

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

МОДУКСИН MR 35 mg таблетки с удължено освобождаване

MODUXIN MR 35 mg prolonged-release tablets

|                                         |                    |
|-----------------------------------------|--------------------|
| РЕПУБЛИКАНСКА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА    |                    |
| Характеристика на продукта Приложение 1 |                    |
| Към Рег. №                              | 20110539           |
| Разрешение №                            | 67596 / 22-01-2025 |
| BG/MA/MP                                |                    |
| Срок на валидност                       |                    |

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една таблетка съдържа 35 mg триметазиidin дихидрохлорид (*trimetazidine dihydrochloride*).

Помощно вещество с известно действие: Соев лецитин (вж. точка 4.4)

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с удължено освобождаване.

Розови, кръгли, двойноизпъкнали таблетки с диаметър около 8 mm, без надпис.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Триметазидин е показан само при възрастни като допълващо симптоматично лечение на пациенти със стабилна ангина пекторис, които не са адекватно контролирани или които имат непоносимост към антиангинозните лечения от първа линия.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

Дозата е по една таблетка от 35 mg триметазидин два пъти дневно, сутрин и вечер по време на хранене.

#### Специални популации

##### *Бъбречно увреждане*

При пациенти с умерено нарушение на бъбречната функция (креатининов клирънс 30-60 ml/min) (вж. точки 4.4 и 5.2) препоръчителната доза е 1 таблетка от 35 mg дневно сутрин по време на хранене.

##### *Старческа възраст*

При пациенти в старческа възраст е възможна повишена експозиция на триметазидин, поради възрастово обусловено намаляване на бъбречните функции (вж. точка 5.2). При пациенти с умерено нарушение на бъбречната функция (креатининов клирънс 30-60 ml/min) (вж. точки 4.4 и 5.2), препоръчителната доза е 1 таблетка от 35 mg дневно сутрин по време на хранене. Корекцията на дозата чрез титриране при пациенти в старческа възраст трябва да става с повишено внимание (вж. точка 4.4).

##### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на триметазидин при деца на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни.



## Начин на приложение

Перорално приложение.

### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Известна свръхчувствителност към соеви или фъстъчени продукти.
- Болест на Паркинсон, паркинсонови симптоми, тремор, синдром на неспокойните крака и други свързани двигателни нарушения.
- Тежка степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min).

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

В случай на тежко чернодробно увреждане, поради липса на клиничен опит, не се препоръчва приложението на лекарствения продукт.

Това лекарство не е за лечение на пристъпи на стенокардия и не е показан като първоначално лечение на нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт, нито в доболнична фаза, нито по време на първите дни на хоспитализация.

В случай на стенокарден пристъп е необходимо отново да се преоцени коронаропатията и да се обмисли адаптиране на лечението.

Триметазидин може да причини или да влоши паркинсоновите симптоми (тремор, акинезия, хипертонус), които трябва да се изследват регулярно, особено при пациенти в старческа възраст. В случай на съмнение, пациентите трябва да бъдат насочени към невролог за съответните изследвания.

Появата на двигателни нарушения, като например паркинсонови симптоми, синдром на неспокойните крака, тремор, нестабилност на походката са основание за окончателно прекратяване на лечението с триметазидин.

Подобни случаи са много редки и обикновено обратими след спиране на лечението.

При болшинството от пациентите, които се възстановяват, симптомите изчезват до 4 месеца след прекратяване на приема на триметазидин. Ако паркинсоновите симптоми продължат повече от 4 месеца след спиране на приема на лекарството, трябва да се потърси мнението на невролог.

Може да се стигне до падания, свързани с нестабилност в походката или хипотония, по-специално при пациенти на антихипертензивно лечение (вж. точка 4.8).

