

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Myldrox 500 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova kapseli sisältää 500 mg meldoniumdihydraattia (vastaa 401,14 mg meldoniumia).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

Kova kapseli (pituus 23,3 mm), jonka runko- ja kansiosat ovat valkoisia.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuisten lievän kroonisen sydämen vajaatoiminnan liitännäishoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Tavanomainen vuorokausiannos on 500–1 000 mg (1–2 kapselia) meldoniumdihydraattia.

Vuorokausiannos 1 000 mg voidaan jakaa kahteen annokseen. Suurin vuorokausiannos on 1 000 mg. Hoidon kesto on 4–6 viikkoa.

Iäkkäät potilaat

Erityisiä iäkkäille potilaille käyttöä koskevia suosituksia ei ole. Annoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen iäkkäille potilaille, joilla on maksan ja/tai munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Potilaat, joilla on maksan ja/tai munuaisten toimintahäiriöitä

Koska lääkevalmiste eliminoituu munuaisten kautta, annosta on pienennettävä potilaille, joilla on munuaisten toimintahäiriöitä, sekä myös potilaille, joilla on jokin maksasairaus (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Lääkevalmisteen käyttöä lapsille ei suositella turvallisuutta ja tehoa koskevien tietojen puutteen vuoksi.

Antotapa

Suun kautta. Kapselit on nieltävä kokonaisina veden kanssa.

Mahdollisen stimuloivan vaikutuksen vuoksi meldonium on suositeltavaa ottaa aamulla.

Vatsavaivojen välttämiseksi lääkevalmiste voidaan ottaa ruoan kanssa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tätä lääkevalmistetta on käytettävä varoen potilaille, joilla on krooninen maksa- tai munuaissairaus, sillä sen vaikutuksia ei ole tutkittu riskiryhmiin kuuluvilla potilailla.

Pediatriset potilaat

Meldoniumia ei suositella lapsille, koska kliinisiä tietoja sen turvallisuudesta lapsille ei ole saatavilla.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

- Meldoniumia voidaan käyttää samanaikaisesti muun muassa seuraavien kardiovaskulaaristen lääkevalmisteiden kanssa: rasisurintakipua lievittävät lääkkeet, antikoagulantit, rytmihäiriölääkkeet, diureetit ja sydänglykosidit.
- Meldonium saattaa voimistaa muun muassa seuraavien kardiovaskulaaristen lääkevalmisteiden vaikutusta: glyseryyliitrinitraatti, nifedipiini, beetasalpaajat, verenpainelääkkeet ja ääreisverisuonia laajentavat lääkkeet. Tämä on huomioitava lääkevalmisteiden samanaikaisessa käytössä. Annosten pienentäminen saattaa olla tarpeen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Kliinisiä tietoja lääkevalmisteen turvallisuudesta raskauden aikana ei ole saatavilla. Äitiin ja sikiöön kohdistuvien mahdollisten haittavaikutusten välttämiseksi meldoniumin käyttöä ei suositella raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö meldonium/metaboliitit ihmisillä äidinmaitoon.

Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois.

On päätettävä, lopetetaanko imetys vai pidättäydytäänkö meldoniumhoidosta, ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Tietoja meldoniumin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole saatavilla (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tapauksia, joissa meldonium olisi vaikuttanut haitallisesti ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn, ei tunneta.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on esitetty seuraavien yleisyysluokkien mukaan: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Veri ja imukudos

Tuntematon: eosinofilia.

Immuunijärjestelmä

Yleinen: allergiset reaktiot (kasvojen punoitus, ihottuma, kutina, turvotus).

Hermosto

Yleinen: päänsärky.

Tuntematon: kiihtyneisyys.

Sydän

Hyvin harvinainen: takykardia.

Verisuonisto

Hyvin harvinainen: hypotensio.

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: ruoansulatushäiriöt (epämiellyttävät tuntemukset vatsassa, pahoinvointi, oksentelu, karvas maku suussa).

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Tuntematon: yleinen voimattomuus.

