

НД РБ  
9235 - 2018



**ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ  
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА  
(информация для специалистов)**

**1. НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

**ПРЕДУКТАЛ® ОД, капсулы с пролонгированным высвобождением.**

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

Одна капсула с пролонгированным высвобождением содержит 80 мг триметазидина дигидрохлорида.


Вспомогательное вещество с известными свойствами:

Сахароза 33,75 мг на капсулу

Полный перечень вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Капсулы с пролонгированным высвобождением.

Капсулы с белым корпусом и оранжево-красной крышечкой, на которой отпечатан логотип фирмы «Сервье»  белого цвета и цифра «80».

**4. КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ**

**4.1 Терапевтические показания**

- Триметазидин показан взрослым в качестве дополнительной симптоматической терапии при лечении пациентов со стабильной стенокардией, не достигших адекватного контроля при применении антиангинальных препаратов первой линии или с непереносимостью данных препаратов.

**4.2 Способ применения и дозы**

Дозировка

Рекомендуемая доза - одна капсула триметазидина 80 мг один раз в сутки во время завтрака.

После трех месяцев лечения следует провести оценку пользы терапии, и, если эффекта лечения не наблюдается, следует прекратить прием триметазидина.



### Особые группы пациентов

#### *Пациенты с нарушением функции почек*

У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина [30-60] мл/мин) (см. разделы 4.4 и 5.2) дозу препарата снижают вдвое, рекомендуемая доза - одна капсула 35 мг утром во время еды.

#### *Пожилые пациенты*

У пожилых пациентов возможно увеличение экспозиции триметазида в связи с возрастным ослаблением почечной функции (см. раздел 5.2). У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина [30-60] мл/мин) рекомендуемая доза - одна таблетка 35 мг утром во время еды.

При титровании дозы у пожилых пациентов следует соблюдать осторожность (см. раздел 4.4).

#### *Дети:*

Безопасность и эффективность триметазида у детей младше 18 лет не были установлены. Нет имеющихся данных.

### Способ применения

Капсулы следует принимать внутрь, не вскрывая их, один раз в сутки, по одной капсуле утром во время завтрака.

## **4.3 Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к активному веществу или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Болезнь Паркинсона, симптомы паркинсонизма, тремор, синдром беспокойных ног и другие двигательные расстройства.
- Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин).

## **4.4 Особые предупреждения и меры предосторожности при приеме**

Этот препарат не предназначен для лечения приступов стенокардии и не показан для начальной терапии нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда на догоспитальном этапе или в первые дни госпитализации.

В случае развития приступа стенокардии следует провести повторную оценку коронарного заболевания и пересмотреть назначенную терапию (медикаментозное лечение и, возможно, реваскуляризация).

Триметазидин может вызвать или усилить симптомы паркинсонизма (тремор, акинезия, повышение тонуса); в связи с этим следует осуществлять регулярное наблюдение, особенно у пожилых пациентов. В сомнительных случаях пациентов следует направить на обследование к неврологу.



При появлении двигательных расстройств (таких как симптомы паркинсонизма, синдром беспокойных ног, тремор, неустойчивость походки) прием триметазидина должен быть прекращен.

Данные случаи встречаются редко, и нарушения обычно проходят после прекращения приема препарата. У большинства пациентов симптомы полностью исчезают в течение 4 месяцев после прекращения терапии триметазидином. Если симптомы паркинсонизма сохраняются более 4 месяцев после отмены препарата, следует обратиться за консультацией к неврологу.

Возможны падения в связи с неустойчивостью походки или гипотензией, особенно у пациентов, принимающих гипотензивные средства (см. раздел 4.8).

Назначение триметазидина пациентам, у которых возможно увеличение экспозиции триметазидина, следует проводить с осторожностью:

- почечная недостаточность средней степени тяжести (см. разделы 4.2 и 5.2),
- пожилые пациенты старше 75 лет (см. раздел 4.2).

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

#### **4.5 Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия**

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами отмечено не было.

#### **4.6 Беременность и кормление грудью**

##### ***Беременность***

Данных по применению триметазидина у беременных женщин нет. Исследования на животных не выявили прямого или косвенного токсического воздействия на репродуктивную функцию (см. раздел 5.3). Поэтому в целях безопасности следует избегать приема триметазидина в период беременности.

