

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВА
Формулярна характеристика на продукта - Приложение 1
Възр. гр. № 20020977
B6/M7/Mb-5376J
Дата на издаване 09.03.2021

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ПРЕДУКТАЛ MR 35 mg таблетки с изменено освобождаване

PREDUCTAL MR 35 mg modified release tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Триметазидин дихидрохлорид (*Trimetazidine dihydrochloride*) 35 mg
за една филмирана таблетка.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки с изменено освобождаване.
Розови филмирани таблетки с лещовидна форма.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Триметазидин е показан при възрастни като допълващо симптоматично лечение на пациенти със стабилна ангина пекторис, които не са адекватно контролирани или които имат непоносимост към антиангинозните лечения от първа линия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозата е една таблетка от 35 mg триметазидин два пъти дневно по време на хранене.

Специални популации

Бъбречно увреждане

При пациенти с умерено нарушение на бъбречната функция (креатининов клирънс [30-60] ml/min) (вж. точки 4.4 и 5.2) препоръчителната доза е 1 таблетка от 35 mg сутрин по време на закуска.

Старческа възраст

При пациенти в старческа възраст е възможна повишена експозиция на триметазидин, поради възрастово обусловено намаляване на бъбречните функции (вж. точка 5.2). При пациенти с умерено нарушение на бъбречната функция (креатининов клирънс [30-60] ml/min), препоръчителната доза е 1 таблетка от 35 mg сутрин по време на закуска. Корекцията на дозата чрез титриране при пациенти в старческа възраст трябва да става с повишено внимание (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на триметазидин при деца на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни.



Начин на приложение
Перорално приложение

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Болест на Паркинсон, паркинсонови симптоми, тремор, синдром на неспокойните крака и други свързани двигателни нарушения,
- Тежка степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30ml/min).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Това не е лекарствен продукт за овладяване на ангинозни пристъпи, както и за първоначално лечение на нестабилна ангина пекторис или миокарден инфаркт. Не трябва да се използва в периода преди и през първите дни на хоспитализация.

При наличие на стенокардни пристъпи, заболяването ангина пекторис следва да бъде преценено и да се обсъди адаптиране на лечението (лекарствена терапия или възможна реваскуларизация).

Триметазидин може да причини или да влоши паркинсоновите симптоми (тремор, акинезия, хипертонус), които трябва да се изследват регулярно, особено при пациенти в старческа възраст. В случай на съмнение, пациентите трябва да бъдат насочени към невролог за съответните изследвания.

Появата на двигателни нарушения, като например паркинсонови симптоми, синдром на неспокойните крака, тремор, нестабилност на походката са основание за окончателно прекратяване на лечението с триметазидин.

Подобни случаи са много редки и обикновено обратими след спиране на лечението. При болшинството от пациентите, които се възстановяват, симптомите изчезват до 4 месеца след прекратяване на приема на триметазидин. Ако паркинсоновите симптоми продължат повече от 4 месеца след спиране на приема на лекарството, трябва да се потърси мнението на невролог.

Може да се стигне до падания, свързани с нестабилност в походката или хипотония, по-специално при пациенти на антихипертензивно лечение (вж. точка 4.8).

Трябва да се действа много внимателно при предписване на триметазидин на пациенти, при които се очаква повишена експозиция:

- умерено нарушение на бъбречната функция (вж. точки 4.2 и 5.2),
- пациенти в старческа възраст над 75 години (вж. точка 4.2)

Спортисти:

Този лекарствен продукт съдържа активно вещество, което може да даде позитивна реакция при допинг тест.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не се съобщават случаи на лекарствени взаимодействия. Триметазидин може да се комбинира в комбинация с хепарин, калципарин, антагонисти на витамин К, орални хиполипидемични средства, аспирин, бета-блокери, калциеви антагонисти и дигиталидни препарати (триметазидин няма ефект върху плазмените нива на дигоксин).



4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма данни за употребата на триметазидин при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж.точка 5.3). Като предпазна мярка, за предпочитане е да се избягва употребата на Предуктал MR по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали триметазидин/метаболитите му се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Предуктал MR не трябва да се прилага по време на кърмене.

Фертилитет

Проучванията за репродуктивна токсичност не са показали ефект върху фертилитета при женски и мъжки плъхове (вж.точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Триметазидин не е показал хемодинамични ефекти при клиничните проучвания, въпреки, че случаи на замаяност и сънливост са наблюдавани при постмаркетинговия опит (вж. точка 4.8), което би могло да повлияе способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежелани реакции, дефинирани като нежелани събития, за които се счита, че вероятно се дължат на лечението с триметазидин, са изброени по-долу, следвайки следната приета честота:

Много чести ($> 1/10$); чести ($> 1/100$, $<1/10$); нечести ($>1/1000$, $<1/100$), редки ($>1/10000$, $<1/1000$), много редки ($<1/10000$) с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органи класове	Честота	Предпочитан термин
Нарушения на нервната система	Чести	Замаяност, главоболие
	С неизвестна честота	Паркинсонови симптоми (тремор, акинезия, хипертонус), нестабилност на походката, синдром на неспокойните крака, други свързани двигателни нарушения, обикновено обратими след прекратяване на лечението
	С неизвестна честота	Нарушения в съня (безсъние, сънливост)
Нарушения на ухото и лабиринта	С неизвестна честота	Вертиго
Сърдечни нарушения	Редки	Палпитации, екстрасистоли, тахикардия
Съдови нарушения	Редки	Артериална хипотония, ортостатична хипотония, която може да бъде съпроводена с неразположение, вие на свят, припадане, особено при влизане от приемащи антихипертензивно лечение, зачервяване на лицето
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Коремна болка, диария, диспепсия, гадене и повръщане



	С неизвестна честота	Запек
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив, пруритус, уртикария
	С неизвестна честота	Остра генерализирана екзантемна пустулоза (AGEP), ангиоедем
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложението	Чести	Астения
Нарушения на кръвта и лимфната система	С неизвестна честота	Агранулоцитоза Тромбоцитопения Тромбоцитопенична пурпура
Хепатобилиарни нарушения	С неизвестна честота	Хепатит

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в:

България

Изпълнителна агенция по лекарствата (ИАЛ)

Ул. „Дамян Груев“ № 8

1303, гр. София

Тел.: +359 2 8903 417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Високите терапевтични граници правят случаите на сериозна интоксикация много малко вероятни. Фармакологичните данни акцентират върху факта, че предозирането може да се изрази чрез понижаване на периферната резистентност с поява на хипотония и горещи вълни. В този случай се предприема симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

ДРУГИ КАРДИОВАСКУЛАРНИ АНТИАНГИНОЗНИ СРЕДСТВА

Код АТС: C01EB15

(С: сърдечносъдова система)

Механизъм на действие

Чрез запазване на енергийния метаболизъм в клетките, изложени на хипоксия или исхемия, триметазидин предотвратява намаляването на вътреклетъчния АТФ, като по този начин осигурява нормалното функциониране на йонните помпи и трансмембрания натриево-калиев транспорт, поддържайки клетъчната хомеостаза.

Триметазидин инхибира β -окислението на мастните киселини чрез блокиране на дълговерижната 3-кетоацил-СoA тиолаза, с което се усилва окислението на глюкоза. В исхемичната клетка, енергията, получена чрез окисление на глюкоза изисква по-малък разход на кислород в сравнение с процеса на β -окисление. Потенцирането на окислението на глюкоза оптимизира енергийните процеси в клетката като по този начин поддържа поддържащ енергичен метаболизъм в периода на исхемията.



Фармакодинамични ефекти

При пациенти с исхемична болест на сърцето триметазидин действа като метаболитен агент, който запазва вътреклетъчните нива на високоенергийни фосфати в миокарда.

Антиисхемичните ефекти се постигат без да са придружени от хемодинамични ефекти.

Клинична ефикасност и безопасност

Клинични проучвания са демонстрирали ефикасността и безопасността на триметазидин при лечението на пациенти с хронична ангина пекторис, приложен или самостоятелно, или когато ползите от други антиангинозни лекарствени продукти са били недостатъчни.

В рандомизирано, двойносляпо, плацебо контролирано проучване с 426 пациенти (TRIMPOL-II), триметазидин (60 mg дневно), добавен към метопролол 100 mg дневно (50 mg два пъти дневно) в продължение на 12 седмици, статистически значимо подобрява резултатите на параметрите на тестовите с физическо натоварване и клиничните симптоми в сравнение с плацебо: обща продължителност на теста с физическо натоварване +20,1 сек., $p=0,023$, общо работно натоварване +0,54 MET, $p=0,001$, време до настъпване на ST-депресия от 1 mm +33,4 сек., $p=0,003$, време до настъпване на ангинозна болка +33,9 сек., $p<0,001$, ангинозни пристъпи на седмица -0,73, $p=0,014$ и консумация на бързо действащи нитрати на седмица -0,63, $p=0,032$, без хемодинамични промени.

В рандомизирано, двойносляпо, плацебо контролирано проучване с 223 пациенти (Sellier), една таблетка от 35 mg триметазидин с изменено освобождаване (два пъти дневно), добавена към 50 mg ателолол (еднократно дневно) в продължение на 8 седмици, води до значително повишаване (+34.4 сек., $p=0,03$) на времето до настъпване на ST-депресия от 1 mm при теста с физическо натоварване, в подгрупата пациенти ($n=173$), в сравнение с плацебо, 12 часа след приема на лекарството. Значима разлика, бе също доказана, за времето до поява на ангина пекторис ($p=0,049$). Не може да се намери значима разлика между групите, за другите вторични крайни точки (обща продължителност на теста с физическо натоварване, общо работно натоварване и клинични крайни точки).

При 1962 пациенти, в тримесечно рандомизирано, двойносляпо проучване (проучването Vasco), на върха на ателолол 50 mg/ден, две дози на триметазидин (70 mg/ден и 140 mg/ден) са били изследвани в сравнение с плацебо. В общата популация, включваща асимптоматични и симптоматични пациенти, триметазидин не успя да демонстрира ползи едновременно при ергометричните (обща продължителност на теста с физическо натоварване, време до настъпване на ST-депресия от 1 mm и време до поява на ангина) и клиничните крайни точки. Въпреки това, в подгрупата на симптоматични пациенти ($n=1574$), определени в пост-хок анализа, триметазидин (140 mg) значимо подобрява общата продължителност на теста с физическо натоварване (+23,8 сек. спрямо +13,1 сек. при плацебо, $p=0,001$) и времето до поява на ангинозна болка (+46,3 сек. спрямо +32,5 сек. при плацебо, $p=0,005$).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Максималната концентрация след орално приложение се измерва средно 5 часа след приема на таблетката. След 24 часа плазмената концентрация в продължение на 11 часа остава на ниво над или равно на 75 % от максималната концентрация.

Равновесно състояние се достига най-късно след 60-ия час.

Храненето не оказва влияние върху фармакокинетичната характеристика на Препарат МВ

Разпределение

-Обемът на разпределение е 4,8 l/kg; свързването с плазмените протеини и измервания показват стойности от 16%.



Елиминиране

-Триметазидин се екскретира предимно с урината, основно в непроменен вид.

Времето на полуживот на триметазидин е средно около 7 часа при здрави млади доброволци и 12 часа при индивиди на възраст над 65 години. Тоталният клирънс на триметазидин е резултат от бъбречния клирънс, който корелира пряко с креатининовия клирънс и в по-малка степен от чернодробния клирънс, който се намалява с възрастта.

Специални популации

Старческа възраст:

Хората в старческа възраст може да имат повишено излагане към триметазидин в следствие на свързаната с възрастта намалена бъбречна функция. Специално фармакокинетично проучване, проведено при хора в старческа възраст (75-84 години) или в напреднала старческа възраст (≥ 85 години) показва, че умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс между 30 и 60 ml/min) повишават съответно до 1,0 и 1,3 пъти експозицията към Триметазидин в сравнение с по-млади пациенти (30-65 години) с умерено бъбречно увреждане.

Специфично клинично проучване, проведено с хора в старческа възраст (над 75 години), приемащи доза от 2 таблетки триметазидин MR 35 mg дневно, в два приема и анализирано по метода на кинетичната популация, е установило 2-кратно увеличение на плазмените нива при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 30 ml/min) в сравнение с тези с креатинов клирънс над 60 ml/min.

Не се наблюдават проблеми с безопасността в старческа възраст в сравнение с общата популация.

Бъбречно увреждане:

Експозицията към Триметазидин се увеличава средно с 1,7 пъти при пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс между 30 и 60 ml/min), и средно с 3,1 пъти при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 30 ml/min) в сравнение със здрави доброволци с нормална бъбречна функция.

Не се наблюдават проблеми с безопасността в тази популация в сравнение с общата популация.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Приемането на високи дози триметазидин при животни (от 40 до 200 пъти по-високи от терапевтичната доза) предизвиква симптоми, които са свързани с фармакологичните свойства на лекарствения продукт. Не са били констатирани промени в репродуктивната функция при животните (при дози по-високи от 100 пъти терапевтичната доза).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

- Калциев хидроген фосфат дихидрат;
- хипромелоза;
- повидон;
- безводен колоидален силиций,
- магнезиев стеарат.

Филмово покритие:

- титанов двуокис (E171),



- глицерол,
- хипромелоза,
- макрогол 6000,
- червен железен окис (E172),
- магнезиев стеарат.

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Няма специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Картонена кутия с 60 таблетки в запечатани блистерни опаковки (PVC/Aluminium).

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot,
92284 Suresnes cedex
Франция

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20020977

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 29/11/2002

Дата на последно подновяване: 20/12/2007

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА:

