

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

MILDRONĀTS-GRINDEKS 250 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena cietā kapsula satur 250 mg meldonija dihidrāta (*meldonium dihydricum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula.

Cieta želatīna kapsula baltā krāsā, kapsulas saturs – balts kristālisks pulveris ar vāju smaku. Pulveris ir higroskopisks.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeutiskās indikācijas

Meldoniju lieto kombinētas terapijas veidā šādos gadījumos:

- pazeminātas darbaspējas un fiziska pārslodze;
- atveseļošanās periodā pēc cerebrovaskulāriem traucējumiem, galvas traumām.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Pieaugušie

Deva ir 500 mg (2 kapsulas) dienā. Dienas devu var lietot visu uzreiz vai sadalīt divām lietošanas reizēm. Maksimālā dienas deva ir 500 mg.

Ārstēšanās kursa ilgums ir 4-6 nedēļas. Ārstēšanās kursu iespējams atkārtot 2-3 reizes gadā.

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem ar aknu un/vai nieru darbības traucējumiem var būt nepieciešams samazināt meldonija devu (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Tā kā zāles no organisma tiek izvadītas caur nierēm, pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem jālieto mazāka meldonija deva (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem jālieto mazāka meldonija deva (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Nav datu par meldonija lietošanas drošumu un efektivitāti bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, tādēļ šo zāļu lietošana bērniem un pusaudžiem ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai. Kapsulas norij, uzdzerot ūdeni. Zāles var lietot pirms vai pēc ēšanas. Iespējamā stimulējošā efekta dēļ zāles ieteicams lietot dienas pirmajā pusē.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Smaga aknu un/vai nieru mazspēja (nav pietiekamu datu par lietošanas drošumu).
- Grūtniecība un barošana ar krūti.
- Bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam (lietošanas drošums nav pārbaudīts).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pacientiem ar aknu vai nieru darbības traucējumiem anamnēzē, lietojot šīs zāles, jāievēro piesardzība (jāveic aknu un/vai nieru funkciju kontrole).

Nav ieteicams lietot kopā ar citām meldoniju saturošām zālēm, jo var palielināties blakusefektu rašanās risks.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Meldoniju var lietot kopā ar prolongētas darbības nitrātiem un citiem antiangināliem līdzekļiem, sirds glikozīdiem un diurētiskiem līdzekļiem. Turklāt tās var kombinēt arī ar antikoagulantiem, antiagregantiem, antiaritmiskiem līdzekļiem un citām zālēm, kas uzlabo mikrocirkulāciju.

Jāņem vērā, ka meldonijs var pastiprināt gliceriltrinitrātu saturošu zāļu, nifedipīna, bēta adrenoblokatoru, citu hipotensīvu līdzekļu un perifēro vazodilatatoru iedarbību.

Lietojoš meldoniju vienlaicīgi ar lizinoprilu, novērota papildu farmakoloģiska iedarbība.

Lietojoš meldoniju kombinācijā ar orotskābi išēmijas/ reperfūzijas radīto bojājumu novēršanai, novērota papildu farmakoloģiska iedarbība.

Vienlaicīgas dzelzs sulfāta un meldonija lietošanas rezultātā pacientiem ar dzelzs deficīta anēmiju uzlabojas taukskābju sastāvs sarkanajās asinīs šūnās.

Meldonija pārdozēšana var pastiprināt ciklofosfamīda izraisītu kardiotoksicitāti.

Karnitīna deficīts, kas rodas D-karnitīna (farmakoloģiski neaktīvs izomērs)-meldonija lietošanas rezultātā, var pastiprināt ifosfamīda izraisītu kardiotoksicitāti.

Meldonijs uzrāda aizsargājošu iedarbību indinavīra izraisītas kardiotoksicitātes un efavirenza izraisītas neirotoksicitātes gadījumā.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Klīniskie dati par meldonija lietošanu grūtniecības periodā nav pieejami. Pētījumos ar dzīvniekiem tieša vai netieša teratogēna un embriotoksiska darbība nav novērota. Lai izvairītos no iespējamās nelabvēlīgas ietekmes uz mātes organismu un augli, šīs zāles grūtniecības laikā lietot nedrīkst (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Pieejamie dati dzīvniekiem liecina par meldonija izdalīšanos mātes pienā. Nav zināms, vai zāles izdalās ar mātes pienu cilvēkiem. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem, tādēļ barošanas ar krūti periodā šīs zāles lietot nedrīkst (skatīt 4.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav datu par ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Meldoniju parasti panes labi.

Turpmāk tabulā norādītas blakusparādības, kas novērotas iepriekš veiktajos nekontrolētajos klīniskajos pētījumos un zāļu pēcreģistrācijas periodā.

Blakusparādības ir sakārtotas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijas datubāzei un sastopamības biežuma iedalījumam: bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$).