Perussairaus ja liitännäistaudit voivat aiheuttaa muita oireita (proteinuriaa, jyväslieriöitä virtsan sedimentissä, ruokavalioperäistä maksan vajaatoimintaa, mielialan muutoksia). Meldoniumin yhteyttä näihin oireisiin pidetään hyvin epätodennäköisenä. Näiden oireiden yleisyyttä ei tunneta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostuksesta ihmisellä ei ole tietoja saatavilla. Lääkevalmiste on vähäinen toksisuudeltaan, eikä se aiheuta terveydelle vaarallisia haittavaikutuksia. Mikäli potilaan valtimoverenpaine poikkeaa huomattavasti normaalista, on käytettävä valtimoverenpainetta sääteleviä lääkkeitä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut sydänlääkkeet, ATC-koodi: C01EB22

Meldonium on karnitiinin esimuoto gammabutyrobetaiinin analogi, jossa yksi hiiliatomi on korvattu vetyatomilla.

Meldonium estää butyrobetaiinihydroksylaasin vaikutusta, mikä vähentää karnitiinin biosynteesiä ja pitkäketjuisten rasvahappojen kuljetusta solukalvojen läpi. Tämä estää pitkäketjuisten rasvahappojen metaboliittien – asyylikoentsyymi A:n ja asyylikarnitiinin – kumuloitumista soluihin, vähentäen siten niiden haittavaikutuksia. Iskeemisissä olosuhteissa meldonium palauttaa hapen saannin ja kulutuksen tasapainon aktivoimalla anaerobista glykolyysia ja stimuloimalla ATP:n tuotantoa ja kuljetusta.

Terveen organismin soluissa voimakkaasta energiankulutuksesta aiheutuva lisääntynyt kuormitus pienentää tilapäisesti rasvahappojen pitoisuutta. Tämä aktivoi rasvahappojen metaboliaa, etenkin karnitiinin synteesiä. On selvää, että plasman karnitiinipitoisuus ja kuormitus säätelevät karnitiinin biosynteesiä. Karnitiinin esimuotojen pitoisuudella ei sen sijaan ole vaikutusta siihen. Meldonium estää gammabutyrobetaiinia muuntumasta karnitiiniksi ja vähentää siten sen pitoisuutta veressä. Tämä puolestaan aktivoi karnitiinin esimuotojen, mukaan lukien gammabutyrobetaiinin, synteesiä.

Meldoniumpitoisuuden pienentyessä karnitiinin biosynteesi jatkuu ja solujen rasvahappopitoisuus normalisoituu. Säännöllinen altistuminen harjoittaa solut selviämään lisääntyneen kuormituksen aiheuttamasta rasvahappopitoisuuden laskusta, jolloin rasvahappopitoisuus palautuu nopeasti kuormituksen vähentyessä. Meldoniumilla ”harjoitetut” solut selviävät ylikuormitustilanteista, joissa ”harjoittamattomat” solut kuolevat.

Vaikutus sydämeen ja verenkiertoelimistöön

Meldoniumin on osoitettu lisäävän verenvirtausta, vasemman kammion tilavuutta ja sydämen minuuttitilavuutta laskimopaineeseen lähes vaikuttamatta tai alentaen sitä. Meldoniumilla on näin ollen osoitettu olevan myönteinen vaikutus sydänlihaksen supistuvuuteen. Iskeemisissä olosuhteissa meldonium vähentää hypoksian negatiivista vaikutusta sydänlihakseen. Meldoniumin todettiin pienentävän sydänlihaksen infarktoitunutta aluetta. Lisäksi lääke auttaa ehkäisemään rytmihäiriöitä, kuten kammiovärinää.

Krooninen sydämen vajaatoiminta

Meldoniumin tehon arviointi sepelvaltimotaudin aiheuttaman kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoidossa perustui suureen määrään kliinisiä tutkimuksia. Tiedot osoittavat lääkkeen lisäävän fyysisen rasituksen sietoa ja fyysisen kuormituksen määrää sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Lääkevalmisteen tehoa keskivaikean sydämen vajaatoiminnan (NYHA-luokka II) hoidossa tutkittiin erikseen Latvian ja Tomskin kardiologisissa instituuteissa. Meldoniumhoidon jälkeen 59–78 % potilaista, joilla oli todettu NYHA-luokan II sydämen vajaatoiminta, diagnoosi muutettiin NYHA-luokan I vajaatoiminnaksi. Meldoniumin todettiin vahvistavan sydänlihaksen inotrooppista toimintaa, lisäävän fyysisen kuormituksen sietoa ja parantavan potilaiden elämänlaatua, eikä sen todettu aiheuttavan vakavia haittavaikutuksia. Meldoniumin havaittiin kuitenkin voivan aiheuttaa keskivaikeaa hypotensiota, allergisia ihoreaktioita, päänsärkyä ja epämiellyttäviä tuntemuksia rinnassa.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Meldoniumin imeytymistä ja erittymistä tutkittiin koe-eläimillä, joilla annettiin radioaktiivisella hiili-isotoopilla (^{14}C) merkittyä vaikuttavaa ainetta suun kautta, vatsaonteloon tai laskimoon. Suun kautta annetun lääkkeen biologinen hyötyosuus oli 78 %. Ruoan nauttiminen pidensi suun kautta annetun 400 mg:n kerta-annoksen T_{max} -arvoa, mutta ei vaikuttanut sen C_{max} - ja AUC-arvoihin.

