

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Mildronate 500 mg tvrdé kapsuly

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tvrdá kapsula obsahuje 500 mg dihydrátu meldónu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

Tvrdé biele želatínové kapsuly veľkosti 00. Obsah – biely kryštalický prášok s miernym zápachom.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Prídavná liečba miernej chronickej srdcovej nedostatočnosti.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

##### *Dospelí*

Zvyčajná denná dávka je 500 – 1000 mg meldónu. Denná dávka sa môže rozdeliť na dve jednorazové dávky. Maximálna denná dávka je 1000 mg. Dĺžka liečby sa pohybuje od 4 do 6 týždňov.

##### *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 poruchami 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

Na perorálne podávanie.

Meldón sa odporúča užívať ráno kvôli možnému stimulačnému účinku.

Aby sa predišlo gastrointestinálnym poruchám, liek sa môže užívať s jedlom.

#### 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 opatrne, pretože sa neuskutočnili žiadne štúdie na zistenie účinkov na pacientov so zvýšeným rizikom.

##### Pediatrická populácia

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

#### 4.5 Liekové a iné interakcie

- Meldón sa môže používať spolu s inými kardiovaskulárnymi liekmi: antianginóznymi liekmi, antiagreganciami, antiarytmikami a diuretikami, srdcovými glykozidmi atď.
- Meldón môže zosilniť účinok viacerých kardiovaskulárnych liekov, ako sú glycerol-trinitrát, nifedipín, beta-adrenoblokátory, hypotenzíva a periférne vazodilatancia. 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 tehotenstva. Aby sa zabránilo možnému nežiaducemu pôsobeniu na organizmus matky a plodu, meldón sa počas tehotenstva neodporúča.

##### Dojčenie

Nie je známe, či sa účinná látka vylučuje do ľudského mlieka. Ak sa matka musí liečiť 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 alebo obsluhovať stroje.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

Frekvencia výskytu nežiaduceho účinku sa uvádza takto: 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 (nemožno odhadnúť 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 užívaním 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 arteriálny tlak výrazne odchyľuje od normálu, majú sa použiť lieky na reguláciu arteriálneho krvného tlaku.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: iné kardiaká, ATC kód: C01EB22

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

Meldón inhibuje aktivitu butyrobetaínhydroxylázy, 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 nepriaznivé účinky. V podmienkach ischémie meldón aktivuje anaeróbnu 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 koncentrácia mastných kyselín v bunke. Bunky sú takto pravidelne tréňované a sú stimulované k prežitiu, keď je koncentrácia mastných kyselín za zvýšených metabolických podmienok nízka a keď sa rýchlo obnoví. Meldónom „tréňované“ bunky prežijú značné preťaženie, zatiaľ čo „netréňované“ bunky za rovnakých podmienok odumierajú.

### **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 podmienkach ischémie meldón znižuje negatívny účinok hypoxie na myokard. Zistilo sa, že meldón znižuje plochu zasiahnutú infarktomyokardu.

Liek tiež pomáha predchádzať arytmiám, ako je napríklad komorová fibrilácia.

### **Chronické zlyhávanie srdca**

Štúdiá 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 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 funkčnú triedu II srdcového zlyhávania, 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 neprijemný 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 ( $^{14}\text{C}$ ) u pokusných zvierat. Biologická dostupnosť lieku pri perorálnej aplikácii predstavovala 78 %. Príjem potravy oneskoril  $T_{\max}$ , ale neovplyvnil  $C_{\max}$  a AUC pri jednorazovej perorálnej dávke 400 mg.

### Distribúcia

Koncentrácia meldónu v krvnej plazme dosiahla maximálnu hodnotu ( $C_{\max}$ ) 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 dávke.

### 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 zistiť dve fázy, t. j.  $\alpha$ -rýchlu a  $\beta$ -pomalú fázu, ktoré pravdepodobne súvisia s rozdielnou kinetikou meldónu a jeho metabolitov. U králikov po perorálnom podaní lieku je polčas eliminácie vo fáze  $\alpha$ -( $t_{1/2\alpha}$ ) 2,1 hodiny a vo fáze  $\beta$ -( $t_{1/2\beta}$ ) 21 hodín a po i.v. podaní 0,7 a 14,8 hodiny, v uvedenom poradí. U psov po i.v. podaní bol  $t_{1/2\alpha}$  1,3 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 myšiam a potkanom vyššia ako 18 000 mg/kg. Krvný obraz, biochemické testy krvi a moču a hmotnosť potkanov a psov nevykazovali žiadne nepriaznivé zmeny po nepretržitom podávaní lieku 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

#### *Obsah kapsuly*

zemiakový škrob, sušený

oxid kremičitý, koloidný bezvodý (syloid 244 FP)

stearát vápenatý

*Obal kapsuly*  
oxid titaničitý (E171)  
želatína

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

4 roky

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

10 tvrdých kapsúl v PVC/PVDC/Al blistri.

2 alebo 6 blistrov (20 alebo 60 tvrdých kapsúl) v kartónovej škatuli.

## **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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

Reg. č.: 41/0249/21-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 14. októbra 2021

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

02/2022