

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Myldrox 500 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sadrži 500 mg meldonij dihidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula.

Bijele tvrde želatinozne kapsule veličine 00. Sadržaj – bijeli kristalni prah slabog mirisa.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Adjuvantno liječenje blage kronične srčane insuficijencije.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Uobičajena dnevna doza je 500-1000 mg meldonija. Dnevna doza može se podijeliti u dvije pojedinačne doze. Maksimalna dnevna doza je 1000 mg. Tijek liječenja varira od 4 do 6 tjedana.

Starije osobe

Nema posebnih preporuka za uporabu u ovoj dobnoj skupini. Stariji bolesnici s oštećenjem jetre i/ili bubrega mogu zahtijevati niže doze (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici s poremećajima jetre i/ili bubrega

Kako se lijek eliminira putem bubrega, u bolesnika s bubrežnim poremećajima, kao i onih s bolestima jetre, doze treba smanjiti (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Zbog nedostatka podataka o sigurnosti i djelotvornosti, lijek se ne preporučuje za primjenu u djece.

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

Zbog mogućeg stimulativnog učinka savjetuje se korištenje meldonija ujutro.

Kako bi se izbjegle gastrointestinalne smetnje, lijek se može uzimati s hranom.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Bolesnici s kroničnim bolestima jetre i bubrega trebali bi pažljivo koristiti ovaj lijek jer nisu provedena ispitivanja kako bi se otkrili učinci na bolesnike s povišenim rizikom.

Pedijatrijska populacija

Nema dostupnih kliničkih podataka o sigurnosti meldonija za djecu, stoga se ne preporučuje djeci.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

- Meldonij se može koristiti zajedno s drugim kardiovaskularnim lijekovima: lijekovima protiv angine pektoris, antikoagulansima, antiaritmiciima i diureticima, srčanim glikozidima i dr.

- Meldonij može pojačati djelovanje nekoliko kardiovaskularnih lijekova kao što su gliceriltrinitrat, nifedipin, beta-blokatori, hipotenzivi i periferni vazodilatatori. To treba uzeti u obzir prilikom istodobne primjene ovih lijekova. Možda će biti potrebno smanjiti doze.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dostupnih kliničkih podataka o sigurnosti lijeka tijekom trudnoće. Kako bi se izbjeglo moguće neželjeno djelovanje na organizam majke i fetusa, meldonij se ne preporučuje tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se djelatna tvar u majčino mlijeko. Ako se majka mora liječiti ovim lijekom, mora prestati dojiti.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu poznati slučajevi nepovoljnog utjecaja meldonija na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Učestalost nuspojava prikazana je na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Nepoznato: eozinofilija.

Poremećaji imunološkog sustava

Često: alergijske reakcije (crvenilo, osip, svrbež, oteklina).

Poremećaji živčanog sustava

Često: glavobolja.

Nepoznato: uznemirenost.

Srčani poremećaji

Vrlo rijetko: tahikardija.

Krvožilni poremećaj

Vrlo rijetko: hipotenzija.

Poremećaji probavnog sustava

Često: dispeptički poremećaji (nelagoda u želucu, mučnina, povraćanje, gorak okus u ustima).

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Nepoznato: opća slabost.

Vodeće i popratne bolesti mogu uzrokovati druge nuspojave (proteinurija, zrnati cilindri u sedimentu mokraće, oštećenje jetre zbog neodgovarajuće prehrane, promjene raspoloženja); odnos između ovih učinaka i upotrebe meldonija teško je moguće. Učestalost nije poznata.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojave lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nema dostupnih podataka o predoziranju u ljudi. Lijek je niske toksičnosti i ne uzrokuje neželjene učinke koji bi bili opasni po zdravlje pacijenta. Ako arterijski tlak znatno odstupa od normalnog, potrebno je primijeniti lijekove za regulaciju arterijskog krvnog tlaka.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali pripravci koji djeluju na srce, ATK oznaka: C01EB22

Meldonij je strukturni analog prekursora karnitina – gama butirobetaina (GBB), koji ima jedan atom ugljika zamijenjen atomom dušika.

Meldonij inhibira aktivnost butirobetainhidroksilaze, uzrokujući smanjenje biosinteze karnitina i transporta dugolančanih masnih kiselina kroz stanične membrane. Sprječava nakupljanje metabolita dugolančanih masnih kiselina – acil-CoA i acil-karnitina – u stanicama, čime se umanjuje njihov štetni učinak. U uvjetima ishemije meldonij aktivira anaerobnu glikolizu i potiče proizvodnju i transport ATP-a, uspostavlja ravnotežu između isporuke i potrošnje kisika.

U stanici zdravog organizma dolazi do privremenog smanjenja sadržaja masnih kiselina kod povećanog opterećenja kao posljedica intenzivne potrošnje energije. Time se aktivira metabolizam masnih kiselina, posebice sinteza karnitina. Jasno je da je biosinteza karnitina regulirana koncentracijom karnitina u krvnoj plazmi i stresom; međutim koncentracija prekursora karnitina u stanici nema utjecaja. Meldonij inhibira transformaciju GBB-a u karnitin i tako smanjuje njegovu koncentraciju u krvi, čime se aktivira sinteza prekursora karnitina, tj. GBB. Biosinteza karnitina se nastavlja i koncentracija masnih kiselina postaje normalna u stanici kako se koncentracija meldonija smanjuje. Stanice se na taj način redovito treniraju i stimuliraju na preživljavanje kada je koncentracija masnih kiselina niska u povećanim metaboličkim uvjetima i kada se brzo obnavlja. Stanice "trenirane" meldonijem prežive značajno preopterećenje, dok "neuvježbane" stanice umiru pod istim uvjetima.

