

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Mildronate 500 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje 500 mg meldonijevega dihidrata.
Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Bele trde želatinske kapsule velikosti 00. Vsebina - bel kristalinični prašek z rahlim vonjem.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Dopolnilno (adjuvantno) zdravljenje blage kronične srčne insuficience.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Običajni dnevni odmerek je 500–1000 mg meldonija (meldonium). Dnevni odmerek se lahko razdeli na dva posamezna odmerka. Največji dnevni odmerek je 1000 mg. Potek zdravljenja je od 4 do 6 tednov.

Starejši

Ni posebnih priporočil za uporabo v tej starostni skupini. Starejši bolniki z jetrno in/ali ledvično okvaro bodo morda potrebovali nižje odmerke (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z okvarami jeter in/ali ledvic

Ker se zdravilo izloča skozi ledvice, je treba pri bolnikih z ledvično okvaro, pa tudi pri bolnikih z boleznimi jeter, zmanjšati odmerke (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti zdravila ni priporočljivo uporabljati pri otrocih.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Meldonij je priporočljivo uporabljati zjutraj zaradi možnega spodbujevalnega učinka.

V izogib motnjam prebavil, se lahko zdravilo jemlje s hrano.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolniki s kroničnimi boleznimi jeter in ledvic morajo to zdravilo uporabljati previdno, saj ni bilo izvedenih študij za ugotavljanje učinkov na bolnike s povečanim tveganjem.

Pediatrična populacija

Kliničnih podatkov o varnosti meldonija pri otrocih ni, zato uporaba pri otrocih ni priporočljiva.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

- Meldonij se lahko uporablja skupaj z drugimi kardiovaskularnimi zdravili: zdravili za zdravljenje angine pectoris, antikoagulanti, antiaritmiki in diuretiki, srčnimi glikozidi itd.
- Meldonij lahko okrepi delovanje več srčno-žilnih zdravil, kot so gliceril trinitrat, nifedipin, zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, hipotenzivi in periferni vazodilatatorji. To je treba upoštevati pri sočasni uporabi teh zdravil. Morda bo potrebno zmanjšati odmerke.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Kliničnih podatkov o varnosti zdravila med nosečnostjo ni na voljo. Da bi se izognili morebitnemu neželenemu delovanju na organizem matere in ploda, se uporaba meldonija med nosečnostjo ne priporoča.

Dojenje

Ni znano, ali se učinkovina izloča v materino mleko. Če je potrebno zdravljenje s tem zdravilom, mora mati prenehati z dojenjem.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Ni znanih primerov neželenega delovanja meldonija na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki so razvrščeni glede na pogostnost: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni (od $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki (od $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki (od $< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Neznana: eozinofilija.

Bolezni imunskega sistema

Pogosti: alergijske reakcije (rdečica, izpuščaj, srbenje, oteklina).

Bolezni živčevja

Pogosti: glavobol.

Neznana: vznemirjenost.

Srčne bolezni

Zelo redki: tahikardija.

Žilne bolezni

Zelo redki: hipotenzija.

Bolezni prebavil

Pogosti: dispeptične motnje (nelagodje v želodcu, slabost, bruhanje, grenak okus v ustih).

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Neznana: splošna šibkost.

Osnovne in spremljajoče bolezni lahko povzročijo druge neželene učinke (proteinurijo, zrnate cilindre v urinski usedlini, okvaro jeter zaradi neustrezne prehrane, spremembe razpoloženja); povezava med temi učinki in uporabo meldonija je komaj mogoča. Pogostnost ni znana.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Podatki o prevelikem odmerjanju pri ljudeh niso na voljo. Zdravilo ima nizko toksičnost in ne povzroča neželenih učinkov, ki bi bili nevarni za zdravje bolnika. Če arterijski tlak znatno odstopa od normalnega, je treba uporabiti zdravila za uravnavanje arterijskega krvnega tlaka.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za bolezni srca, oznaka ATC: C01EB22

Meldonij je strukturni analog predhodnika karnitina – gama butirobetaina (GBB), ki ima en atom ogljika nadomeščen z atomom dušika.

Meldonij zavira delovanje butirobetainhidroksilaze, kar povzroči zmanjšanje biosinteze karnitina in prenos dolgoveržnih maščobnih kislin skozi celične membrane. Preprečuje kopičenje presnovkov dolgoveržnih maščobnih kislin – acil-koencima A in acilkarnitina – v celicah in tako zmanjšuje njihove neželene učinke. Pri ishemiji meldonij aktivira anaerobno glikolizo ter spodbuja nastajanje in prenos ATP ter vzpostavlja ravnovesje med dovajanjem kisika in njegovo porabo.

Ob povečani obremenitvi zaradi intenzivne porabe energije v celici zdravega organizma pride do začasnega zmanjšanja vsebnosti maščobnih kislin. To aktivira presnovo maščobnih kislin, zlasti sintezo karnitina. Razvidno je, da biosintezo karnitina uravnava koncentracija karnitina v krvni plazmi in stres, vendar pa koncentracija predhodnikov karnitina v celici nima vpliva. Meldonij zavira pretvorbo GBB v karnitin in tako zmanjša njegovo koncentracijo v krvi, s čimer aktivira sintezo prekursorjev karnitina, tj. GBB. Biosinteza karnitina se nadaljuje in koncentracija maščobnih kislin v celici se normalizira, ko se koncentracija meldonija zmanjša. Celice se tako redno usposablajo in dobivajo spodbudo za preživetje, ko je koncentracija maščobnih kislin nizka zaradi zaostrenih presnovnih pogojev in ko se hitro obnovi. Z meldonijem »trenirane« celice preživijo precejšnjo preobremenitev, medtem ko »netrenirane« celice pri enakih pogojih umrejo.

Učinek na srčno-žilni sistem

Ugotovljeno je bilo, da meldonij poveča pretok krvi, volumen levega prekata in volumen srca, pri čemer skoraj ne vpliva na venski tlak ali ga zmanjša. Ti dokazi kažejo na pozitiven učinek meldonija na kontraktibilnost miokarda.

Pri ishemiji meldonij zmanjša negativni učinek hipoksije na miokard. Ugotovljeno je bilo, da meldonij zmanjša področje infarktne miokarda.

Zdravilo pomaga tudi preprečevati aritmije, kot je ventrikularna fibrilacija.

Kronično srčno popuščanje

Študija učinka zdravljenja z meldonijem pri kroničnem srčnem popuščanju, ki ga povzroča koronarna srčna bolezen, je temeljila na velikem številu kliničnih preskušanj. Podatki kažejo, da zdravilo poveča toleranco na fizični napor in stopnjo telesne obremenitve bolnikov s srčnim popuščanjem.

Učinkovitost zdravila pri zdravljenju srčnega popuščanja povprečne resnosti (II. razred po funkcijski razvrstitvi Newyorškega društva za srce (NYHA)) so ločeno proučevali na kardiološkem inštitutu v Latviji in Tomsu. Po zdravljenju z meldonijem so diagnoze 59–78 % bolnikov, ki so imeli srčno popuščanje v funkcijskem razredu II, prerazporedili z novo diagnozo v funkcijski razred I.

Ugotovljeno je bilo, da meldonij krepi inotropno delovanje miokarda in povečuje toleranco do fizičnega dela, izboljša kakovost življenja bolnikov in ne povzroča resnih neželenih učinkov. Vendar pa je mogoče opaziti, da lahko meldonij povzroči zmerno hipotenzijo, alergijske kožne reakcije, glavobol in nelagodje v prsnem košu.

Meldonij je treba dajati skupaj s tradicionalnim zdravljenjem te bolezni, če je srčno popuščanje hudo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Dinamiko absorpcije in izločanja meldonija so preučevali pri peroralnem, intraperitonealnem (i.p.) in intravenskem (i.v.) dajanju učinkovine, ki vsebuje ogljikov radioaktivni izotop (^{14}C) pri poskusnih živalih. Biološka uporabnost zdravila pri peroralni uporabi je znašala 78 %. Vnos hrane pri enkratnem peroralnem odmerku 400 mg je upočasnil T_{\max} , vendar ni vplival na C_{\max} in AUC.

Porazdelitev

Koncentracija meldonija v krvni plazmi je dosegla najvišjo vrednost (C_{\max}) v 1 do 2 urah po zaužitju. Ugotovljeno je bilo, da se opazovana C_{\max} in površina pod krivuljo časovne koncentracije (AUC) meldonija povečujeta sorazmerno z odmerkom.

Biotransformacija

Eksperimentalne študije so pokazale, da se v organizmu živali meldonij presnavlja z biotransformacijo. Zdravilo se presnavlja predvsem v jetrih. Podatkov o presnovi pri ljudeh niso objavljeni.

Izločanje

Ledvično izločanje igra pomembno vlogo pri izločanju meldonija in njegovih presnovkov. Na krivuljah izločanja radioaktivnih produktov je mogoče zaznati dve fazi, to je α -hitro in β -počasno fazo, ki sta verjetno povezani z različno kinetiko meldonija in njegovih presnovkov. Pri kuncih je bil po peroralni uporabi razpolovni čas izločanja v α -fazi ($t_{1/2\alpha}$) enak 2,1 ure, v β -fazi ($t_{1/2\beta}$) 21 ur, po dajanju i.v. pa 0,7 ure v prvi in 14,8 ure v drugi fazi. Pri psih je bil po dajanju i.v. $t_{1/2\alpha}$ enak 1,3 ure, $t_{1/2\beta}$ pa 14,3 ure.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Meldonij ima nizko toksičnost. Za učinkovino je bil srednji smrtni odmerek LD_{50} po peroralnem dajanju mišim in podganam večji od 18.000 mg/kg. Krvna slika, biokemične preiskave krvi in urina ter telesna masa podgan in psov niso pokazali nobenih neželenih sprememb po neprekinjenem dajanju zdravila v obdobju 6 mesecev. Pri psih so po jemanju velikih odmerkov meldonija opazili krvavitve v jetrih in ledvicah, vendar delovanje teh organov ni bilo moteno.

Predklinični podatki na podlagi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Študije ocene tveganja za okolje so pokazale, da lahko meldonij predstavlja tveganje za vodno okolje.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsul

krompirjev škrob, posušen
brezvodni koloidni silicijev dioksid
kalcijev stearat

Ovojnica kapsule

titanov dioksid (E171)
želatina

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

10 trdih kapsul v PVC/PVDC/Al pretisnem omotu.

2 ali 6 pretisnih omotov (20 ali 60 trdih kapsul) v kartonski škatli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi. To zdravilo lahko predstavlja tveganje za okolje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AS GRINDEKS.

Krustpils iela 53, Rīga,
LV-1057, Latvija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/22/02933/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 11. 8. 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

17. 4. 2023