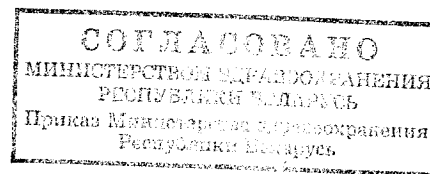
##### ***Кормление грудью***

Неизвестно, выделяется ли триметазидин в молоко у человека, поэтому риск для новорожденного/младенца не может быть исключен. Не следует применять триметазидин в период кормления грудью.

##### ***Фертильность***

В исследованиях репродуктивной токсичности не было выявлено воздействия на фертильность самцов и самок крыс (см. раздел 5.3).





#### 4.7 Влияние на способность управлять автотранспортными средствами и механизмами

В клинических исследованиях не было выявлено влияния триметазида на показатели гемодинамики. Однако в период пострегистрационного применения (см. раздел 4.8) наблюдались случаи головокружения и сонливости, что может сказаться на способности управления автотранспортными средствами и механизмами.

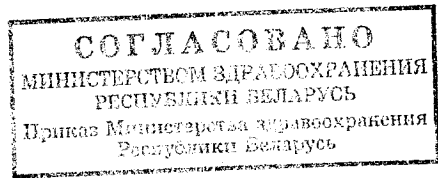
#### 4.8 Побочное действие

Побочные эффекты, определяемые как нежелательные явления, которые могут быть связаны с лечением триметазидом, приведены ниже в соответствии со следующей частотой возникновения:

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 (невозможно провести оценку на основании имеющихся данных).

Системно-органный класс	Частота	Предпочтительный термин
Со стороны нервной системы	Часто	Головокружение, головная боль
	Неуточненной частоты	Симптомы паркинсонизма (тремор, акинезия, повышение тонуса), неустойчивость походки, синдром беспокойных ног, другие двигательные расстройства, как правило обратимые после прекращения терапии
	Неуточненной частоты	Нарушения сна (бессонница, сонливость)
Со стороны органа слуха и равновесия	Неуточненной частоты	Вертиго
Со стороны сердечно-сосудистой системы	Редко	Учащенное сердцебиение, экстрасистолия, тахикардия
Со стороны сосудов	Редко	Артериальная гипотензия, ортостатическая гипотензия, которая может сопровождаться ухудшением самочувствия, головокружением или падением, особенно у пациентов, принимающих гипотензивные средства, гиперемия
Со стороны пищеварительной системы	Часто	Боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота и рвота
	Неуточненной частоты	Запор
Со стороны кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки	Часто	Сыпь, зуд, крапивница
	Неуточненной частоты	Острый генерализованный экзентематозный пустулез (AGEP), отек Квинке
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Часто	Астения
Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы	Неуточненной частоты	Агранулоцитоз Тромбоцитопения Тромбоцитопеническая пурпура
Со стороны печени и желчевыводящих путей	Неуточненной частоты	Гепатит





### Сообщения о подозрении на нежелательные реакции

После регистрации лекарственного препарата важно сообщать о подозрении на нежелательные реакции. Это позволяет постоянно отслеживать соотношение пользы и риска лекарственного препарата. Просим медицинских работников сообщать о любых подозрениях на нежелательные реакции с помощью государственной системы сообщений.

#### 4.9 Передозировка

Имеется ограниченная информация о передозировке триметазида. Проводится симптоматическое лечение.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: другие препараты для лечения заболеваний сердца  
Код АТХ: C01EB15

##### Механизм действия

Благодаря сохранению энергетического метаболизма в клетках в условиях гипоксии или ишемии, триметазидин предотвращает уменьшение содержания АТФ в клетках, тем самым обеспечивая надлежащее функционирование ионных насосов и трансмембранного натрий-калиевого потока при сохранении клеточного гомеостаза.

Триметазидин ингибирует  $\beta$ -окисление жирных кислот, блокируя длинноцепочечную 3-кетоацил-коэнзим-А-тиолазу, что приводит к усилению окисления глюкозы. При ишемическом повреждении клеток для получения энергии, выделяемой в результате окисления глюкозы, требуется меньше кислорода, чем в процессе  $\beta$ -окисления. Потенцирование окисления глюкозы оптимизирует клеточные энергетические процессы, тем самым поддерживая надлежащий энергетический метаболизм при ишемии.

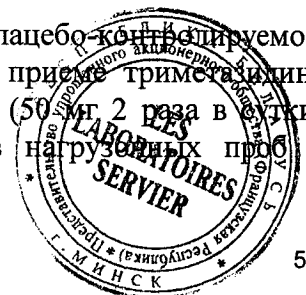
##### Фармакодинамические свойства

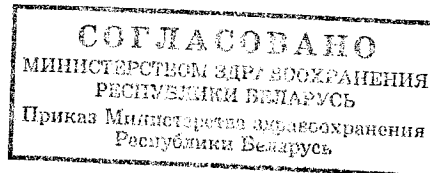
У пациентов с ишемической болезнью сердца триметазидин является метаболическим средством, сохраняющим содержание высокоэнергетического фосфата в миокардиальных клетках. Противоишемический эффект достигается без изменения гемодинамических показателей.

