

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Moduxin MR 35 mg comprimate cu eliberare prelungită

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține diclorhidrat de trimetazidină 35 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lecitină din soia (vezi pct. 4.4).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare prelungită.

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare roz, cu diametrul de aproximativ 8 mm, neinscripționate.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Trimetazidina este indicată numai la adulți, ca terapie adăugată la tratamentul simptomatic la pacienți cu angină pectorală stabilă, insuficient controlați terapeutic sau care prezintă intoleranță la tratamentele antianginoase de primă linie.

4.2. Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată este un comprimat care conține trimetazidină 35 mg de 2 ori pe zi, adică un comprimat dimineața și unul seara, în timpul meselor.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30-60 ml/min), (vezi pct. 4.4 și 5.2), doza recomandată este 1 comprimat a 35 mg pe zi, dimineața, în timpul mesei.

Vârstnici

Pacienții vârstnici pot prezenta o expunere crescută la trimetazidină, din cauza scăderii funcției renale în corelație cu vârsta (vezi pct. 5.2). La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30-60 ml/min), (vezi pct. 4.4 și 5.2), doza recomandată este 1 comprimat a 35 mg pe zi, dimineața, în timpul mesei.

Creșterea dozelor la pacienții vârstnici trebuie efectuată cu precauție (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea trimetazidinei la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare orală.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- Hipersensibilitate cunoscută la soia sau la produse care conțin arahide;
- Boală Parkinson, simptome parkinsoniene, tremor, sindromul picioarelor neliniștite și alte tulburări de mișcare asociate;
- Insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Din cauza lipsei experienței clinice, acest medicament nu este recomandat în caz de insuficiență hepatică severă.

Acest medicament nu constituie un tratament curativ pentru crizele de angină pectorală și nici nu este indicat ca tratament inițial pentru angină pectorală instabilă sau infarct miocardic acut, nici în faza de prespitalizare și nici în primele zile de spitalizare.

În cazul unei crize de angină pectorală trebuie reevaluată boala coronariană și trebuie luată în considerare modificarea tratamentului.

Trimetazidina poate provoca sau agrava simptomele parkinsoniene (tremor, akinezie, hipertonie), care trebuie investigate în mod regulat, mai ales la pacienții vârstnici. În situațiile incerte, pacienții trebuie îndrumați către un medic neurolog, pentru investigații adecvate.

Apariția tulburărilor de mișcare, cum sunt simptomele parkinsoniene, sindromul picioarelor neliniștite, tremorul și instabilitatea în mers, trebuie să ducă la oprirea definitivă a tratamentului cu trimetazidină. Aceste cazuri au o incidență scăzută și sunt, de obicei, reversibile după întreruperea tratamentului. Majoritatea pacienților s-a recuperat, în decurs de 4 luni după întreruperea administrării de trimetazidină. Dacă simptomele parkinsoniene persistă mai mult de 4 luni după întreruperea administrării medicamentului, trebuie solicitată opinia unui medic neurolog.

Pot apărea căderi, corelate cu instabilitatea în mers sau cu hipotensiunea arterială, în special la pacienții care urmează tratament antihipertensiv (vezi punctul 4.8).

Se recomandă precauție la prescrierea trimetazidinei la pacienții la care se anticipează o expunere crescută la medicament:

- insuficiență renală moderată (vezi punctele 4.2 și 5.2)
- pacienți cu vârsta peste 75 de ani (vezi punctul 4.2).

Soia

Moduxin MR 35 mg comprimate cu eliberare prelungită conține lecitină din soia.

Pacienții cu alergii cunoscute la soia sau arahide, nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost identificate interacțiuni cu alte medicamente.

În studiile clinice efectuate cu trimetazidină, nu au fost raportate interacțiuni farmacocinetice cu alte medicamente, nici chiar la vârstnici.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date privind utilizarea trimetazidinei la femeile gravide. Studiile efectuate la animale nu au indicat efecte nocive directe sau indirecte privind sarcina, dezvoltarea embrio-fetală, nașterea sau dezvoltarea post-natală (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea medicamentului în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă trimetazidina sau metabolizii săi se excretă în laptele uman. Nu poate fi exclus un oarecare risc asupra nou-născuților/sugarilor. Moduxin MR 35 mg nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere nu au evidențiat efecte asupra fertilității la sobolanii de ambele sexe (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Trimetazidina nu a avut efecte hemodinamice în studiile clinice; cu toate acestea, pe baza experienței după punerea pe piață, au fost observate cazuri de amețeli sau somnolență (vezi punctul 4.8), care pot influența capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt clasificate după frecvență folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Termen utilizat
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Amețeli, cefalee
	Cu frecvență necunoscută	Simptome extrapiramidale (tremor, akinezie, hipertonie), instabilitate în mers, sindromul picioarelor neliniștite, alte tulburări de mișcare, de obicei reversibile după întreruperea tratamentului
	Cu frecvență necunoscută	Tulburări ale somnului (insomnie, somnolență)
Tulburări acustice și vestibulare	Cu frecvență necunoscută	Vertij
Tulburări cardiace	Rare	Palpitații, extrasistole, tahicardie
Tulburări vasculare	Rare	Hipotensiune arterială, hipotensiune arterială ortostatică ce poate fi asociată cu stare generală de rău, amețeli sau căderi, în special la pacienții care utilizează tratament antihipertensiv, hiperemie tranzitorie la nivelul feței și gâtului
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Diaree, greață, vărsături, dureri abdominale, dispepsie
	Cu frecvență necunoscută	Constipație
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Erupție cutanată tranzitorie, prurit, urticarie
	Cu frecvență necunoscută	Pustuloză exantematoasă generalizată acută (PEGA), angioedem

