

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Mildronate 500 mg/5 ml injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml injekčného roztoku obsahuje 100 mg dihydrátu meldónu.

1 ampulka (5 ml) obsahuje 500 mg dihydrátu meldónu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Číra, bezfarebná kvapalina, prakticky bez viditeľných častíc.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Prídavná liečba miernej srdcovej nedostatočnosti.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

Zvyčajná denná dávka je 500 – 1 000 mg (5 – 10 ml) intravenózne, ktorá sa podáva ako jednorazová dávka alebo rozdelená do dvoch jednorazových dávok. Maximálna denná dávka je 1 000 mg. Dĺžka liečby je zvyčajne 10 – 14 dní, pričom liečba potom pokračuje perorálnymi liekovými formami. Dĺžka liečebného cyklu sa pohybuje od 4 do 6 týždňov. Liečebné cykly je možné opakovať 2 – 3-krát ročne.

Staršie osoby

Žiadne osobitné odporúčanie pre použitie v tejto vekovej skupine. Starší pacienti s poruchou funkcie pečene a/alebo obličiek môžu vyžadovať nižšie dávky (pozri časť 4.4).

Pacienti s poruchou funkcie pečene a/alebo obličiek

Keďže liek sa vylučuje obličkami, u pacientov s poruchami funkcie obličiek ako aj u pacientov s ochoreniami pečene sa majú dávky znížiť (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Vzhľadom na nedostatok údajov o bezpečnosti a účinnosti sa liek neodporúča používať u detí.

Spôsob podávania

Intravenózna injekcia.

Meldón sa odporúča podávať ráno kvôli možnému stimulačnému účinku.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pacienti s chronickými ochoreniami pečene a obličiek majú tento liek používať s opatnosťou, pretože sa neuskutočnili žiadne štúdie na zistenie účinkov u pacientov so zvýšeným rizikom.

Pediatrická populácia

K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje o bezpečnosti lieku u detí, preto sa u detí neodporúča.

4.5 Liekové a iné interakcie

- Meldón sa môže používať spolu s inými kardiovaskulárnymi liekmi: antianginóznymi liekmi, antikoagulanciami, antiarytmikami a diuretikami, srdcovými glykozidmi atď.
- Meldón môže zosilniť účinok viacerých kardiovaskulárnych liekov ako sú glycerol-trinitrát, nifedipín, betablokátory, hypotenzíva a periférne vazodilatanciá. Toto je potrebné vziať do úvahy pri súbežnom používaní týchto liekov. Možno bude potrebné znížiť dávky.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje o bezpečnosti lieku počas gravidity. Aby sa zabránilo možnému nežiaducemu pôsobeniu na organizmus matky a plodu, meldón sa počas gravidity neodporúča.

Dojčenie

Nie je známe, či sa liečivo vylučuje do ľudského mlieka. Ak musí byť matka liečená týmto liekom, musí prestať dojčiť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nie sú známe žiadne prípady nepriaznivého vplyvu meldónu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa tried orgánových systémov MedDRA a frekvencie podľa konvencií MedDRA nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

Poruchy krvi a lymfatického systému

Neznáme: eozinofília.

Poruchy imunitného systému

Časté: alergické reakcie (začervenanie, vyrážka, svrbenie, opuch).

Poruchy nervového systému

Časté: bolesť hlavy.

Neznáme: nepokoj.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Veľmi zriedkavé: tachykardia.

Poruchy ciev

Veľmi zriedkavé: hypotenzia.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: dyspeptické poruchy (žalúdočné ťažkosti, nevoľnosť, vracanie, horká chuť v ústach).

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Neznáme: všeobecná slabosť.

Hlavné a sprievodné ochorenia môžu spôsobiť ďalšie nežiaduce účinky (proteinúria, granulované valce v močovom sedimente, poškodenie pečene v dôsledku nevhodnej stravy, zmeny nálady); súvislosť medzi týmito účinkami a používaním meldónu je veľmi málo pravdepodobná. Frekvencia nie je známa.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o predávkovaní u ľudí. Liek má nízku toxicitu a nespôsobuje žiadne nežiaduce účinky, ktoré by boli nebezpečné pre zdravie pacienta. Ak sa artériový tlak výrazne odchyľuje od normálu, majú sa použiť lieky na reguláciu artériového krvného tlaku.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: iné kardiaká, ATC kód: C01EB22

Mechanizmus účinku

Meldón je štrukturálny analóg prekursora karnitínu – gama-butyrobetáinu (GBB), ktorý má jeden atóm uhlíka nahradený atómom dusíka.

Meldón inhibuje aktivitu butyrobetáinhydroxylázy, čo spôsobuje zníženie biosyntézy karnitínu a transportu mastných kyselín s dlhým reťazcom cez bunkové membrány. Zabraňuje hromadeniu metabolitov mastných kyselín s dlhým reťazcom – acyl-CoA a acyl-karnitínu – v bunkách, čím znižuje ich nežiaduce účinky. V stave ischémie aktivuje meldón anaeróbnú glykolýzu a stimuluje produkciu a transport ATP, obnovuje rovnováhu medzi dodávkou a spotrebou kyslíka.

