

Charakterystyka Produktu Leczniczego

Mildronate®

500 mg, kapsułki, twarde

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Mildronate 500 mg kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 500 mg meldonium dwuwodnego.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda.

Białe, twarde kapsułki żelatynowe o rozmiarze 00. Zawartość - biały krystaliczny proszek o słabym zapachu.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie wspomagające w łagodnej przewlekłej niewydolności serca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

• *Dorośli*

Zazwyczaj stosowana dawka dobową wynosi 500-1000 mg meldonium. Dawka dobową może być podzielona na dwie dawki pojedyncze. Maksymalna dawka dobową wynosi 1000 mg. Czas trwania leczenia wynosi od 4 do 6 tygodni.

• *Osoby w podeszłym wieku*

Brak szczególnych zaleceń dotyczących stosowania w tej grupie wiekowej. Pacjenci w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności wątroby i (lub) nerek mogą wymagać mniejszych dawek (patrz punkt 4.4).

• *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby i (lub) nerek*

Ponieważ produkt leczniczy jest wydalany przez nerki, u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, a także u pacjentów z chorobami wątroby, należy zmniejszyć dawki (patrz punkt 4.4).

• *Dzieci i młodzież*

Ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności, nie zaleca się stosowania produktu leczniczego u dzieci.

Sposób podawania

Do podawania doustnego. Zaleca się stosowanie meldonium rano ze względu na możliwe działanie pobudzające. W celu uniknięcia zaburzeń żołądkowo-jelitowych produkt leczniczy można przyjmować z jedzeniem.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci z przewlekłymi chorobami wątroby i nerek powinni stosować ten produkt leczniczy z zachowaniem ostrożności, ponieważ nie przeprowadzono badań mających na celu określenie wpływu na pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka.

Dzieci i młodzież

Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania meldonium u dzieci, dlatego nie zaleca się jego stosowania u dzieci.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

- Meldonium może być stosowane razem z innymi produktami leczniczymi działającymi na układ sercowo-naczyniowy: produktami leczniczymi stosowanymi w dławicy piersiowej, lekami przeciwzakrzepowymi, lekami przeciwartmicyznymi i moczopędnymi, glikozydami nasercowymi i innymi.
- Meldonium może nasilać działanie kilku produktów leczniczych stosowanych w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego, takich jak nitrogliceryna, nifedypina, beta-adrenolityki, leki hipotensyjne i rozszerzające naczynia obwodowe. Należy wziąć to pod uwagę podczas jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych. Może być konieczne zmniejszenie dawek.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego w okresie ciąży. W celu uniknięcia możliwego niepożądanego działania na organizm matki i płodu, nie zaleca się stosowania meldonium w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy substancja czynna przenika do mleka ludzkiego. Jeśli matka musi być leczona tym produktem leczniczym, musi zaprzestać karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie są znane przypadki niekorzystnego wpływu meldonium na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych przedstawiono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nie znana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Nieznana: eozynofilia.

Zaburzenia układu immunologicznego

Często: reakcje alergiczne (rumień, wysypka, świąd, obrzęk).

Zaburzenia układu nerwowego

Często: ból głowy.

Nieznana: pobudzenie.

Zaburzenia serca

Bardzo rzadko: tachykardia.

Zaburzenia naczyniowe

Bardzo rzadko: niedociśnienie tętnicze.

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Często: zaburzenia dyspeptyczne (dyskomfort w żołądku, nudności, wymioty, gorzki smak w jamie ustnej).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Nieznane: ogólne osłabienie.

Choroby wiodące i współistniejące mogą powodować inne działania niepożądane (białkomocz, wałeczki ziarniste w osadzie moczu, zaburzenia czynności wątroby spowodowane nieodpowiednią dietą, zmiany nastroju); związek tych działań ze stosowaniem meldonium jest mało możliwy. Częstość występowania nie jest znana.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma dostępnych danych dotyczących przedawkowania u ludzi. Produkt leczniczy ma małą toksyczność i nie wywołuje działań niepożądanych, które byłyby niebezpieczne dla zdrowia pacjenta. Jeśli ciśnienie tętnicze znacznie odbiega od normy, należy zastosować leki regulujące ciśnienie tętnicze.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne preparaty nasercowe, kod ATC: C01EB22

Meldonium jest strukturalnym analogiem prekursora karnityny - gamma-butyrobetainy (GBB), w którym jeden atom węgla zastąpiono atomem azotu.

Meldonium hamuje aktywność hydroksylazy butylobetainowej, powodując zmniejszenie biosyntezy karnityny i transportu długołańcuchowych kwasów tłuszczowych przez błony komórkowe. Zapobiega gromadzeniu się metabolitów długołańcuchowych kwasów tłuszczowych - acylo-CoA i acylokarnityny - w komórkach, zmniejszając w ten sposób ich niekorzystne działanie.

W warunkach niedokrwienia meldonium aktywuje glikolizę beztlenową oraz stymuluje produkcję i transport ATP, przywraca równowagę między dostarczaniem, a zużyciem tlenu.

W komórkach zdrowego organizmu, przy zwiększonym obciążeniu w wyniku intensywnego zużycia energii, dochodzi do przejściowego obniżenia zawartości kwasów tłuszczowych. Aktywuje to metabolizm kwasów tłuszczowych, a zwłaszcza syntezę karnityny. Wiadomo, że biosynteza karnityny jest regulowana przez stężenie karnityny w osoczu krwi i stres, natomiast stężenie prekursorów karnityny w komórce nie ma na nią wpływu. Meldonium hamuje przemianę GBB do karnityny i tym samym obniża jej stężenie we krwi, aktywując syntezę prekursorów karnityny, czyli GBB. Biosynteza karnityny zostaje wznowiona, a stężenie kwasów tłuszczowych w komórce staje się normalne wraz ze spadkiem stężenia meldonium. Komórki są w ten sposób regularnie trenowane i stymulowane do przeżycia, gdy stężenie kwasów tłuszczowych jest niskie w warunkach zwiększonej przemiany materii i gdy szybko wraca do normy. Komórki „wytrenowane” przez meldonium przeżywają znaczne przeciążenia, podczas gdy komórki „nietrenowane” umierają w tych samych warunkach.

Wpływ na układ sercowo-naczyniowy

Ustalono, że meldonium zwiększa przepływ krwi, objętość lewej komory i rzut serca, prawie nie wpływa na ciśnienie żyłne lub je obniża. Dowody te świadczą o pozytywnym wpływie meldonium na kurczliwość mięśnia sercowego.

W warunkach niedokrwienia meldonium zmniejsza negatywny wpływ niedotlenienia na mięsień sercowy. Stwierdzono, że meldonium zmniejsza obszar zawału mięśnia sercowego.

Lek pomaga również w zapobieganiu arytmii, takich jak migotanie komór.

Przewlekła niewydolność serca

Badanie wpływu leczenia meldonium w przewlekłej niewydolności serca spowodowanej wrodzoną wadą serca zostało oparte na dużej liczbie badań klinicznych. Dane wskazują, że lek zwiększa tolerancję na wysiłek fizyczny i wielkość obciążenia fizycznego u pacjentów z niewydolnością serca. Skuteczność produktu leczniczego w leczeniu średnio ciężkiej niewydolności serca (klasa czynnościowa NYHA II) badano oddzielnie w łotewskim i tomskim instytutach kardiologii. Po leczeniu meldonium u 59-78% pacjentów, którzy mieli II klasę czynnościową niewydolności serca, postawiono nowe rozpoznania I klasy czynnościowej. Stwierdzono, że meldonium wzmacnia inotropowe działanie na mięsień sercowy i zwiększa tolerancję na pracę fizyczną, poprawia jakość życia pacjentów i nie powoduje poważnych działań niepożądanych. Zauważono jednak, że meldonium może powodować umiarkowane niedociśnienie tętnicze, skórne reakcje alergiczne, ból głowy, dyskomfort w klatce piersiowej.

Jeśli niewydolność serca jest ciężka, meldonium należy podawać kontynuując jednocześnie tradycyjne leczenie tej choroby.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Dynamikę wchłaniania i wydalania meldonium badano u zwierząt doświadczalnych poprzez doustne, i.p. i i.v. podawanie substancji czynnej zawierającej radioaktywny izotop węgla (^{14}C). Biodostępność leku po podaniu doustnym wynosiła 78%. Spożycie pokarmu opóźniało T_{max} , ale nie miało wpływu na C_{max} i AUC po podaniu pojedynczej dawki doustnej 400 mg.

Dystrybucja

Stężenie meldonium w osoczu krwi osiągało maksymalny poziom (C_{max}) w ciągu 1 do 2 godzin po podaniu. Stwierdzono, że obserwowane C_{max} i pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) meldonium zwiększa się proporcjonalnie do dawki.

Biotransformacja

Badania doświadczalne wykazały, że w organizmie zwierząt meldonium ulega biotransformacji.

Lek jest metabolizowany głównie w wątrobie. Nie opublikowano informacji na temat metabolizmu u ludzi.

Eliminacja

Wydalenie nerkowe odgrywa istotną rolę w eliminacji meldonium i jego metabolitów. Na krzywych eliminacji produktów radioaktywnych można wykryć dwie fazy, tj. fazę szybką i wolną, które prawdopodobnie są związane z różną kinetyką meldonium i jego metabolitów. U królików po doustnym podaniu leku okres półtrwania eliminacji w fazie α ($t_{1/2\alpha}$) wynosi 2,1 godziny, a w fazie β ($t_{1/2\beta}$) 21 godzin, natomiast po podaniu i.v. odpowiednio 0,7 i 14,8 godziny. U psów po podaniu i.v. $t_{1/2\alpha}$ wynosił 1,3, a $t_{1/2\beta}$ 14,3 godziny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Meldonium jest substancją o małej toksyczności. Dla substancji czynnej, LD_{50} wynosiła ponad 18000 mg/kg po podaniu doustnym myszom i szczurom. Morfologia krwi, badania biochemiczne krwi i moczu oraz masa ciała szczurow i psów nie wykazały żadnych niekorzystnych zmian po ciągłym podawaniu produktu leczniczego przez okres 6 miesięcy. U psów po przyjęciu dużych dawek meldonium obserwowano krwotok do wątroby i nerek, jednak czynność tych narządów nie była zaburzona.

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Badania oceny ryzyka dla środowiska wykazały, że meldonium może stanowić zagrożenie dla środowiska wodnego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki:

- Skrobia ziemniaczana, suszona
- Krzemionka koloidalna bezwodna
- Wapnia stearynian

Oślonka kapsułki:

- Tytanu dwutlenek (E171)
- Żelatyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

10 kapsułek twardych w blistrze PVC/PVDC/Aluminium.

2 lub 6 blistrów (20 lub 60 kapsułek twardych) w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niezużyte produkty lecznicze lub odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Ten produkt leczniczy może stanowić zagrożenie dla środowiska.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AS GRINDEKS

Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057

Łotwa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 27385

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 07.10.2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

17.03.2023

Notatki:

A series of horizontal dashed lines for writing notes.