<u>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</u>	Frecvente	Astenie
Tulburări hematologice și limfaticice	Cu frecvență necunoscută	Agranulocitoză Trombocitopenie Purpură trombocitopenică
Tulburări hepatobiliare	Cu frecvență necunoscută	Hepatită

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România: <http://www.anm.ro/>.
Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478 - RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

Sunt disponibile informații limitate privind supradozajul cu trimetazidină. Tratamentul trebuie să fie simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: tratament cardiologic, alte medicamente pentru afecțiuni cardiace, codul ATC: C01EB15.

Mecanism de acțiune

Trimetazidina inhibă β -oxidarea acizilor grași prin blocarea 3-cetoacil-CoA-tiolazei cu lanț lung, ceea ce duce la creșterea oxidării glucozei. În celula ischemică, energia rezultată în timpul oxidării glucozei necesită un consum mai mic de oxigen, comparativ cu cel necesar în cursul procesului de β -oxidare. Potențarea oxidării glucozei optimizează procesele energetice celulare, menținând astfel un metabolism energetic adecvat în caz de ischemie.

Efecte farmacodinamice

La pacienții cu boală cardiacă ischemică, trimetazidina acționează ca substanță implicată în metabolism, menținând la nivelul miocardului concentrații intracelulare ale fosfatului ce asigură o valoare energetică crescută. Efectele anti-ischemice sunt obținute fără efecte hemodinamice concomitente.

Eficacitate și siguranță clinică

Studiile clinice au demonstrat eficacitatea și siguranța trimetazidinei în tratamentul pacienților cu angină pectorală cronică, fie în cazul administrării în monoterapie, fie în cazul în care beneficiul tratamentului cu alte medicamente antianginoase nu a fost suficient.

Într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, care a inclus 426 pacienți (TRIMPOL-II), trimetazidina (60 mg pe zi), adăugată la tratamentul zilnic cu metoprolol 100 mg (50 mg de două ori pe zi) timp de 12 săptămâni, a îmbunătățit semnificativ statistic parametrii probelor de efort și simptomele clinice, comparativ cu placebo: durata totală a efortului +20,1 s, $p=0,023$; capacitatea totală de efort +0,54 METs, $p=0,001$; timpul până la apariția subdenivelării cu 1 mm a segmentului ST

+33,4 s, p=0,003; timpul până la debutul episodului de angină pectorală +33,9 s, p<0,001; episoade de angină pectorală per săptămână -0,73, p=0,014; utilizare de nitrați cu acțiune de scurtă durată per săptămână -0,63, p=0,032, fără modificări hemodinamice.

Într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, care a inclus 223 pacienți (Sellier), un comprimat cu eliberare modificată care conține trimetazidină 35 mg (administrat de două ori pe zi), adăugat la tratamentul cu atenolol 50 mg (o dată pe zi), timp de 8 săptămâni, a determinat la un subgrup de pacienți (n=173), la 12 ore de la administrarea medicamentului, o creștere semnificativă (+34,4 s, p=0,03) a timpului până la apariția subdenivelării cu 1 mm a segmentului ST la probele de efort, comparativ cu placebo. O diferență semnificativă a fost dovedită și în ceea ce privește timpul până la debutul episodului de angină pectorală (p=0,049). Nu s-au evidențiat diferențe semnificative între grupuri pentru celelalte criterii de evaluare secundare (durata totală a efortului, capacitatea totală de efort și criteriile cu privire la simptomatologia clinică).

Într-un studiu randomizat, dublu-orb, cu durata de trei luni, care a inclus 1962 pacienți (studiul Vasco), au fost evaluate două doze de trimetazidină (70 mg pe zi și 140 mg pe zi) adăugate la tratamentul cu atenolol 50 mg pe zi, comparativ cu placebo. În populația generală, care a inclus atât pacienți asimptomatici cât și pacienți simptomatici, administrarea de trimetazidină nu a reușit să demonstreze un beneficiu în ceea ce privește atât rezultatele ergometrice (durata totală a efortului, timpul până la apariția subdenivelării cu 1 mm a segmentului ST, timpul până la debutul episodului de angină pectorală) cât și rezultatele clinice. Cu toate acestea, în subgrupul pacienților simptomatici (n=1574) stabilit ca urmare a unei analize post-hoc, trimetazidina (140 mg) a îmbunătățit semnificativ durata totală a efortului (+23,8 s, comparativ cu +13,1 s pentru placebo); p=0,001 și timpul până la debutul episodului de angină pectorală (+46,3 s, comparativ cu +32,5 s pentru placebo; p=0,005).

