

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Mildronate, 500 mg/5 mL, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 mL roztworu do wstrzykiwań zawiera 100 mg meldonium dwuwodnego.

1 ampułka (5 mL) zawiera 500 mg meldonium dwuwodnego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Przezroczysta, bezbarwna ciecz, praktycznie wolna od widocznych cząstek.

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 (5-10 mL) dożylnie. Dawka dobową może być podzielona na dwie dawki pojedyncze. Maksymalna dawka dobową wynosi 1000 mg. Czas trwania leczenia wynosi od 10 do 14 dni, po czym kontynuuje się leczenie doustną postacią produktu leczniczego. Czas trwania leczenia wynosi od 4 do 6 tygodni. Leczenie można powtarzać od 2 do 3 razy w roku.

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 stosowania dożylnego.

Zaleca się stosowanie meldonium rano ze względu na możliwe działanie pobudzające.

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 tego produktu leczniczego 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 przeciwarytmicznymi 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

Działania niepożądane uszeregowano według klasyfikacji układów narządowych (MedDRA), używając następującej konwencji dotyczącej częstości: 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 ($< 1/10\ 000$), nieznana (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

Nieznana: 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 prawdopodobny. Częstość występowania jest nieznana.

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 produkty nasercowe, kod ATC: C01EB22

Mechanizm działania

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

Meldonium hamuje aktywność hydroksylazy butyrobetainowej, powodując zmniejszenie biosyntezy karnityny i transportu długołańcuchowych kwasów tłuszczowych przez błony komórkowe. Zapobiega gromadzeniu się metabolitów długołańcuchowych kwasów tłuszczowych- acetylo-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 zmniejszenia 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 wraca do normy, gdy stężenie meldonium zmniejsza się. 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 przeciążenie, podczas gdy komórki "nietrenowane" umierają w tych samych warunkach.

Działanie farmakodynamiczne

Wpływ na układ sercowo-naczyniowy

Ustalono, że meldonium zwiększa przepływ krwi, objętość lewej komory i rzut serca, prawie nie wpływa na ciśnienie żylne 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.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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 produkt leczniczy 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 podawanie doustne, *i.p.* i *iv.* 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.

Metabolizm

Badania doświadczalne wykazały, że meldonium jest metabolizowane w organizmie zwierząt. Produkt leczniczy 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 iv. odpowiednio 0,7 i 14,8 godziny. U psów po podaniu iv. $t_{1/2\alpha}$ 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 18 000 mg/kg po podaniu doustnym myszom i szczurom.

Morfologia krwi, badania biochemiczne krwi i moczu oraz masa ciała szczurów i psów nie wykazały żadnych niekorzystnych zmian po ciągłym podawaniu produktu leczniczego przez okres 6 miesięcy. U psów po przyjęciu dużych dawek meldonium obserwowano krwotoki 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.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego. Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułki z bezbarwnego szkła borokrzemianowego typu I klasy odporności hydrolitycznej z pierścieniem zabezpieczającym lub jednopunktowym nacięciem są pakowane po 5 sztuk we wkładki z folii z polichlorku winylu. Wkładki są pakowane w pudełko tekturowe po 2 (10 ampulek) lub 4 (20 ampulek) sztuki.

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

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

AS GRINDEKS
Krustpils iela 53,
Rīga, LV-1057,
Łotwa
tel.: + 371 67083205
e-mail: grindeks@grindeks.com

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr:

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**