Jakautuminen

Meldoniumin huippupitoisuus (C_{max}) plasmassa saavutettiin 1–2 tunnin kuluessa annosta. Meldoniumin C_{max} - ja AUC-arvojen havaittiin nousevan annosriippuvaisesti.

Biotransformaatio

Eläinkokeet ovat osoittaneet meldoniumin muuntuvan eläinten elimistössä.

Lääke metaboloituu pääasiassa maksassa. Metaboliasta ihmisellä ei ole julkaistu tietoja.

Eliminaatio

Munuaisten kautta erittyminen on merkittävä meldoniumin eliminaatioreitti. Radioaktiivisen valmisteiden eliminaation kuvaajissa on havaittavissa kaksi vaihetta, nopea α -vaihe ja hidas β -vaihe, jotka todennäköisesti perustuvat meldoniumin ja sen metaboliittien erilaiseen kinetiikkaan. Kaniineilla suun kautta annetun lääkkeen eliminaation puoliintumisaika α -vaiheessa ($t_{1/2\alpha}$) oli 2,1 tuntia ja β -vaiheessa ($t_{1/2\beta}$) 21 tuntia. Vastaavat puoliintumisaikat laskimoon annon jälkeen olivat 0,7 ja 14,8 tuntia. Koirilla laskimoon annetun lääkkeen $t_{1/2\alpha}$ oli 1,3 tuntia ja $t_{1/2\beta}$ 14,3 tuntia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Ympäristöön kohdistuvia riskejä arvioivat tutkimukset ovat osoittaneet meldoniumin voivan aiheuttaa riskin vesiympäristölle.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Perunatärkkelys, kuivattu

Piidioksidi

Kalsiumstearaatti

Kapselin kuori

Titaanidioksidi (E171)

Liivate

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

4 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

PVC/PVdC//Alu-läpipainopakkaukset, joissa on 20 tai 60 kovaa kapselia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Tämä lääkevalmiste saattaa aiheuttaa riskin ympäristölle (ks. kohta 5.3). Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AS GRINDEKS.

Krustpils iela 53,

Rīga, LV-1057, Latvia

Puhelin: +371 67083205

Faksi: +371 67083505

Sähköposti: grindeks@grindeks.com

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

40751

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24.10.2023

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.01.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Myldrox 500 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En hård kapsel innehåller 500 mg meldoniumdihydrat (motsvarande 401,14 mg meldonium).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård.

Hård kapsel (23,3 mm lång) med vit underdel och överdel.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.3 Terapeutiska indikationer

Adjuvant behandling av lätt kronisk hjärtsvikt hos vuxna.

4.4 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Vanlig dygnsdos är 500-1000 mg (1–2 kapslar) meldoniumdihydrat. Dygnsdosen på 1000 mg kan delas upp i två enkeldoser. Maximal dygnsdos är 1000 mg. Behandlingens längd varierar från 4 till 6 veckor.

Äldre

Det finns ingen specifik rekommendation för användning i denna åldersgrupp. Äldre patienter med nedsatt lever- och/eller njurfunktion kan behöva lägre doser (se avsnitt 4.4).

Patienter med nedsatt lever- och njurfunktion

Eftersom läkemedlet elimineras via njurarna, både hos patienter med njursjukdomar och dem med leversjukdomar, bör doserna reduceras (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

På grund av avsaknad av data avseende säkerhet och effekt rekommenderas inte läkemedlet för användning hos barn.

Administreringsätt

För oral administrering. Kapslarna ska sväljas hela med vatten.

