

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Mildronate 500 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține 500 mg de meldoniu dihidrat.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă.

Capsule gelatinoase de culoare albă mărimea 00. Conținut – pulbere cristalină de culoare albă cu miros slab.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratament adjuvant al insuficienței cardiace cronice ușoare.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți

Doza zilnică uzuală de meldoniu este de 500-1000 mg. Doza zilnică poate fi divizată în două doze unice. Doza zilnică maximă este de 1000 mg. Durata tratamentului variază între 4 și 6 săptămâni.

Vârstnici

Nu există recomandări specifice pentru utilizare la acest grup de vârstă. Pacienții vârstnici cu insuficiență hepatică și/sau renală pot avea nevoie de doze mai mici (vezi pct. 4.4).

Pacienți cu tulburări hepatice și/sau renale

Deoarece medicamentul este eliminat prin rinichi, la pacienții cu tulburări renale și la cei cu tulburări hepatice, dozele trebuie scăzute (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Ca urmare a lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea, medicamentul nu este recomandat pentru administrare la copii.

Mod de administrare

Pentru administrare orală.

Se recomandă administrarea meldonului dimineața, ca urmare a efectului stimulant posibil.

Pentru a evita tulburările gastro-intestinale, medicamentul trebuie administrat împreună cu alimente.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienții cu tulburări hepatice și renale cronice trebuie să utilizeze acest medicament cu atenție deoarece nu au fost efectuate studii pentru a evidenția efectele administrării la pacienții cu risc crescut.

Copii și adolescenți

Nu sunt disponibile date cu privire la siguranța administrării meldonului la copii, prin urmare nu este recomandat la copii.

4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

- Meldonul poate fi administrat în asociere cu alte medicamente cu acțiune la nivel cardiovascular: medicamente antianginoase, anticoagulante, antiaritmice și diuretice, glicozide cardiace etc.
- Meldonul poate intensifica acțiunea mai multor medicamente cu acțiune la nivel cardiovascular cum sunt gliceril trinitrat, nifedipină, beta-blocante adrenergice, medicamente antihipertensive și vasodilatatoare periferice. Acest aspect trebuie avut în vedere când se administrează aceste medicamente concomitent. Poate fi necesară scăderea dozelor.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu sunt disponibile date clinice cu privire la siguranța administrării medicamentului în timpul sarcinii. Pentru a evita apariția reacțiilor adverse la mamă și făt, meldonul nu este recomandat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă substanța activă se excretă în laptele matern. Dacă este necesar ca mama să efectueze tratamentul cu acest medicament, trebuie să oprească alăptarea.

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

Nu se cunosc cazuri privind efectul nefavorabil al meldonului asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Frecvența reacțiilor adverse este definită astfel: 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).

Tulburări hematologice și limfatice:

Cu frecvență necunoscută: eozinofilie.

Tulburări ale sistemului imunitar

Frecvente: reacții alergice (eritem facial, erupții cutanate tranzitorii, prurit ,edem).

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: cefalee

Cu frecvență necunoscută: agitație.

Tulburări cardiace

Foarte rare: tahicardie.

Tulburări vasculare

Foarte rare: hipotensiune arterială.

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: tulburări dispeptice (disconfort gastric, greață, vărsături, senzație de gust amar în gură).

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Cu frecvență necunoscută: stare generală de slăbiciune.

Afecțiunile cronice și concomitente pot determina apariția altor reacții adverse (proteinurie, prezența cilindrilor granulari în sedimentul urinar, insuficiență hepatică ca urmare adietei necorespunzătoare, modificări ale dispoziției); relația dintre apariția acestor reacții și administrarea meldoniumului este improbabilă. Frecvența nu este cunoscută.

Raportarea reacțiilor adverse selectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. 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, 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

Nu sunt disponibile date cu privire la supradozajul la om. Medicamentul prezintă toxicitate scăzută și nu provoacă reacții adverse care pot afecta sănătatea pacientului. Dacă tensiunea arterială variază semnificativ față de valorile normale, trebuie administrate medicamente antihipertensive.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1. Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: terapie cardiacă, alte medicamente pentru afecțiuni cardiace, codul ATC: C01EB22.

Meldoniul este un analog structural al unui precursor de carnitină – gamma-butirobetaină (GBB), în care un atom de carbon este substituit cu un atom de azot.

Meldoniul inhibă activitatea butirobetainhidroxilazei, ceea ce determină o scădere a biosintezei carnitinei și a transportului acizilor grași cu catenă lungă prin membranele celulare. Acest lucru împiedică acumularea metaboliților acizilor grași cu lanț lung – Acil-CoA și Acil-carnitină – în celule, reducând astfel reacțiile adverse ale acestora. În condiții de ischemie, meldoniumul activează glicoliza anaerobă și stimulează producția și transportul de ATP și reface echilibrul dintre distribuția și consumul de oxigen în celule.

