

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Триметазидин МВ Реневал, 35 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: триметазидин.

Каждая таблетка содержит 35 мг триметазида (в виде дигидрохлорида).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-розового до темно-розового цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Триметазидин МВ Реневал показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет в качестве дополнительной терапии для симптоматического лечения стабильной стенокардии при неадекватном контроле или непереносимости антиангинальной терапии первой линии.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

Дозировка составляет 1 таблетку 2 раза в сутки, утром и вечером, во время еды.

Оценка пользы от лечения должна быть проведена после трех месяцев приема препарата.

Прием триметазида следует прекратить, если за это время улучшение не наступило.

Особые группы пациентов*Пациенты с нарушением функции почек*

У пациентов с умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина 30 - 60 мл/мин) (см. разделы 4.4. и 5.2.) рекомендуется снижение дозы наполовину, т.е. по 1 таблетке, содержащей 35 мг триметазида, утром во время завтрака.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста может наблюдаться повышение экспозиции триметазида из-за возрастного снижения функции почек (см. раздел 5.2.). У пациентов с умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина 30 - 60 мл/мин) рекомендуемая доза составляет 1 таблетку, содержащую 35 мг триметазида, утром во время завтрака. Подбор дозы у пациентов пожилого возраста должен проводиться с

осторожностью (см. раздел 4.4.).

Дети

Безопасность и эффективность применения триметазидина у пациентов младше 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Лекарственный препарат Триметазидин МВ Реневал следует принимать внутрь по 1 таблетке 2 раза в сутки, утром и вечером, во время еды.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Болезнь Паркинсона, симптомы паркинсонизма, тремор, синдром «беспокойных ног» и другие связанные с ними двигательные нарушения.
- Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин).
- Период беременности и кормления грудью.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Лекарственный препарат Триметазидин МВ Реневал не предназначен для купирования приступов стенокардии и не показан для начального курса терапии нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда на догоспитальном этапе или в первые дни госпитализации.

В случае развития приступа стенокардии следует вновь оценить степень поражения коронарных артерий и, при необходимости, адаптировать лечение (лекарственную терапию или возможное проведение процедуры реваскуляризации).

Триметазидин может вызывать или ухудшать симптомы паркинсонизма (тремор, акинезию, повышение тонуса), поэтому следует проводить регулярное наблюдение пациентов, особенно пожилого возраста. В сомнительных случаях пациенты должны быть направлены к неврологу для соответствующего обследования.

При появлении двигательных нарушений, таких как симптомы паркинсонизма, синдром «беспокойных ног», тремор, неустойчивость походки, триметазидин следует окончательно отменить.

Такие случаи редки и симптомы обычно проходят после прекращения терапии.

У большинства пациентов симптомы проходят в течение 4 месяцев после отмены триметазидина. Если симптомы паркинсонизма сохраняются более 4 месяцев после отмены препарата, следует проконсультироваться у невролога.

Могут отмечаться случаи падения, связанные с неустойчивостью походки или артериальной гипотензией, особенно у пациентов, принимающих антигипертензивные

препараты (см. раздел 4.8.).

Следует с осторожностью назначать триметазидин пациентам, у которых возможно повышение его экспозиции:

- при нарушении функции почек умеренной степени тяжести (см. разделы 4.2. и 5.2.);
- у пожилых пациентов старше 75 лет (см. раздел 4.2.).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Не было выявлено взаимодействий с другими лекарственными препаратами.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о применении триметазидина у беременных отсутствуют. Исследования с участием животных не выявили наличие прямого или непрямого негативного влияния в отношении репродуктивной функции (см. раздел 5.3.). В качестве меры предосторожности предпочтительно избегать применения триметазидина во время беременности.

Лактация

Данные о выделении триметазидина в грудное молоко отсутствуют. Риск для новорожденного/ребенка не может быть исключен. Лекарственный препарат Триметазидин МВ Реневал не следует использовать в период грудного вскармливания.

Фертильность

Изучения репродуктивной токсичности показали отсутствие влияния на фертильность у крыс обоего пола (см. раздел 5.3.).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

В ходе клинических исследований не было выявлено влияния триметазидина на показатели гемодинамики, однако в период пострегистрационного применения наблюдались случаи головокружения и сонливости (см. раздел 4.8.), что может повлиять на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице 1 представлен перечень нежелательных реакций, которые были выявлены в ходе клинических исследований.

Количественные критерии частоты нежелательных реакций и классификация нежелательных реакций в соответствии с системно-органной классификацией и с частотой их возникновения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), 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).

