

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ПРЕДУКТАЛ® ОД 40 мг (PREDUCTAL® OD 40 mg)

ПРЕДУКТАЛ® ОД 80 мг (PREDUCTAL® OD 80 mg)

Склад:

діюча речовина: триметазидин (trimetazidine);

Предуктал® ОД 40 мг

1 капсула пролонгованої дії тверда містить 40 мг триметазидину дигідрохлориду;

допоміжні речовини: цукор сферичний*, гіпромелоза, етилцелюлоза, ацетилтрибутилцитрат, тальк, магнію стеарат;

оболонка капсули: титану діоксид (Е 171), желатин; чорнило: шелак (Е 904), пропіленгліколь (Е 1520), аміаку розчин концентрований (Е 527), калію гідроксид (Е 525), титану діоксид (Е 171), заліза оксид чорний (Е 172);

Предуктал® ОД 80 мг

1 капсула пролонгованої дії тверда містить 80 мг триметазидину дигідрохлориду;

допоміжні речовини: цукор сферичний*, гіпромелоза, етилцелюлоза, ацетилтрибутилцитрат, тальк, магнію стеарат;

оболонка капсули: титану діоксид (Е 171), желатин, заліза оксид червоний (Е 172); чорнило: глазур шелаку-45% (20 % етерифікований) в етанолі, титану діоксид (Е 171), симетикон, пропіленгліколь (Е 1520), амонію гідроксид 28 % (Е 527).

* Цукор сферичний (710-850 мкм) містить сахарозу та кукурудзяний крохмаль

Лікарська форма. Капсули пролонгованої дії тверді.

Основні фізико-хімічні властивості:

Предуктал® ОД 40 мг: капсули білого кольору розміру 3, що містять сферичні гранули, вкриті оболонкою, білого або майже білого кольору, з логотипом компанії та надписом «40», нанесеними на кришечку капсули сірим чорнилом.

Предуктал® ОД 80 мг: капсули розміру 2 з корпусом білого кольору та кришечкою помаранчево-червоного кольору, що містять сферичні гранули, вкриті оболонкою, білого або майже білого кольору, з логотипом компанії та надписом «80», нанесеними на кришечку капсули білим чорнилом.

Фармакотерапевтична група. Кардіологічні засоби. Триметазидин. Код АТХ C01E B15.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Під час ішемії або гіпоксії триметазидин підтримує внутрішньоклітинний енергетичний баланс, запобігаючи зниженню концентрації внутрішньоклітинного АТФ. Клітинний гомеостаз забезпечується завдяки належному функціонуванню іонних насосів та трансмембранному натрієво-калієвому потоку.

Триметазидин інгібує β -окиснення жирних кислот, блокуючи довголанцюгову 3-кетואцил-КоА тіолазу (3-KAT), що підсилює процес окиснення глюкози. У клітинах в умовах ішемії процес отримання енергії шляхом окиснення глюкози потребує менше кисню порівняно з процесом отримання енергії шляхом β -окиснення жирних кислот. Потенціювання процесу окиснення глюкози оптимізує енергетичні процеси у клітинах та, відповідно, підтримує достатній метаболізм енергії в умовах ішемії.

Фармакодинамічні ефекти

У пацієнтів з ішемічною хворобою серця триметазидин діє як метаболічний агент, зберігаючи внутрішньоклітинні рівні високоенергійних фосфатів у міокарді. Антиішемічні ефекти досягаються без супутніх гемодинамічних ефектів.

Клінічна ефективність та безпека

Клінічні дослідження продемонстрували ефективність та безпеку застосування триметазидину для лікування пацієнтів зі стабільною стенокардією як у монотерапії, так і у разі додавання до інших антиангінальних лікарських засобів при їх недостатній ефективності.

У рандомізованому подвійно сліпому плацебо-контрольованому дослідженні (TRIMPOL-II) за участю 426 пацієнтів при додаванні триметазидину (60 мг на добу) до метопрололу 100 мг (50 мг двічі на добу) протягом 12 тижнів спостерігалось достовірне покращення результатів тестів із навантаженням та покращення клінічних симптомів порівняно з такими при застосуванні плацебо: загальна тривалість навантаження - 20,1 с, $p = 0,023$; загальна виконана робота - 0,54 MET с, $p = 0,001$; час до появи зниження ST-сегмента на 1 мм - 33,4 с, $p = 0,003$; час до виникнення нападу стенокардії - 33,9 с, $p < 0,001$; кількість нападів стенокардії/тиждень - -0,73, $p = 0,014$; застосування нітратів короткої дії/тиждень - -0,63, $p = 0,032$, без зміни показників гемодинаміки.

