

НД ФБ

5269 - 2020

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

1. НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Торговое название: МИЛДРОНАТ®

Международное непатентованное название: мельдоний (*Meldonium*)

2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Описание

Твердые желатиновые капсулы белого цвета.

3. СОСТАВ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

1 капсула содержит:

действующее вещество – 500 мг мельдония дигидрата;

вспомогательные вещества: крахмал картофельный высушенный, кремния диоксид гидратированный (Силоид 244 FP), кальция стеарат.

Капсула (корпус и крышечка): титана диоксид (E 171), желатин.

4. ФОРМА ВЫПУСКА

Капсулы.

5. КОД КЛАССИФИКАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Прочие препараты для лечения заболеваний сердца. Код АТХ: C01EB22

6. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Мельдоний является предшественником карнитина, структурным аналогом гамма-бутиробетаина (ГББ), в котором один атом углерода замещен на атом азота.

Мельдоний, обратимо ингибируя гамма-бутиробетаингидроксилазу, уменьшает биосинтез карнитина и препятствует транспортировке длинноцепочечных жирных кислот через оболочки клетки, таким образом, препятствуя накоплению в клетках сильного детергента, не окисленной активированной формы жирных кислот. Таким образом, предотвращаются повреждения клеточных мембран.

При уменьшении концентрации карнитина в условиях ишемии задерживается β -окисление жирных кислот и оптимизируется потребление кислорода в клетках, стимулируется окисление глюкозы и возобновляется транспортировка АТФ от мест биосинтеза (в митохондриях) до мест потребления (в цитозоле). По существу клетки снабжаются питательными веществами и кислородом, а также оптимизируется использование этих веществ.

В свою очередь, при увеличении биосинтеза предшественника карнитина, ГББ, активизируется NO-синтетаза, в результате чего улучшаются реологические свойства крови и уменьшается периферическое сопротивление сосудов.

При уменьшении концентрации мельдония биосинтез карнитина вновь усиливается и в клетках постепенно увеличивается количество жирных кислот.

Функция медиатора в гипотетической ГББ-ергической системе

Выдвинута гипотеза о том, что в организме существует система переноса нейрональных сигналов – ГББ-ергическая система, которая обеспечивает перенос нервного импульса между клетками. Медиатором этой системы является последний



5269 - 2020

предшественник карнитина – ГББ эфир. В результате действия ГББ-эстеразы медиатор отдает клетке электрон, таким образом, перенося электрический импульс, а сам превращается в ГББ. Далее гидролизованная форма ГББ активно транспортируется в печень, почки и яичники, где превращается в карнитин. Соматические клетки в ответ на раздражение опять синтезируют новые молекулы ГББ, обеспечивая распространение сигнала.

При уменьшении концентрации карнитина стимулируется синтез ГББ, в результате чего увеличивается концентрация эфира ГББ.

Мельдоний, как указано ранее, является структурным аналогом ГББ и может выполнять функции «медиатора». В противоположность этому, ГББ-гидроксилаза «не узнает» мельдоний, поэтому концентрация карнитина не увеличивается, а уменьшается. Таким образом, мельдоний как сам по себе заменяя «медиатор», так и способствуя приросту концентрации ГББ, приводит к развитию ответной реакции организма. В результате возрастает общая метаболическая активность также в других системах, например, в центральной нервной системе (ЦНС).

Коронарная болезнь сердца (стабильная стенокардия нагрузки)

Анализ клинических данных о курсовом применении мельдония при лечении стабильной стенокардии нагрузки в комбинации с другими антиангинальными средствами показал, что препарат уменьшает частоту и интенсивность приступов стенокардии, а также количество применяемого глицерилтринитрата. Препарат проявляет выраженное антиаритмическое действие у больных с коронарной болезнью сердца (КБС) и сердечными экстрасистолами, меньшее действие наблюдается у пациентов с суправентрикулярными экстрасистолами. Препарат обладает способностью уменьшать потребление кислорода в состоянии покоя, что считают эффективным критерием антиангинальной терапии КБС.

Мельдоний благоприятно влияет на атеросклеротические процессы в коронарных и периферических сосудах, уменьшая общий уровень холестерина в сыворотке и атерогенный индекс.

Хроническая сердечная недостаточность

В относительно многочисленных клинических исследованиях анализировалась роль препарата при лечении хронической сердечной недостаточности в результате КБС и отмечена его способность увеличивать толерантность к физической нагрузке, а также объема выполненной работы пациентами с сердечной недостаточностью.