Pri zvýšenej záťaži v dôsledku intenzívnej spotreby energie dochádza v zdravej bunke organizmu k dočasnému zníženiu obsahu mastných kyselín. Tým sa aktivuje metabolizmus mastných kyselín, najmä syntéza karnitínu. Je zrejmé, že biosyntéza karnitínu je regulovaná koncentráciou karnitínu v krvnej plazme a stresom; koncentrácia prekursorov karnitínu v bunke však nemá žiadny vplyv. Meldón inhibuje premenu GBB na karnitín a znižuje tak jeho koncentráciu v krvi, čím aktivuje syntézu prekursorov karnitínu, t. j. GBB. S poklesom koncentrácie meldónu sa obnoví biosyntéza karnitínu a normalizuje sa koncentrácia mastných kyselín v bunke. Bunky sú takto pravidelne trénované a sú stimulované k prežitiu, keď je koncentrácia mastných kyselín za zvýšených metabolických podmienok nízka a keď sa rýchlo obnoví. Meldónom „trénované“ bunky prežijú značné preťaženie, zatiaľ čo „netrénované“ bunky za rovnakých podmienok odumierajú.

Farmakodynamické účinky

Vplyv na kardiovaskulárny systém

Zistilo sa, že meldón zvyšuje prietok krvi, objem ľavej komory a srdcový výdaj, žilový tlak takmer neovplyvňuje alebo ho znižuje. Tieto dôkazy poukazujú na pozitívny účinok meldónu na kontraktilitu myokardu.

V stave ischémie znižuje meldón negatívny účinok hypoxie na myokard. Zistilo sa, že meldón znižuje plochu zasiahnutú infarktomyokardu.

Liek tiež pomáha predchádzať arytmiám ako je komorová fibrilácia.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Chronické zlyhávajú srdca

Štúdia účinku liečby meldónom pri chronickom srdcovom zlyhávaní spôsobenom ischemickou chorobou srdca (ICHS) vychádzala z veľkého počtu klinických skúšaní. Údaje ukazujú, že liek zvyšuje toleranciu fyzickej námahy a veľkosť fyzickej záťaže u pacientov trpiacich srdcovým zlyhávaním. Účinnosť lieku pri liečbe srdcového zlyhávania strednej závažnosti (funkčná trieda NYHA II) sa skúmala oddelene v kardiologických ústavoch v Lotyšsku a Tomske. Po liečbe meldónom sa diagnózy 59 – 78 % pacientov, ktorí mali srdcové zlyhávanie funkčnej triedy II, zmenili na nové diagnózy funkčnej triedy I. Zistilo sa, že meldón posilňuje inotropnú funkciu myokardu a zvyšuje toleranciu fyzickej práce, zlepšuje kvalitu života pacientov a nespôsobuje závažné nežiaduce účinky. Je však známe, že meldón môže spôsobiť stredne závažnú hypotenziu, alergické kožné reakcie, bolesť hlavy a nepríjemný pocit v hrudníku.

Meldón sa má podávať spolu s tradičnou liečbou tohto ochorenia, ak je srdcové zlyhávanie závažné.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Dynamika absorpcie a vylučovania meldónu sa skúmala pri perorálnom, i.p. a i.v. podávaní liečiva obsahujúceho rádioaktívny izotop uhlíka (^{14}C) u pokusných zvierat. Biologická dostupnosť lieku pri perorálnej aplikácii predstavovala 78 %.

Prijem potravy oneskoril $t_{\max}$, ale neovplyvnil $c_{\max}$ a AUC pri jednorazovej perorálnej dávke 400 mg.

Distribúcia

Koncentrácia meldónu v krvnej plazme dosiahla maximálnu hladinu ($c_{\max}$) do 1 až 2 hodín po podaní. Zistilo sa, že pozorovaná $c_{\max}$ a plocha pod krivkou závislosti koncentrácie na čase (AUC) meldónu sa zvyšuje úmerne s dávkou.

Biotransformácia

Experimentálne štúdie ukázali, že meldón v organizme zvierat podlieha biotransformáciám. Liek sa metabolizuje najmä v pečeni. O metabolizme u ľudí neboli publikované žiadne informácie.

Eliminácia

Pri eliminácii meldónu a jeho metabolitov zohráva podstatnú úlohu renálna exkrécia. Na eliminačných krivkách rádioaktívnych produktov možno rozpoznať dve fázy, t. j. α -rýchlu a β -pomalú fázu, ktoré pravdepodobne súvisia s rozdielnou kinetikou meldónu a jeho metabolitov. U králikov je polčas eliminácie vo fáze α ($t_{1/2\alpha}$) po perorálnom podaní 2,1 hodiny a vo fáze β ($t_{1/2\beta}$) 21 hodín, a po i.v. podaní 0,7 hodiny vo fáze α ($t_{1/2\alpha}$) a 14,8 hodiny vo fáze β ($t_{1/2\beta}$). U psov bol ($t_{1/2\alpha}$) po i.v. podaní 1,3 hodiny a $t_{1/2\beta}$ 14,3 hodiny.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Meldón má nízku toxicitu. Hodnota LD_{50} liečiva bola po perorálnom podaní liečiva myšiam a potkanom vyššia ako 18 000 mg/kg.

Krvný obraz, biochemické testy krvi a moču a telesná hmotnosť potkanov a psov nevykazovali žiadne nežiaduce zmeny po opakovanom podávaní meldónu počas 6 mesiacov. Po podaní vysokých dávok meldónu sa u psov pozorovalo krvácanie do pečene a obličiek, avšak funkcia týchto orgánov nebola narušená.

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie. Neuchovávajte v mrazničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

5 bezfarebných ampuliek z borosilikátového skla hydrolytickej triedy I s prerušovaným krúžkom alebo bodovým zárezom na otvorenie obsahujúce 5 ml injekčného roztoku zabalených do polyvinylchloridových vložiek.

2 vložky (10 ampuliek) alebo 4 vložky (20 ampuliek) sú balené v škatuľke.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AS GRINDEKS
Krustpils iela 53
Rīga, LV-1057
Lotyšsko
Tel: +371 67083205
E-mail: grindeks@grindeks.com

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

41/0177/25-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2025