У рандомізованому подвійно сліпому плацебо-контрольованому дослідженні (Sellier) за участю 223 пацієнтів у підгрупі ($n = 173$), в якій триметазидин, таблетки з модифікованим вивільненням, по 35 мг (два рази на добу) додавали до 50 мг атенололу (один раз на добу) протягом 8 тижнів, відзначалось достовірне збільшення (34,4 с, $p =$

0,03) часу до появи зниження ST-сегмента на 1 мм у тестах із навантаженням порівняно з таким при застосуванні плацебо через 12 годин після прийому препарату. Також підтверджено достовірну різницю за показником часу до виникнення нападу стенокардії ($p = 0,049$). За іншими показниками вторинних кінцевих точок між двома підгрупами пацієнтів достовірної різниці виявлено не було (загальна тривалість навантаження, загальна виконана робота та клінічні кінцеві точки).

У ході рандомізованого подвійно сліпого дослідження (дослідження Vasco) за участю 1962 пацієнтів, яке тривало 3 місяці, до терапії атенололом у дозі 50 мг на добу додавали триметазидин у дозі 70 мг на добу або 140 мг на добу або плацебо. У загальній популяції, що включала пацієнтів із симптомами та без них, триметазидин не продемонстрував переваг як за ергометричними показниками (загальний час фізичного навантаження, час до появи зниження ST-сегмента на 1 мм та час до виникнення нападу стенокардії), так і за клінічними кінцевими точками. Однак у пацієнтів із симптомами ($n = 1574$) застосування триметазидину у дозі 140 мг на добу достовірно покращувало загальний час фізичного навантаження (23,8 с проти 13,1 с при застосуванні плацебо; $p = 0,001$) та час до виникнення нападу стенокардії (46,3 с проти 32,5 с при застосуванні плацебо; $p = 0,005$).

Рандомізоване подвійно сліпе дослідження переносимості за участю 165 пацієнтів, яке тривало 3 місяці, продемонструвало, що профіль безпеки триметазидину 80 мг один раз на добу на тлі як рутинної антиангінальної терапії, так і вторинної превентивної терапії, відповідав такому для триметазидину MR 35 мг два рази на добу. Про неочікувані побічні реакції не повідомлялося, також дослідження продемонструвало відсутність будь-якого занепокоєння щодо безпеки, пов'язаного з однократним прийомом триметазидину 80 мг.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Після перорального застосування капсули триметазидину 80 мг фармакокінетичний профіль триметазидину є рівномірним, максимальна концентрація триметазидину досягається приблизно через 14 годин після прийому препарату. Впродовж міждозового інтервалу (24 години) концентрація в плазмі крові залишається протягом 15 годин на рівні $\geq 75\%$ від максимальної концентрації. Стабільна концентрація досягається після прийому третьої дози (через 3 доби).

Прийом їжі не впливає на фармакокінетику триметазидину при його застосуванні у дозі 80 мг MR (з модифікованим вивільненням).

Розподіл

Об'єм розподілу становить 4,8 л/кг; зв'язування з білками низьке (16 %).

Виведення

Триметазидин виводиться в основному із сечею, переважно у незмінній формі. Період

напіввиведення становить у середньому 7 годин у здорових молодих добровольців та 12 годин у осіб літнього віку (від 65 років). Повне виведення триметазидину є в основному результатом ниркового кліренсу, який прямо корелює з кліренсом креатиніну, та меншою мірою є результатом печінкового кліренсу, який з віком зменшується.

Особливі категорії пацієнтів

Пацієнти літнього віку. У пацієнтів літнього віку можливе підвищення концентрації триметазидину через вікове зниження функції нирок. Спеціальне фармакокінетичне дослідження за участю пацієнтів віком 75–84 років або ≥ 85 років показало, що у пацієнтів із порушенням функції нирок помірного ступеня (кліренс креатиніну 30–60 мл/хв) концентрація триметазидину підвищувалась у 1,0 та 1,3 раза відповідно порівняно з молодшими пацієнтами (віком 30–65 років) з порушенням функції нирок помірного ступеня. Аналіз результатів спеціального клінічного дослідження за участю пацієнтів літнього віку (від 75 років), які застосовували триметазидин, таблетки з модифікованим вивільненням, по 35 мг (1 таблетка) два рази на добу, за кінетичним популяційним методом показав підвищення концентрації у плазмі крові в середньому у 2 рази у пацієнтів з порушенням функції нирок тяжкого ступеня (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) порівняно з пацієнтами із кліренсом креатиніну > 60 мл/хв.

Порушення функції нирок. Концентрація триметазидину в крові збільшується в середньому у 1,7 раза у пацієнтів з порушенням функції нирок помірного ступеня (кліренс креатиніну 30–60 мл/хв) та в середньому у 3,1 раза у пацієнтів з порушенням функції нирок тяжкого ступеня (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) порівняно зі здоровими добровольцями з нормальною функцією нирок.

Діти. Фармакокінетика триметазидину не вивчалася у пацієнтів віком до 18 років.

Клінічні характеристики.

Показання.

Дорослим триметазидин показаний для симптоматичного лікування стабільної стенокардії за умови недостатньої ефективності або непереносимості антиангінальних препаратів першої лінії.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.
- Хвороба Паркінсона, симптоми паркінсонізму, тремор, синдром «неспокійних ніг» та інші рухові розлади, що мають відношення до вищезазначеного.
- Порушення функції нирок тяжкого ступеня (кліренс креатиніну < 30 мл/хв).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Взаємодії з іншими лікарськими засобами не було виявлено у клінічних дослідженнях.

Особливості застосування.

Не рекомендується застосовувати препарат при тяжкій печінковій недостатності за відсутності адекватних клінічних даних.

Цей лікарський засіб не призначений для купірування нападів стенокардії. Його не слід призначати як первинну терапію при нестабільній стенокардії або інфаркті міокарда, а також на догоспітальному етапі або у перші дні госпіталізації.

У разі виникнення нападу нестабільної стенокардії на тлі поточної терапії необхідно переглянути перебіг хвороби пацієнта та відкоригувати лікування (медикаментозну терапію та можливість реваскуляризації).

Триметазидин може спричиняти або погіршувати симптоми паркінсонізму (тремор, акінезія, гіпертонус м'язів), які слід регулярно досліджувати, особливо у пацієнтів літнього віку. У сумнівних випадках пацієнтів потрібно направляти до невропатолога для відповідних обстежень.

При появі рухових розладів, таких як симптоми паркінсонізму, синдром «неспокійних ніг», тремор, нестійкість ходи, необхідно відмінити триметазидин.

Рухові розлади мають низьку частоту виникнення і зазвичай зникають після припинення лікування. У більшості пацієнтів ці симптоми зникли протягом 4 місяців після припинення прийому триметазидину. Якщо симптоми паркінсонізму зберігаються понад 4 місяці після відміни препарату, необхідно звернутися до невропатолога.

Тяжкі шкірні побічні реакції (ТШПР)

У зв'язку з лікуванням триметазидином повідомлялося про тяжкі шкірні побічні реакції (ТШПР), зокрема про медикаментозну реакцію з еозинофілією і системними симптомами (DRESS-синдром) та гострий генералізований екзантематозний пустульоз, які можуть становити загрозу для життя або призвести до летального наслідку. Під час призначення лікарського засобу пацієнта слід проінформувати про ознаки та симптоми ТШПР і ретельно спостерігати за шкірними реакціями. Якщо з'являються симптоми, що вказують на ці реакції, застосування триметазидину слід негайно припинити та розглянути можливість альтернативного лікування (у разі потреби).

Можливі падіння, пов'язані з нестійкістю ходи або артеріальною гіпотензією, особливо у пацієнтів, які отримують антигіпертензивне лікування (див. розділ «Побічні реакції»).

Необхідно з обережністю призначати триметазидин пацієнтам групи ризику підвищення його концентрації:

- пацієнтам з порушенням функції нирок помірного ступеня (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Фармакокінетика»);
- літнім пацієнтам віком від 75 років (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Цей лікарський засіб містить сахарозу. Пацієнтам із рідкісною спадковою непереносимістю фруктози, мальабсорбцією глюкози-галактози або недостатністю сахарози-ізомальтази не слід

приймати цей препарат.

Спортсмени. Цей лікарський засіб містить діючу речовину, яка може давати позитивний результат аналізу антидопінгового тесту.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Дані щодо застосування триметазидину вагітним жінкам відсутні. Дослідження на тваринах не виявили прямого або непрямого небезпечного токсичного впливу на репродуктивну систему. Для запобігання будь-якому ризику не рекомендовано застосовувати триметазидин у період вагітності.

Годування груддю

Невідомо, чи виділяється діюча речовина або метаболіти у грудне молоко. Ризик для новонароджених/немовлят виключати не можна. Тому застосування триметазидину у період годування груддю не рекомендовано.