På grund av möjlig stimulerande effekt tas Meldonium lämpligen på morgonen.

För att undvika gastrointestinala störningar kan läkemedlet tas med mat.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Patienter med kroniska lever- och njursjukdomar ska använda detta läkemedel med försiktighet eftersom inga studier har utförts i syfte att undersöka effekterna på patienter med förhöjd risk.

Pediatrik population

På grund av avsaknad av data avseende meldoniums säkerhet för barn rekommenderas det inte för barn.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

- Meldonium kan användas tillsammans med andra kardiovaskulära läkemedel: antianginala läkemedel, antikoagulantia, antiarytmika och diuretika, hjärtglykosider osv.
- Meldonium kan intensifiera effekten av flera kardiovaskulära läkemedel, exempelvis glyceryltrinitrat, nifedipin, adrenerga betablockerare, blodtryckssänkande medel och perifera vasodilatorer. Detta bör beaktas vid samtidig användning av dessa läkemedel. Doserna kan behöva sänkas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Kliniska data om läkemedlets säkerhet under graviditet saknas. För att undvika möjliga oönskade effekter på modern och fostret rekommenderas inte meldonium under graviditet.

Amning

Det är okänt om meldonium/metaboliter från meldonium utsöndras i bröstmjölks.

En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet barnet kan inte uteslutas.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med meldonium efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och nyttan med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det finns inga data avseende effekten av meldonium på människors fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.8 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det finns inga kända fall av negativ effekt av meldonium på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningsfrekvenserna presenteras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Blodet och lymfsystemet

Ingen känd frekvens: eosinofili.

Immunsystemsjukdomar

Vanliga: allergiska reaktioner (rodnad, hudutslag, klåda, svullnad).

Centrala och perifera nervsystemet

Vanlig: huvudvärk.

Ingen känd frekvens: agitation.

Hjärtsjukdomar

Mycket sällsynt: takykardi.

Vaskulära sjukdomar

Mycket sällsynt: lågt blodtryck.

Magtarmkanalen

Vanliga: dyspeptiska störningar (magbesvär, illamående, kräkningar, bitter smak i munnen).

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Ingen känd frekvens: allmän svaghet.

Grundsjukdom och samtidig sjukdom kan orsaka andra oönskade effekter (proteinuri, granulära cylindrar i urinsediment, nedsatt leverfunktion på grund av olämplig kost, humörsvingningar). Ett samband mellan dessa tillstånd och användning av meldonium är osannolikt. Ingen känd frekvens.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns inga data om överdosering hos människor. Läkemedlet har låg toxicitet och orsakar inga biverkningar som är farliga för patientens hälsa. Om artärtrycket avsevärt avviker från det normala bör läkemedel som reglerar det arteriella blodtrycket användas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: övriga medel vid hjärtsjukdomar, ATC-kod: C01EB22

Meldonium är en strukturell analog till en karnitinprekursor – gammabutyrobetain (GBB), i vilken en kolatom har ersatts med en kväveatom.

Meldonium hämmar aktiviteten av butyrobetainhydroxylas, vilket orsakar en minskad biosyntes av karnitin och minskad transport av långkedjiga fettsyror genom cellmembranen. Det förhindrar ackumulering av metaboliter av långkedjiga fettsyror – acyl-CoA och acylkarnitin – i cellerna, vilket minskar deras negativa effekter. Under ischemiska förhållanden aktiverar meldonium den anaeroba glykolysen och stimulerar produktion och transport av ATP samt återställer balansen mellan tillförsel och konsumtion av syre.

I cellerna hos en frisk organism minskar fettsyrenehållet tillfälligt vid ökad belastning, som en följd av intensiv energiförbrukning. Detta aktiverar metabolismen av fettsyror, särskilt karnitinsyntesen. Det står klart att biosyntesen av karnitin regleras av karnitinkoncentrationen i blodplasma samt av stress. Cellens koncentration av karnitinprekursorer har dock ingen inverkan. Meldonium hämmar omvandlingen av GBB till karnitin och minskar på så sätt dess koncentration i blodet, vilket aktiverar syntesen av karnitinprekursorer, dvs. GBB. När meldoniumkoncentrationen sjunker återupptas biosyntesen av karnitin och fettsyrekoncentrationen blir normal. Cellerna tränas regelbundet på detta sätt och stimuleras att överleva när fettsyrekoncentrationen är låg under förhållanden med ökad belastning. När belastningen minskar återställs fettsyrehalten snabbt. "Meldoniumtränade" celler överlever tillstånd av verklig överbelastning, medan "otränade" celler dör under samma förhållanden.

