

# REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

MILDRONAT® capsule 500 mg

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține 500 mg meldoniu dihidrat (*Meldonium dihydricum*).

Pentru lista completă a excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule

Capsule gelatinoase tari de culoare albă; conținutul capsulei – pulbere cristalină de culoare albă, cu aromă slabă. Pulberea este higroscopică.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Meldoniu este utilizat ca parte a terapiei complexe în următoarele cazuri:

- boli ale sistemului cardiovascular: angină pectorală stabilă, insuficiență cardiacă cronică (clasa funcțională NYHA I-III);
- afecțiuni ischemice cronice ale circulației cerebrale;
- capacitate de muncă redusă și suprasolicitare fizică;
- în perioada de convalescență după tulburări cerebrovasculare, traume la nivelul capului.

### 4.2. Doze și mod de administrare

#### Doze

#### *Adulți*

*Boli ale sistemului cardiovascular, tulburări ale circulației cerebrale*

În cadrul tratamentului complex se administrează câte 500 mg-1000 mg (1-2 capsule) pe zi, administrând toată doza odată sau divizată în 2 prize. Doza zilnică maximă constituie 1000 mg.

*Reducerea capacității de muncă, suprasolicitare fizică și perioada de convalescență după tulburări cerebrovasculare, traume la nivelul capului*

Doza constituie 500 mg pe zi. Doza zilnică maximă constituie 500 mg.

#### *Pacienți vârstnici*

La pacienții vârstnici cu tulburări ale funcției hepatice și/sau renale poate fi necesară reducerea dozei de meldoniu (vezi pct. 5.2).

#### *Pacienți cu insuficiență renală*

Deoarece medicamentul este excretat din organism prin rinichi, la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată trebuie administrată o doză mai mică de meldoniu (vezi pct. 4.4 și 5.2).

### ***Pacienți cu insuficiență hepatică***

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată trebuie administrată o doză mai mică de meldoniu (vezi pct. 4.4 și 5.2).

### ***Populația pediatrică***

Nu există date privind siguranța și eficacitatea utilizării meldoniului la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, prin urmare, utilizarea acestui medicament la copii și adolescenți este contraindicată (vezi pct. 4.3).

### **Mod de administrare**

Administrare orală. Capsulele trebuie înghițite întregi, cu apă. Medicamentul poate fi administrat înainte sau după mese. În legătură cu un posibil efect stimulator, se recomandă administrarea medicamentului în prima parte a zilei.

### **4.3. Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți enumerați la pct.6.1;
- Insuficiență hepatică și/sau renală severă (nu există date suficiente privind siguranța administrării);
- Sarcina și perioada de alăptare;
- Copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani (siguranța administrării nu este determinată).

### **4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

La administrarea medicamentului la pacienții cu antecedente de insuficiență hepatică și/sau renală este necesară prudență (trebuie efectuată monitorizarea funcției hepatice și/sau renale).

Acest medicament nu trebuie administrat în asocieră cu alte medicamente care conțin meldoniu, deoarece riscul de reacții adverse poate crește.

### **4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Meldoniu poate fi administrat în asocieră cu nitrații cu acțiune prelungită și alte preparate antianginoase (angina pectorală stabilă de efort), glicozide cardiace și diuretice (insuficiență cardiacă). De asemenea, poate fi asociat cu anticoagulante, antiagregante, antiaritmice și alte medicamente care ameliorează microcirculația.

Meldoniu poate intensifica efectul medicamentelor care conțin nitroglicerină, nifedipină, beta-adrenoblocante și a altor medicamente antihipertensive și vasodilatatoare periferice.

La pacienții cu insuficiență cardiacă cronică care administrează concomitent pentru ameliorarea simptomelor meldoniu și lisinopril, , au fost observate efecte farmacologice suplimentare.

La administrarea de meldoniu în combinație cu acid orotic pentru înlăturarea leziunilor cauzate de ischemie/reperfuzie, a fost observat un efect farmacologic suplimentar.

În rezultatul administrării concomitente de sulfat de fier și meldoniu la pacienții cu anemie, determinată de carența de fier, a fost îmbunătățită compoziția acizilor grași din eritrocite.

Supradozajul cu meldoniu poate spori cardiotoxicitatea cauzată de ciclofosamidă.

Deficitul de carnitină care apare la administrarea D-carnitinei (un izomer farmacologic inactiv al meldonului), poate spori cardiotoxicitatea cauzată de ifosfamidă.

