

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

### 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: триметазидина дигидрохлорид.

Каждая таблетка с модифицированным высвобождением, покрытая плёночной оболочкой, содержит триметазидина дигидрохлорид – 35 мг.

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, розового цвета, круглые, двояковыпуклые. 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 и при отсутствии ответа на лечение прием триметазидина должен быть прекращен.

##### *Особые группы пациентов*

##### *Почечная недостаточность*

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

##### *Пациенты пожилого возраста*

У пациентов пожилого возраста может наблюдаться повышенная экспозиция препарата Триметазидин МВ 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 таблетка, 35 мг, утром во время завтрака. Подбор дозы у пациентов пожилого возраста 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, т.е. одна таблетка – утром и еще одна

– 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 двигательные нарушения, имеющие отношение к паркинсонизму;
- тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина  $<30$  мл/мин).

### 4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат Триметазидин МВ не предназначен для купирования приступов стенокардии. Он также не показан в качестве начального лечения при нестабильной стенокардии или инфаркте миокарда. Препарат Триметазидин МВ 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).

Препарат Триметазидин МВ 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 пациентов 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 препарата Триметазидин МВ.

Частота развития двигательных нарушений низкая, обычно носит обратимый характер и разрешается после прекращения приема препарата Триметазидин МВ. В большинстве случаев после прекращения приема препарата Триметазидин МВ 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).

#### *Тяжелые кожные нежелательные реакции*

Сообщалось о серьезных кожных нежелательных реакциях (SCAR), включая лекарственную реакцию с эозинофилией и системными симптомами (DRESS) и острый генерализованный экзантематозный пустулез (AGEP), которые могут быть опасными для жизни или привести к летальному исходу. При назначении лекарственного препарата пациенты должны быть проинформированы о признаках и симптомах и находиться под тщательным наблюдением на предмет развития тяжелых кожных нежелательных реакций. При появлении признаков и симптомов, указывающих на развитие этих реакций, следует немедленно отменить тримезатазидин и назначить альтернативное лечение (по мере необходимости).

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

- пациенты с умеренным нарушением функции почек (см. разделы 4.2 и 5.2);
- пациенты пожилого возраста 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 препарата Триметазидин МВ беременными женщинами. Исследования на животных не выявили прямых или непрямых вредных эффектов на репродуктивную систему (см. раздел 5.3). В качестве меры предосторожности следует избегать приема препарата Триметазидин МВ во время беременности.

### *Кормление грудью*

Неизвестно выделяется ли препарат Триметазидин МВ или его метаболиты в грудное молоко. Риск для новорожденных/младенцев не может быть исключен. Препарат Триметазидин МВ 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 препарат Триметазидин МВ 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 механизмами.

## 4.8 Нежелательные реакции

Ниже приводятся нежелательные реакции, которые возможны во время лечения препаратом Триметазидин МВ. Нежелательные реакции классифицированы в соответствии с частотой развития и классом систем органов. Частота определялась следующим образом: 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).

| Системно-органный класс                            | Частота            | Нежелательные реакции                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Нарушения со стороны крови и лимфатической системы | Частота неизвестна | Агранулоцитоз<br>Тромбоцитопения<br>Тромбоцитопеническая пурпура                                                                                                                                                                                                     |
| Нарушения со стороны нервной системы               | Часто              | Головокружение, головная боль                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                                    | Нечасто            | Парестезии                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                    | Частота неизвестна | Симптомы паркинсонизма (тремор, акинезия, повышенный мышечный тонус), нестабильности походки, синдром беспокойных ног, другие относящиеся к паркинсонизму двигательные нарушения, обычно обратимые после прекращения лечения. Нарушения сна (бессонница, сонливость) |
| Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта      | Частота неизвестна | Вертиго                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Нарушения со стороны сердца                        | Редко              | Сердцебиение, экстрасистолия, тахикардия                                                                                                                                                                                                                             |
| Нарушения со стороны                               | Редко              | Артериальная гипотензия,                                                                                                                                                                                                                                             |

| Системно-органный класс                                   | Частота            | Нежелательные реакции                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>сосудов</i>                                            |                    | ортостатическая гипотензия, которая может быть ассоциирована с недомоганием, головокружением или падением, особенно у пациентов, получающих антигипертензивное лечение. Гиперемия |
| <i>Желудочно-кишечные нарушения</i>                       | Часто              | Боли в животе, диарея, диспепсия, тошнота и рвота                                                                                                                                 |
|                                                           | Частота неизвестна | Запор                                                                                                                                                                             |
| <i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i> | Частота неизвестна | Гепатит                                                                                                                                                                           |
| <i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>       | Часто              | Сыпь, зуд, крапивница                                                                                                                                                             |
|                                                           | Частота неизвестна | Лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), острый генерализованный экзантематозный пустулез (AGEP), (см. раздел 4.4), ангионевротический отек          |
| <i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>         | Часто              | 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 любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях.