Učinak na srce i krvožilni sustav

Utvrđeno je da meldonij povećava protok krvi, volumen lijeve klijetke i minutni volumen srca, gotovo da ne utječe na venski tlak ili ga smanjuje. Ovi dokazi pokazuju pozitivan učinak meldonija na kontraktilnost miokarda.

U uvjetima ishemijske, meldonij umanjuje negativan učinak hipoksije na miokard. Utvrđeno je da meldonij smanjuje površinu infarktne miokarda.

Lijek također pomaže u sprječavanju aritmija kao što je ventrikularna fibrilacija.

Kronično zatajenje srca

Proučavanje učinka liječenja meldonijem kod kroničnog zatajenja srca uzrokovanog urođenom srčanom manom temelji se na velikom broju kliničkih ispitivanja. Podaci pokazuju da lijek povećava toleranciju na tjelesni napor i količinu tjelesnog opterećenja pacijenata koji boluju od zatajenja srca. Djelotvornost lijeka u liječenju prosječne težine zatajenja srca (NYHA II funkcionalna klasa) odvojeno je proučavana u kardiološkim institutima u Latviji i Tomsu. Nakon liječenja meldonijem, dijagnoze 59-78% bolesnika koji su imali zatajenje srca II funkcionalne klase promijenjene su na novu dijagnozu I funkcionalne klase. Utvrđeno je da meldonij jača inotropnu funkciju miokarda i povećava toleranciju na fizički rad, poboljšava kvalitetu života bolesnika i ne uzrokuje ozbiljne nuspojave. Međutim, primjećuje se da meldonij može uzrokovati umjerenu hipotenziju, alergijske kožne reakcije, glavobolju, nelagodu u prsima.

Ako je teško zatajenje srca, meldonij treba uzimati zajedno s tradicionalnom terapijom za ovu bolest.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Dinamika apsorpcije i izlučivanja meldonij proučavana je u pokusnim životinjama nakon peroralne, i.p. i i.v. primjene djelatne tvari koja sadrži ugljikov radioaktivni izotop (^{14}C). Bioraspoloživost lijeka pri peroralnoj primjeni iznosi 78 %. Unos hrane odgodio je T_{\max} , ali nije utjecao na C_{\max} i AUC pri pojedinačnoj peroralnoj dozi od 400 mg.

Distribucija

Koncentracija meldonija u krvnoj plazmi dostigla je maksimalnu razinu (C_{\max}) unutar 1 do 2 sata nakon primjene. Utvrđeno je da opaženi C_{\max} i površina ispod krivulje vremenske koncentracije (AUC) meldonija raste proporcionalno dozi.

Biotransformacija

Eksperimentalne studije su pokazale da u organizmu životinja meldonij prolazi kroz biotransformacije. Lijek se metabolizira uglavnom u jetri. Nisu objavljeni podaci o metabolizmu u ljudi.

Eliminacija

Izlučivanje putem bubrega ima značajnu ulogu u eliminaciji meldonija i njegovih metabolita. Na krivuljama eliminacije radioaktivnih produkata mogu se detektirati dvije faze, odnosno α -brza i β -spora faza koje su, vjerojatno, povezane s različitom kinetikom meldonija i njegovih metabolita. U kunića nakon peroralne primjene lijeka poluvrijeme eliminacije u α -fazi ($t_{1/2\alpha}$) iznosi 2,1 sat, a u β -fazi ($t_{1/2\beta}$) 21 sat, a nakon i.v. primjene 0,7 odnosno 14,8 sati. U pasa nakon i.v. primjene $t_{1/2\alpha}$ iznosila je 1,3, a $t_{1/2\beta}$ 14,3 sata.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Meldonij je niske toksičnosti. LD_{50} za djelatnu tvar bio je više od 18000 mg/kg nakon peroralne primjene miševima i štakorima. Krvna slika, biokemijske pretrage krvi i urina te težina štakora i pasa nisu pokazali nikakve štetne promjene nakon kontinuirane primjene lijeka tijekom 6 mjeseci. Kod pasa su nakon uzimanja visokih doza meldonija uočena krvarenja u jetri i bubrezima, no funkcija ovih organa nije bila narušena.

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja

sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, reproduktivne i razvojne toksičnosti.
Studije procjene rizika za okoliš pokazale su da meldonij može predstavljati rizik za vodeni okoliš.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

Krumpirov škrob, suhi
Silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
Kalcijev stearat

Ovojnica kapsule

Titanijev dioksid (E171)
Želatina

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

10 tvrdih kapsula po PVC/PVDC/Al blisteru.
2 ili 6 blistera (20 ili 60 tvrdih kapsula) po kartonskoj kutiji.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima. Ovaj lijek može predstavljati opasnost za okoliš.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AS GRINDEKS.

Krustpils iela 53
Rīga, LV-1057
Latvija

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-073581503

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28.06.2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

12. svibnja 2023.