Studii la animale

Trimetazidina:

- ajută la menținerea metabolismului energetic al inimii și țesuturilor neurosenzoriale în timpul episoadelor de ischemie și hipoxie;
- reduce acidoza intracelulară și modificările fluxului ionic transmembranar determinate de ischemie;
- reduce migrarea și infiltrația neutrofilelor polinucleare în țesutul cardiac ischemic și reperfuzat, reducând și dimensiunea infarctului indus experimental;
- exercită aceste acțiuni fără niciun efect hemodinamic direct.

Studii la om

Conform studiilor controlate efectuate la pacienți cu angină pectorală, s-a demonstrat că trimetazidina:

- întârzie instalarea anginei pectorale induse de efort, începând din a 15-a zi de tratament;
- scade semnificativ frecvența crizelor de angină pectorală;
- determină diminuarea semnificativă a necesarului de nitroglicerină;
- ameliorează disfuncția ventriculului stâng în timpul ischemiei;
- își manifestă acțiunea fără niciun efect hemodinamic direct.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

În cazul administrării orale, concentrația plasmatică maximă a fost atinsă după 5 ore de la administrare. În decurs de 24 de ore, concentrația plasmatică se menține încă la cel puțin 75% din concentrația plasmatică maximă, timp de încă 11 ore.

Starea de echilibru se atinge cel mai târziu în 60 de ore. Caracteristicile farmacocinetice ale Moduxin MR nu sunt influențate de orarul meselor zilnice.

Volumul aparent de distribuție este de 4,8 l/kg (ceea ce indică o distribuție tisulară bună); trimetazidina se leagă de proteinele plasmatică în proporție mică: *in vitro* valorile sunt de 16%. Trimetazidina se elimină în principal în urină, în special sub formă nemetabolizată.

Timpul de înjumătățire plasmatică al Moduxin MR este în medie de 7 ore la voluntarii tineri sănătoși și de 12 ore la cei cu vârsta peste 65 de ani.

Clearance-ul total este o sumă a clearance-ului predominant renal, corelat direct cu clearance-ul creatinei și, într-o măsură mai mică, a clearance-ului hepatic, care scade odată cu înaintarea în vârstă.

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Clearance-ul total este redus la pacienții vârstnici, din cauza scăderii fiziologice a funcției renale, odată cu înaintarea în vârstă. O analiză privind farmacocinetica efectuată în rândul populației a demonstrat că farmacocinetica trimetazidinei nu este afectată în mare măsură de vârstă. Expunerile au crescut doar de 1,1 ori la voluntarii cu vârsta cuprinsă între 55 și 65 de ani și, respectiv, de 1,4 ori la cei cu vârsta peste 75 de ani, ceea ce nu justifică modificarea dozei.

Nu au fost observate modificări privind siguranța la pacienții vârstnici, în comparație cu restul populației.

Insuficiență renală

Expunerea la trimetazidină este crescută, în medie, de aproximativ 2 ori la pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei cuprins între 30 și 60 ml/min) după administrarea unui comprimat de trimetazidină 35 mg zilnic și în medie de 3,1 ori la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei sub 30 mg/min) după administrarea unui comprimat de trimetazidină 35 mg o zi da și o zi nu, comparativ cu voluntarii sănătoși a căror funcție renală este normală (vezi pct. 4.2 și 4.3).

Nu au fost observate modificări privind siguranța la acești pacienți, în comparație cu restul populației.

5.3 Date preclinice de siguranță

O doză mare de trimetazidină administrată la câini (de 16 ori mai mare decât doza terapeutică în cazul administrării intravenoase și de 60 ori mai mare decât doza terapeutică în cazul administrării orale) a provocat simptome clinice de vasodilatație, manifestată prin edem, eritem, stimulare a palatului și epuizare generală a animalelor.

6 PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Celuloză microcristalină (tip 102)

Amidon pregelatinizat (amidon de porumb parțial pregelatinizat)

Hipromeloză

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu

Film

Alcool polivinilic

Talc

Dioxid de titan

Macrogol 3350

Lecitină din soia

Oxid roșu de fer (E172)

Oxid galben de fer (E172)

Oxid negru de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Mărimi de ambalaj: cutii cu 30, 60, 120 și 180 de comprimate cu eliberare prelungită, ambalate în blistere din PVC / Al .

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gedeon Richter România S.A.
Str. Cuza Vodă Nr. 99-105
540306 Târgu-Mureș, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14012/2021/01-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data reînnoirii autorizației: Iulie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2021