Meldoniu are un efect protector în caz de cardiotoxicitate cauzată de indinavir și neurotoxicitate cauzată de efavirenz.

#### **4.6 Sarcina și alăptarea**

##### *Sarcina*

Nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea de meldoniu în timpul sarcinii. În studiile efectuate la animale, nu au fost observate efecte teratogene și embriotoxice directe sau indirecte. Pentru a evita posibilele efecte adverse asupra mamei și fătului, medicamentul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

##### *Alăptarea*

Datele disponibile obținute din studiile efectuate la animale indică faptul că meldoniu este excretat în laptele matern. Nu se știe dacă medicamentul este excretat în laptele uman. Nu poate fi exclus riscul pentru nou-născuți/sugari, de aceea acest medicament nu trebuie utilizat în timpul alăptării (vezi paragraful 4.3).

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Nu există date privind efectul meldonului asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

#### **4.8 Reacții adverse**

În continuare sunt prezentate reacțiile adverse care au fost observate în studiile clinice necontrolate efectuate anterior și în perioada de după plasarea pe piață a medicamentului.

Reacțiile adverse sunt prezentate conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență: frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ).

##### *Tulburări ale sistemului imunitar*

Frecvente: reacții alergice\*.

Rare: hipersensibilitate, dermatită alergică, urticarie, angioedem, reacții anafilactice.

##### *Tulburări psihice*

Rare: excitație, sentiment de frică, gânduri obsesive, tulburări de somn.

##### *Tulburări ale sistemului nervos*

Frecvente: cefalee\*.

Rare: "senzație de furnicături", tremor, hipestezie, tinitus, vertij, amețeli, tulburări de mers, presincoapă, pierderea conștienței.

##### *Tulburări cardiace*

Rare: dereglări de ritm cardiac, palpitații, tahicardie/tahicardie sinusală, fibrilație atrială, aritmie, senzație de disconfort la nivelul toracelui/dureri toracice.

#### *Tulburări vasculare*

Rare: creșterea/scăderea tensiunii arteriale, criză hipertensivă, hiperemie, paloare.

#### *Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale*

Rare: dureri în gât, tuse, dispnee, apnee.

#### *Tulburări gastrointestinale*

Frecvente: dispepsie\*.

Rare: disgeuzie (gust metalic în gură), pierderea poftei de mâncare, senzație de vomă, greață, vomă, flatulență, diaree, dureri abdominale.

#### *Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat*

Rare: erupții cutanate tranzitorii, erupții cutanate generalizate/maculare/papulare, prurit.

#### *Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv*

Rare: dureri de spate, slăbiciune musculară, spasme musculare.

#### *Tulburări renale și ale căilor urinare*

Rare: polachiurie.

#### *Tulburări generale și la nivelul locului de administrare*

Rare: slăbiciune generală, tremor, astenie, edem, edem al feței, edem al picioarelor, senzație de căldură, senzație de frig, transpirații reci.

#### *Investigații diagnostice*

Rare: tulburări ale electrocardiografei (ECG), accelerarea frecvenței bătăilor inimii, eozinofilie\*.

\* Reacții adverse observate în studiile clinice necontrolate efectuate anterior.

În legătură cu administrarea meldonului, au fost, de asemenea, raportate durere în partea superioară a abdomenului și migrenă.

### **Raportarea reacțiilor adverse suspectate**

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Aceasta permite monitorizarea în continuare a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate, prin intermediul sistemului național de raportare disponibil pe site-ul oficial al Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale la următoarea adresă web: [www.amdm.gov.md](http://www.amdm.gov.md) sau e-mail: [farmacovigilenta@amdm.gov.md](mailto:farmacovigilenta@amdm.gov.md)

### **4.9. Supradozaj**

Nu au fost raportate cazuri de supradozaj. Meldoniu are o toxicitate scăzută și nu provoacă efecte adverse care pot pune viața în pericol.

În caz de hipotensiune arterială este posibilă apariția cefaleei, amețelilor, tahicardiei, oboselii generală.

Tratamentul este simptomatic. În caz de supradozaj sever se recomandă monitorizarea funcției hepatice și renale. Hemodializa nu are o influență semnificativă în caz de supradozaj cu meldoniu, datorită legării sale pronunțate de proteinele plasmatice.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte preparate cardiace. Codul ATC: C01EB22.

Meldoniu este un precursor al carnitinei, un analog structural al  $\gamma$ -butirobetainei (GBB), la care un atom de hidrogen este substituit cu un atomul de azot. Efectele sale asupra organismului pot fi explicate în două moduri.

