

«УТВЕРЖДЕНО»
Фармакологический комитет
Государственного учреждения
«Центр безопасности фармацевтической
продукции» Министерства
здравоохранения
Республики Узбекистан
« 7 » 05 2024 г. № 8

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ **МИЛДРОНАТ®**

Торговое название препарата: МИЛДРОНАТ®

Действующее вещество (МНН): мельдоний (meldonium)

Лекарственная форма: капсулы

Состав:

Одна капсула содержит:

активное вещество: 250 мг мельдония дигидрата;

вспомогательные вещества: крахмал картофельный высушенный, кремния диоксид, кальция стеарат.

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

Описание: твердые желатиновые капсулы белого цвета. Содержимое – белый кристаллический порошок.

Фармакотерапевтическая группа: прочие препараты для лечения заболеваний сердца. Метаболическое средство.

Код АТХ: C01EB22

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Мельдоний является предшественником карнитина, структурным аналогом гамма-бутиробетаина (ГББ), в котором один атом углерода замещен на атом азота. Его действие на организм можно пояснить двояко.

- **Влияние на биосинтез карнитина**

Мельдоний, обратимо ингибируя гамма-бутиробетаингидроксилазу, уменьшает биосинтез карнитина и поэтому препятствует транспорту длинноцепочных 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 -оксидация жирных кислот и оптимизируется потребление кислорода в клетках, стимулируется окисление глюкозы и возобновляется транспорт АТФ от мест биосинтеза (митохондрии) до мест потребления (цитозоль). По существу клетки снабжаются питательными веществами и кислородом, а также оптимизируется использование этих веществ.

В свою очередь, при увеличении биосинтеза предшественника карнитина, т. е. 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 понемногу увеличивается количество жирных кислот.

Считается, что в основе эффективности действия мельдония лежит повышение толерантности к клеточной нагрузке (при изменении количества 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 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).

Влияние на ЦНС

В экспериментах на животных установлено антигипоксическое действие мельдония и действие, способствующее мозговому кровообращению. Мельдоний оптимизирует перераспределение объема мозгового кровообращения в пользу ишемических очагов, повышает прочность нейронов в условиях гипоксии.

Мельдонию присуще стимулирующее действие на ЦНС – повышение двигательной активности и физической выносливости, стимуляция поведенческих реакций, а также антистрессорное действие.

Эффективность в случае нарушений мозгового кровообращения и неврологических заболеваний

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

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

При анализе изменений отдельных и суммарных интеллектуальных функций после применения лекарства установлено позитивное действие на восстановительный процесс интеллектуальных функций в период выздоровления.

Установлено, что мельдоний улучшает реконвалесцентное качество жизни (главным образом за счет обновления физической функции организма).

Мельдонию присуще позитивное влияние на функцию нервной системы уменьшать нарушения у пациентов с неврологическим дефицитом в период выздоровления. Улучшается общее неврологическое состояние пациентов (уменьшение повреждения нервов головного мозга и патологии рефлексов, регрессия парезий, улучшение координации движений и вегетативных функций).

Фармакокинетика

Всасывание

После разового перорального применения мельдония в дозах 25, 50, 100, 200, 400, 800 или 1500 мг максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) и площадь под кривой время-концентрация (AUC) увеличивается пропорционально примененной дозе. Время достижения максимальной концентрации (t_{max}) составляет 1-2 часа. При повторном применении доз равновесная концентрация в плазме достигается по прошествии 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. В исследованиях на животных доказано, что мельдоний выделяется в материнское молоко.

Биотрансформация

В исследованиях метаболизма на экспериментальных животных выяснено, что мельдоний главным образом метаболизируется в печени.

Выведение

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

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

Пожилым пациентам с нарушениями деятельности печени или почек, у которых повышена кажущаяся биодоступность, следует уменьшать дозу мельдония.

Нарушения деятельности почек

Пациентам с ослабленной деятельностью почек, у которых повышена кажущаяся биодоступность, следует уменьшать дозу мельдония. Неклинические исследования показали, что при пероральном применении крысам мельдоний в дозах 20, 100 и 500 мг/кг малотоксичен и не влияет на деятельность почек. Существует взаимодействие почечной реабсорбции мельдония или его метаболитов (например, 3-гидроксимельдония) и карнитина, в результате которого увеличивается почечный клиренс карнитина. Отсутствует прямое влияние мельдония, ГББ и комбинации мельдония/ГББ на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему.

Нарушения деятельности печени

Пациентам с нарушениями деятельности печени, у которых повышена кажущаяся биодоступность, следует уменьшать дозу мельдония. При исследовании токсичности на крысах при применении мельдония в дозе, большей 100 мг/кг установлена окраска печени в желтый цвет и денатурация жиров. При гистопатологических исследованиях на животных после применения больших доз мельдония (400 мг/кг и 1600 мг/кг) установлено накопление липидов в клетках печени. Изменений показателей деятельности печени у людей после применения больших доз 400-800 мг не наблюдалось. Нельзя исключить возможную инфильтрацию жиров в клетки печени.

Педиатрическая популяция

Нет данных о безопасности и эффективности применения мельдония у детей и подростков (в возрасте до 18 лет), поэтому применение этого препарата детям и подросткам противопоказано.

Показания к применению

Мельдоний применяют в виде комбинированной терапии в таких случаях:

- пониженная работоспособность; физическое перенапряжение;
- в период восстановления после нарушений мозгового кровообращения, травм головы.

Способ применения и дозы

Дозы

Взрослые

Суточная доза составляет 500 мг (2 капсулы). Суточную дозу можно применять всю сразу или разделить на 2 приема. Максимальная суточная доза составляет 500 мг.

Продолжительность курса лечения составляет 4-6 недель. Курс лечения можно повторить 2-3 раза в год.

Пожилые пациенты

Пожилым пациентам с нарушениями деятельности печени и/или почек может потребоваться уменьшить дозу мельдония.

Пациенты с нарушениями деятельности почек

Поскольку лекарство выводится из организма через почки, пациентам с нарушениями деятельности почек от легкой до средней степени тяжести следует применять меньшую дозу мельдония.

Пациенты с нарушениями деятельности печени

Пациентам с нарушениями деятельности печени от легкой до средней степени тяжести следует применять меньшую дозу мельдония.

Педиатрическая популяция

Нет данных о безопасности и эффективности применения мельдония у детей и подростков в возрасте до 18 лет, поэтому применение этого лекарства детям и подросткам противопоказано.

Способ применения

Для приема внутрь. Капсулы проглатывают, запивая водой. Лекарство можно применять до или после еды. В связи с возможным стимулирующим эффектом лекарство рекомендуют применять в первой половине дня.

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

Побочные действия

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 $< 1/1\ 000$).

Нарушения со стороны иммунной системы

Часто – аллергические реакции*.

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

Нарушения со стороны психики

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

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головные боли*.

Редко: ощущение «бегания мурашек», тремор, гипестезия, шум в ушах, вертиго, головокружение, нарушения походки, предобморочное состояние, потеря сознания.

Нарушения со стороны сердца

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

Нарушения со стороны кровеносной системы

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

Нарушения со стороны дыхательной системы, болезни груди и средостения

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

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: диспепсия*.

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

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

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

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной системы

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

Нарушения со стороны почек и мочевыделительной 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.

В связи с применением мельдония сообщалось также о болях в эпигастрии и мигрени.

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

Противопоказания

Повышенная чувствительность к мельдонию или к любому вспомогательному веществу препарата.

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

Беременность, период лактации.

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

Лекарственные взаимодействия

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, наблюдалось дополнительный фармакологический эффект.

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

При применении мельдония в комбинации с оротовой кислотой для устранения повреждений, вызванных ишемией/реперфузией, наблюдается дополнительный фармакологический эффект.

Передозировка мельдония может усилить кардиотоксичность, вызванную циклофосфамидом.

Дефицит карнитина, образующийся при применении мельдония, может усилить кардиотоксичность, вызванную ифосфамидом.

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

Особые указания

Для пациентов с нарушениями деятельности печени и/или почек в анамнезе при приеме лекарства следует соблюдать осторожность (следует проводить контроль функций печени и/или почек).

Нельзя применять вместе с другими препаратами, содержащими мельдоний, т. к. может увеличиться риск проявления побочных эффектов.

Беременность и кормление грудью

Клинические данные о применении мельдония при беременности отсутствуют. В исследованиях на животных не выявлено прямого или непрямого тератогенного и эмбриотоксического действия. Во избежание возможного неблагоприятного воздействия на организм матери и плода этот препарат во время беременности применять нельзя.

Доступные данные на животных свидетельствуют о выделении мельдония в молоко матери. Неизвестно, выделяется ли лекарство в материнское молоко человека. Нельзя исключить риск для новорожденных/младенцев, поэтому во время кормления ребенка грудью этот препарат применять нельзя.

Влияние на способность управлять автомобилем и сложными механизмами

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

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.

Форма выпуска

По 10 капсул в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной с поливинилиденхлоридным покрытием и фольги алюминиевой.

По 4 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C.

Хранить в оригинальной упаковке для защиты от влаги.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

4 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

Без рецепта.

Владелец регистрационного удостоверения и производитель

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

Телефон: +371 67083205

Факс: +371 67083505

Электронная почта: grindeks@grindeks.com

Наименование и адрес организации, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственного средства на территории Республики Узбекистан

Представительство АО «Гриндекс» в Республике Узбекистан

100000, г. Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, ул. Мирзо-Улугбек, 25,

Бизнес Центр "ATLAS BUSINESS TOWER", 2 этаж, каб. 202.

Тел.: +998 71 2028807; моб: + 998 97 2659000