Blakusparādības, kas novērotas klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā

Imūnās sistēmas traucējumi	
<i>Bieži</i>	Alerģiskas reakcijas*
<i>Reti</i>	Paaugstināta jutība, alerģiskais dermatīts, nātrene, angioedēma, anafilaktiska reakcija
Psihiskie traucējumi	
<i>Reti</i>	Uzbudinājums, baiļu sajūta, obsesīvas domas, miega traucējumi
Nervu sistēmas traucējumi	
<i>Bieži</i>	Galvassāpes*
<i>Reti</i>	„Skudriņu skraidīšanas” sajūta, trīce, hipoestēzija, dzīkstēšana ausīs, <i>vertigo</i> , reibonis, gaitas traucējumi, presinkope, samaņas zudums
Sirds funkcijas traucējumi	
<i>Reti</i>	Sirds ritma izmaiņas, sirdsklauves, tahikardija/sinusa tahikardija, sirds priekškambaru mirgošana, aritmija, diskomforta sajūta krūtīs/sāpes krūtīs
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
<i>Reti</i>	Asinsspiediena paaugstināšanās/pazemināšanās, hipertensīvā krīze, hiperēmija, bālums

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
<i>Reti</i>	Iekaisums kaklā, klepus, dispnoja, apnoja
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
<i>Bieži</i>	Dispepsija*
<i>Reti</i>	Disgeizija (metāliska garša mutē), ēstgribas zudums, rīstīšanās, slikta dūša, vemšana, gāzu uzkrāšanās, caureja, sāpes vēderā
Ādas un zemādas audu bojājumi	
<i>Reti</i>	Izsitumi, vispārēji/makulāri/papulāri izsitumi, nieze
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
<i>Reti</i>	Sāpes mugurā, muskuļu vājums, muskuļu spazmas
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
<i>Reti</i>	Polakiūrija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
<i>Reti</i>	Vispārējs vājums, drebuļi, astēnija, tūska, sejas tūska, kāju tūska, karstuma sajūta, aukstuma sajūta, auksti sviedri
Izmeklējumi	
<i>Reti</i>	Novirzes elektrokardiogrammā (EKG), sirds darbības paātrināšanās, eozinofilija*

* Blakusparādības, kas novērotas iepriekš veiktajos nekontrolētajos klīniskajos pētījumos.

Saistībā ar meldonija lietošanu ziņots arī par sāpēm vēdera augšdaļā un migrēnu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV-1003. Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv

4.9. Pārdozēšana

Nav ziņots par pārdozēšanas gadījumiem. Zāles ir maztoksiskas un neizraisa pacienta veselībai bīstamas blakusparādības.

Pazemināta asinsspiediena gadījumā iespējamās galvassāpes, reibonis, tahikardija, vispārējs vājums. Ārstēšana simptomātiska.

Smagas pārdozēšanas gadījumā jākontrolē aknu un nieru funkcija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: tonizējoši līdzekļi, ATĶ kods: A13A

Meldonijs (Mildronāts-Grindeks) ir karnitīna priekšteča gamma butirobetaīna (GBB) struktūranalogs, kurā viens no oglekļa atomiem aizvietots ar slāpekļa atomu. Tā iedarbību uz organismu var izskaidrot divējādi.

- Ietekme uz karnitīna biosintēzi

Meldonijs, atgriezeniski inhibējot gamma butirobetaīnhidroksilāzi, mazina karnitīna biosintēzi un līdz ar to traucē garķēžu taukskābju transportu caur šūnu apvalkiem, tādējādi novēršot spēcīgu deterģentu – neoksidēto taukskābju aktivēto formu uzkrāšanos šūnās. Šādi tiek novērsti šūnu membrānu bojājumi.

Samazinoties karnitīna koncentrācijai išēmijas apstākļos, tiek kavēta taukskābju β -oksidācija un optimizēts skābekļa patēriņš šūnās, stimulēta glikozes oksidācija un atjaunots ATF transports no tā biosintēzes vietām (mitohondrijos) uz patēriņa vietām (citosolā). Būtībā šūnas tiek apgādātas ar barības vielām un skābekli, kā arī tiek optimizēta šo vielu izmantošana.

Savukārt, pastiprinoties karnitīna priekšteča, t. i., GBB, biosintēzei, tiek aktivizēta NO-sintetāze, tā rezultātā uzlabojas asins reoloģiskās īpašības un samazinās asinsvadu perifēriskā pretestība.

Meldonija koncentrācijai samazinoties, karnitīna biosintēze atkal pastiprinās, un šūnās pamazām atjaunojas taukskābju daudzums.

Uzskata, ka meldonija darbības efektivitātes pamatā ir šūnu slodzes (mainoties taukskābju daudzumam) tolerances paaugstināšana.

- Mediatora funkcija hipotētiskajā GBB-erģiskajā sistēmā

Izvirzīta hipotēze, ka organismā eksistē neirālo signālu pārnesšanas sistēma – GBB-erģiskā sistēma, kas nodrošina nervu impulsu pānesi somatisko šūnu starpā. Šīs sistēmas mediators ir karnitīna pēdējā priekšteča – GBB esteris. GBB-esterāzes darbības rezultātā mediators atdod šūnai elektronu, tādējādi pārnesot elektrisko impulsu, bet pats pārvēršas par GBB. Pēc tam GBB hidrolizētā forma tiek aktīvi transportēta uz aknām, nierēm un sēkliniekiem, kur tā transformējas par karnitīnu. Somatiskās šūnas, atbildot uz kairinājumu, sintezē atkal jaunas GBB molekulas, nodrošinot signāla izplatību.

Samazinoties karnitīna koncentrācijai, tiek stimulēta GBB sintēze, tā rezultātā palielinās GBB estera koncentrācija.

Meldonijs, kā norādīts iepriekš, ir GBB struktūranalogs, un tas spēj pildīt „mediatora” funkcijas. Turpretim GBB-hidroksilāze „neatpazīst” meldoniju, līdz ar to karnitīna koncentrācija nevis pieaug, bet samazinās. Tādējādi meldonijs, gan pats aizvietojo „mediatoru”, gan sekmējot GBB koncentrācijas pieaugumu, veicina organisma atbildes reakciju attīstību. Rezultātā pieaug vispārējā metaboliskā aktivitāte arī citās sistēmās, piemēram, centrālajā nervu sistēmā (CNS).

- Ietekme uz CNS

Pētījumos ar dzīvniekiem novērota meldonija antihipoksiskā un smadzeņu asinsriti veicinošā darbība. Meldonijs optimizē smadzeņu asinsplūsmas pārdales apjomu par labu išēmiskiem perēkļiem, paaugstina neironu izturību hipoksijas apstākļos.

Meldonijam piemīt CNS stimulējoša darbība – kustību aktivitātes un fizisko darbaspēju pieaugums, uzvedības reakciju stimulācija, kā arī pretstresa iedarbība.

Efektivitāte smadzeņu asinsrites traucējumu un neiroloģisku slimību gadījumā

Pētīta meldonija ietekme uz rehabilitācijas procesu pacientiem ar neiroloģiska rakstura traucējumiem (pēc pārslimotām galvas smadzeņu asinsvadu slimībām, galvas smadzeņu operācijām, traumām).

Meldonija terapeitiskās efektivitātes pārbaudes rezultāti liecina par to pozitīvu iedarbību uz pacientu fizisko darbaspēju un funkcionālās neatkarības atjaunošanos atveseļošanās periodā atkarībā no zāļu devas.

Analizējot atsevišķās un summārās intelektuālo funkciju izmaiņas pēc zāļu lietošanas, konstatēta pozitīva iedarbība uz intelektuālo funkciju atjaunošanās procesu atveseļošanās periodā.

Noskaidrots, ka meldonijs uzlabo rekonvalescentu dzīves kvalitāti (galvenokārt uz organisma fizisko funkciju atjaunošanās rēķina).

Meldonijam piemīt pozitīva ietekme uz nervu sistēmas funkciju traucējumu regresiju pacientiem ar neiroloģisku deficītu atveseļošanās periodā. Uzlabojas pacientu kopējais neiroloģiskais stāvoklis (galvas smadzeņu nervu bojājuma un refleksu patoloģijas mazināšanās, parēžu regresija, kustību koordinācijas un veģetatīvo funkciju uzlabošanās).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Farmakokinētika pētīta veseliem indivīdiem, lietojot meldoniju intravenozi un perorāli.

Uzsūkšanās

Pēc vienreizēju 25, 50, 100, 200, 400, 800 vai 1500 mg lielu devu perorālas lietošanas meldonija maksimālā koncentrācija asins plazmā (C_{max}) un laukums zem laika-koncentrācijas līknes (AUC) pieauga proporcionāli lietotai devai. Maksimālās koncentrācijas sasniegšanas laiks (t_{max}) bija 1-2 stundas. Atkārtotu devu lietošanas gadījumā līdzsvara koncentrācija plazmā tiek sasniegta 72-96 stundu laikā pēc pirmās devas lietošanas. Iespējama meldonija uzkrāšanās asins plazmā. Uzturs aizkavē meldonija uzsūkšanos, neietekmējot C_{max} un AUC rādītājus.

Izkliede

Meldonijs no asinsrites ātri izplatās audos. Saistīšanās ar plazmas olbaltumiem palielinās atkarībā no laika pēc devas lietošanas. Meldonijs un tā metabolīti daļēji šķērso placentāro barjeru. Pētījumos ar dzīvniekiem pierādīts, ka meldonijs izdalās mātes pienā.