Трябва да се действа много внимателно при предписване на триметазидин на пациенти, при които се очаква повишена експозиция:

- умерено нарушение на бъбречната функция (вж. точки 4.2 и 5.2),
- пациенти в старческа възраст над 75 години (вж. точка 4.2)

#### *Тежки кожни нежелани реакции (SCARs)*

Тежки кожни нежелани реакции (SCARs), включително лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) и остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP), които могат да бъдат животозастрашаващи или с летален изход, са съобщени във връзка с лечението с триметазидин. По време на предписването пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите и да бъдат внимателно наблюдавани за кожни реакции. Ако се появят признаци и симптоми, показателни за някои от тези реакции, лечението с триметазидин трябва да се прекрати незабавно и да се обмисли алтернативно лечение (както е подходящо).

*Соя*

Модуксин MR 35 mg таблетки с удължено освобождаване съдържа соев лецитин.



Пациенти, които са алергични към соя или фъстъци не трябва да приемат това лекарство.

#### 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са установени взаимодействия с други лекарствени продукти.

Клиничните проучвания проведени с триметазидин не са показали фармакокинетични взаимодействия с други лекарства, дори при пациенти в напреднала възраст.

#### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

##### Бременност

Няма данни за употребата на триметазидин при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, по отношение на бременността, ембрионалното развитие на плода, раждането и постнаталното развитие (виж точка 5.3). Като предпазна мярка, за предпочитане е да се избягва употребата на продукта по време на бременност.

##### Кърмене

Не е известно дали триметазидин или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Модуксин MR не трябва да се прилага по време на кърмене.

##### Фертилитет

Проучванията за репродуктивна токсичност не са показали ефект върху фертилитета при женски и мъжки плъхове (виж точка 5.3).

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Триметазидин не е показал хемодинамични ефекти при клиничните проучвания, въпреки, че случаи на замаяност и сънливост, са наблюдавани при постмаркетинговия опит (вж. точка 4.8), което би могло да повлияе способността за шофиране и работа с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Честотата на нежеланите реакции се определя съгласно следната класификация:

Много чести ( $\geq 1/10$ ), Чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), Нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), Редки ( $\geq 1/10\,000$  до  $< 1/1000$ ), Много редки ( $< 1/10\,000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

| Системо-органични класове      | Честота              | Предпочитан термин                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Нарушения на нервната система  | Чести                | Замаяност, главоболие                                                                                                                                                                                      |
|                                | Нечести              | Парестезия                                                                                                                                                                                                 |
|                                | С неизвестна честота | Екстрапирамидни симптоми (тремор, акинезия, хипертонус), нестабилност на походката, синдром на неспокойните крака, други свързани двигателни нарушения, обикновено обратими след прекратяване на лечението |
|                                | С неизвестна честота | Нарушения на съня (безсъние, сънливост)                                                                                                                                                                    |
| Нарушения на ухото и лабиринта | С неизвестна честота | Вертиго                                                                                                                                                                                                    |
| Сърдечни нарушения             | Редки                | Палпитации, екстрасистоли, тахикардия                                                                                                                                                                      |
| Съдови нарушения               | Редки                | Артериална хипотония, ортостатична хипотония, която може да бъде свързана с неразположение, виене на свят, припадък                                                                                        |

|                                                  |                      |                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                  |                      | особено при пациенти, приемащи антихипертензивно лечение, зачервяване на лицето                                                            |
| Стомашно-чревни нарушения                        | Чести                | Диария, гадене и повръщане, коремна болка, диспепсия                                                                                       |
|                                                  | С неизвестна честота | Запек                                                                                                                                      |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан           | Чести                | Обрив, пруритус, уртикария                                                                                                                 |
|                                                  | С неизвестна честота | Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), остра генерализирана екзантемна пустулоза (AGEP) (вж. точка 4.4), ангиоедем |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | Чести                | Астения                                                                                                                                    |
| Нарушения на кръвта и лимфната система           | С неизвестна честота | Агранулоцитоза<br>Тромбоцитопения<br>Тромбоцитопенична пурпура                                                                             |
| Хепатобилиарни нарушения                         | С неизвестна честота | Хепатит                                                                                                                                    |

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел.: +35 928903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

#### **4.9 Предозиране**

Има ограничени данни по отношение на предозиране с триметазидин. Лечението трябва да бъде симптоматично.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

#### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Лечение на сърдечни заболявания, други сърдечни лекарства, АТС код: C01EB15

#### Механизъм на действие

Триметазидин инхибира  $\beta$ -окислението на мастните киселини чрез блокиране на дълговерижната 3-кетоацил-CoA тиолаза, с което се усилва окислението на глюкоза. В исхемичната клетка, енергията, получена чрез окисление на глюкоза изисква по-малък разход на кислород в сравнение с процеса на  $\beta$ -окисление. Потенцирането на окислението на глюкоза оптимизира енергийните процеси в клетката като по този начин поддържа подходящ енергиен метаболизъм в периода на исхемията.