##### Клиническая эффективность и безопасность

Клинические исследования триметазида доказали его эффективность и безопасность в лечении пациентов с хронической стенокардией как в монотерапии, так и в случаях, когда положительный эффект от других антиангинальных лекарственных препаратов был недостаточен.

В 12-недельном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 426 больных (TRIMPOL-II), при приеме триметазида (60 мг/сутки) в сочетании с метопрололом по 100 мг в сутки (50 мг 2 раза в сутки) отмечалось статистически значимое улучшение результатов нагрузочных проб и





клинических симптомов в сравнении с плацебо: общая продолжительность теста +20,1 с,  $p=0,023$ , общая нагрузка +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,  $p<0,001$ , число приступов стенокардии в неделю -0,73,  $p=0,014$  и потребление нитратов короткого действия в неделю, -0,63,  $p=0,032$  при отсутствии влияния на параметры гемодинамики.

В 8-недельном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 223 больных (Sellier), при приеме одной таблетки триметазида 35 мг с замедленным высвобождением (два раза в сутки) в сочетании с атенололом 50 мг (один раз в сутки) отмечалось значимое увеличение (+34,4 с,  $p=0,03$ ) времени до развития депрессии сегмента ST на 1 мм в ходе нагрузочного теста, проводимого в подгруппе пациентов ( $n=173$ ), в сравнении с плацебо, через 12 часов после приема препарата. Отмечалась также значимая разница во времени до развития приступа стенокардии ( $p=0,049$ ). Относительно других второстепенных критериев оценки (общая продолжительность теста, общая нагрузка и клинические результаты) не выявлено значимых различий между группами.

В 3-месячном рандомизированном двойном слепом исследовании, включавшем 1962 больных (исследование Vasco), на фоне приема атенолола 50 мг/сутки были изучены две дозировки триметазида (70 мг/сут и 140 мг/сут) в сравнении с плацебо. В общей популяции, включая пациентов как с симптомами стенокардии, так и без них, триметазидин не продемонстрировал преимущество по эргометрическим (общая продолжительность нагрузочной пробы, время до наступления депрессии сегмента ST на 1 мм и время до развития приступа стенокардии) и клиническим критериям оценки. Однако, по результатам вторичного анализа в подгруппе пациентов с клиническими проявлениями заболевания ( $n=1574$ ) триметазидин (140 мг) значительно увеличил общую продолжительность нагрузки (+23,8 с в сравнении с плацебо +13,1 с;  $p=0,001$ ) и время до развития приступа стенокардии (+46,3 с в сравнении с плацебо +32,5 с;  $p=0,005$ ).

## 5.2 Фармакокинетические свойства

### Абсорбция

После приема внутрь капсулы триметазида 80 мг 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 триметазида в плазме крови на протяжении 15 часов после приема препарата сохраняется на уровне не менее 75% от максимальной концентрации.

Равновесная концентрация достигается после приема 3-й дозы (через 3 суток).

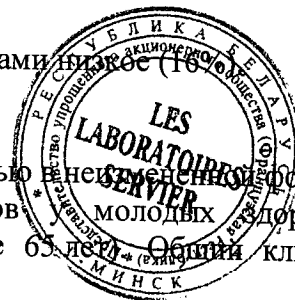
Прием пищи не оказывает влияния на фармакокинетические характеристики триметазида после приема препарата в дозе 80 мг.

### Распределение

Объем распределения составляет 4,8 л/кг; связывание с белками плазмы крови — низкое (16%).

### Выведение

Триметазидин выводится в основном с мочой, большей частью в неизмененной форме. Период полувыведения составляет в среднем 7 часов у молодых здоровых добровольцев и 12 часов у пожилых пациентов (старше 65 лет). Общий клиренс



триметазида складывается главным образом из почечного клиренса, непосредственно связанного с клиренсом креатинина и, в меньшей степени, печеночного клиренса, снижающегося с возрастом.

