

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

Предуктал МВ, 35 мг, таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Триметазидина дигидрохлорид

Каждая таблетка с модифицированным высвобождением, покрытая пленочной оболочкой, содержит 35 мг триметазидина дигидрохлорида.

Полный перечень вспомогательных веществ представлен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета.

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

Триметазидин показан к применению у взрослых пациентов в качестве дополнительной терапии для симптоматического лечения стабильной стенокардии при неадекватном контроле или непереносимости антиангинальной терапии первой линии.

4.2. Режим дозирования и способ применения.**Режим дозирования**

Внутрь.

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

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

Прием триметазидина 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 триметазидина, утром во время завтрака.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста может наблюдаться повышение экспозиции триметазидина 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 триметазидина, 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 Предуктал МВ следует принимать внутрь по 1 таблетке 2 раз в сутки, утром и вечером, во время еды.

4.3. Противопоказания.

- Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в подразделе 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 Предуктал МВ 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 триметазида. 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).

Тяжелые кожные реакции

Сообщалось о тяжелых кожных нежелательных реакциях, связанных с применением триметазида, включая лекарственную реакцию с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром) и острый генерализованный экзантематозный пустулез (ОГЭП), которые могут быть опасными для жизни или приводить к летальному исходу.

При назначении препарата пациенты должны быть проинформированы о симптомах DRESS-синдрома / ОГЭП и находиться под тщательным наблюдением на предмет кожных реакций. При появлении признаков и симптомов, указывающих на тяжелые кожные реакции, следует немедленно отменить триметазидин и рассмотреть альтернативное лечение (при необходимости).

Спортсмены

Данный лекарственный препарат содержит действующее вещество, которое может давать положительную реакцию при проведении допинг-теста.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия.

Не было выявлено взаимодействий с другими лекарственными препаратами.

4.6. Фертильность, беременность и лактация.

Беременность

Данные о применении триметазида 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.

Кормление грудью

Данные о выделении триметазидина в грудное молоко отсутствуют. Риск для новорожденного/ребенка не может быть исключен. Лекарственный препарат Предуктал МВ 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.

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 (*Определение частоты побочных явлений проводится в соответствии со следующими критериями: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq$ от $1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq$ от $1/1000$ до $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных).*

Таблица 1: Перечень нежелательных реакций

Системно-органный класс	Нежелательные реакции	Частота
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головокружение, головная боль
	Нечасто	Парестезия
	Частота неизвестна	Симптомы паркинсонизма

Системно-органный класс	Нежелательные реакции	Частота
		(тремор, акинезия, повышение тонуса), неустойчивость походки, синдром «беспокойных ног», другие связанные с ними двигательные нарушения, обычно обратимые после прекращения терапии
	Частота неизвестна	Нарушения сна (бессонница, сонливость)
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения	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
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Часто	Боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота и рвота
	Частота неизвестна	Запор
	Часто	Кожная сыпь, кожный зуд,

Системно-органный класс	Нежелательные реакции	Частота
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		крапивница
	Частота неизвестна	Острый генерализованный экзантематозный пустулез (ОГЭП), ангионевротический отек, лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром)
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Часто	Астения
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Частота неизвестна	Агранулоцитоз, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая 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 подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Республика Казахстан

010000, г. Астана, район Байконур, ул. А.Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Тел.: +7 (717) 278 99 11

Эл. почта: farm@dari.kz

<http://www.ndda.kz>

Кыргызская Республика

720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Департамент лекарственного обеспечения и медицинской техники при Министерстве
Здравоохранения Кыргызской Республики

Тел.: +996 (312) 219278

Эл. почта: dlsmi@pharm.kg

<http://pharm.kg>

Республика Армения

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5

АОЗТ «Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика
Э. Габриеляна»

Тел.: (+374 60) 830073, (+374 10) 230896, (+374 10) 231682

Телефон горячей линии отдела мониторинга безопасности лекарственных средств: (+374
10) 200505, (+374 96) 220505

Эл. почта: admin@pharm.am, vigilance@pharm.am

<http://pharm.am>

Республика Беларусь

220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Тел.: +375 (17) 231-85-14

Факс: +375 (17) 252-53-58

Телефон отдела фармаконадзора: + 375 (17) 242-00-29

Эл. почта: rceth@rceth.by, rcpl@rceth.by

<http://www.rceth.by>

Российская Федерация

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Тел.: +7 (800) 550-99-03

Эл. почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

<https://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

5.1.1. 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.

5.1.2. 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.

5.1.3. 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 (+20,1с, $p=0,023$), 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; $p=0,005$).

5.1.3. Дети

Предуктал МВ не проходил изучения у одной или нескольких подгрупп детей. См. раздел 4.2. по применению у детей.

5.2. Фармакокинетические свойства.

5.2.1. 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 Предуктал МВ.

5.2.2. Распределение

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

5.2.3. Выведение

Триметазидин выводится в основном почками, главным образом, в неизменном виде. Период полувыведения составляет около 7 ч у молодых здоровых добровольцев и около 12 ч – 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.

5.2.4. Особые группы пациентов

Пациенты 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.

Пациенты с нарушением функции почек

Экспозиция триметазида 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 триметазида 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.

Ядро таблетки

Кальция гидрофосфата дигидрат

Гипромеллоза 4000

Магния стеарат

Повидон

Кремния диоксид коллоидный безводный

Сухой премикс для розовой оболочки:

Глицерол

Макрогол 6000

Магния стеарат

Гипромеллоза

Краситель железа оксид красный (Е 172)

Титана диоксид (Е 171)

Полировка

Макрогол 6000

6.2. Несовместимость.

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения).

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении.

Хранить при температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 2 блистера с листком-вкладышем в пачку картонную, с контролем первого вскрытия (при необходимости).

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.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Франция

“Лаборатории Сервье” / Les Laboratoires Servier

92284 Франция, Сюрен Седекс, ул. Карно 50 / 50 rue Carnot, 92284 Suresnes Cedex, France

7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ УДОСТОВЕРЕНИЯ

ДЕРЖАТЕЛЯ

РЕГИСТРАЦИОННОГО

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО “Сервье”

Адрес: 125196, г. Москва, ул. Лесная,
дом 7, этаж 7/8/9

Тел.: +7 (495) 937 07 00

Факс: +7 (495) 937 07 01

Республика Казахстан и Кыргызская

Республика

ТОО “Сервье Казахстан”

Адрес: 050020, г. Алматы, пр. Достык
310Г

Тел.: +7 (727) 386 76 62

Республика Беларусь

Представительство УАО “Les
Laboratoires Servier” (Французская
Республика) в Республике Беларусь
Адрес: 220030, г. Минск. ул. Мясникова,
70, оф. 303
Тел.: +375 (17) 306 54 55/56

Республика Армения

Представительство “Лаборатории
Сервье”
Адрес: 0002, г. Ереван, улица Амиряна,
15, магазин 100, Кентрон
Тел.: (+374 10) 505074

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

В Республике Казахстан: ЛП-№000386-РГ-KZ

В Республике Беларусь: ЛП-№000386-ГП-BY

В Российской Федерации: ЛП-№(000386)-(ГП-RU)

В Кыргызской Республике: ЛП-№(000386)-(ГП-KG)

В Республике Армения: ЛП-№(000386)-(ГП-AM)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

В Республике Казахстан: 29.11.2021

В Республике Беларусь: 16.08.2022

В Российской Федерации: 12.10.2022

В Кыргызской Республике: 02.12.2022

В Республике Армения: 17.02.2023

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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