Фертильність

Дослідження репродуктивної токсичності показали відсутність впливу на фертильність самок та самців щурів.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

За даними клінічних досліджень триметазидин не впливає на гемодинаміку, проте в постмаркетинговий період було зафіксовано випадки запаморочення і сонливості (див. розділ «Побічні реакції»), які можуть вплинути на здатність керувати автомобілем і працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Рекомендована доза становить 1 капсулу триметазидину дигідрохлориду 80 мг 1 раз на добу вранці.

Капсули слід приймати перорально, не відкриваючи їх, запиваючи склянкою води, незалежно від прийому їжі.

Після 3 місяців лікування необхідно оцінити результати лікування та у разі відсутності відповіді на лікування триметазидин необхідно відмінити.

Особливі категорії пацієнтів

Порушення функції нирок

Пацієнтам з порушенням функції нирок помірного ступеня (кліренс креатиніну 30–60 мл/хв) (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакокінетика») слід зменшити дозу вдвічі. Рекомендована доза становить 1 капсулу триметазидину 40 мг або 1 таблетку триметазидину 35 мг вранці.

Пацієнти літнього віку

У пацієнтів літнього віку можливе підвищення концентрації триметазидину в крові через вікове зниження функції нирок (див. розділ «Фармакокінетика»). Пацієнтам з порушенням функції нирок помірного ступеня (кліренс креатиніну 30–60 мл/хв) (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакокінетика») слід зменшити дозу вдвічі. Рекомендована доза становить 1 капсулу триметазидину 40 мг або 1 таблетку триметазидину 35 мг вранці.

Пацієнтам літнього віку необхідно з обережністю титрувати дозу (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти.

Безпека та ефективність застосування триметазидину дітям (віком до 18 років) не встановлені. Дані відсутні.

Передозування.

Кількість даних щодо передозування триметазидином обмежена. Лікування має бути симптоматичним.

Побічні реакції.

Побічні реакції, що були визначені як побічна дія, яка може бути пов'язана із застосуванням триметазидину, зазначено нижче відповідно до визначеної частоти: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$); частота невідома (не можна визначити за наявними даними).

Класифікація за системами органів	Частота	Побічна реакція
З боку системи крові та лімфатичної системи	Частота невідома	Агранулоцитоз, тромбоцитопенія, тромбоцитопенічна пурпура
З боку нервової системи	Часто	Запаморочення, головний біль
	Нечасто	Парестезія
	Частота невідома	Симптоми паркінсонізму (тремор, акінезія, гіпертонус м'язів), нестійкість ходи, синдром «неспокійних ніг» та інші рухові розлади, що мають відношення до вищезазначеного, які зазвичай минають

З боку органів слуху та вестибулярного апарату	Частота невідома	Вертиго
З боку серця	Рідко	Пальпітація, екстрасистолія, тахікардія
З боку судин	Рідко	Артеріальна гіпотензія, ортостатична гіпотензія, яка може бути асоційована з нездужанням, запамороченням або падінням, особливо у пацієнтів, які застосовують антигіпертензивні засоби, почервоніння обличчя
З боку шлунково-кишкового тракту	Часто	Біль в абдомінальній ділянці, діарея, диспепсія, нудота та блювання
	Частота невідома	Запор
З боку гепатобіліарної системи	Частота невідома	Гепатит
З боку шкіри та підшкірної тканини	Часто	Висипання, свербіж, кропив'янка
	Частота невідома	Медикаментозна реакція з еозинофілією і системними симптомами (DRESS-синдром), гострий генералізований екзантематозний пустульоз (див. розділ «Особливості застосування»), ангіоедема
Загальні розлади	Часто	Астенія

Повідомлення про підозрювані побічні реакції. Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Не потребує особливих умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 капсул у блістері з фольги з поліаміду-алюмінію-ПВХ та фольги алюмінієвої; по 3 або 9 блістерів у коробці з картону.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС / EGIS Pharmaceuticals Plc.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

1165, м. Будапешт, вул. Бекеньфелді, 118-120, Угорщина / Bokenyfoldi ut 118-120, Budapest, 1165, Hungary.

Заявник.

ЛЄ ЛАБОРАТУАР СЕРВ'Є / Les Laboratoires Servier.

Місцезнаходження заявника.

50, рю Карно, 92284 Сюрен Седекс, Франція / 50, rue Carnot, 92284 Suresnes Cedex, France.

У разі виникнення запитань звертайтеся до ТОВ «Серв'є Україна» за тел. (044) 490 3441.