#### Фармакодинамични ефекти

При пациенти с исхемична болест на сърцето триметазидин действа като метаболитен агент, който запазва вътреклетъчните нива на високоенергийни фосфати в миокарда. Антиисхемичните ефекти се постигат без да са придружени от хемодинамични ефекти.

#### Клинична ефикасност и безопасност



Клинични проучвания са демонстрирали ефикасността и безопасността на триметазидин при лечението на пациенти с хронична ангина пекторис, приложен или самостоятелно, или когато ползите от други антиангинозни лекарствени продукти са били недостатъчни.

В рандомизирано, двойносляпо, плацебо контролирано проучване с 426 пациенти (TRIMPOL-II), триметазидин (60 mg/дневно), добавен към метопролол 100 mg дневно (50 mg два пъти дневно) в продължение на 12 седмици, статистически значимо подобрява резултатите на параметрите на тестове с физическо натоварване и клиничните симптоми в сравнение с плацебо: обща продължителност на теста с физическо натоварване +20,1 сек.,  $p=0,023$ , общо работно натоварване +0,54 MET,  $p=0,001$ , време до настъпване на ST-депресия от 1 mm +33,4 сек.,  $p=0,003$ , време до настъпване на ангинозна болка +33,9 сек.,  $p<0,001$ , ангинозни пристъпи на седмица -0,73,  $p=0,014$  и консумация на бързо действащи нитрати на седмица -0,63,  $p=0,032$ , без хемодинамични промени.

В рандомизирано, двойносляпо, плацебо контролирано проучване с 223 пациенти (Sellier), една таблетка от 35 mg триметазидин с изменено освобождаване (два пъти дневно), добавена към 50 mg атенолол (еднократно дневно) в продължение на 8 седмици, води до значително повишаване (+34,4 сек.,  $p=0,03$ ) на времето до настъпване на ST-депресия от 1 mm при теста с физическо натоварване, в подгрупата пациенти ( $n=173$ ), в сравнение с плацебо, 12 часа след приема на лекарството. Значима разлика, бе също доказана, за времето до поява на ангина пекторис ( $p=0,049$ ). Не може да се намери значима разлика между групите, за другите вторични крайни точки (обща продължителност на теста с физическо натоварване, общо работно натоварване и клинични крайни точки).

При 1962 пациенти, в тримесечно рандомизирано, двойно-сляпо проучване (проучването Vasco), на върха на атенолол 50 mg/ден, две дози на триметазидин (70 mg/ден и 140 mg/ден) са били изследвани в сравнение с плацебо. В общата популация, включваща асимптоматични и симптоматични пациенти, триметазидин не успя да демонстрира ползи едновременно при ергометричните (обща продължителност на теста с физическо натоварване, време до настъпване на ST-депресия от 1 mm и време до поява на ангина) и клиничните крайни точки. Въпреки това, в подгрупата на симптоматични пациенти ( $n=1574$ ), определени в пост-хок анализа, триметазидин (140 mg) значимо подобрява общата продължителност на теста с физическо натоварване (+23,8 сек. спрямо +13,1 сек. при плацебо,  $p=0,001$ ) и времето до поява на ангинозна болка (+46,3 сек. спрямо +32,5 сек. при плацебо,  $p=0,005$ ).