Biotransformācija

Metabolisma pētījumos ar eksperimenta dzīvniekiem noskaidrots, ka meldonijs galvenokārt metabolizējas aknās.

Eliminācija

Būtiska loma meldonija un tā metabolītu izvadīšanā ir renālajai ekskrecijai. Meldonija eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) ir aptuveni 4 stundas. Atkārtotu devu lietošanas gadījumā eliminācijas pusperiods ir atšķirīgs.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem pacientiem ar aknu vai nieru darbības traucējumiem, kuriem ir paaugstināta šķietamā biopieejamība, jāsamazina meldonija deva (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar pavājinātu nieru darbību, kuriem ir paaugstināta šķietamā biopieejamība, jāsamazina meldonija deva (skatīt 4.2. apakšpunktu). Neklīniskie pētījumi uzrāda, ka meldonijs, lietots perorāli žurkām devās 20, 100 un 500 mg/kg, ir maztoksisks un neietekmē nieru darbību. Pastāv meldonija vai tā metabolītu (piemēram, 3-hidroksimeldonija) un karnitīna renālās reabsorbcijas mijiedarbība, kuras rezultātā palielinās karnitīna renālais klīrenss. Meldonijam, GBB un meldonija/GBB kombinācijai nav tiešas ietekmes uz renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmu.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu bojājumu, kuriem ir paaugstināta šķietamā biopieejamība, jāsamazina meldonija deva (skatīt 4.2. apakšpunktu). Toksicitātes pētījumā žurkām, lietojot meldoniju devā, kas lielāka par 100 mg/kg, tika novērota aknu krāsošanās dzeltenā krāsā un taukvielu denaturācija. Histopatoloģiskajos pētījumos dzīvniekiem pēc lielu meldonija devu (400 mg/kg un 1600 mg/kg) lietošanas novērota lipīdu uzkrāšanās aknu šūnās. Izmaiņas aknu darbības rādītājos cilvēkiem pēc 400-800 mg lielu devu lietošanas nav novērotas. Nevar izslēgt potenciālu tauku infiltrāciju aknu šūnās.

Pediatriskā populācija

Nav datu par meldonija lietošanas drošumu un efektivitāti bērniem un pusaudžiem (līdz 18 gadu vecumam), tādēļ šo zāļu lietošana bērniem un pusaudžiem ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu*Akūtā toksicitāte*

Meldonijs ir maztoksisks. LD₅₀ pelēm un žurkām, ievadot aktīvo vielu perorāli, ir lielāka par 18 000 mg/kg.

Hroniskā toksicitāte

Vairāk nekā sešus mēnešus ilga atkārtota meldonija ievadīšana žurkām neizraisīja nelabvēlīgu ietekmi uz dzīvnieku ķermeņa masu, asins sastāvu, asins un urīna bioķīmiskajiem rādītājiem. Meldonijs devās 20, 100 un 500 mg/kg *per os* neietekmēja hematopoēzi, aknu un nieru funkcionālo stāvokli, un neradīja iekšējo orgānu struktūras izmaiņas.

Kancerogenitāte, mutagenitāte

Zālēm nepiemīt mutagēnas un kancerogēnas īpašības.

Reproduktīvā toksicitāte

Specifiskās toksicitātes pētījumos meldonijam nav novērota teratogēna un embriotoksiska darbība. Reproduktivitātes pētījumos pieaugušiem eksperimenta dzīvniekiem nav novērota ar meldonija ievadīšanu saistīta ietekme uz dzelteno ķermeņu skaitu, estrālo ciklu, kā arī pārošanās un apaugļošanās rādītājiem. No pētījumu rezultātiem secināts, ka meldonija deva, kas nerada vispārēju toksisku ietekmi, ir 400 mg/kg/dienā, bet deva, kas neizraisa negatīvu ietekmi uz reproduktīvo funkciju, ir 1600 mg/kg. Savukārt toksiska iedarbība uz augļa attīstību netika novērota, lietojot devas, kas pārsniedz 1600 mg/kg/dienā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas sastāvs

Kartupeļu ciete

Silīcija dioksīds

Kalcija stearāts

Cietā želatīna kapsula (korpuss un vāciņš)

Titāna dioksīds

Želatīns

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Pa 10 kapsulām PVH/PVDH/AL blisterī.

Pa 2 blisteriem (20 kapsulām) vai 4 blisteriem (40 kapsulām) kartona kastītē.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

AS GRINDEKS.

Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Latvija

Tālr.: +371 67083205

Fakss: +371 67083505

E-pasts: grindeks@grindeks.lv

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

99-0180

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 1999. gada 17. marts

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2009. gada 28. maijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

09/2022