

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

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: триметазидин.

Каждая таблетка с модифицированным высвобождением, покрытая пленочной оболочкой, содержит 35 мг триметазида (в виде дигидрохлорида).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или белого с желтоватым оттенком цвета. На поперечном разрезе ядро белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

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

Тримектал МВ 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 примененияРежим дозирования

По 35 мг (1 таблетка) 2 раза в сутки, утром и вечером.

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

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

Продолжительность курса лечения – по рекомендации врача.

Особые группы пациентов*Пациенты с нарушением функции почек*

У пациентов с умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина (КК) 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 повышенная экспозиция триметазида из-за возрастного снижения функции почек (см. раздел 5.2.). У пациентов с умеренным нарушением функции почек (КК 30 – 60 мл/мин) рекомендованная суточная доза составляет 35 мг (1 таблетка), утром во время завтрака.

Подбор дозы у пациентов пожилого возраста должен проводиться с осторожностью (см. раздел 4.4.).

Дети

Безопасность и эффективность применения триметазида у детей от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь. Таблетки следует принимать целиком, не разжевывая, запивая водой, во время еды.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к триметазиду 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 (КК менее 30 мл/мин);
- беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат Тримектал 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 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 – в течение 4 месяцев после отмены препарата. 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 гипотензивные препараты (см. раздел 4.8.).

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

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

Ввиду лекарственной формы препарата Тримектал МВ, таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, каркас таблетки препарата может не раствориться в кишечнике и выделиться с калом, что не влияет на терапевтическую эффективность препарата.

Спортсмены

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

Тяжелые кожные реакции

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

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 триметазида у беременных отсутствуют. Исследования на

животных не выявили наличие прямого или ~~непрямого негативного~~ влияния в отношении репродуктивной функции (см. раздел 5.3.). В качестве меры предосторожности предпочтительно избегать применения триметазида во время беременности.

Лактация

Данные о выделении триметазида или его метаболитов в грудное молоко отсутствуют. Риск для новорожденного/ребенка не может быть исключен. Лекарственный препарат Тримектал МВ не следует использовать в период грудного вскармливания.

Фертильность

Исследования репродуктивной токсичности показали отсутствие влияния триметазида 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 триметазида 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

Классификация частоты развития нежелательных реакций согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ):

очень часто $\geq 1/10$;

часто $\geq 1/100$, но $<1/10$;

нечасто $\geq 1/1000$, но $<1/100$;

редко $\geq 1/10000$, но $<1/1000$;

очень редко $<1/10000$;

частота неизвестна – на основании имеющихся данных оценить невозможно.

Системно-органный класс	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы				Агранулоцитоз, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура

Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение, головная боль	Парестезия		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				Вертиго
Нарушения со стороны сердца			Ощущение сердцебиения, экстрасистолия, тахикардия	
Нарушения со стороны сосудов			Артериальная гипотензия, ортостатическая гипотензия, которая может сопровождаться общим недомоганием, головокружением или падением,	

			особенно при одновременном приеме гипотен- зивных препа- ратов, «прили- вы» крови к коже лица	
Желудочно- кишечные нарушения	Боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, рвота			Запор
Нарушения со стороны печени и желче- выводящих путей				Гепатит
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Кожная сыпь, кожный зуд, крапивница			ОГЭП, ангионев- ротический отек, DRESS-синдром
Общие нарушения и реакции в месте введения	Астения			

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.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон: 8 (800) 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<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: средства для лечения заболеваний сердца; другие препараты для лечения заболеваний сердца.

Код АТХ: C01EB15

Механизм действия

Триметазидин предотвращает снижение внутриклеточной концентрации аденозинтрифосфата путем сохранения энергетического метаболизма клеток в состоянии гипоксии. Таким образом, препарат обеспечивает нормальное функционирование мембранных ионных каналов, трансмембранный перенос ионов калия и натрия и сохранение клеточного гомеостаза.

Триметазидин ингибирует β -окисление жирных кислот за счет блокировки длинноцепочечной 3-кетацил-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 в сутки) к терапии метопрололом 100 мг в сутки (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 в сутки) к терапии атенололом в дозе 50 мг (1 раз в 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 в сутки и 140 мг в сутки) в сравнении с плацебо был добавлен к терапии атенололом 50 мг в 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

Тримектал МВ 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 быстро абсорбируется и достигает максимальной концентрации в плазме крови приблизительно через 5 часов.

Свыше 24 часов концентрация в плазме крови остается на уровне, превышающем 75 % концентрации, определяемой через 11 часов.

Равновесное состояние достигается через 60 часов. Прием пищи не влияет на биодоступность триметазида.

Распределение

Объем распределения составляет 4,8 л/кг, что свидетельствует о хорошем распределении триметазида в тканях (степень связывания с белками плазмы крови достаточно низкая, около 16 % *in vitro*).

Элиминация

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

Период полувыведения у молодых здоровых добровольцев около 7 ч, у пациентов старше 65 лет – около 12 ч.

Почечный клиренс триметазида прямо коррелирует с КК, печеночный клиренс снижается с возрастом пациента.

Почечная недостаточность

Экспозиция триметазида в среднем была увеличена в 1,7 раз у пациентов с умеренным нарушением функции почек (КК 30 – 60 мл/мин) и в среднем в 3,1 раза – у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 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.

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 пациентов (≥ 85 лет) показало, что умеренное нарушение функции почек (КК 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 триметазидина) 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 (КК ниже 30 мл/мин) по сравнению с пациентами с КК выше 60 мл/мин.

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

Дети

Фармакокинетика триметазидина у детей и подростков 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

Коллидон SR (поливинилацетат, повидон, натрия лаурилсульфат, кремния диоксид)

Кальция гидрофосфата дигидрат

Магния стеарат

Кремния диоксид коллоидный

Пленочная оболочка:

Сухая смесь для пленочного покрытия, содержащая гипромеллозу, тальк, титана диоксид (E171), макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000).

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 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

10, 15, 20 или 30 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

3 или 6 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток, 2, 4 или 6 контурных ячейковых упаковок по 15 таблеток, 2, 3, 5 или 6 контурных ячейковых упаковок по 20 таблеток, 1, 2 или 4 контурные ячейковые упаковки по 30 таблеток вместе с листком-вкладышем в пачке из картона.

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

АО «ВЕРТЕКС»

Адрес: 197350, г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 62, лит. А

Телефон: 8 (800) 2000 305

Адрес электронной почты: vertex@vertex.spb.ru

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «ВЕРТЕКС»

Адрес: 197350, г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 62, лит. А

Телефон: 8 (800) 2000 305

Адрес электронной почты: pharmacovigilance@vertex.spb.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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