

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

20212313

BG/MH/MK-58157

08-03-2022

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Милдронат 500 mg твърди капсули  
Mildronate 500 mg hard capsules

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка твърда капсула съдържа 500 mg мелдоний дихидрат (meldonium dihydrate).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Твърда капсула.

Бели твърди желатинови капсули с размер 00. Съдържимо на капсулата: бял кристален прах със слаб мирис.

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

**4.1 Терапевтични показания**

Адювантно лечение на лека хронична сърдечна недостатъчност.

**4.2 Дозировка и начин на приложение**

Дозировка

*Възрастни*

Обичайната дневна доза е 500-1000 mg мелдоний. Дневната доза може да бъде разделена на две единични дози. Максималната дневна доза е 1000 mg. Курсът на лечение варира от 4 до 6 седмици.

*Пациенти в старческа възраст*

Няма конкретна препоръка за употребата в тази възрастова група. Пациенти в старческа възраст с чернодробно и/или бъбречно увреждане може да се нуждаят от по-ниски дози (вж. точка 4.4).

*Пациенти с чернодробни и/или бъбречни нарушения*

Тъй като лекарственият продукт се елиминира през бъбреците, при пациенти с бъбречни нарушения, както и такива с чернодробни заболявания, дозите трябва да бъдат намалени (вж. точка 4.4).

*Педиатрична популация*

Поради липса на данни за безопасността и ефикасността, лекарственият продукт не се препоръчва за употреба при деца.

Начин на приложение

За перорално приложение.



Препоръчва се мелдоният да се използва сутрин поради възможния стимулиращ ефект. За да се избегнат стомашно-чревни смущения, лекарственият продукт може да се приема с храна.

#### 4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациенти с хронични чернодробни и бъбречни заболявания трябва внимателно да използват този лекарствен продукт, тъй като не са провеждани проучвания за установяване на ефектите върху пациенти с повишен риск.

#### Педиатрична популация

Няма налични клинични данни за безопасността на мелдония при деца, поради което не се препоръчва за деца.

#### 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

- Мелдоният може да се използва заедно с други сърдечносъдови лекарствени продукти: антистенокардни лекарствени продукти, антикоагуланти, антиаритмици и диуретици, сърдечни гликозиди и др.
- Мелдоният може да засили действието на няколко сърдечносъдови лекарствени продукта като глицерил тринитрат, нифедипин, бета-адреноблокери, хипотензивни средства и периферни вазодилататори. Това трябва да се има предвид при едновременната употреба на тези лекарствени продукти. Може да се наложи намаляване на дозите.

#### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

##### Бременност

Липсват налични клинични данни за безопасността на лекарствения продукт по време на бременност. За да се избегне възможно нежелано действие върху организма на майката и плода, мелдоният не се препоръчва по време на бременност.

##### Кърмене

Не е известно дали активното вещество се екскретира в кърмата. Ако майката трябва да се лекува с този лекарствен продукт, тя трябва да спре кърменето.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са известни случаи на неблагоприятен ефект на мелдония върху способността за шофиране или работа с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

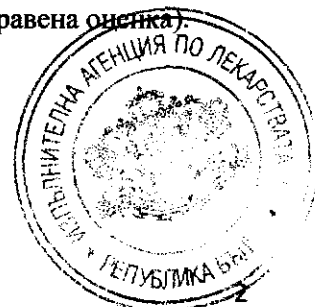
Честотата на нежеланите реакции е представена както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести (от  $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки (от  $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

##### *Нарушения на кръвта и лимфната система*

С неизвестна честота: еозинофилия.

##### *Нарушения на имунната система*

Чести: алергични реакции (зачервяване, обрив, сърбеж, подуване).



### *Нарушения на нервната система*

Чести: главоболие

С неизвестна честота: възбуда.

### *Сърдечни нарушения*

Много редки: тахикардия.

### *Съдови нарушения*

Много редки: хипотония.

### *Стомашно-чревни нарушения*

Чести: диспептични нарушения (стомашен дискомфорт, гадене, повръщане, горчив вкус в устата).

### *Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение*

С неизвестна честота: обща слабост.

Основни и съпътстващи заболявания могат да причинят други нежелани реакции (протеинурия, гранулирани цилиндри в седимента на урината, чернодробно увреждане поради неподходяща диета, промени в настроението); връзката между тези ефекти и употребата на мелдоний едва ли е възможна. Честотата не е известна.

### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, кръвно налягане: Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8 1303 София Тел.: +359 2 8903417 уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

## **4.9 Предозиране**

Няма налични данни за предозиране при хора. Лекарственият продукт е с ниска токсичност и не причинява нежелани реакции, които биха били опасни за здравето на пациента. Ако артериалното налягане значително се отклонява от нормалното, трябва да се използват лекарства за регулиране на артериалното кръвно налягане:

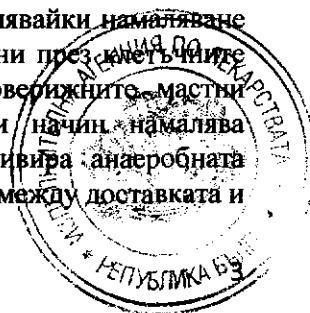
## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: други сърдечни препарати, АТС код: C01EB22

Мелдонийт е структурен аналог на предшественика на карнитина – гама-бутиробетайн (Gamma-Butyrobetaine, GBV), който има един въглероден атом, заменен с азотен атом.

Мелдонийт инхибира активността на бутиробетайн хидроксилазата, причинявайки намаляване на биосинтеза на карнитин и транспорта на дълговерижни мастни киселини през клетъчните мембрани. Той предотвратява натрупването на метаболитите на дълговерижните мастни киселини – ацил-КоА и ацил-карнитин – в клетките, като по този начин намалява неблагоприятните им ефекти. В условията на исхемия, мелдонийт активира анаеробната гликолиза и стимулира синтеза и транспорта на АТФ, възстановява баланса между доставката и консумацията на кислород.



Временно намаляване на съдържанието на мастни киселини възниква в клетката на здравия организъм при повишено натоварване в резултат на интензивна консумация на енергия. Това активира метаболизма на мастните киселини, особено синтеза на карнитин. Ясно е, че биосинтезът на карнитин се регулира от концентрацията на карнитин в кръвната плазма и стреса; концентрацията на карнитинови прекурсори в клетката обаче няма влияние. Мелдоният инхибира превръщането на GBB в карнитин и така намалява концентрацията му в кръвта, като по този начин активира синтеза на карнитинови прекурсори, т.е. GBB. Биосинтезът на карнитин се възобновява и концентрацията на мастни киселини в клетката се нормализира, тъй като концентрацията на мелдоний намалява. Клетките се обучават редовно по този начин и се стимулират да оцелеят, когато концентрацията на мастни киселини е ниска при повишените метаболитни условия и когато тя бързо се възстановява. Мелдоният „обучава“ клетките да преживяват значително претоварване, докато „нетренираните“ клетки умират при същите условия.

### **Ефектът върху сърдечносъдовата система**

Установено е, че мелдоният увеличава притока на кръв, обема на лявата камера и сърдечния дебит, почти не влияе върху венозното налягане или го намалява. Тези доказателства показват положителния ефект на мелдония върху контрактилитета на миокарда.

В условия на исхемия мелдоният намалява отрицателния ефект на хипоксията върху миокарда.

Установено е, че мелдоният намалява площта на инфарктния миокард.

Лекарството помага и за предотвратяване на аритмии като камерно мъждене.

### **Хронична сърдечна недостатъчност**

Изследването на ефекта от лечението с мелдоний при хронична сърдечна недостатъчност, причинена от ИБС, се основава на голям брой клинични проучвания. Данните показват, че лекарството повишава толерантността към физическо усилие и физическо натоварване на пациентите, страдащи от сърдечна недостатъчност. Ефикасността на лекарствения продукт при лечение на сърдечна недостатъчност със средна тежест (функционален клас NYHA II) е проучена отделно в кардиологичните институти в Латвия и Томск. След лечението с мелдоний диагнозите на 59-78% от пациентите, които са имали сърдечна недостатъчност от функционален клас II, са били повторно диагностицирани с функционален клас I. Установено е, че мелдоният засилва инотропната функция на миокарда и повишава толерантността към физическа работа, подобрява качеството на живот на пациентите и не причинява сериозни нежелани реакции. Забелязва се обаче, че мелдоният може да причини умерена хипотония, алергични кожни реакции, главоболие, дискомфорт в гърдите.

Мелдоният трябва да се прилага заедно с традиционното лечение на това заболяване, ако сърдечната недостатъчност е тежка.

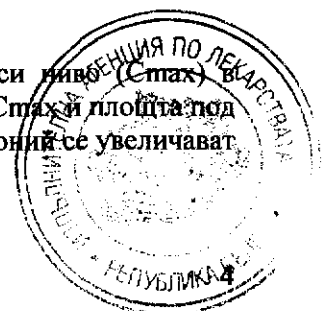
## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция

Динамиката на абсорбция и екскреция на мелдоний е изследвана чрез перорално, *i.p.* и *i.v.* прилагане на активно вещество, съдържащо въглероден радиоактивен изотоп ( $^{14}\text{C}$ ) при експериментални животни. Бионаличността на лекарството при перорално приложение е 78%. Приемът на храна забавя  $T_{\text{max}}$ , но не влияе на  $C_{\text{max}}$  и AUC при еднократна перорална доза от 400 mg.

### Разпределение

Концентрацията на мелдоний в кръвната плазма достига максималното си ниво ( $C_{\text{max}}$ ) в рамките на 1 до 2 часа след приложението. Установено е, че наблюдаваните  $C_{\text{max}}$  и площта под кривата на концентрацията във времето (Area Under the Curve, AUC) на мелдоний се увеличават пропорционално на дозата.



### Биотрансформация

Експериментални проучвания показват, че в организма на животни мелдоният претърпява биотрансформации.

Лекарството се метаболизира главно в черния дроб. Няма публикувана информация за метаболизма при хора.

### Елиминиране

Бъбречната екскреция играе съществена роля за елиминирането на мелдония и неговите метаболити. На елиминационните криви на радиоактивни продукти могат да бъдат открити две фази, т.е.  $\alpha$ -бърза и  $\beta$ -бавна фази, които вероятно са свързани с различна кинетика на мелдония и неговите метаболити. При зайци след перорално приложение на лекарството елиминационния полуживот в  $\alpha$ -фаза ( $t_{1/2\alpha}$ ) е равен на 2,1 часа, и в  $\beta$ -фаза ( $t_{1/2\beta}$ ) 21 часа, а след *i.v.* приложение съответно 0,7 и 14,8 часа. При кучета след *i.v.* приложение  $t_{1/2\alpha}$  е 1,3 и  $t_{1/2\beta}$  е 14,3 часа.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Мелдоният е с ниска токсичност. За активното вещество  $LD_{50}$  е повече от 18000 mg/kg след перорално приложение на мишки и плъхове. Кръвната картина, биохимичните изследвания на кръвта и урината и теглото на плъховете и кучетата не показват никакви неблагоприятни промени след продължително приложение на лекарствения продукт в продължение на 6 месеца. Чернодробни и бъбречни кръвоизливи се наблюдават при кучетата след приемането на високи дози мелдоний, но функцията на тези органи не е нарушена.

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, канцерогенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### *Съдържание на капсулата*

Картофено нишесте, изсушено

Силициев диоксид, колоиден безводен (Syloid 244 FP)

Калциев стеарат

#### *Корпус на капсула*

Титанов диоксид (E171)

Желатин

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

4 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да не се съхранява над 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка за да се предпази от влага.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**



10 твърди капсули в PVC/PVDC/Al блистер.  
2 или 6 блистера (20 или 60 твърди капсули) в картонена кутия.

**6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

AS GRINDEKS  
Krustpils iela 53,  
Rīga, LV-1057,  
Латвия

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Reg. № 20210313

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

15.10.2021

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

02/2022