Таблица 1: Перечень нежелательных реакций

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Частота неизвестна	Агранулоцитоз, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головокружение, головная боль
	Частота неизвестна	Симптомы паркинсонизма (тремор, акинезия, повышение тонуса), неустойчивость походки, синдром «беспокойных ног», другие связанные с ними двигательные нарушения, обычно обратимые после прекращения терапии, нарушения сна (бессонница, сонливость)
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Частота неизвестна	Вертиго
Нарушения со стороны сердца	Редко	Ощущение сердцебиения, экстрасистолия, тахикардия
Нарушения со стороны сосудов	Редко	Артериальная гипотензия, ортостатическая гипотензия, которая может сопровождаться общим недомоганием, головокружением или падением, особенно при одновременном приеме антигипертензивных препаратов, «приливы» крови к коже лица
Желудочно-кишечные нарушения	Часто	Боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, рвота
	Частота неизвестна	Запор
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Частота неизвестна	Гепатит
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Кожная сыпь, кожный зуд, крапивница
	Частота неизвестна	Острый генерализованный экзантематозный пустулез (ОГЭП), ангионевротический отек
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	Астения

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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 государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99-03

e-mail: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Имеется лишь очень ограниченная информация о передозировке триметазидина. В случае передозировки следует проводить симптоматическую терапию.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: кардиологические препараты. Кардиологические препараты другие. Триметазидин.

Код АТХ: C01EB15

Механизм действия

Сохраняя энергетический метаболизм клеток, подверженных гипоксии или ишемии, триметазидин предотвращает снижение внутриклеточной концентрации аденозинтрифосфата (АТФ), тем самым обеспечивая нормальное функционирование мембранных ионных каналов и трансмембранный перенос ионов калия и натрия при сохранении клеточного гомеостаза.

Триметазидин ингибирует β -окисление жирных кислот за счет блокировки длинноцепочечной 3-кетоацил-КоА-тиолазы, которая усиливает окисление глюкозы. В ишемически поврежденной клетке энергия, полученная во время окисления глюкозы, требует меньшего потребления кислорода, чем в процессе β -окисления. Потенцирование окисления глюкозы оптимизирует клеточные энергетические процессы, тем самым поддерживая надлежащий энергетический обмен при ишемии.

Фармакодинамические эффекты

У пациентов с ишемической болезнью сердца триметазидин действует как метаболический агент, сохраняя уровни высокоэнергетического фосфата в клетках миокарда. Антиишемический эффект достигается без сопутствующих гемодинамических эффектов.

Клиническая эффективность и безопасность

Результаты проведенных клинических исследований подтвердили эффективность и безопасность применения триметазидина у пациентов со стабильной стенокардией как в монотерапии, так и в тех случаях, когда эффект других антиангинальных лекарственных препаратов был недостаточным.

В двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании с участием 426 пациентов (TRIMPOL-II) добавление триметазидина (60 мг/сутки) к терапии метопрололом 100 мг/сут (50 мг 2 раза в сутки) в течение 12 недель статистически достоверно улучшило результаты нагрузочных тестов и клинические симптомы по сравнению с плацебо: общую длительность нагрузочных тестов (+ 20,1 с, $p = 0,023$), общее время выполнения нагрузки (+ 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, $p < 0,001$), 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 двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании с участием 223 пациентов (Sellier) добавление триметазидина в форме таблетки с модифицированным высвобождением в дозе 35 мг (2 раза/сутки) к терапии атенололом в дозе 50 мг (1 раз/сутки) в течение 8 недель приводило к увеличению времени до развития ишемической депрессии сегмента ST на 1 мм (+ 34,4 с, $p = 0,03$) при проведении нагрузочных тестов в подгруппе пациентов ($n = 173$), по сравнению с плацебо, через 12 часов после приема препарата. Эта разница была также показана и для времени развития приступов стенокардии ($p = 0,049$). Не выявлено достоверных различий между группами для других вторичных конечных точек (общая длительность нагрузочных тестов, общее время нагрузки и клинические конечные точки).

В трехмесячном рандомизированном, двойном слепом исследовании (Vasco) с участием 1962 пациентов триметазидин в двух дозировках (70 мг/сутки и 140 мг/сутки) в сравнении с плацебо был добавлен к терапии атенололом 50 мг/сутки. В общей популяции, включая пациентов как без симптомов, так и с симптомами стенокардии, триметазидин не продемонстрировал преимуществ по эргометрическим (общая длительность нагрузочных тестов, время до наступления ишемической депрессии сегмента ST на 1 мм и время до развития приступа стенокардии) и клиническим конечным точкам. Однако при ретроспективном анализе в подгруппе пациентов с симптомами стенокардии ($n = 1574$) было показано, что триметазидин (140 мг) значительно улучшил общее время нагрузочного теста (+ 23,8 с по сравнению с + 13,1 с для плацебо; $p = 0,001$) и время до развития приступа стенокардии (+ 46,3 с по сравнению с + 32,5 для плацебо; $p = 0,005$).