O scădere temporară a conținutului de acizi grași are loc în celula unui organism sănătos în condițiile unei încărcări crescute ca rezultat al consumului intens de energie. Acest lucru activează metabolismul

acizilor grași, în special sinteza carnitinei. Este clar faptul că biosinteza carnitinei este reglată de concentrația plasmatică a carnitinei și de stress; cu toate acestea, concentrația precursorilor carnitinei în celulă nu are nicio influență. Meldoniul inhibă transformarea GBB în carnitină și scade astfel concentrația acesteia în sânge, activând astfel sinteza precursorilor de carnitină, și anume GBB. Biosinteza carnitinei este reluată și concentrația acizilor grași în celulă devine normală pe măsură ce scade concentrația de meldoniu. În acest mod, celulele sunt instruite în mod periodic și sunt stimulate să supraviețuiască când concentrația acizilor grași este scăzută în condiții metabolice crescute și când se reface rapid. Celulele „instruite“ de meldoniu supraviețuiesc supraîncărcării substanțiale, în timp ce celulele „neinstruite“ mor în aceleași condiții.

Efectul asupra sistemului cardiovascular

Este stabilit faptul că meldoniul crește fluxul sanguin, volumul ventricular stâng și debitul cardiac, aproape nu afectează presiunea la nivelul venelor sau o reduce. Aceste date demonstrează efectul inotrop pozitiv al meldoniului.

În condiții de ischemie, meldoniul reduce efectul negativ al hipoxiei la nivelul miocardului. S-a stabilit că meldoniul reduce dimensiunea zonei de infarct.

Medicamentul are rol în prevenirea aritmiilor cum este fibrilația ventriculară.

Insuficiență cardiacă cronică

Studiul privind efectului tratamentului cu meldoniu în insuficiența cardiacă cronică provocată de boala coronariană (BC) a cuprins un număr mare de studii clinice. Datele demonstrează că medicamentul mărește toleranța la efort fizic și capacitatea de efort la pacienții cu insuficiență cardiacă. Eficacitatea medicamentului în tratamentul insuficienței cardiace de severitate medie (clasa funcțională NYHA II) a fost studiată separat în instituții de cardiologie din Letonia și Tomsk. După tratamentul cu meldoniu, 59-78% dintre pacienții diagnosticați cu insuficiență cardiacă stadiul II NYHA au trecut la stadiul I NYHA. S-a stabilit că meldoniul intensifică efectul inotrop miocardic și mărește toleranța la efort fizic, îmbunătățește calitatea vieții pacientului și nu determină reacții adverse grave. Cu toate acestea, s-a observat că meldoniul poate provoca hipotensiune arterială moderată, reacții cutanate alergice, cefalee, disconfort toracic

Meldoniul trebuie administrat în asociere cu tratamentul standard al acestei afecțiuni, dacă insuficiența cardiacă este severă.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Farmacocinetica privind absorbția și excreția meldoniului a fost studiată prin administrări orale, i.p. și i.v. ale substanței active care conține izotop radioactiv de carbon (^{14}C) la animale. Biodisponibilitatea medicamentului administrat pe cale orală a fost de 78 %. Aportul de alimente a întârziat T_{\max} dar nu a afectat C_{\max} și ASC la o doză orală unică de 400 mg.

Distribuție

Concentrația plasmatică a meldoniului a atins valoarea maximă (C_{\max}) în decurs de 1 - 2 ore după administrare. S-a determinat că C_{\max} observat și aria de sub curba concentrației în funcție de timp-(ASC) ale meldoniului cresc proporțional cu doza administrată.

Metabolizare

Studiile experimentale au demonstrat că în organismul animal, meldoniuleste metabolizat.

Medicamentul este metabolizat în principal în ficat. Nu au fost publicate date cu privire la metabolizarea la om.

Eliminare

Excreția renală are un rol semnificativ în eliminarea meldoniului și a metaboliților acestuia. Se pot detecta două faze cu privire la curbele de eliminare ale produșilor radioactivi, și anume fazele α -rapidă și β -lentă, care sunt probabil corelate cu farmacocinetica diferite a meldoniului și metaboliților acestuia.

La iepure, după administrare pe cale orală, timpul de înjumătățire prin eliminare în faza α ($t_{1/2\alpha}$) este echivalent cu 2,1 ore, iar în faza β ($t_{1/2\beta}$) 21 ore, iar după administrarea i.v. 0,7 și, respectiv, 14,8 ore. La câine, după administrare i.v. $t_{1/2\alpha}$ a fost de 1,3 și $t_{1/2\beta}$ de 14,3 ore.

5.3 Date preclinice de siguranță

Meldoniul are toxicitate redusă. Pentru substanța activă, LD_{50} a depășit 18000 mg/kg după administrarea orală la șoarece și șobolan. Hemograma, analizele biochimice și urinare și greutatea la șoarece și câine nu au evidențiat nicio reacție adversă după administrarea continuă a medicamentului pe o perioadă de 6 luni. La câine s-a observat hemoragie hepatică și renală, după ce s-au administrat doze mari de meldoniu; totuși, funcția acestor organe nu a fost afectată.

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Amidon de cartof

Dioxid de siliciu

Stearat de calciu

Capsulă

Dioxid de titan (E 171)

Gelatină

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din PVC-PVDC/Al cu 10 capsule.

Cutii cu 2 sau 6 blistere (20 sau 60 capsule).

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AS GRINDEKS.

Krustpils iela 53,

Rīga, LV-1057
Letonia
Tel.: + 371 67083205

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14134/2021/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Octombrie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2022