#### *Проучвания при животни*

##### Триметазидин:

- спомага за поддържане на метаболизма в тъканите на сърцето и сетивните анализатори по време на исхемия и хипоксия,
- намалява вътреклетъчната ацидоза и нарушаването на йонния транспорт, причинени от исхемията,
- намалява миграцията на неутрофилни гранулоцити и тяхната инфилтрация в исхемичните и реперфузирани зони на миокарда, както и намалява размерите на инфаркт в експериментални условия,
- оказва своето действие при отсъствие на всякакъв директен хемодинамичен ефект.

#### *Проучвания при хора*

Контролирани изпитвания при пациенти със стенокардия са показали, че триметазидин може да:

- забави настъпването на стенокардия при натоварване, от 15-ия ден на лечението,
- намали честотата на ангинозни пристъпи,
- понижи значително нуждата от употреба на нитрати,
- подобри лявата вентрикуларна дисфункция по време на исхемия,
- оказва своето действие при отсъствие на всякакъв директен хемодинамичен ефект.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**



След перорално приложение, максималната концентрация се наблюдава 5 часа след прием. След 24 часа плазмената концентрация все още поддържа 75% или повече от максималната концентрация в продължение на още 11 часа.

Равновесно състояние се достига най-късно след 60 часа. Фармакокинетичните свойства на Модуксин MR не се повлияват от времето за хранене.

Привидният обем на разпределение е 4,8 l/kg (което предполага добро разпределение в тъканите); триметазидин се свързва слабо с плазмените протеини: измерената стойност при *in vitro* е 16%. Триметазидин се екскретира предимно с урината, основно в непроменен вид.

Средният полуживот на Модуксин MR е 7 часа при млади здрави доброволци и 12 часа при такива над 65-годишна възраст.

Общият клирънс е сборът между преобладаващ бъбречен клирънс, който корелира директно с креатининовия клирънс и , в по-малка степен, чернодробен клирънс, който намалява с напредването на възрастта.

### Специални популации

#### *Старческа възраст*

Общият клирънс е намален при популацията в старческа възраст поради нормално понижение на бъбречната функция, свързано с възрастта. В популационен анализ на фармакокинетиката (ФК) е наблюдавано, че ФК на триметазидин не се повлиява в голяма степен от възрастта. Експозицията е повишена едва 1,1 пъти и 1,4 пъти съответно при доброволци на възраст 55-65 години и над 75 години, което не е основание за промяна на дозировката.

При популацията в старческа възраст не са наблюдавани причини за притеснение относно безопасността в сравнение с общата популация.

#### *Бъбречно увреждане*

Средното повишение на експозицията на триметазидин е приблизително 2 пъти при пациенти с умерено тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс между 30 и 60 ml/min) след прием на една таблетка от 35 mg триметазидин дневно, и средно 3,1 пъти при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 30 ml/min) след прием на една таблетка от 35 mg триметазидин през ден в сравнение със здрави доброволци с нормална бъбречна функция (вж. точки 4.2 и 4.3).

При тази популация не са наблюдавани причини за притеснение относно безопасността в сравнение с общата популация.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Висока доза триметазидин, приложена при кучета (интравенозно – 16 пъти, перорално – 60 пъти над терапевтичната доза), е предизвикала клинични симптоми на съдоразширяване, проявяващи се чрез оток, еритема, възпалените на небцето и обща отпадналост на животните.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Сърцевина на таблетката:

- Целулоза, микрокристална (тип 102)
- Нишесте, прежелатинизирано (частично прежелатинизирано царевично нишесте)
- Хипромелоза
- Силициев диоксид, колоиден безводен



- Магнезиев стеарат

Покритие на таблетката:

- Поли(винилов алкохол)
- Талк
- Титанов диоксид (E171)
- Макрогол 3350
- Лецитин (соя)
- Железен оксид червен (E172)
- Железен оксид жълт (E172)
- Железен оксид черен (E172)

## **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

## **6.3 Срок на годност**

3 години

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 25 °C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Вид на опаковката: 30, 60, 120 и 180 таблетки с удължено освобождаване в Al/PVC блистерно фолио и картонена кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Gedeon Richter Plc.  
H-1103 Budapest  
Gyömrői út 19-21.  
Унгария

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Reg. № 20110539

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 15.09.2011

Дата на последно подновяване: 20.04.2016



**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

08.09.2024