#### Особые группы пациентов

*Пожилые пациенты:* у пожилых пациентов может наблюдаться повышение экспозиции триметазида в связи с возрастным ослаблением почечной функции. Отдельное фармакокинетическое исследование с участием пациентов пожилого (75 – 84 г.) и старческого возраста ( $\geq 85$  лет) показало, что при почечной недостаточности средней степени тяжести (клиренс креатинина 30 – 60 мл/мин) экспозиция триметазида увеличивается соответственно в 1,0 и 1,3 раза по сравнению с более молодыми участниками (30 – 65 лет) с почечной недостаточностью средней степени тяжести.

Специальное клиническое исследование с анализом по кинетическому популяционному методу, проведенное с участием пожилых пациентов (старше 75 лет), принимавших суточную дозу в 2 таблетки триметазида MR 35 мг, разделенную на 2 приема, показало, в среднем, увеличение содержания препарата в плазме в два раза у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина ниже 30 мл/мин) в сравнении с пациентами с клиренсом креатинина свыше 60 мл/мин. У пожилых пациентов не наблюдалось никаких особенностей касательно безопасности в сравнении с общей популяцией.

*Нарушение функции почек:* экспозиция триметазида увеличивается в среднем в 1,7 раза у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина 30-60 мл/мин) и в среднем в 3,1 раза у больных с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина ниже 30 мл/мин) в сравнении со здоровыми добровольцами с нормальной функцией почек.

У этих пациентов не наблюдалось никаких особенностей касательно безопасности в сравнении с общей популяцией.

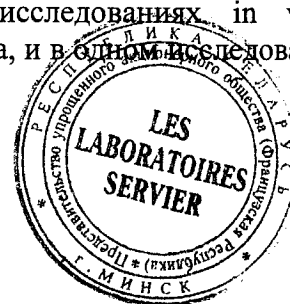
*Дети:* фармакокинетика триметазида у детей (<18 лет) не изучалась.

### 5.3 Данные доклинических исследований безопасности

Исследования хронической токсичности у собак при пероральном введении ( $5-40 \text{ мг.кг}^{-1} \cdot \text{сут}^{-1}$ ) и у крыс ( $5-200 \text{ мг.кг}^{-1} \cdot \text{сут}^{-1}$ ) свидетельствуют о хорошем профиле безопасности препарата.

У мышей и кроликов эмбриофетотоксического или тератогенного воздействия не обнаружено. В общих исследованиях репродукции и эмбриогенеза у 3 поколений крыс не выявлено никаких аномалий.

Генотоксический потенциал был тщательно изучен в исследованиях *in vitro*, включающих оценку мутагенного и кластогенного потенциала, и в одном исследовании *in vivo*. Все тесты были отрицательными.



## 6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

### 6.1 Перечень вспомогательных веществ

Состав капсулы:

Сахарные сферы, содержащие сахарозу и кукурузный крахмал

Гипромеллоза

Этилцеллюлоза

Трибутилацетилцитрат

Тальк

Магния стеарат

Оболочка капсулы:

Желатин

Титана диоксид (E171)

Железа оксид красный (E172)

Чернила

Глазурь шеллака (E904)

Титана диоксид (E171)

Симетикон

Пропиленгликоль (E1520)

Аммония гидроксид 28% (E527)

### 6.2 Несовместимость

Не применимо.

### 6.3 Срок хранения

30 месяцев.

### 6.4 Особые указания для хранения

Хранить при температуре не выше 30°C.

### 6.5 Упаковка

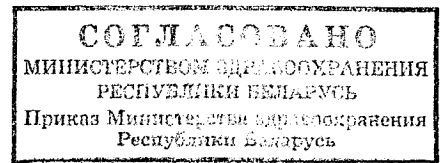
Картонные пачки по 30, 60 и 90 капсул в блистерах, состоящих из слоя полиамида – алюминия – ПВХ и слоя фольги алюминиевой.

Не все размеры пачек могут быть представлены в продаже.





НД РБ  
9235 - 2018



## 6.6 Инструкции по применению, обращению и утилизации

Особые требования к утилизации отсутствуют.

Неиспользованный лекарственный препарат и отходы утилизируют в соответствии с местным законодательством.

## 6.7 Условия отпуска

Препарат отпускают по рецепту врача.

## 7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ (ИЗГОТОВИТЕЛИ)

### ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

LES LABORATOIRES SERVIER/ LE LABORATUAP SERVIE  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
FRANCE (ФРАНЦИЯ)

### ИЗГОТОВИТЕЛЬ

EGIS Pharmaceuticals PLC / ЭГИС Фармацевтикалс ПЛС  
H-1165 Budapest, Bökényföld ut 118-120  
Hungary (Венгрия)

