

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Торговое название: МИЛДРОНАТ® капсулы 500 мг

Международное непатентованное название: Мельдоний (*Meldonium*)

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Одна капсула содержит 500 мг мельдония дигидрата.

Полный список вспомогательных веществ смотреть в подпункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Твердые желатиновые капсулы белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

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.

4.2. Дозы и способ применения

Дозы

Сердечно-сосудистые заболевания

В составе комплексной терапии по 500-1000 мг (1-2 капсулы) в день, применяя всю дозу сразу или деля ее на 2 приема. Курс лечения – 4-6 недель.

Кардиалгия на фоне дисгормональной дистрофии миокарда – по 500 мг (1 капсула) в день. Курс лечения – 12 дней.

Нарушение мозгового кровообращения

Острая фаза – применяют инъекционную лекарственную форму препарата в течение 10 дней, далее переходят на прием внутрь по 500-1000 мг (1-2 капсулы) в день, применяя всю дозу сразу или деля ее на 2 приема.

Хронические нарушения – по 500 мг (1 капсула) в день. Общий курс лечения – 4-6 недель.

Повторные курсы (обычно 2-3 раза в год) возможны после консультации с врачом.

Умственные и физические перегрузки

По 250 мг (1 капсула по 250 мг) 4 раза в день или 500 мг (1 капсула по 500 мг) 2 раза в день. Курс лечения – 10-14 дней. При необходимости лечение повторяют через 2-3 недели.

Хронический алкоголизм

По 500 мг (1 капсула) 4 раза в день. Курс лечения – 7-10 дней.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

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

Пациенты с нарушениями деятельности почек и/или печени

Пациентам с нарушениями деятельности почек и/или печени от легкой до средней степени тяжести следует применять меньшую дозу мельдония (смотреть подпункты 4.4 и 5.2).

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 (смотреть подпункт 4.3).

Способ применения

Для приема внутрь. Капсулу проглатывают, запивая водой. Лекарство можно применять до или после еды. Ввиду возможного развития возбуждающего эффекта рекомендуется применять в первой половине дня.

4.3. Противопоказания

- Повышенная чувствительность к активному веществу или к любому из перечисленных в подпункте 6.1 вспомогательных веществ.
- Повышение внутричерепного давления (при нарушении венозного оттока, внутричерепных опухолях).
- Тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность (нет достаточных данных о безопасности применения).
- Беременность и кормление грудью.
- Детям и подросткам в возрасте до 18 лет (безопасность применения не проверена).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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).

Спортсмены

Этот лекарственный препарат содержит активное вещество, которое может приводить к положительным результатам допинг-тестов.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Мельдоний можно применять вместе с нитратами пролонгированного действия и другими антиангинальными средствами для лечения стабильной стенокардии нагрузки, сердечными гликозидами и диуретическими средствами для лечения сердечной недостаточности. Также его можно комбинировать с антикоагулянтами, антиагрегантами, антиаритмическими средствами и лекарствами, улучшающими микроциркуляцию.

Мельдоний может усиливать действие препаратов, содержащих глицерилтринитрат, 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 психического 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 реакции 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.

В тесте утраты рефлекса равновесия, вызванной этанолом, мельдоний уменьшал продолжительность сна. Во время судорог, вызванных пентилентетразолом, установлено выраженное противосудорожное действие мельдония. В свою очередь, при применении перед терапией мельдонием α_2 адrenoблокатора йохимбина в дозе 2 мг/кг и ингибитора синтазы оксида азота (СОА) N-(G)-нитро-L-аргинина в дозе 10 мг/кг, полностью блокируется противосудорожное действие мельдония.

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.

Не рекомендуется применять вместе с другими препаратами, содержащими мельдоний, так как может увеличиться риск появления побочных эффектов.

4.6. Фертильность, беременность и период кормления грудью

Беременность

Для определения влияния мельдония на беременность, развитие эмбриона/плода, роды и послеродовое развитие исследований на животных недостаточно. Потенциальный риск для людей неизвестен, поэтому это лекарство во время беременности применять нельзя (смотреть подпункт 4.3).

Кормление грудью

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 это лекарство применять нельзя (смотреть подпункт 4.3).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и обслуживать механизмы

Нет данных о влиянии на способность управлять транспортными средствами и обслуживать механизмы.

4.8. Нежелательные побочные реакции

В дальнейшем в таблице указаны побочные действия, которые наблюдались в ранее проведенных неконтролируемых клинических исследованиях и в пострегистрационном периоде препарата.

Побочные реакции расположены соответственно базе данных классификации систем органов и частоты встречаемости MedDRA: часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), редко ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$).