Республика Беларусь

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

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by>

#### 4.9 Передозировка

Данные о передозировке препаратом Триметазидин МВ ограничены. При передозировке необходимо симптоматическое лечение.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамические свойства

**Фармакотерапевтическая группа:** Прочие препараты для лечения заболеваний сердца.

**Код АТХ:** C01EB15.

#### Механизм действия

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

Препарат Триметазидин МВ ингибирует  $\beta$ -окисление жирных кислот за счет ингибирования длинной цепочки 3-кетоациловой CoA тиазы (3-KAT), которая увеличивает окисление глюкозы. В ишемических клетках потребность в энергии удовлетворяется путем окисления глюкозы, которое требует меньшего потребления кислорода, чем в процессе  $\beta$ -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 препарата Триметазидин МВ 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 MET,  $p=0,001$ , 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 с участием 223 пациентов (Sellier), одна таблетка препарата Триметазидин МВ, 35 мг, с модифицированным высвобождением (два раза в день) добавленная к 50 мг атенолола (один раз в день) в течение 8 недель значительно увеличил 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), препарат Триметазидин МВ 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 как асимптоматических и симптоматических пациентов, препарат Триметазидин МВ не продемонстрировал преимуществ по эргометрическим (общая длительность нагрузочных тестов, и 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 ( $n=1574$ ) препарат Триметазидин МВ (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: его значение, измеренное *in vitro*, составляет 16%.

### Выведение

Препарат Триметазидин МВ выводится в основном с мочой, большей частью в неизменной форме.

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

### Особые группы населения

#### *Пациенты пожилого возраста*

У пациентов пожилого возраста может наблюдаться повышенная экспозиция препарата Триметазидин МВ вследствие возрастного снижения функции почек. Было проведено специальное исследование на популяции с пациентами пожилого возраста (в возрасте от 75 до 84 лет или очень пожилого возраста людей ( $\geq 85$  лет)) с использованием дозы две таблетки препарата Триметазидин МВ, 35 мг, с модифицированным высвобождением, два раза в сутки. Анализ, проведенный кинетическим популяционным методом, показал в среднем двукратное повышение экспозиции препарата Триметазидин МВ в плазме у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) по сравнению с пациентами пожилого возраста с клиренсом креатинина более 60 мл/мин. Никаких особенностей относительно безопасности применения у пациентов пожилого возраста в сравнении с общей популяцией обнаружено не было.

#### *Снижение функции почек*

Экспозиция препарата Триметазидин МВ в среднем была увеличена в 1,7 раза у пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30-60 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. Никаких особенностей относительно безопасности применения у данной популяции пациентов по сравнению с общей популяцией обнаружено не было.

#### *Дети и подростки младше 18 лет*

Фармакокинетика препарата Триметазидин МВ у детей и подростков (<18 лет) не изучалась.

## 5.3 Данные доклинической безопасности

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

Исследования репродуктивной токсичности, проведенные на мышах, кроликах и крысах, не выявили ни эмбриотоксических, ни тератогенных эффектов. Нарушений фертильности и влияния на постнатальное развитие у крыс не наблюдалось.

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

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1 Перечень вспомогательных веществ**

гипромеллоза 2208

повидон К-30

магния стеарат

кремния диоксид коллоидный безводный

макрогол 4000

кальция гидрофосфата дигидрат

Аквариус Преферред HSP BPP310003 Розовый

Состав оболочки (Аквариус Преферред 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.

### **6.4 Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить в оригинальной упаковке (блистер в пачке) для защиты от влаги и света при температуре не выше 25 °С.

### **6.5 Характер и содержание первичной упаковки**

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку (блистер) из пленки поливинилхлоридной и гибкой упаковки на основе алюминиевой фольги. Три блистера 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. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

## **9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ/ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ**

Дата первой регистрации:

#### **10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

Общая характеристика лекарственного препарата Триметазидин МВ доступна на официальном сайте уполномоченного органа в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://www.rceth.by>.