#### ▪ Efectul asupra biosintezei carnitinei

Meldoniu, inhibând reversibil  $\gamma$ -butirobetainhidroxilaza, reduce biosinteza carnitinei, și astfel împiedică transportul acizilor grași cu lanț lung prin membranele celulare și împiedică astfel acumularea unui detergent puternic în celule - forme activate de acizi grași neoxidați. Astfel, are loc prevenirea deteriorării membranelor celulare.

Odată cu scăderea concentrației de carnitină în condiții de ischemie,  $\beta$ -oxidarea acizilor grași este întârziată și consumul de oxigen în celule este optimizat, este stimulată oxidarea glucozei și se reia transportul de ATP de la locul de biosinteză (mitocondrii) până la locul de consum (citosol). În esență, celulelor le sunt furnizate nutrienți și oxigen, iar utilizarea acestor substanțe este optimizată. La rândul său, în cazul creșterii biosintezei precursorului carnitinei, adică GBB, se activează NO-sintetaza și ca urmare are loc îmbunătățirea proprietăților reologice ale sângelui și reducerea rezistenței vasculare periferice.

Odată cu scăderea concentrației de meldoniu, biosinteza carnitinei se intensifică din nou și cantitatea de acizi grași din celule crește treptat.

Se consideră că la baza eficienței meldoniului se află creșterea toleranței celulelor la efort (în cazul modificării cantității de acizi grași).

#### ▪ Funcția de mediator în sistemul GBB-ergic ipotetic

S-a emis ipoteza că în organism există un sistem de transfer al semnalelor neuronale - sistemul GBB-ergic, care asigură transferul impulsului nervos între celule. Mediatorul acestui sistem este ultimul precursor al carnitinei – GBB eter. Ca urmare a acțiunii GBB-esterazei, mediatorul transferă un electron celulei, transferând astfel impulsul electric și se transformă în GBB. Mai departe, forma hidrolizată a GBB este transportată activ în ficat, rinichi și ovare, unde este transformată în carnitină. Celulele somatice ca răspuns la excitare sintetizează din nou noi molecule de GBB, asigurând propagarea semnalului.

La scăderea concentrației de carnitină, este stimulată sinteza de GBB în rezultatul căreia are loc creșterea concentrației GBB eter.

Meldoniu, așa cum a fost indicat anterior, este un analog structural al GBB și poate îndeplini funcțiile de „mediator”. În schimb, GBB-hidroxilaza „nu recunoaște” meldoniu, de aceea concentrația de carnitină nu crește, dar scade. Astfel, meldoniu, atât prin înlocuirea în sine a „mediatorului”, cât și prin contribuția la creșterea concentrației de GBB, conduce la dezvoltarea răspunsului organismului. Ca urmare, activitatea metabolică generală crește și în alte sisteme, de exemplu, în sistemul nervos central (SNC).

### Influența asupra sistemului cardiovascular

În studiile efectuate pe animale, s-a stabilit că meldoniu are un efect pozitiv asupra activității contractile a miocardului și are un efect protector asupra miocardului (inclusiv împotriva catecolaminelor și alcoolului), este capabil să prevină tulburările de ritm cardiac și să reducă zona infarctului miocardic.

#### *Boală coronariană (angină pectorală stabilă)*

Analiza datelor clinice a arătat că utilizarea de meldoniu în cadrul tratamentului anginei pectorale stabile în combinație cu alte medicamente antianginoase, reduce frecvența și intensitatea atacurilor de angină, precum și cantitatea de nitroglicerină administrată. Medicamentul prezintă un efect antiaritmie pronunțat la pacienții cu boală coronariană (BC) și extrasistole ventriculare, un efect mai mic este observat la pacienții cu extrasistole supraventriculare. Deosebit de importantă este capacitatea medicamentului de a reduce consumul de oxigen în repaus, ceea ce este considerat un criteriu eficient pentru terapia antianginală a bolilor coronariene.

Meldoniu are o influență pozitivă asupra proceselor aterosclerotice în vasele coronariene și periferice, reducând nivelul seric total al colesterolului și indicele aterogen.

#### *Insuficiență cardiacă cronică*

Într-un număr relativ mare de studii clinice, a fost analizat rolul meldonului în tratamentul insuficienței cardiace cronice ca urmare a bolilor coronariene și a fost remarcată capacitatea acestuia de a crește toleranța la efort, precum și cantitatea de muncă efectuată de pacienții cu insuficiență cardiacă.

