

## ZĀĻU APRAKSTS

### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Mildronāts® 0,5 g/5 ml šķīdums injekcijām

### 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

1 ampula pa 5 ml satur 500 mg meldonija (*Meldonium*).

Palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

### 3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām.

### 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

#### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Zāles Mildronāts lieto kombinētas terapijas veidā šādos gadījumos:

- sirds un asinsvadu sistēmas slimības – stabila slodzes stenokardija, hroniska sirds mazspēja (NYHA I-III funkcionālā klase), kardiomiopātija, funkcionāli sirds un asinsvadu sistēmas darbības traucējumi;
- akūti un hroniski išēmiski smadzeņu asinsrites traucējumi;
- pazeminātas darbaspējas, fiziska un psihoemocionāla pārslodze;
- atveseļošanās periodā pēc cerebrovaskulāriem traucējumiem, galvas traumām un encefalīta.

#### 4.2. Devas un lietošanas veids

Pieaugušajiem zāles ordinē pa 500 mg–1,0 g dienā intravenozi, ievadot visu devu vienā reizē vai dalot to 2 reizes devās.

Iespējamā stimulējošā efekta dēļ zāles ieteicams lietot dienas pirmajā pusē.

#### 4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret meldoniju.

Aknu vai nieru mazspēja (nav pietiekamu datu par lietošanas drošību).

Grūtniecība un zīdīšanas periods.

Bērniem līdz 12 gadu vecumam.

#### 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pacientiem ar aknu vai nieru darbības traucējumiem anamnēzē, lietojot zāles, jāievēro piesardzība (aknu vai nieru funkcijas kontrole).

#### 4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Zāles Mildronāts var lietot kopā ar prolongētas darbības nitrātiem un citiem antiangināliem līdzekļiem (stabila slodzes stenokardija), sirds glikozīdiem un diurētiskiem līdzekļiem (sirds mazspēja). Turklāt tās var kombinēt arī ar antikoagulantiem, antiagregantiem, antiaritmiskiem līdzekļiem un medikamentiem, kas uzlabo mikrocirkulāciju.

Jāņem vērā, ka zāles Mildronāts var pastiprināt gliceriltrinitrāta preparātu, nifedipīna, beta adrenoblokatoru, citu hipotensīvu līdzekļu un perifēro vazodilatatoru iedarbību.

#### **4.6. Grūtniecība un zīdīšana**

Lai novērtētu meldonija ietekmi uz grūtniecību, embrionālo/augļa attīstību, dzemdībām un pēcdzemdību attīstību, pētījumi ar dzīvniekiem nav pietiekami. Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms. Zāles Mildronāts grūtniecības laikā nelieto.

Meldonija izdalīšanās ar mātes pienu nav pārbaudīta. Tādos gadījumos, kad zāles Mildronāts izmanto laktācijas periodā, barošana ar krūti jāpārtrauc.

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

Turpmāk minētās blakusparādības ir klasificētas atbilstoši orgānu sistēmas grupām; norādot sastopamības biežumu, izmantota šāda klasifikācija: ļoti bieži (>1/10), bieži (>1/100, <1/10), retāk (>1/1,000, <1/100), reti (>1/10,000, <1/1,000), ļoti reti (<1/10,000), ieskaitot atsevišķus gadījumus.

#### **Asins un limfātiskās sistēmas slimības**

Eozinofīlija\*.

#### **Imūnās sistēmas traucējumi**

Bieži: alerģiskas reakcijas.

#### **Sirds slimības**

Atsevišķos gadījumos: tahikardija.

#### **Asinsvadu slimības**

Atsevišķos gadījumos: pazemināts arteriālais asinsspiediens.

#### **Nervu sistēmas traucējumi**

Bieži: galvassāpes;  
uzbudinājums\*.

#### **Vispārēji traucējumi**

Vispārējs vājums\*.

\* Nepietiekams novērojumu skaits, lai noteiktu sastopamības biežumu.

#### **4.9. Pārdozēšana**

Nav ziņots par zāļu Mildronāts pārdozēšanas gadījumiem. Zāles ir maztoksiskas un neizraisa draudošus blakusefektus.

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

Smagas pārdozēšanas gadījumā jākontrolē aknu un nieru funkcijas.

## 5. FARMAKOĻĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Metaboliskas iedarbības antiīšēmisks līdzeklis. **ATĶ kods:** CO1EB.

Meldonijs (Mildronāts) ir karnitīna priekšteča gamma butirobetaīna (GBB) struktūranalogs, kurā viens no oglekļa atomiem aizvietots ar slāpekļa atomu.

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  $\beta$ -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, kā rezultātā uzlabojas asins reoloģiskās īpašības un samazinās asinsvadu perifērā pretestība.

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

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

#### **Ietekme uz sirds un asinsvadu sistēmu**

Pētījumos ar dzīvniekiem noskaidrots, ka meldonijs pozitīvi iedarbojas uz miokarda kontraktilitāti, tam piemīt miokardioprotektīva (t. sk. pret kateholamīniem un alkoholu) darbība, tas spēj novērst sirds ritma traucējumus, mazināt miokarda infarkta zonu.

#### ***Koronārā sirds slimība (stabila slodzes stenokardija)***

Klīnisko datu analīze liecina, ka zāļu Mildronāts kursveida lietošana stabilas slodzes stenokardijas ārstēšanā kombinācijā ar citiem antiangināliem līdzekļiem mazina stenokardijas lēkmju biežumu un intensitāti, kā arī lietojamā gliceriltrinitrāta daudzumu. Zālēm piemīt antiaritmisks efekts slimniekiem ar koronāro sirds slimību (KSS) un sirds kambaru ekstrasistolēm, mazāk efektīvas tās ir pacientiem ar supraventrikulārām ekstrasistolēm. Zālēm piemīt spēja pazemināt skābekļa patēriņu miera stāvoklī, ko uzskata par KSS antianginālās terapijas efektivitātes kritēriju.

Mildronāts labvēlīgi ietekmē aterosklerotiskos procesus koronāros un perifēros asinsvados, pazeminot kopējā holesterīna līmeni serumā un aterogenitātes indeksu.

#### ***Hroniska sirds mazspēja***

Relatīvi daudzos klīniskos pētījumos analizēta zāļu Mildronāts loma KSS izraisītas hroniskas sirds mazspējas ārstēšanā un atzīmēta tā spēja palielināt fizisko slodžu toleranci, kā arī izpildāmā darba apjomu slimniekiem ar sirds mazspēju.

Pārbaudīta zāļu Mildronāts efektivitāte NYHA I-III funkcionālās klases sirds mazspējas gadījumā. Konstatēts, ka zāļu Mildronāts lietošana kombinācijā ar citiem tradicionāliem sirds mazspējas terapijas līdzekļiem uzlabo miokarda inotropo funkciju un palielina torelanci pret fizisko slodzi, uzlabo pacientu dzīves kvalitāti, neizraisot smagas blakusparādības. Tomēr atzīmēts, ka meldonijs var izraisīt nelielu hipotensiju. Citas iespējamās meldonija

blakusparādības ir alerģiskas ādas reakcijas, galvassāpes, diskomforta sajūta epigastrijā (sk. apakšpunktā 4.8.).

### **Ietekme uz CNS**

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

Medikamentam piemīt CNS stimulējoša darbība – kustību aktivitātes un fizisko darbaspēju pieaugums, uzvedības reakciju stimulācija, kā arī pretstresa iedarbība – simpatoadrenālās sistēmas stimulācija, kateholamīnu uzkrāšanās galvas smadzenēs un virsnierēs, aizsardzība pret stresa radītajām izmaiņām iekšējos orgānos.

### ***Efektivitāte neiroloģisku slimību gadījumā***

Pētīta zāļu Mildronāts ietekme uz rehabilitācijas procesu pacientiem ar neiroloģiska rakstura traucējumiem (pēc pārslimotām galvas smadzeņu asinsvadu slimībām, galvas smadzeņu operācijām, traumām, pārciesta ērcu encefalīta).