Effekt på hjärtkärlsystemet

Det har fastställts att meldonium ökar blodflödet, vänsterkammervolymen och hjärtminutvolymen, medan ventrycket inte påverkas eller minskas. Dessa uppgifter påvisar meldoniums positiva effekt på myokardiets kontraktilitet.

Under ischemiska förhållanden minskar meldonium den negativa effekten av hypoxi på hjärtmuskulaturen. Det har fastställts att meldonium minskar det infarkterade myokardiets yta.

Läkemedlet hjälper också till att förebygga arytmier såsom ventrikelflimmer.

Kronisk hjärtsvikt

Effekten av meldoniumbehandling vid kronisk hjärtsvikt orsakad av kranskärslsjukdom har studerats vid ett stort antal kliniska prövningar. Data visar att läkemedlet ökar toleransen mot fysisk ansträngning och fysisk belastning hos hjärtsviktpatienter. Läkemedlets effektivitet vid behandling av lätt hjärtsvikt (NYHA-funktionsklass II) har studerats separat vid kardiologiska institut i Lettland respektive Tomsk. Efter behandling med meldonium fick 59-78 % av patienterna som hade hjärtsvikt i funktionsklass II nya diagnoser i funktionsklass I. Det fastställdes att meldonium stärker myokardiets inotropa funktion, ökar toleransen för fysiskt arbete, förbättrar patientens livskvalitet och att det inte orsakar allvarliga biverkningar. Meldonium har dock visat sig kunna orsaka måttlig hypotoni, allergiska hudreaktioner, huvudvärk och obehag i bröstet.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Absorptions- och utsöndringsdynamiken för meldonium studerades genom oral, IP- och IV-administrering av en aktiv substans innehållande en radioaktiv kolisotop (^{14}C) hos försöksdjur. Läkemedlets biotillgänglighet vid oral applicering var 78 %. Matintag fördröjde T_{\max} men påverkade inte C_{\max} och AUC vid en oral engångsdos på 400 mg.

Distribution

Meldoniumkoncentrationen i blodplasma nådde sin maxnivå (C_{\max}) inom 1 till 2 timmar efter administrering. Det fastställdes att det observerade C_{\max} och arean under tidskoncentrationskurvan (AUC) för meldonium ökar proportionellt mot dosen.

Metabolism

Experimentella studier har visat att meldonium genomgår biotransformation i djurorganismer. Läkemedlet metaboliseras huvudsakligen i levern. Ingen information om metabolism hos människor har publicerats.

Eliminering

Renal utsöndring spelar en betydande roll vid eliminering av meldonium och dess metaboliter. Två faser kan detekteras på elimineringskurvorna för radioaktiva produkter: α -snabb och β -långsam fas. Dessa är sannolikt relaterade till olika kinetik hos meldonium och dess metaboliter. Hos kanin är elimineringshalveringstiden efter oral administrering i α -fas ($t_{1/2\alpha}$) 2,1 timmar och i β -fas ($t_{1/2\beta}$) 21 timmar. Efter IV-administrering är den 0,7 respektive 14,8 timmar. Hos hund är $t_{1/2\alpha}$ 1,3 och $t_{1/2\beta}$ 14,3 timmar efter IV-administrering.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogen potential samt reproduktions- och utvecklingseffekter har inte visat några särskilda risker för människa.

Miljöriskbedömningar har visat att meldonium kan utgöra en risk för vattenmiljön.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.2 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Torr potatisstärkelse

Kiseldioxid

Kalciumstearat

Kapselskal

Titandioxid (E171)

Gelatin

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PVdC//aluminiumblister innehållande 20 eller 60 hårda kapslar. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Detta läkemedel kan utgöra en risk för miljön (se avsnitt 5.3). Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AS GRINDEKS.

Krustpils iela 53,

Rīga, LV-1057, Lettland

Tfn: +371 67083205

Fax: +371 67083505

E-post: grindeks@grindeks.com

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

40751

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 24.10.2023

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

17.01.2024