Побочные реакции, которые наблюдались в клинических исследованиях и в пострегистрационном периоде

Нарушения иммунной системы	
<i>Часто</i>	Аллергические реакции*
<i>Редко</i>	Повышенная чувствительность, аллергический дерматит, крапивница, ангионевротический отек, анафилактическая реакция
Психические нарушения	
<i>Редко</i>	Возбуждение, чувство страха, навязчивые мысли, нарушения сна
Нарушения нервной системы	
<i>Часто</i>	Головные боли*
<i>Редко</i>	Ощущение «бегания мурашек», тремор, гипестезия, шум в ушах, вертиго, головокружение, нарушения походки, предобморочное состояние, потеря сознания
Нарушения функции сердца	
<i>Редко</i>	Изменение ритма сердца, сердцебиение, тахикардия/синусовая тахикардия, фибрилляция предсердий, аритмия, ощущение дискомфорта в груди/боли в груди
Нарушения кровеносной системы	
<i>Редко</i>	Повышение/понижение кровяного давления, гипертензивный криз, гиперемия, бледность
Нарушения дыхательной системы, болезни грудной клетки и средостения	
<i>Редко</i>	Воспаление в горле, кашель, диспноэ, апноэ
Нарушения желудочно-кишечного тракта	
<i>Часто</i>	Диспепсия*
<i>Редко</i>	Дисгевзия (металлический вкус во рту), потеря аппетита, рвотные позывы, тошнота, рвота, накопление газов, понос, боли в животе
Повреждения кожи и подкожных тканей	
<i>Редко</i>	Высыпания, общие/макулезные/папулезные высыпания, зуд
Повреждения скелетно-мышечной и сопутствующей системы	
<i>Редко</i>	Боли в спине, мышечная слабость, мышечные спазмы

Нарушения почек и мочевыводящей системы	
<i>Редко</i>	Поллакиурия
Общие нарушения и реакции в месте введения	
<i>Редко</i>	Общая слабость, дрожь, астения, отек, отек лица, отек ног, ощущение жара, ощущение холода, холодный пот
Исследования	
<i>Редко</i>	Отклонения в электрокардиограмме (ЭКГ), ускорение работы сердца, эозинофилия*

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

В связи с применением мельдония сообщалось также о болях в верхней части живота и мигрени.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата. Таким образом, обеспечивается непрерывный мониторинг соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях.

4.9. Передозировка

Не сообщалось о случаях передозировки. Лекарство малотоксично и не вызывает побочных эффектов, опасных для здоровья пациента.

Симптомы: при пониженном кровяном давлении возможны головные боли, головокружение, тахикардия, общая слабость.

Лечение симптоматическое. В случае тяжелой передозировки необходимо контролировать функции печени и почек.

В связи с выраженным связыванием препарата с белками, гемодиализ не имеет существенного значения.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: прочие препараты для лечения заболеваний сердца, АТХ код: С01ЕВ22.

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

▪ Влияние на биосинтез карнитина

Мельдоний, обратимо ингибируя гамма-бутиробетаингидроксилазу, уменьшает биосинтез карнитина и поэтому препятствует транспорту длинноцепочечных жирных кислот через оболочки клеток, таким образом, препятствуя накоплению в клетках сильного детергента – активированных форм не окисленных жирных кислот. Таким образом, предотвращаются повреждения клеточных мембран.

При уменьшении концентрации карнитина в условиях ишемии задерживается β-окислация жирных кислот и оптимизируется потребление кислорода в клетках, стимулируется окисление глюкозы и возобновляется транспорт АТФ от мест его

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 сердечно-сосудистую систему

В исследованиях на животных установлено, что мельдоний положительно влияет на сократительную активность миокарда, ему присуще миокардиопротективное действие (в т. ч. против катехоламинов и алкоголя), он способен предотвратить нарушения ритма сердца, уменьшать зону инфаркта миокарда.

Коронарная болезнь сердца (стабильная стенокардия нагрузки)

Анализ клинических данных показал, что курсовое применение мельдония при лечении стабильной стенокардии нагрузки в комбинации с другими антиангинальными средствами уменьшает частоту и интенсивность приступов стенокардии, а также количество применяемого глицерилтринитрата. Лекарство проявляет выраженное антиаритмическое действие у больных с коронарной болезнью сердца (КБС) и экстрасистолами желудочков сердца, меньшее действие наблюдается у пациентов с суправентрикулярными экстрасистолами. Особо значима способность лекарства 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 индекс атерогенности.

Хроническая сердечная недостаточность

В относительно многочисленных клинических исследованиях анализировалась роль мельдония 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.