Eficacitatea meldonului a fost demonstrată la pacienții cu insuficiență cardiacă (clasele funcționale I-III conform clasificării NYHA) la utilizarea în cadrul tratamentului complex cu alte medicamente tradiționale pentru tratamentul insuficienței cardiace. S-a constatat că utilizarea meldonului îmbunătățește funcția inotropă a miocardului și crește toleranța la efort, îmbunătățește calitatea vieții pacienților fără a provoca reacții adverse severe.

În cadrul Institutelor de Cardiologie din Letonia și Lituania a fost efectuat un studiu pentru a compara eficacitatea terapiei combinate cu administrarea de meldoniu și lisinopril și lisinopril în monoterapie în tratamentul insuficienței cardiace cronice. Atunci când s-a utilizat meldoniu în combinație cu lisinopril pentru a atenua simptomele insuficienței cardiace cronice, a fost observat un efect pozitiv al terapiei complexe (dilatarea arterelor principale, îmbunătățirea circulației periferice și a calității vieții, reducerea stresului fizic și mental).

### Efecte asupra SNC

În experimentele pe animale s-a stabilit efectul antihipoxic al meldonului și efectul asupra circulației cerebrale. Meldoniu optimizează redistribuirea volumului circulației cerebrale în favoarea focarelor ischemice, crește rezistența neuronilor în condiții de hipoxie.

Medicamentul are un efect stimulator asupra sistemului nervos central, crește activitatea motorie și rezistența fizică, stimulează reacțiile comportamentale și prezintă, de asemenea, un efect antistres.

#### *Eficacitatea în tratamentul tulburărilor circulației cerebrale și afecțiunile neurologice*

S-a dovedit că meldoniu este un medicament eficient în tratamentul complex al tulburărilor circulației cerebrale acute și cronice (accident vascular cerebral ischemic, insuficiență cerebrovasculară cronică). Meldoniu normalizează tonusul și rezistența capilarelor și arteriolelor creierului, restabilește reactivitatea acestora.

A fost studiat efectul meldoniumului asupra procesului de reabilitare la pacienții cu tulburări neurologice (după boli vasculare cerebrale, operații la nivelul creierului, traume).

Rezultatele studiului de eficacitate terapeutică a meldonium arată un efect pozitiv dependent de doză asupra rezistenței fizice și restabilirea independenței funcționale în perioada de recuperare.

Atunci când se analizează modificările funcțiilor intelectuale individuale și totale după utilizarea medicamentului, s-a stabilit un efect pozitiv asupra procesului de restabilire a funcțiilor intelectuale în perioada de recuperare.

S-a stabilit că meldoniu îmbunătățește calitatea vieții în perioada de convalescență (în principal datorită restabilirii funcției fizice a organismului).

Meldoniu are un efect pozitiv asupra funcției sistemului nervos prin reducerea tulburărilor la pacienții cu deficit neurologic în perioada de convalescență. Starea neurologică generală a pacienților se îmbunătățește (reducerea afectării nervilor creierului și a patologiilor reflexelor, regresia parezei, îmbunătățirea coordonării mișcărilor și a funcțiilor vegetative).

## **5.2. Proprietăți farmacocinetice**

Farmacocinetica a fost studiată la persoanele sănătoase folosind meldoniu intravenos și oral.

### *Absorbție*

După administrare unei doze orale unice de 25, 50, 100, 200, 400, 800 sau 1500 mg de meldoniu, concentrația plasmatică maximă ( $C_{max}$ ) și aria de sub curba concentrație în funcție de timp (ASC) cresc proporțional cu doza utilizată. Timpul pentru atingerea concentrației plasmatică maxime ( $t_{max}$ ) constituie 1-2 ore. La administrarea repetată, concentrația plasmatică la starea de echilibru este atinsă în 72-96 ore de la administrarea primei doze. Este posibilă acumularea meldoniumului în plasma sanguină. Alimentele încetinesc absorbția meldoniumului fără a modifica  $C_{max}$  și ASC.

### *Distribuție*

Meldoniu din fluxul sanguin se distribuie rapid în țesuturi. Legarea de proteinele plasmatică crește în timp după administrarea dozei. Meldoniu și metaboliții săi penetrează parțial bariera placentară. În studiile efectuate la animale a fost demonstrat că meldoniu este excretat în laptele matern.

### *Metabolizare*

În studiile privind metabolismul la animalele experimentale, s-a constatat că meldoniu este metabolizat în principal în ficat.