Дети

Триметазидин МВ Реневал не проходил изучения у одной или нескольких подгрупп детей, см. раздел 4.2. по применению у детей.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приема внутрь триметазидин достигает максимальной концентрации в плазме крови приблизительно через 5 часов. Свыше 24 часов концентрация в плазме крови остается на уровне, превышающем или равном 75 % концентрации, определяемой через 11 часов.

Равновесное состояние достигается не позднее чем через 60 часов.

Прием пищи не влияет на фармакокинетику триметазида при приеме лекарственного препарата Триметазидин МВ Реневал.

Распределение

Объем распределения составляет 4,8 л/кг; степень связывания с белками плазмы крови низкая (около 16 % *in vitro*).

Элиминация

Триметазидин выводится в основном почками, главным образом, в неизменном виде.

Период полувыведения составляет около 7 часов у молодых здоровых добровольцев и около 12 часов – у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет).

Общий клиренс триметазида главным образом состоит из почечного клиренса, который прямо коррелирует с клиренсом креатинина, и в меньшей степени из печеночного клиренса, который снижается с возрастом пациента.

Лица пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста может наблюдаться повышенная экспозиция триметазида из-за возрастного снижения функции почек. Специальное фармакокинетическое исследование с участием пожилых пациентов (75 - 84 лет) или очень пожилых (≥ 85 лет) пациентов, показало, что умеренное нарушение функции почек (клиренс креатинина от 30 до 60 мл/мин) повышало экспозицию триметазида в 1,0 и 1,3 раза, соответственно, по сравнению с более молодыми пациентами (30 - 65 лет) с умеренным нарушением функции почек.

Специальное клиническое исследование, проведенное в популяции пациентов пожилого возраста (старше 75 лет) с применением триметазида (в форме таблетки с модифицированным высвобождением, содержащей 35 мг триметазида) в дозе по 2 таблетки в сутки (в 2 приема), показало в среднем двукратное повышение экспозиции в плазме крови у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина

ниже 30 мл/мин) по сравнению с пациентами с клиренсом креатинина выше 60 мл/мин.

Не было выявлено каких-либо проблем в отношении безопасности у пациентов старше 75 лет по сравнению с общей популяцией.

Почечная недостаточность

Экспозиция триметазидина в среднем была увеличена в 1,7 раз у пациентов с умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина от 30 до 60 мл/мин), и в среднем в 3,1 раза – у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина ниже 30 мл/мин) по сравнению со здоровыми добровольцами с нормальной функцией почек. Не было выявлено каких-либо проблем в отношении безопасности у этой популяции пациентов по сравнению с общей популяцией.

Дети

Фармакокинетика триметазидина у детей и подростков в возрасте до 18 лет не изучалась.

5.3. Данные доклинической безопасности

Исследования хронической токсичности при пероральном пути введения у собак (от 5 до 40 мг*кг⁻¹*д⁻¹) и крыс (от 5 до 200 мг*кг⁻¹*д⁻¹) показали хороший профиль безопасности.

Ни эмбриофетотоксический эффект, ни тератогенность не были обнаружены у мышей и кроликов. Общее исследование репродуктивной функции и эмбриогенеза у 3 поколений крыс не выявило аномалий.

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

- Кальция гидрофосфат дигидрат;
- гипромеллоза;
- повидон К30;
- магния стеарат;
- кремния диоксид коллоидный (аэросил);
- макрогол 6000;

состав оболочки:

Опадрай® 03N240001 розовый

- [гипромеллоза;
- титана диоксид;
- глицерол;
- магния стеарат;

- макрогол 6000;
- краситель железа оксид красный].

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10, 14, 15 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

3, 6 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток или 2, 4 контурные ячейковые упаковки по 14 таблеток, или 2, 4 контурные ячейковые упаковки по 15 таблеток с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Акционерное общество «Производственная фармацевтическая компания Обновление»

Юридический адрес: 633621, Новосибирская обл., Сузунский район, рп. Сузун, ул. Комиссара Зятькова, д. 18.

Тел./факс: 8 (800) 200-09-95.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Акционерное общество «Производственная фармацевтическая компания Обновление»

630096, г. Новосибирск, ул. Станционная, д. 80.

e-mail: pretenzii@pfk-obnovlenie.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Триметазидин МВ Реневал доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://ees.eaeunion.org/>.