В отдельном исследовании в кардиологических институтах Латвии и Томска проверена эффективность мельдония в случае сердечной недостаточности средней степени тяжести (II функционального класса NYHA). Под влиянием терапии мельдонием 59-78 % пациентов, у которых вначале была диагностирована сердечная недостаточность II функционального класса, были включены в группу I функционального класса. Установлено, что применение мельдония улучшает инотропную функцию миокарда и увеличивает толерантность к физической нагрузке, улучшает качество жизни пациентов, не вызывая тяжелых побочных эффектов.

Влияние на ЦНС

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

Лекарству присуще стимулирующее действие на ЦНС – повышение двигательной активности и физической выносливости, стимуляция поведенческих реакций, а также антистрессорное действие – стимуляция симпатoadреналовой системы, накопление катехоламинов в головном мозге и надпочечниках, защита против изменений внутренних органов, вызванных стрессом.

Эффективность в случае нарушений мозгового кровообращения и неврологических заболеваний

Доказано, что мельдоний является эффективным средством в комплексной терапии острых и хронических нарушений мозгового кровообращения (ишемический инсульт, хроническая недостаточность мозгового кровообращения). Мельдоний нормализует тонус и сопротивляемость капилляров и артериол мозга, возобновляет их реактивность. Изучено влияние мельдония на процесс реабилитации у пациентов с нарушениями неврологического характера (после перенесенных заболеваний кровеносных сосудов головного мозга, операций на головной мозг, травм, перенесенного клещевого энцефалита).

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), к тому же он способствует устранению психических нарушений у пациента.

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).

5.2. Фармакокинетические свойства

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. 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. Полупериод выведения мельдония ($t_{1/2}$) составляет примерно 4 часа. При применении повторных доз полупериод выведения отличается.

Особые группы пациентов

Пожилые люди

Дозу мельдония следует уменьшить пожилым пациентам с нарушениями деятельности печени или почек, у которых повышена кажущаяся биодоступность (смотреть подпункт 4.2).

Нарушения деятельности почек

Пациентам с ослабленной деятельностью почек, у которых повышена кажущаяся биодоступность, следует уменьшать дозу мельдония (смотреть подпункт 4.2). 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 (смотреть подпункт 4.2). 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) наблюдалось накопление липидов в клетках печени. Изменений показателей деятельности печени у людей после применения доз, составляющих 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 лекарства детям и подросткам противопоказано (смотреть подпункт 4.3).

5.3. Данные доклинической безопасности

Острая токсичность

Мельдоний малотоксичен. При пероральном введении активного вещества мышам и крысам LD₅₀ превышала 18 000 мг/кг.

Хроническая токсичность

Более чем шести месячное повторное введение мельдония крысам нежелательно не изменяло массу тела животных, состав крови, биохимические показатели крови и мочи. Мельдоний в дозах 20, 100 и 500 мг/кг внутрь не влиял на гематопоз, функциональное состояние печени и почек и не показывал структурные изменения внутренних органов.

Канцерогенность, мутагенность

Препарат не обладает мутагенными и канцерогенными свойствами.

Репродуктивная токсичность

В исследованиях специфической токсичности у мельдония не выявлено тератогенного и эмбриотоксического действия. В исследованиях репродуктивности взрослых экспериментальных животных не выявлено влияние мельдония на количество желтых тел, эстральный цикл, а также показатели спаривания и оплодотворения. По результатам исследования сделан вывод, что доза мельдония, не оказывающая общего токсического эффекта, составляет 400 мг/кг/день, а доза, которая не оказывает отрицательного влияния на репродуктивные функции, составляет 1600 мг/кг. В свою очередь токсическое действие на развитие плода не наблюдалось при применении доз, превышающих 1600 мг/кг/день.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Состав капсулы

Крахмал картофельный высушенный

Кремния диоксид

Кальция стеарат

Капсула (корпус и крышечка)

Титана диоксид (Е 171)

Желатин

6.2. Несовместимость

Не применяется.

6.3. Срок хранения

4 года.

Не применять по истечении срока годности.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в оригинальной упаковке для защиты от влаги.

Хранить в недоступном для детей месте.

6.5. Вид и содержимое упаковки

По 10 капсул в блистере.

По 2, 6 или 9 блистеров в пачке.

6.6. Особые указания для ликвидации остатков и другие указания о действиях

Нет особых требований.

6.7. Условия отпуска из аптек

Отпускается по рецепту.

7. ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

АО «Гриндекс».

Ул. Крустпилс, 53, Рига, LV-1057, Латвия

Телефон: +371 67083205

Факс: +371 67083505

Э-почта: grindeks@grindeks.lv

8. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Январь 2023 г.