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

Analizējot atsevišķo un summāro intelektuālo funkciju izmaiņu pēc zāļu lietošanas, konstatēta pozitīva iedarbība uz intelektuālo funkciju atjaunošanās procesu atveseļošanās periodā.

Noskaidrots, ka Mildronāts uzlabo rekonvalescentu dzīves kvalitāti (galvenokārt uz organisma fizisko funkciju atjaunošanās rēķina), turklāt tas veicina pacientu garīgo traucējumu likvidāciju.

Zālēm 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).

Negadījumu apkopojuma un meldonija lietošanas drošības analīze norāda, ka Mildronāts jutīgiem pacientiem varētu izraisīt alerģiskas reakcijas. Ziņots par 1 mērenas eozinofilijas gadījumu (sk. apakšpunktā 4.8.).

### **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Farmakokinētika pētīta, ordinējot veselīgiem voluntieriem meldoniju reizes devā pa 25, 50, 100, 200, 400, 800 vai 1500 mg (Japāna). Noteikts, ka meldonija maksimālā koncentrācija asins plazmā (C<sub>max</sub>) un laukums zem laika-koncentrācijas līknes (AUC) palielinās proporcionāli lietotai devai. Maksimālās koncentrācijas sasniegšanas laiks (T<sub>max</sub>) bija 1-2 stundas un eliminācijas pusperiods (t<sub>1/2</sub>) – 4 stundas. Zāļu izvade ar urīnu palielinās, lietojot devas līdz 400 mg, lietojot lielākas devas par 400 mg, izvade praktiski nemainās. Meldonija farmakokinētiku ietekmē barības klātbūtne kuņģī, resp., barība kavē meldonija uzsūkšanos pēc 400 mg reizes devas lietošanas. Atkārtoti lietojot meldoniju pa 400-800 mg dienā (divas reizes dienā 7 dienas vai reizi dienā astoņas dienas), zāļu līdzsvara koncentrācija plazmā sasniegta pēc 72–96 stundām pēc pirmās devas lietošanas.

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

### **5.3 Preklīniskie dati par drošību**

Meldonijs ir maztoksisks. LD<sub>50</sub> pelēm un žurkām, ievadot aktīvo vielu perorāli, ir lielāka par 18 000 mg/kg. Sešus mēnešus ilga atkārtota meldonija ievadīšana žurkām un suņiem

nelabvēlīgi neizmainīja dzīvnieku ķermeņa masu, asins sastāvu, asins un urīna bioķīmiskos rādītājus. Lielas meldonija devas suņiem radīja asins izplūdumus aknās un nierēs, neietekmējot šo orgānu funkcijas. Specifiskās toksicitātes pētījumos meldonijam nav novērota teratogēna un embriotoksiska darbība. Zālēm nepiemīt mutagēnas un kancerogēnas īpašības. Eksperimentos ar dzīvniekiem nav konstatēta alergizējoša darbība.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Ūdens injekcijām.

### **6.2. Nesaderība**

Nav zināma.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

4 gadi.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

5 borsilikāta 1. hidrolītiskās klases stikla ampulas (atbilst DIN/ISO 9187 prasībām) polivinilhlorīda paliktņi.

2 paliktņi paciņā.

### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un norādījumi par sagatavošanu lietošanai**

Atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

AS GRINDEKS. Krustpils 53, Rīga, LV-1057, Latvija.

Tālrunis: 67083205.

Fakss: 67083505.

e-pasta adrese: [grindeks@grindeks.lv](mailto:grindeks@grindeks.lv)

## **8. Reģistrācijas numurs(i):**

92/173/35; 98-0259.

## **9. Reģistrācijas /pārreģistrācijas datums(i)**

Pirmās reģistrācijas datums: 09.11.1992.

Pārreģistrācijas datums: 14.04.2003.

## **10. Teksta pēdējās pārskatīšanas datums:**

05/2008