

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Mildronate 500 mg/5 ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml de soluție conține 100 mg meldoniu dihidrat.

1 fiolă (5 ml) conține 500 mg meldoniu dihidrat.

Pentru lista completă a tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă

Soluție limpede, incoloră, fără particule vizibile.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Tratamentul adjuvant al insuficienței cardiace cronice ușoare.

4.2 Posologie și mod de administrareDoze*Adulți*

Doza zilnică uzuală este de 500-1000 mg (5-10 ml) intravenos, administrată sub formă de doză unică sau fracționată în două prize unice. Doza zilnică maximă este de 1000 mg. Durata tratamentului este în general cuprinsă între 10-14 zile, ulterior se continuă cu tratamentul cu administrare orală.

Cura de tratament variază de la 4 la 6 săptămâni. Cura de tratament poate fi repetată de 2-3 ori pe an.

Vârstnici

Nu există recomandări specifice pentru administrare 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 insuficiență hepatică și/sau renală

Deoarece medicamentul este eliminat pe cale renală, la pacienții cu tulburări renale, precum și la cei cu afecțiuni hepatice, trebuie administrate doze 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

Injectie intravenoasă.

Se recomandă administrarea meldonului dimineața din cauza posibilului efect de stimulare.

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

Copii și adolescenți

Nu sunt disponibile date clinice privind siguranța administrării medicamentului la copii; prin urmare, nu se recomandă la copii.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

- Meldoniu poate fi administrat în asociere cu alte medicamente cu acțiune la nivel cardiovascular: medicamente antianginoase, anticoagulante, antiaritmice și diuretice, glicozide cardiace etc.
- Meldoniu poate intensifica acțiunea mai multor medicamente cu acțiune la nivel cardiovascular, cum sunt trinitratul de gliceril, 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, meldoniu nu este recomandat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă substanța activă se excretă în laptele uman. Dacă este necesar ca mama să fie tratată cu acest medicament, trebuie să întrerupă 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 și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt prezentate în funcție de clasificarea MedDRA pe sisteme și organe și convenția de frecvență MedDRA: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ până la $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ până la $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$), cu frecvență necunoscută (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 provoca alte reacții adverse (proteinurie, prezența cilindrilor granulari în sedimentul urinar, insuficiență hepatică ca urmare a dietei necorespunzătoare, modificări ale dispoziției); relația dintre apariția acestor reacții și administrarea meldoniumului este improbabilă. Frecvența nu este cunoscută.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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 la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România:

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu sunt disponibile date privind 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.

Mecanism de acțiune

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

Meldoniumul inhibă activitatea butirobetainhidroxilazei, determinând 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 între 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 urmare a consumului intens de energie. Acest lucru activează metabolismul acizilor

grași, în special sinteza carnitinei. Este clar că biosinteza carnitinei este reglată de concentrația plasmatică a carnitinei și de stres; totuși concentrația precursorilor carnitinei în celulă nu are nicio influență. Meldoniul inhibă transformarea GBB în carnitină și astfel scade concentrația acestuia în sânge, activând astfel sinteza precursorilor de carnitină, de exemplu GBB. Biosinteza carnitinei este reluată și concentrația de acizi 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 atunci când concentrația de acizi grași este scăzută în condiții metabolice crescute și când se reface rapid. Celulele „instruite” cu meldoniu supraviețuiesc unei supraîncărcări substanțiale, în timp ce celulele „neinstruite” mor în aceleași condiții.

Efecte farmacodinamice

Efectul asupra sistemului cardiovascular

S-a 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 faptul că meldoniul scade dimensiunea zonei de infarct.

Medicamentul are rol în, de asemenea, la prevenirea aritmiilor, cum este fibrilația ventriculară.

Eficacitate și siguranță clinică

Insuficiență cardiacă cronică

Studiul privind efectul tratamentului cu meldoniul în insuficiența cardiacă cronică cauzată de boala coronariană (BC) a cuprins un număr mare de studii clinice. Datele demonstrează că medicamentul crește toleranța la efort fizic și capacitatea de efort la pacienții cu insuficiență cardiacă. Eficacitatea meldoniului 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 meldoniul, 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 crește toleranța la efort fizic, îmbunătățește calitatea vieții pacienților 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) în experimentele 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 până la 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, meldoniul este 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 diferită a meldoniului și metaboliților săi. La iepure după administrarea orală a medicamentului, timpul de înjumătățire prin eliminare în faza α ($t_{1/2\alpha}$) este echivalent

cu 2,1 ore, iar în faza β ($t_{1/2\beta}$) de 21 ore, iar după administrare i.v. 0,7 ore, respectiv 14,8 ore. La câine după administrare i.v. $t_{1/2\alpha}$ a fost de 1,3 ore și $t_{1/2\beta}$ de 14,3 ore.

5.3 Date preclinice de siguranță

Meldoniul are o toxicitate redusă. DL_{50} a depășit 18 000 mg/kg după administrarea orală a substanței active la șoarece și șobolan.

Hemoleucograma, analizele biochimice și urinare și greutatea corporală la șobolan și câine nu au evidențiat nicio reacție adversă, după administrarea continuă a medicamentului timp de 6 luni. La câine s-a observat hemoragie hepatică și renală după ce s-au administrat doze mari de meldoniu, cu toate acestea, 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

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare. A nu se congela.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Fiolă din sticlă borosilică tip I prevăzută cu linie de rupere sau punct de tăiere, conținând 5 ml soluție injectabilă. Cate 5 fiole sunt așezate într-un suport din PVC.

Marimea ambalajului: Cutie cu 2 suporturi (10 fiole), 4 suporturi (20 fiole).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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,
Riga, LV-1057,
Letonia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16085/2025/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Mai 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2025