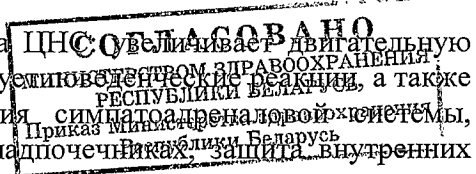
Влияние на центральную нервную систему (ЦНС)

В исследованиях на животных установлено антигипоксическое действие и действие на мозговое кровообращение. Препарат оптимизирует перераспределение объема мозгового кровообращения в пользу ишемических очагов, повышает прочность нейронов в условиях гипоксии.

Препарат обладает стимулирующим действием на ЦНС, увеличивает двигательную активность и физическую выносливость, стимулирует мозговое кровообращение, а также проявляет антистрессорное действие (стимуляция симпатoadrenalной системы, накопление катехоламинов в головном мозге и надпочечниках, защита внутренних органов от изменений, вызванных стрессом).

Эффективность при нарушениях мозгового кровообращения и неврологических заболеваниях

Доказано, что мельдоний является эффективным средством комплексного лечения острых и хронических нарушений мозгового кровообращения (ишемический инсульт, хроническая недостаточность мозгового кровообращения). Мельдоний нормализует тонус и сопротивляемость капилляров и артериол мозга.



Изучено влияние мельдония на процесс реабилитации у пациентов с нарушениями неврологического характера (после перенесенных заболеваний кровеносных сосудов мозга, операций на головной мозг, травм, перенесенного клещевого энцефалита).

Результаты проверки терапевтической активности препарата свидетельствуют о его дозозависимом позитивном действии на физическую выносливость и восстановление функциональной активности в период выздоровления.

Установлено, что препарат улучшает реконвалесцентное качество жизни, к тому же препарат способствует устранению ментальных нарушений у пациента.

Мельдонию присуще позитивное влияние на регрессию нарушений функций нервной системы у пациентов с неврологическим дефицитом в период выздоровления.

Фармакокинетика

Фармакокинетика изучалась у здоровых индивидов при применении мельдония внутривенно и перорально.

Всасывание

После разового перорального применения 25, 50, 100, 200, 400, 800 или 1500 мг мельдония максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) и площадь под кривой концентрация-время (AUC) возрастают пропорционально применяемой дозе. Время достижения максимальной концентрации в плазме крови (t_{max}) составляет 1-2 часа. При повторном применении равновесная концентрация в плазме достигается в течение 72-96 часов после применения первой дозы. Возможно накопление мельдония в плазме крови. Пища замедляет всасывание мельдония, не изменяя показатели C_{max} и AUC.

Распределение

Мельдоний из кровотока быстро распространяется в тканях. Связывание с белками плазмы увеличивается в зависимости от времени после применения дозы. Мельдоний и его метаболиты частично преодолевают плацентарный барьер. Исследования выделения мельдония в материнское молоко человека не проводились.

Метаболизм

Мельдоний метаболизируется главным образом в печени.

Выведение

В выведении мельдония и его метаболитов значительную роль играет почечная экскреция. Полупериод выведения мельдония ($t_{1/2}$) составляет примерно 4 часа. При применении повторных доз полупериод выведения отличается.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

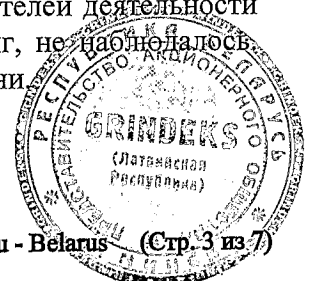
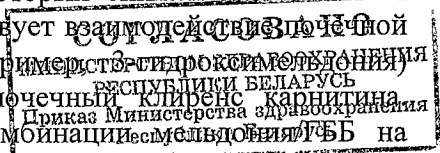
Дозу мельдония следует уменьшить пожилым пациентам с нарушениями деятельности печени или почек, у которых повышена биодоступность.

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с ослабленной деятельностью почек, у которых снижен метаболизм и экскреция, следует уменьшать дозу мельдония. Существует взаимодействие с почечной реабсорбцией мельдония или его метаболитов (например, с гидроксилированием) и карнитина, в результате которого увеличивается почечный клиренс карнитина. Отсутствует прямое влияние мельдония, ГББ и комбинации мельдония/ГББ на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему.

Пациенты с нарушением функции печени

Пациентам с нарушениями деятельности печени, у которых снижен метаболизм и экскреция, следует уменьшать дозу мельдония. Изменений показателей деятельности печени у людей после применения доз, составляющих 400-800 мг, не наблюдалось. Нельзя исключать возможную инфильтрацию жиров в клетки печени.



7. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

В составе комбинированной терапии в следующих случаях:

- сердечно-сосудистые заболевания – стабильная стенокардия нагрузки, хроническая сердечная недостаточность (NYHA I-III функциональный класс), кардиомиопатия, функциональные нарушения сердечно-сосудистой системы;
- острые и хронические ишемические нарушения мозгового кровообращения;
- сниженная работоспособность, физические и психо-эмоциональные перегрузки;
- период восстановления после нарушений мозгового кровообращения, травм головы и энцефалита.

8. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗИРОВКА

Для применения внутрь. В виду возможного тонизирующего эффекта рекомендуется применять в первой половине дня.

Взрослым назначают по 0,5-1,0 г (1-2 капсулы по 500 мг) в день, применяя всю дозу сразу или деля ее на 2 раза. Максимальная суточная доза составляет 1,0 г.

Продолжительность курса лечения составляет 4-6 недель. Курсы лечения возможно повторять 2-3 раза в год.

Сниженная работоспособность, физические и психо-эмоциональные перегрузки: для взрослых суточная доза составляет 500 мг (1 капсула). Рекомендуется однократный прием в первой половине дня. Продолжительность курса лечения определяет врач.

Пациентам с недостаточностью деятельности печени и/или почек необходимо уменьшить дозу мельдония.

Пациентам пожилого возраста с недостаточностью деятельности печени и/или почек дозу мельдония необходимо уменьшить.

Детям в возрасте до 18 лет мельдоний не применяют в связи с отсутствием данных о безопасности и эффективности.

Если Вы пропустили очередной прием препарата, примите его незамедлительно. Не применяйте двойную дозу для замены пропущенной. Продолжайте прием согласно рекомендациям врача.

9. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

В дальнейшем перечисленные побочные эффекты классифицированы соответственно группам системы органов и частоте встречаемости MedDRA: часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), редко ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$).

Со стороны иммунной системы

Часто: аллергические реакции*.

Редко: повышенная чувствительность, аллергический дерматит, крапивница, ангионевротический отек, анафилактическая реакция.

Со стороны психики

Редко: возбуждение, чувство страха, навязчивые мысли, нарушения сна.

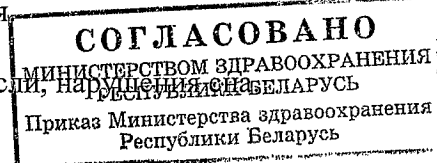
Со стороны нервной системы

Часто: головные боли*.

Редко: парестезия, тремор, гипестезия, шум в ушах, *вертиго*, головокружение, нарушения походки, предобморочное состояние, потеря сознания.

Со стороны сердца

Редко: аритмия, сердцебиение, тахикардия/синусовая тахикардия, экстрасистолия, фибрилляция предсердий, ощущение дискомфорта в груди/боли в груди.



Со стороны сосудов

Редко: повышение/понижение кровяного давления, гипертензивный криз, гиперемия, бледность кожи.

Со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения

Редко: воспаление в горле, кашель, диспноэ, апноэ.

Со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: диспепсия*.

Редко: дисгевзия (металлический вкус во рту), потеря аппетита, рвотные позывы, тошнота, рвота, накопление газов, диарея, боли в животе.

Со стороны кожи и подкожных тканей

Редко: высыпания, общие/макулезные/папулезные высыпания, зуд.

Со стороны скелетно-мышечной и сопутствующей системы

Редко: боли в спине, мышечная слабость, мышечные спазмы.

Со стороны почек и мочевыводящей системы

Редко: поллакиурия.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Редко: общая слабость, дрожь, астения, отек, отек лица, отек ног, ощущение жара, ощущение холода, холодный пот.

Исследования

Редко: отклонения в электрокардиограмме (ЭКГ), ускорение работы сердца, эозинофилия*.

* Побочные действия, которые наблюдались в ранее проведенных неконтролируемых клинических испытаниях.

При появлении перечисленных побочных реакций, а также при появлении побочной реакции, не упомянутой в инструкции, необходимо обратиться к врачу.

10. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к мельдонию или к любому вспомогательному веществу препарата.

Повышение внутричерепного давления (при нарушении венозного оттока, внутричерепных опухолях).

Почечная и печеночная недостаточность (нет достаточных данных о безопасности применения).

Беременность, период лактации.

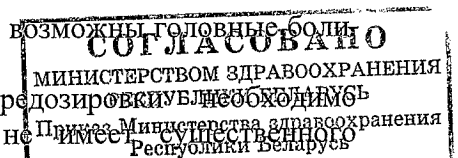
Детский возраст до 18 лет (безопасность применения не проверена).

11. ПЕРЕДОЗИРОВКА

Не сообщалось о случаях передозировки мельдонием. Препарат малотоксичен и не вызывает угрожающих побочных эффектов.

Симптомы: в случае пониженного артериального давления возможны головные боли, головокружение, тахикардия, общая слабость.

Лечение симптоматическое. В случае тяжелой передозировки необходимо контролировать функции печени и почек. Гемодиализ не имеет существенного значения при передозировке мельдонием в связи с выраженным связыванием его с белками.



12. МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Пациентам с хроническими заболеваниями печени и почек при применении препарата следует соблюдать осторожность (контроль функции печени и почек).

Нет достаточных данных о применении мельдония у детей.

Многолетний опыт лечения острого инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии в кардиологических отделениях показывает, что мельдоний не является препаратом первого ряда при остром коронарном синдроме.

Беременность и кормление грудью

Безопасность применения препарата во время беременности не доказана. Чтобы избежать возможного неблагоприятного воздействия на плод, во время беременности его не назначают.

В связи с выделением мельдония в молоко матери в случаях, когда препарат применяют в период лактации, кормление грудью следует прекратить.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и обслуживать движущиеся механизмы

Исследования влияния на способность управлять транспортом и обслуживать механизмы не проводились.

13. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

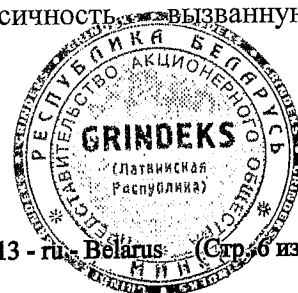
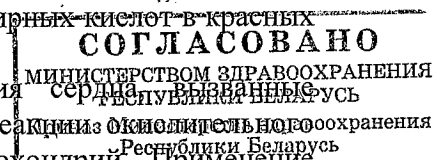
Мельдоний можно применять одновременно с нитратами пролонгированного действия и другими антиангинальными средствами (стабильная стенокардия нагрузки), сердечными гликозидами и диуретическими препаратами (сердечная недостаточность). Также мельдоний можно применять одновременно с антикоагулянтами, антиагрегантами, антиаритмическими средствами и другими препаратами, улучшающими микроциркуляцию. Необходимо иметь в виду, что мельдоний может усиливать действие препаратов глицерилтринитрата, нифедипина, бета адреноблокаторов, других гипотензивных средств и периферических вазодилататоров.

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью, принимающих одновременно для уменьшения симптомов мельдоний и лизиноприл, выявлено позитивное действие комбинированной терапии (вазодилатация главных артерий, улучшение периферического кровообращения и качества жизни, уменьшение психологического и физического стресса).

При применении мельдония в комбинации с оротовой кислотой для устранения повреждений, вызванных ишемией/реперфузией, наблюдалось дополнительное фармакологическое действие.

В результате одновременного применения *Sorbifer* и мельдония у пациентов с анемией, вызванной дефицитом железа, улучшался состав жирных кислот в красных кровяных клетках.

Мельдоний помогает устранить патологические изменения сердца, вызванные азидотимидином (АЗТ), и опосредованно воздействует на реакцию окислительного стресса, вызванные АЗТ, приводящих к дисфункции митохондрий. Применение мельдония в комбинации с АЗТ или другими препаратами для лечения синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) положительно влияет на терапию СПИДа. Передозировка мельдония может усилить кардиотоксичность, вызванную циклофосфамидом.



Дефицит карнитина, образующийся при применении D-карнитина (фармакологически неактивный изомер)-мельдония, может усилить кардиотоксичность, вызванную ифосфамидом.

Мельдоний оказывает защитное действие в случае кардиотоксичности, вызванной индинавиром, и нейротоксичности, вызванной эфавирензом.

Нельзя применять капсулы по 500 мг мельдония вместе с другими препаратами, содержащими мельдоний, т.к. может увеличиться риск проявления побочных эффектов.

14. УСЛОВИЯ И СРОК ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в оригинальной упаковке для защиты от влаги.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок хранения – 4 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

15. УСЛОВИЯ ОТПУСКА

По рецепту.

16. УПАКОВКА

По 10 капсул в блистере из пленки поливинилхлоридной с поливинилиденхлоридным покрытием и фольги алюминиевой.

По 2, 6 или 9 блистеров вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачке из картона.

17. ИНФОРМАЦИЯ О ПРОИЗВОДИТЕЛЕ (ЗАЯВИТЕЛЕ)

АО «Гриндекс». Ул. Крустпилс, 53, Рига, LV-1057, Латвия

Телефон: +371 67083205

Факс: +371 67083505

Электронная почта: grindeks@grindeks.lv

Дата корректировки текста: октябрь 2020 г.

