

Продолжительность лечения определяется врачом.

Особые группы

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с умеренным нарушением функции почек (КК 30-60 мл/мин) (см. разделы «Фармакологические свойства» и «Особые указания») рекомендуется снижение дозы, т.е. 1 таблетка, содержащая 35 мг триметазида, в день.

Пациенты с нарушениями функции печени

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

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста может наблюдаться повышенная экспозиция триметазида из-за возрастного снижения функции почек (см. раздел «Фармакологические свойства»). У пациентов с умеренным нарушением функции почек (КК 30-60 мл/мин) рекомендуется снижение дозы, т.е. 1 таблетка, содержащая 35 мг триметазида, 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, имеющие, по крайней мере, возможное отношение к лечению триметазидином, приведены в виде 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).

MedDRA Классы и системы органов	Нежелательные реакции	Частота
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение	Часто
	Головная боль	Часто
	Симптомы паркинсонизма (тремор, акинезия, повышение тонуса), неустойчивость походки, синдром «беспокойных ног», другие связанные с ними двигательные нарушения, обычно обратимые после прекращения терапии	Неуточненной частоты
	Нарушения сна (бессонница, сонливость)	Неуточненной частоты
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения	Вертиго	Неуточненной частоты
Нарушения со стороны сердца	Ощущение сердцебиения	Редко
	Экстрасистолия	Редко
	Тахикардия	Редко
Нарушения со стороны сосудов	Артериальная гипотензия, ортостатическая	Редко

	гипотензия, которая может сопровождаться общим недомоганием, головокружением или падением, особенно при одновременном приеме гипотензивных препаратов	
	«Приливы» крови к коже лица	Редко
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Боль в животе	Часто
	Диарея	Часто
	Диспепсия	Часто
	Тошнота	Часто
	Рвота	Часто
	Запор	Неуточненной частоты
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Кожная сыпь	Часто
	Кожный зуд	Часто
	Крапивница	Часто
	Острый генерализованный экзантематозный пустулез (ОГЭП)	Неуточненной частоты
	Ангионевротический отек	Неуточненной частоты
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Астения	Часто
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Агранулоцитоз	Неуточненной частоты
	Тромбоцитопения	Неуточненной частоты
	Тромбоцитопеническая пурпура	Неуточненной частоты
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Гепатит	Неуточненной частоты

Передозировка

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Не было выявлено взаимодействий с другими лекарственными средствами.

Особые указания

Лекарственный препарат 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 вновь оценить степень поражения коронарных артерий и, при необходимости, адаптировать лечение (лекарственную терапию или возможное проведение процедуры реваскуляризации).

Триметазидин 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, неустойчивость походки, триметазидин следует окончательно отменить.

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

Могут отмечаться случаи падения, связанные с неустойчивостью походки или артериальной гипотензией особенно у пациентов, принимающих гипотензивные препараты (см. раздел «Побочное действие»).

Следует с осторожностью назначать триметазидин пациентам, у которых возможно повышение его экспозиции:

- При нарушении функции почек умеренной степени тяжести (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 транспортными средствами, механизмами

В ходе клинических исследований не было выявлено влияния триметазида 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 °С.

Хранить в недоступных для детей местах.

Срок годности

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

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Регистрационное удостоверение выдано:

«Лаборатории Сервье», Франция

Производитель:

ООО «СЕРВЬЕ РУС», Россия

108828, Россия, г. Москва, поселение Краснопахорское, квартал 158, владение 2, строение 1.

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

По всем вопросам обращаться в АО «Сервье»:

125196, г. Москва, ул. Лесная, дом 7, этаж 7/8/9

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

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

Специалист по регистрации

лекарственных средств

Бочагина С.А.