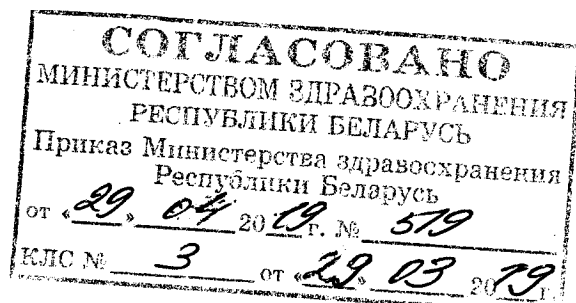




ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА (информация для специалистов)

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ТРИМЕТАЗИДИН, таблетки, покрытые оболочкой, 20 мг.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество триметазидина дигидрохлорид – 20 мг.

Вспомогательные вещества, наличие которых в составе необходимо учитывать: лактоза моногидрат.

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки двояковыпуклой формы, покрытые пленочной оболочкой белого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета. На поверхности таблеток допускается неровность пленочного покрытия.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Триметазидин назначают для симптоматического лечения взрослых пациентов со стабильной стенокардией для дополнительной терапии при недостаточном терапевтическом эффекте или непереносимости антиангинальной терапии первой линии.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

По одной таблетке 20 мг 3 раза в день во время еды.

Результат лечения должен оцениваться после трех месяцев и при отсутствии ответа на лечение прием триметазидина должен быть прекращен.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина 30-60 мл/мин), рекомендуется принимать по одной таблетке (20 мг) 2 раза в сутки во время еды (одна таблетка утром, одна таблетка вечером).

Пожилые люди (≥ 65 лет)

У пожилых пациентов повышено время выведения триметазидина из организма ввиду сниженной функции почек. Пациентам с умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина 30-60 мл/мин) рекомендуется принимать по одной таблетке (20 мг) 2 раза в сутки во время еды (одна таблетка утром, одна таблетка вечером).

Подбор дозы у пожилых пациентов должен происходить с осторожностью.

Дети

Безопасность и эффективность препарата ТРИМЕТАЗИДИН у детей и подростков до 18 лет не установлены.

Способ применения

Внутри, во время еды.

4.3 Противопоказания

- повышенная чувствительность к активному веществу или к какому-либо компоненту препарата (см. раздел 6.1);
- болезнь Паркинсона, симптомы паркинсонизма, тремор, синдром беспокойных ног и другие двигательные нарушения, имеющие отношение к паркинсонизму;
- тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) (см. раздел 4.4).
- беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6);
- детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

При пропуске одного или более приемов препарата ТРИМЕТАЗИДИН не следует принимать более высокую дозу в следующий прием.

Триметазидин не предназначен для купирования приступов стенокардии, он также не показан в качестве начального лечения при нестабильной стенокардии или инфаркте миокарда. Его не следует принимать перед госпитализацией и в первые дни госпитализации.

При приступе стенокардии патология коронарных сосудов должна быть заново оценена, а принимаемое лечение скорректировано (медикаментозное лечение и, возможно, реваскуляризация).

Триметазидин может вызывать или ухудшать течение симптомов паркинсонизма (тремор, акинезия, повышение мышечного тонуса), пациента следует регулярно наблюдать, особенно в пожилом возрасте. В сомнительных случаях пациента необходимо направить к неврологу для соответствующего обследования. Развитие двигательных нарушений, таких как симптомы паркинсонизма, синдром «беспокойных ног», тремор, шаткость при ходьбе, может привести к окончательному решению об отмене триметазидаина.

Частота развития двигательных нарушений низкая. Обычно носит обратимый характер и проходит при прекращении приема триметазидаина. В большинстве случаев после прекращения приема триметазидаина пациенты в течение 4 месяцев выздоравливали. Если симптомы паркинсонизма сохраняются более 4 месяцев после отмены препарата, необходима консультация невролога.

При неустойчивой ходьбе или низком мышечном тоне, особенно при применении антигипертензивной терапии, пациент может упасть (см. раздел 4.8).

С осторожностью следует назначать пациентам, у которых возможно повышение экспозиции триметазидаина:

- при умеренном нарушении функции почек (см. раздел 4.2);
- у пожилых пациентов старше 75 лет (см. раздел 4.2).

Препарат Триметазидин содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другими видами взаимодействия

Взаимодействий с другими лекарственными препаратами отмечено не было.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Нет данных о применении триметазидина беременными женщинами. Исследования на животных не выявили прямых или непрямых вредных эффектов на репродуктивную систему (см. раздел 5.3). В превентивных мерах, лучше избегать использования триметазидина в период беременности.

Грудное вскармливание

Неизвестно выделяется ли триметазидин в грудное молоко. Риск для новорожденных/детей не может быть исключен. Триметазидин не должен использоваться в период грудного вскармливания.

Фертильность

Исследования репродуктивной токсичности не показали какого-либо эффекта на самок и самцов крыс (см. раздел 5.3).

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

В клинических исследованиях триметазидин не показал гемодинамического эффекта, однако в постмаркетинговом опыте применения сообщалось о случаях головокружения и сонливости (см. раздел 4.8), которые могут повлиять на способность управлять автомобилем и работать с машинами.

4.8 Нежелательные реакции

В приведенной таблице перечислены нежелательные реакции, которые могут возникать при приеме триметазидина. Частоту нежелательных реакций классифицировали следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто (от $1/100$ до $<1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $<1/100$); редко (от $1/10\,000$ до $<1/1000$); очень редко ($<1/10000$); частота неизвестна (не может быть оценена по имеющимся данным). В каждой частотной группе нежелательные реакции представлены в порядке убывания тяжести.

<i>Системы и органы</i>	<i>Частота</i>	<i>Нежелательные реакции</i>
Со стороны нервной системы	Часто	Головокружение, головная боль
	Частота неизвестна	Симптомы паркинсонизма (тремор, акинезия, повышенный мышечный тонус), нестабильность походки, синдром беспокойных ног, другие относящиеся к паркинсонизму двигательные нарушения, обычно обратимые после прекращения лечения. Расстройства сна (бессонница, сонливость)
Со стороны органа слуха и лабиринта	Частота неизвестна	Вертиго

Со стороны сердца	Редко	Трепетание, экстрасистолы, тахикардия
Со стороны сосудов	Редко	Артериальная гипотензия, ортостатическая гипотензия, которая может быть ассоциирована с недомоганием, головокружением или падением, особенно у пациентов, принимающих антигипертензивное лечение, покраснение
Со стороны желудочно-кишечного тракта	Часто	Боли в животе, диарея, диспепсия, тошнота, рвота
	Частота неизвестна	Запор
Со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Сыпь, зуд, крапивница
	Частота неизвестна	Острое генерализованное экзантемное пустулезное высыпание (AGEP), ангионевротический отек
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	Астения
Со стороны крови и лимфатической системы	Частота неизвестна	Агранулоцитоз, тромбоцитопения, тромбоцитарная пурпура
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Частота неизвестна	Гепатит

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях (УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», <http://www.rceth.by>).

4.9 Передозировка

Имеется ограниченная информация о передозировке триметазидином. Лечение должно быть симптоматическим.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Прочие средства для лечения заболеваний сердца.

Код АТС: C01EB15.

Международное непатентованное название: Trimetazidine.

За счет сохранения энергетического метаболизма в клетках, подверженных гипоксии или ишемии, триметазидин предотвращает уменьшение уровня внутриклеточной АТФ, тем самым обеспечивая надлежащее функционирование ионных насосов и трансмембранного натрий-калиевого потока при сохранении клеточного гомеостаза.

Триметазидин ингибирует β -окисление жирных кислот за счет ингибирования длинной цепочки 3-кетоациловой CoA тиолазы (3-KAT), которая увеличивает окисление глюкозы. В ишемических клетках потребность в энергии удовлетворяется путем окисления глюкозы, которое требует меньшего потребления кислорода, чем в процессе β -окисления. Усиление окисления глюкозы оптимизирует процессы клеточной энергии и посредством этого поддерживает надлежащий энергетический метаболизм во время ишемии.

Фармакодинамические эффекты

У пациентов с ишемической болезнью сердца триметазидин действует как метаболический агент, сохраняющий миокардиальный внутриклеточный уровень высокоэнергетических фосфатов. Антиишемический эффект достигается без сопутствующего гемодинамического эффекта.

Клиническая эффективность и безопасность

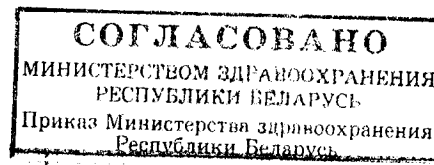
Клинические исследования продемонстрировали эффективность и безопасность триметазидина у пациентов со стенокардией, как в монотерапии, так и в комбинации при недостаточном эффекте других антиангинальных препаратов.

В рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом испытании с участием 426 пациентов (TRIMPOL-II), прием триметазидина (60 мг/сут) вместе с метопрололом 100 мг/сут (50 мг два раза в день) в течение 12 недель статистически значимо улучшил параметры нагрузочных тестов и клинические симптомы по сравнению с плацебо: общая длительность нагрузочных тестов составила +20,1 с, $p=0,023$, общая выполненная нагрузка +0,54 MET, $p=0,001$, время до развития депрессии сегмента ST на 1 мм +33,4с, $p=0,003$, время до наступления 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 рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом испытании с участием 223 пациентов (Sellier), применение одной таблетки триметазидина, 35 мг, с модифицированным высвобождением (два раза в день), добавленной к 50 мг атенолола (один раз в день), в течение 8 недель значительно увеличило время до развития депрессии сегмента ST на 1 мм (+34,4 с, $p=0,03$) во время проведения нагрузочных тестов в подгруппе пациентов ($n=173$) по сравнению с плацебо через 12 часов после приема препарата. Значимая разница была также доказана и для времени наступления приступов стенокардии ($p=0,049$). Не было значимой разницы между группами для других вторичных конечных точек (общая длительность нагрузочных тестов, общая переносимая нагрузка и клинические конечные точки).

В трехмесячном рандомизированном, двойном слепом испытании с участием 1962 пациентов (исследование Vasco), триметазидин в двух дозах (70 мг/сут и 140 мг/сут), назначенный сверх атенолола 50 мг/сут, был изучен в сравнении с плацебо. В общей популяции, включая асимптоматических и симптоматических пациентов, триметазидин не продемонстрировал преимуществ по эргометрическим (общая длительность нагрузочных тестов, время до возникновения депрессии сегмента ST на 1мм и время до появления приступа стенокардии) и клиническим конечным точкам. Однако, в ретроспективном анализе в подгруппе симптоматических пациентов ($n=1574$) триметазидин (140 мг) значительно улучшил общее время нагрузочного теста (+23,8 с versus +13,1 с плацебо; $p=0,001$) и время до появления приступа стенокардии (+46,3 с versus +32,5 с плацебо;

$p=0,005$).



5.2 Фармакокинетические свойства

5.2.1 Абсорбция

После перорального приема максимальная концентрация наблюдается в среднем через 2-3 часа после приема таблетки. Стадия равновесной концентрации в плазме наступает через 24-36 часов.

Прием пищи не оказывает влияния на фармакокинетические характеристики триметазидина.

5.2.2 Распределение

Видимый объем распределения составляет 4,8 л/кг; связывание с белками низкое (16%).

5.2.3 Выведение

Триметазидин выводится в основном с мочой, большей частью в неизмененном виде.

Средний период полувыведения триметазидина составляет 7 часов у молодых здоровых добровольцев и 12 часов – у лиц старше 65 лет. Полное выведение триметазидина является результатом почечного клиренса, прямо связанного с клиренсом креатинина, и в меньшей степени с печеночным клиренсом, который уменьшается с возрастом.

Особые популяции

Пожилые пациенты

У пожилых пациентов может наблюдаться повышенная экспозиция триметазидина из-за возрастного снижения функции почек. Было проведено специальное исследование на популяции с пожилыми пациентами (старше 75 лет) с использованием двух таблеток триметазидина, 35 мг, модифицированного высвобождения, принимаемых за два приема в день. Анализ, проведенный кинетическим популяционным методом, показал в среднем двукратное повышение экспозиции в плазме у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина ниже 30 мл/мин) по сравнению с пожилыми пациентами с клиренсом креатинина выше 60 мл/мин.

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

Снижение функции почек

Экспозиция триметазидина в среднем была увеличена в 2,4 раза у пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30-60 мл/мин), и в среднем в 4 раза – у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 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.

Педиатрическая популяция

Фармакокинетика триметазидина у педиатрической популяции (<18 лет) не изучалась.

5.3. Данные доклинической безопасности

Исследования хронической токсичности, изученной при оральном введении на собаках (5-40 мг/кг/1 раз в день) и крысах (5-200 мг/кг/1 раз в день), показали хороший профиль безопасности.

У мышей и кроликов ни эмбриотоксического, ни фетотоксического, ни тератогенного

эффектов обнаружено не было. Общее исследование на репродуктивность и эмбриогенез в трех поколениях крыс не показало каких-либо аномалий.

Потенциал генотоксичности был тщательно оценен в исследованиях *in vitro*, включая оценку мутагенного и кластогенного потенциала, и в одном *in vivo* исследовании. Все тесты были отрицательны.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Картофельный крахмал, кальция стеарат, лактоза моногидрат, оболочка (гипромеллоза 2910, полисорбат 80, титана диоксид, тальк).

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

3 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Датой истечения срока годности является последний день месяца.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от влаги и света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. Три контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Нет особых требований к утилизации.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

6.7 Условия отпуска

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РУП «Белмедпрепараты»,

Республика Беларусь, 220007, г. Минск,

ул. Фабрициуса, 30, тел./факс: (+375 17) 220 37 16,

e-mail: medic@belmedpreparaty.com



8. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

Дата первой регистрации: 30 марта 2009 г.

9. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА