

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

МІЛДРОНАТ® (MILDRONATE®)

Назва:

Назва речовина: meldonium;

Капсула тверда містить 500 мг мельдонію;

Додаткові речовини: крохмаль картопляний, кремнію діоксид, кальцію стеарат;

Інгредієнти оболонки (корпус та кришечка): титану діоксид (E 171), желатин.

Фармакологічна форма. Капсули тверді.

Фізико-хімічні властивості: тверді желатинові капсули білого кольору. Вміст капсул – білий кристалічний порошок зі слабким запахом. Порошок гігроскопічний.

Фармакотерапевтична група.

Кардіологічні препарати. Код АТХ С01Е В22.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Мельдоній є попередником карнітину, структурним аналогом гамма-бутиробетайну (ГББ), у якого один атом вуглецю замінений на атом азоту. Його дію на організм можна пояснити двома.

Вплив на біосинтез карнітину.

Мельдоній, оборотно інгібуючи гамма-бутиробетайнгідроксилазу, знижує біосинтез карнітину і тому перешкоджає транспортуванню довголанцюгових жирних кислот через оболонки клітин, таким чином перешкоджаючи їх накопиченню в клітинах сильного детергента – активованих форм неокислених жирних кислот. Таким чином, запобігається ушкодження клітинних мембран.

Зменшенні концентрації карнітину в умовах ішемії затримується бета-окисація жирних кислот та оптимізується споживання кисню у клітинах, стимулюється окислення глюкози та відновлюється транспортування АТФ від місць біосинтезу (мітохондрії) до місць споживання (цитосол). По суті, клітини забезпечуються поживними речовинами та киснем, а також оптимізується споживання цих речовин.

Через це, при збільшенні біосинтезу попередника карнітину, тобто ГББ, активізується NO-синтетаза, в результаті чого покращуються реологічні властивості крові та зменшується периферичний опір судин.

Зменшенні концентрації мельдонію біосинтез карнітину знову посилюється і у клітинах поступово збільшується кількість жирних кислот.

Вважається, що в основі ефективності дії мельдонію лежить підвищення толерантності до клітинного навантаження та зміни кількості жирних кислот).

Функція медіатора у гіпотетичній ГББ-ергічній системі.

Висунута гіпотеза про те, що в організмі існує система переносу нейрональних сигналів – ГББ-ергічна система, яка забезпечує перенесення нервового імпульсу між клітинами. Медіатором цієї системи є останній попередник карнітину – ГББ-ефір.

У результаті дії ГББ-естерази медіатор віддає клітині електрон, таким чином переносючи позитивний імпульс, перетворюється на ГББ. Далі гідролізована форма ГББ активно транспортується в печінку, нирки та яєчники, де перетворюється в карнітин. У соматичних клітинах у відповідь на подразнення знову синтезуються нові молекули ГББ, забезпечуючи поширення сигналу.

Зменшенні концентрації карнітину стимулюється синтез ГББ, у результаті чого збільшується концентрація ефіру карнітину.

Мельдоній, як зазначено раніше, є структурним аналогом ГББ та може виконувати функції «медіатора». На противагу карнітину ГББ-гідроксилаза «не впізнає» мельдоній, тому концентрація карнітину не збільшується, а зменшується. Таким чином, мельдоній як сам, замінюючи «медіатор», так і сприяючи приросту концентрації ГББ, призводить до розвитку відповідної реакції організму. В результаті зростає загальна метаболічна активність також у інших системах, наприклад, у центральній нервовій системі (ЦНС).

Вплив на серцево-судинну систему.

В дослідженнях на тваринах встановлено, що мельдоній позитивно впливає на скоротливу активність міокарда, йому протаманна міокардіопротекторна дія (в т.ч. проти катехоламінів та алкоголю), він здатний запобігати порушенням ритму серця, зменшувати зону інфаркту міокарда.

мічна хвороба серця (стабільна стенокардія навантаження).

ліз клінічних даних про курсове застосування мельдонію при лікуванні стабільної стенокардії навантаження азав, що препарат зменшує частоту та інтенсивність нападів стенокардії, а також кількість гліцерилтринітрату, що осовується. Препарат проявляє виражену антиаритмічну дію у хворих із ішемічною хворобою серця (ІХС) та нчочковими екстрасистолами, менша дія спостерігається у пацієнтів із суправентрикулярними екстрасистолами. бливо важливою є здатність препарату зменшувати споживання кисню у стані спокою, що вважають ефективним ерієм антиангінальної терапії ІХС.

ьдоній сприятливо впливає на атеросклеротичні процеси в коронарних і перефіричних судинах, зменшуючи льний рівень холестерину в сироватці крові та індекс атерогенності.

нічна серцева недостатність.

дносно багатьох клінічних дослідженнях аналізувалася роль мельдонію при лікуванні хронічної серцевої остатності у результаті ІХС та відзначена його здатність збільшувати толерантність до фізичного навантаження, а ж до об'єму виконаної роботи пацієнтами із серцевою недостатністю.

ремому дослідженні в кардіологічних інститутах Латвії та Томська перевірено ефективність мельдонію у випадку ецевої недостатності NYHA I-III функціонального класу середнього ступеня тяжкості. Під впливом терапії ьдонієм 59-78 % пацієнтів, у яких на початку була діагностована серцева недостатність II функціонального класу, и включені до групи I функціонального класу. Встановлено, що застосування мельдонію покращує інотропну кцію міокарда та збільшує толерантність до фізичного навантаження, покращує якість життя пацієнтів, не ичиняючи тяжких побічних ефектів. Проте зазначено, що мельдоній може спричинити незначну гіпотензію. Інші сливі побічні ефекти мельдонію – алергічні реакції шкіри, головні болі, відчуття дискомфорту в епігастрії. азі тяжкої серцевої недостатності мельдоній слід застосовувати в комбінації з іншими традиційними засобами пії серцевої недостатності.

ив на ЦНС.

спериментах на тваринах встановлені антигіпоксичну дію мельдонію та дію, що сприяє мозковому кровообігу. парат оптимізує перерозподіл об'єму мозкового кровообігу на користь ішемічних осередків, підвищує міцність ронів в умовах гіпоксії.

парату притаманна стимулююча дія на ЦНС – підвищення рухомої активності та фізичної витривалості, муляція поведінкових реакцій, а також антистресорна дія – стимуляція симпатoadреналової системи, накопичення холамінів у головному мозку і надниркових залозах, захист проти змін внутрішніх органів, спричинених стресом.

ективність при неврологічних захворюваннях.

едено, що мельдоній є ефективним засобом у комплексній терапії гострих і хронічних порушень мозкового ообігу (ішемічний інсульт, хронічна недостатність мозкового кровообігу). Мельдоній нормалізує тонус і опірність лярів та артеріол головного мозку, відновлює їх реактивність.

чено процес реабілітації пацієнтів з порушеннями неврологічного характеру (після перенесених захворювань оносних судин головного мозку, операцій на головному мозку, травм, перенесеного кліщового енцефаліту).

льтати перевірки терапевтичної активності мельдонію свідчать про його дозозалежну позитивну дію на фізичну ривалість і відновлення функціональної незалежності в період одужання.

аналізі змін окремих і сумарних інтелектуальних функцій після застосування препарату встановлено позитивну на відновлюваний процес інтелектуальних функцій в період одужання.

ановлено, що мельдоній покращує реконвалесцентну якість життя (головним чином за рахунок оновлення чної функції організму), до того ж, він усуває психологічні порушення.

ьдонію притаманний позитивний вплив на функцію нервової системи – зменшення порушень у пацієнтів з оологічним дефіцитом у період одужання.

ращується загальний неврологічний стан пацієнтів (зменшення пошкодження нервів головного мозку та патології лексів, регресія парезій, покращення координації рухів та вегетативних функцій).

макокінетика.

октування

я разової пероральної дози максимальна концентрація у плазмі крові (C_{max}) становить 2,23-2,43 мкг/мл, а я застосування повторних доз – 2,77 мкг/мл. Час досягнення максимальної концентрації у плазмі крові (t_{max}) овить 1-3 години. Біодоступність при пероральному введенні становить 78 %. Їжа трохи затримує всмоктування.

оділ

ьдоній із кровотоку швидко розподіляється в тканинах. Об'єм розподілу становить $88,07 \pm 8,56$ л. Зв'язування з амами плазми становить 78 %. Мельдоній і його метаболіти частково проходять через плацентарний бар'єр.

Трансформація

Дослідженні метаболізму на експериментальних тваринах встановлено, що мельдоній головним чином абілізується у печінці.

Виведення

Виведенні мельдонію і його метаболітів з організму має значення ренальна екскреція. Після перорального застосування разової дози напівперіод раннього виведення мельдонію ($t_{1/2}$) становить приблизно 3,5-4 години. При застосуванні повторних доз напівперіод виведення відрізняється. Ці результати свідчать про можливе накопичення мельдонію у плазмі крові.

Ближчі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку

Пацієнтам літнього віку з порушеннями функції печінки або нирок, у яких підвищується біодоступність, слід зменшувати дозу мельдонію.

Порушення функції нирок

Пацієнтам з порушеннями функції нирок, у яких підвищується біодоступність, слід зменшувати дозу мельдонію. Існує взаємодія ниркової реабсорбції мельдонію або його метаболітів (наприклад, 3-гідроксимельдонію) і карнітину, в результаті якого збільшується нирковий кліренс карнітину. Відсутній прямий вплив мельдонію, ГББ і комбінації мельдоній/ГББ на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему.

Порушення функції печінки

Пацієнтам з порушеннями функції печінки, у яких підвищується біодоступність, слід зменшувати дозу мельдонію. При дослідженні токсичності на щурах при застосуванні мельдонію в дозі більше 100 мг/кг встановлено забарвлення печінки в жовтий колір і денатурація жирів. При гістопатологічних дослідженнях на тваринах після застосування великих доз мельдонію (400 мг/кг і 1600 мг/кг) встановлено накопичення ліпідів у клітинах печінки. Змін показників функції печінки у людей після застосування великих доз 400-800 мг не спостерігалось. Не можна виключити можливу фільтрацію жирів у клітини печінки.

Діти

Немає даних про безпеку та ефективність застосування мельдонію дітям віком до 18 років, тому застосування препарату такої категорії пацієнтів протипоказане.

Клінічні характеристики.

Показання.

Комплексній терапії у наступних випадках:

хворювання серця та судинної системи: стабільна стенокардія навантаження, хронічна серцева недостатність (клас I-III функціональний клас), кардіоміопатія, функціональні порушення діяльності серця та судинної системи; гострі та хронічні ішемічні порушення мозкового кровообігу; зменшена працездатність, фізичне та психоемоційне перенапруження; період одужання після цереброваскулярних порушень, травм голови та енцефаліту.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до мельдонію та/або до будь-якої допоміжної речовини препарату; підвищення внутрішньочерепного тиску (при порушенні венозного відтоку, внутрішньочерепних пухлинах); тяжка печінкова та/або ниркова недостатність (немає достатніх даних про безпеку застосування).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Мельдоній можна застосовувати разом з нітратами пролонгованої дії та іншими антиангінальними засобами (стабільна стенокардія навантаження), серцевими глікозидами і діуретичними препаратами (серцева недостатність). Також його можна комбінувати з антикоагулянтами, антиагрегантами, антиаритмічними засобами та іншими препаратами, що впливають на мікроциркуляцію.

Мельдоній може посилювати дію препаратів, що містять гліцерилтринітрат, ніфедипін, бета-адреноблокатори та інші вазодилататори.

Результаті одночасного застосування препаратів заліза і міді з мельдонієм у пацієнтів з анемією, спричиненою дефіцитом заліза, поліпшувався склад жирних кислот в еритроцитах.

При застосуванні мельдонію в комбінації з оротовою кислотою для усунення пошкоджень, спричинених ішемією міокарду, спостерігається додатковий фармакологічний ефект.

Мельдоній допомагає усунути патологічні зміни серця, спричинені азидотимідом (АЗТ), та опосередковано впливає на реакції окислювального стресу, спричинені АЗТ, які приводять до дисфункції мітохондрій. Застосування мельдонію

бінації з азидотимідином або іншими препаратами для лікування СНІДу має позитивний вплив при лікуванні у того імунодефіциту (СНІД).

есті втрати рефлексу рівноваги, спричиненої етанолом, мельдоній зменшував тривалість сну. Під час судом, чинених пентілентетразолом, встановлена виражена протисудомна дія мельдонію. У свою чергу, при застосуванні ед терапією мельдонієм альфа₂-адреноблокатора йохімбіну в дозі 2 мг/кг та інгібітора синтази оксиду азоту (СОА) G)-нітро-L-аргініну в дозі 10 мг/кг, повністю блокується протисудомна дія мельдонію.

редозування мельдонію може посилити кардіотоксичність, спричинену циклофосфамідом.

іцит карнітину, що утворюється при застосуванні мельдонію, може посилити кардіотоксичність, спричинену фамідом.

ьдоній має захисну дію у разі кардіотоксичності, спричиненої індинавіром, і нейротоксичності, викликаной вірензом.

застосовувати разом з іншими препаратами, що містять мельдоній, оскільки може збільшитися ризик виникнення ічних реакцій.

бливості застосування.

ієнтам із порушеннями функцій печінки та/або нирок легкого або середнього ступеня тяжкості в анамнезі при осуванні препарату необхідно дотримуватися обережності (слід проводити контроль функцій печінки та/або ок).

сторічний досвід лікування гострого інфаркту міокарда та нестабільної стенокардії в кардіологічних відділеннях азує, що мельдоній не є препаратом першого ряду при гострому коронарному синдромі.

ез можливий розвиток збуджувального ефекту препарат рекомендується застосовувати в першій половині дня.

тосування у період вагітності або годування груддю.

тність. Для оцінки впливу мельдонію на вагітність, розвиток ембріона/плода, пологи та післяпологовий розвиток ідженів на тваринах недостатньо. Потенційний ризик для людей невідомий, тому мельдоній у період вагітності типоказаний.

ування груддю. Доступні дані на тваринах свідчать про проникнення мельдонію в молоко матері. Невідомо, чи никає мельдоній у грудне молоко людини. Не можна виключити ризик для новонароджених/немовлят, тому у од годування груддю мельдоній протипоказаний.

тність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

ідженів для оцінки впливу на здатність керувати транспортом та обслуговувати механізми не проводили.

сіб застосування та дози.

осовувати внутрішньо. У зв'язку з можливим збуджувальним ефектом препарат рекомендується застосовувати в шій половині дня.

ослі

ова доза становить 500 мг – 1000 мг, можна застосовувати всю дозу за один прийом або розподілити її на 2 йоми. Максимальна добова доза становить 1000 мг.

валість курсу лікування становить 4–6 тижнів. Курс лікування можна повторити 2-3 рази на рік.

ієнти літнього віку

пацієнтів літнього віку з порушеннями функцій печінки та/або нирок може виникнути необхідність у зменшенні і мельдонію.

ієнти з порушеннями функцій нирок

ільки препарат виводиться з організму через нирки, пацієнтам з порушеннями функцій нирок від легкого до еднього ступеня тяжкості слід застосовувати меншу дозу мельдонію.

ієнти з порушеннями функцій печінки

ієнтам з порушеннями функцій печінки від легкого до середнього ступеня тяжкості слід застосовувати меншу дозу ьдонію.

и.

сутні дані про безпеку та ефективність застосування мельдонію дітям віком до 18 років, тому застосування ьдонію цієї категорії пацієнтів протипоказане.

редозування.

повідомлялося про випадки передозування мельдонію. Препарат малотоксичний та не спричиняє загрозливих ічних ефектів.

зниженому артеріальному тиску можливі головні болі, запаморочення, тахікардія, загальна слабкість. Лікування симптоматичне.

При тяжкому передозуванні необхідно контролювати функції печінки та нирок.

Гемодіаліз не має суттєвого значення при передозуванні мельдонію у зв'язку з вираженим зв'язуванням з білками плазми.

Алергічні реакції.

Алергічні ефекти класифіковано за системами органів та частотою виникнення MedDRA: часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), рідко ($< 1/1000$ до $< 1/10000$), дуже рідко ($< 1/10000$).

Алергічні ефекти, які спостерігалися в клінічних дослідженнях та у постреєстраційному періоді:

З боку імунної системи	
Часто	
Рідко	

Алергічні реакції*

Підвищена чутливість, включаючи алергічний дерматит, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, анафілактичні реакції до шоку