### *Eliminare*

Excreția renală joacă un rol semnificativ în excreția meldoniumului și a metaboliților săi. Timpul de înjumătățire plasmatică al meldoniumului ( $t_{1/2}$ ) este de aproximativ 4 ore. La administrarea dozelor repetate, timpul de înjumătățire este diferit.

## Grupuri speciale de pacienți

### *Vârstnici*

Doza de meldoniu trebuie redusă la pacienții vârstnici cu funcție hepatică sau renală afectată, la care biodisponibilitate aparentă este crescută (vezi pct. 4.2).

### *Tulburări ale funcției renale*

La pacienții cu activitate renală afectată, care prezintă o biodisponibilitate aparentă crescută, doza de meldoniu trebuie redusă (vezi pct. 4.2). Studiile non-clinice au arătat că administrarea orală de meldoniu la șobolani în doze de 20, 100 și 500 mg/kg acesta prezintă toxicitate redusă și nu afectează activitatea renală. Există o interacțiune la reabsorbția renală a meldoniului sau a metaboliților acestuia (de exemplu, 3-hidroximeldoniu) și carnitinei, în rezultatul căreia are loc creșterea clearance-ului renal al carnitinei. Nu există niciun efect direct al meldoniului, GBB și al combinației meldoniu/GBB asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteronă.

#### *Tulburări ale funcției ficatului*

La pacienții cu tulburări ale funcției hepatice, care prezintă o biodisponibilitate aparentă crescută, doza de meldoniu trebuie redusă (vezi pct. 4.2). În cadrul studiului toxicității la șobolani cu utilizarea de meldoniu în doză mai mare de 100 mg/kg, s-a observat colorarea galbenă a ficatului și denaturarea lipidelor. În cadrul studiilor histopatologice efectuate la animale, după administrarea unor doze mari de meldoniu (400 mg/kg și 1600 mg/kg), s-a observat acumularea de lipide în celulele hepatice. Nu au fost observate modificări ale indicilor activității hepatice la om după administrarea dozelor de 400-800 mg. Nu poate fi exclusă o posibilă infiltrare a lipidelor în celulele hepatice.

#### *Populația pediatrică*

Nu există date privind siguranța și eficacitatea administrării meldoniului la copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani), prin urmare, administrarea acestui medicament la copii și adolescenți este contraindicată (vezi pct. 4.3).

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

#### *Toxicitate acută*

Meldoniu prezintă toxicitate redusă. LD<sub>50</sub> a depășit 18000 mg/kg la administrarea orală la șoareci și șobolani.

#### *Toxicitate cronică*

Administrarea repetată de meldoniu mai mult de 6 luni la șobolani nu a influențat negativ asupra masei corporale a animalelor, compoziția sângelui și parametrii biochimici ai sângelui și ai urinei. Administrarea orală de meldoniu în doze de 20, 100 și 500 mg/kg nu a afectat hematopoieza, starea funcțională a ficatului și rinichilor și nu a prezentat modificări structurale ale organelor interne.

#### *Carcinogenitate, mutagenitate*

Medicamentul nu posedă proprietăți mutagene și cancerigene.

#### *Toxicitate asupra funcției de reproducere*

În studiile privind toxicitatea specifică meldoniu nu a prezentat efecte teratogene și embriotoxice. În studiile asupra funcției de reproducere la animalele experimentale adulte, nu a fost evidențiat efectul meldoniului asupra numărului de corpi galbeni, ciclurilor estrale, ratelor de împerechere și fertilității. Conform rezultatelor studiului s-a concluzionat că doza de meldoniu, care nu are un efect toxic general, este de 400 mg/kg/zi, iar doza, care nu afectează negativ funcția de reproducere, este de 1600 mg/kg. În plus, nu s-a observat niciun efect toxic asupra dezvoltării fetale la doze care depășesc 1600 mg/kg/zi.



## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### *Conținutul capsulei*

Amidon de cartofi

Dioxid de siliciu

Stearat de calciu

#### *Învelișul capsulei*

Dioxid de titan (E171)

Gelatină

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

48 luni

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 25 °C.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Câte 10 capsule în blister din PVC / PVDC / Al.

Câte 2, 6 sau 9 blistere în cutie de carton.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE**

„Grindeks” SA

str. Krustpils 53, or. Riga LV-1057, Letonia

Telefon: +371 67083205

Fax: +371 67083505

e-mail.: grindeks@grindeks.com

## **8. NUMĂRUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE**

26404

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

22.07.2020

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Aprilie 2024

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul agenției medicamentului și dispozitivelor medicale (amdm) <http://nomenclator.amdm.gov.md>