

СОГЛАСОВАНО	
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ	
Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь	
от «14» 04 2021 г. № 394	
КЛС № 2	от «16» 03 2021 г.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
(информация для специалистов)

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ТРИМЕТАЗИДИН МВ, таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые оболочкой, 35 мг.

Международное непатентованное наименование
Trimetazidine.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Одна таблетка содержит *действующее вещество*: триметазидина дигидрохлорид – 35 мг.

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые оболочкой.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, розового цвета, круглые, двояковыпуклые. На поперечном разрезе видно ядро белого цвета. На поверхности таблеток допускается шероховатость пленочного покрытия.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

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

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

По одной таблетке, 35 мг триметазидина, дважды в день во время еды. Результат лечения должен оцениваться после трех месяцев с начала терапии, и при отсутствии ответа на лечение прием триметазидина должен быть прекращен.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

Для пациентов с умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина 30-60 мл/мин) (см. разделы 4.4 и 5.2) рекомендованная доза составляет 1 таблетку, 35 мг, утром во время завтрака.

Пожилые пациенты

У пожилых пациентов может наблюдаться повышенная экспозиция триметазидина вследствие возрастного снижения функции почек (см. раздел 5.2). У пациентов с умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина 30-60 мл/мин), рекомендованная доза составляет 1 таблетку, 35 мг, утром во время завтрака. Подбор дозы у пожилых пациентов следует проводить с осторожностью (см. раздел 4.4).

Дети и подростки

Безопасность и эффективность лекарственного препарата Триметазидин МВ у детей и

подростков младше 18 лет не установлена. Нет доступных данных.

Способ применения

Таблетки должны приниматься внутрь дважды в день во время еды, т.е. одна таблетка – утром и еще одна – вечером.

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- болезнь Паркинсона, симптомы паркинсонизма, тремор, синдром беспокойных ног и другие двигательные нарушения, имеющие отношение к паркинсонизму;
- тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

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

При приступе стенокардии необходимо заново исследовать патологию коронарных сосудов и скорректировать проводимую терапию (медикаментозное лечение и, возможно, реваскуляризация).

Триметазидин может вызывать или ухудшать течение симптомов паркинсонизма (тремор, акинезия, повышение мышечного тонуса). Следует тщательно контролировать состояние пациентов, в особенности пациентов пожилого возраста. 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 триметазидина.

Частота развития двигательных нарушений низкая, обычно носит обратимый характер и разрешается после прекращения приема триметазидина. В большинстве случаев после прекращения приема триметазидина 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 тонусе, особенно при применении антигипертензивной терапии, пациент может упасть (см. раздел 4.8).

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам, для которых возможно более выраженное действие триметазидина:

- пациенты с умеренным нарушением функции почек (см. разделы 4.2 и 5.2);
- пожилые пациенты старше 75 лет (см. раздел 4.2).

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Взаимодействия 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 не прямых вредных эффектов на репродуктивную систему (см. раздел 5.3). В качестве меры предосторожности следует избегать приема триметазидина во время беременности.

Период лактации

Неизвестно, выделяется ли триметазидин в грудное молоко. Риск для новорожденных/младенцев не может быть исключен. Триметазидин не должен применяться во время кормления грудью.

Фертильность

Исследования репродуктивной токсичности не показали какого-либо эффекта на фертильность 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 управления автомобилем и работы с машинами.

4.8 Нежелательные реакции

Ниже приводятся нежелательные реакции, которые возможны во время лечения триметазидином. Нежелательные реакции сгруппированы по классам систем органов в соответствии с частотой развития. Частоту нежелательных реакций классифицировали следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$); нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $<1/100$); редко ($\geq 1/10\,000$, но $<1/1\,000$); очень редко ($<1/10\,000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органные классы	Нежелательные реакции	Частота
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Агранулоцитоз, тромбоцитопения, тромбоцитарная пурпура	Частота неизвестна
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение, головная боль	Часто
	Симптомы паркинсонизма (тремор, акинезия, повышенный мышечный тонус), нестабильности походки, синдром беспокойных ног, другие относящиеся к паркинсонизму двигательные нарушения, обычно обратимые после прекращения лечения. Расстройства сна (бессонница, сонливость)	Частота неизвестна
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Вертиго	Частота неизвестна
Нарушения со стороны сердца	Трепетание, экстрасистолы, тахикардия	Редко
Нарушения со стороны сосудов	Артериальная гипотензия, ортостатическая гипотензия, которая может быть ассоциирована с недомоганием, головокружением или падением, особенно у пациентов, получающих антигипертензивное лечение, гиперемия	Редко
Желудочно-кишечные нарушения	Боли в животе, диарея, диспепсия, тошнота и рвота	Часто
	Запор	Частота неизвестна
Нарушения со стороны	Гепатит	Частота

печени и желчевыводящих путей		Неизвестно
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Сыпь, зуд, крапивница	Часто
	Острый генерализованный экзантематозный пустулез (AGEP), ангионевротический отек	Частота неизвестна
Общие нарушения и реакции в месте введения	Астения	Часто

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 национальные системы сообщения о нежелательных реакциях (УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», www.rceth.by).

4.9 Передозировка

Данные о передозировке триметазидином ограничены. При передозировке необходимо симптоматическое лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: прочие средства для лечения заболеваний сердца.
АТХ: C01EB15.

Механизм действия

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 тилазы (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 при ишемии.

Фармакодинамические эффекты

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

Клиническая эффективность и безопасность

В клинических исследованиях была продемонстрирована эффективность и безопасность применения триметазидина у пациентов со стенокардией как в монотерапии, так и в комбинации при недостаточном эффекте других антиангинальных препаратов.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 426 пациентов (TRIMPOL-II) прием триметазидина (60 мг/сут) вместе с метопрололом 100 мг/сут (50 мг два раза в сутки) 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 МЕТ, $p=0,001$, время до развития депрессии сегмента ST на 1 мм +33,4 с, $p=0,003$, время до наступления приступа 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 у 223 пациентов (Sellier) при применении одной таблетки триметазидина, 35 мг, с модифицированным высвобождением (два раза в день) в комплексе с 50 мг атенолола (один раз в день) в течение 8 недель наблюдалось значительное увеличение времени 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 в комплексе с атенололом 50 мг/сут, был изучен в сравнении с плацебо. В общей популяции, включая как асимптоматических, так и симптоматических пациентов, триметазидин не продемонстрировал преимуществ по эргометрическим (общая длительность нагрузочных тестов, время до возникновения депрессии сегмента ST на 1 мм 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 против +13,1 с плацебо; $p=0,001$) и время до появления приступа стенокардии (+46,3 с против +32,5 с плацебо; $p=0,005$).

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После перорального приема максимальная концентрация наблюдается, в среднем, через 5 часов после приема таблетки. За 24 часа концентрация в плазме в течение 11 часов остается на уровнях выше или равных 75% от максимальной концентрации.

Стационарное состояние достигается не позднее 60-го часа. Прием пищи не оказывает влияния на фармакокинетические характеристики препарата.

Распределение

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

Выведение

Триметазидин выводится в основном с мочой большей частью в неизменной форме.

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, напрямую связанного с клиренсом креатинина, и в меньшей степени с печеночным клиренсом, который уменьшается с возрастом.

Особые группы населения

Пожилые пациенты

У пожилых пациентов может наблюдаться повышенная экспозиция триметазидина вследствие возрастного снижения функции почек. Было проведено специальное исследование на популяции с пожилыми пациентами (старше 75 лет) с использованием дозы в две таблетки триметазидина, 35 мг, с модифицированным высвобождением, два

раза в сутки. Анализ, проведенный кинетическим популяционным методом, показал в среднем двукратное повышение экспозиции триметазидина в плазме у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) по сравнению с пожилыми пациентами с клиренсом креатинина более 60 мл/мин.

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

Пациенты со сниженной функцией 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 относительно безопасности применения у данной популяции пациентов по сравнению с общей популяцией обнаружено не было.

Дети и подростки младше 18 лет

Фармакокинетика триметазидина у детей и подростков (<18 лет) не изучалась.

5.3 Данные доклинической безопасности

В исследованиях хронической токсичности перорального введения триметазидина собакам (5-40 мг/кг/1 раз в день) и крысам (5-200 мг/кг/1 раз в день) был показан хороший профиль безопасности.

У мышей и кроликов ни эмбриофетотоксического эффекта, ни тератогенности обнаружено не было. Общее исследование репродуктивности и эмбриогенеза у трех поколений 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

Гипромеллоза 2208, повидон К-30, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный, макрогол 4000, кальция гидрофосфат дигидрат, Аквариус Преferred HSP BPP310003 розовый.

Состав оболочки (Аквариус Преferred HSP BPP310003 розовый): гидроксипропилметилцеллюлоза, коповидон, полидекстроза, полиэтиленгликоль 3350, каприлик/каприк триглицеридов, титана диоксид, железа оксид красный.

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

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

Хранить в оригинальной упаковке.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и гибкой упаковки на основе алюминиевой фольги. Три контурные 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: 2 марта 2016 г.

9. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА