

Затверджено

Наказ Міністерства охорони здоров'я України

12.06.2017 №640

Реєстраційне посвідчення №UA/16049/01/01

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу

МІЛДРОНАТ®

(MILDRONATE®)

Склад

діюча речовина: meldonium;

1 капсула тверда містить 250 мг мельдонію дигідрату;

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

капсула (корпус та кришечка): титану діоксид (Е 171), желатин.

Лікарська форма. Капсули тверді.

Основні фізико-хімічні властивості: тверді желатинові капсули білого кольору. Вміст капсул — білий кристалічний порошок зі слабким запахом. Порошок гіроскопічний.

Фармакотерапевтична група

Інші кардіологічні препарати. Код АТХ С01Е В22.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Мельдоній є попередником карнітину, структурним аналогом гамма-бутиробетаїну (ГББ), у якого один атом вуглецю заміщений атомом азоту. Його дію на організм можна пояснити двояко.

1. Вплив на біосинтез карнітину.

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

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

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

При 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 (при зміні кількості жирних кислот).

2. Функція медіатора у гіпотетичній ГББ-ергічній системі.

Висуното гіпотезу 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 електричний імпульс, а сам 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.

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

Мельдоній, як зазначено раніше, є структурним аналогом ГББ та може виконувати функції «медіатора». На противагу цьому 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 ЦНС.

В експериментах на тваринах встановлені антигіпоксична дія мельдонію та дія, що сприяє мозковому кровообігу. Мельдоній оптимізує перерозподіл об'єму мозкового кровообігу на користь ішемічних осередків, підвищує міцність нейронів в умовах гіпоксії.

Мельдонію притаманна стимулювальна дія на ЦНС — підвищення рухомої активності та фізичної витривалості, стимуляція поведінкових реакцій, а також антистресорна дія — стимуляція симпатoadреналової системи, накопичення катехоламінів у головному мозку і надниркових залозах, захист внутрішніх органів від змін, спричинених стресом.

Ефективність при неврологічних захворюваннях.

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

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

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

Встановлено, що мельдоній покращує реконвалесцентну якість життя (головним чином за рахунок оновлення фізичної функції організму), до того ж, він сприяє усуненню психічних порушень.

Мельдонію притаманний позитивний вплив на функцію нервової системи - зменшення порушень у пацієнтів з неврологічним дефіцитом у період одужання.

Покращується загальний неврологічний стан пацієнтів (зменшення пошкодження нервів головного мозку та патології рефлексів, регресія парезів, покращення координації рухів та вегетативних функцій).

Фармакокінетика.

Всмоктування

Після разового перорального застосування мельдонію в дозах 25, 50, 100, 200, 400, 800 або 150 мг максимальна концентрація у плазмі крові (C_{\max}) та площа під кривою час/концентрація (AUC) збільшується пропорційно до застосованої дози. Час досягнення максимальної концентрації у плазмі крові (t_{\max}) становить 1–2 години. При повторному застосуванні доз рівноважна концентрація в плазмі досягається через 72–96 годин після застосування першої дози. Можливе накопичення мельдонію у плазмі крові. Їжа трохи затримує всмоктування мельдонію, не змінюючи показники C_{\max} та AUC.

Розподіл

Мельдоній із кровотоку швидко розподіляється в тканинах. Зв'язування з білками плазми збільшується залежно від часу після застосування дози. Мельдоній і його метаболіти частково проходять через плацентарний бар'єр. У дослідженнях на тваринах доведено, що мельдоній виділяється у грудне молоко.

Біотрансформація

При дослідженні метаболізму на експериментальних тваринах встановлено, що мельдоній головним чином метабілізується у печінці.

Виведення

У виведенні мельдонію і його метаболітів з організму має значення ренальна екскреція. Період напіввиведення мельдонію ($t_{1/2}$) становить приблизно 4 години. При застосуванні повторних доз період напіввиведення відрізняється.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку

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

Порушення функції нирок

Пацієнтам з порушеннями функції нирок, у яких підвищується біодоступність, слід зменшувати дозу мельдонію. Неклінічні дослідження показали, що при пероральному застосуванні тваринам мельдоній у дозах 20, 100 та 500 мг/кг малотоксичний та не впливає на діяльність нирок. Існує взаємодія ниркової реабсорбції мельдонію або його метаболітів (наприклад, 3-гідроксимельдонію) і карнітину, в результаті якої 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. Під час дослідження токсичності на тваринах при застосуванні мельдонію в дозі більше 100 мг/кг встановлено забарвлення печінки в жовтий колір і денатурація жирів. У 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 інфільтрацію жирів у клітини печінки.

Діти

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

Показання

У комплексній терапії у таких випадках:

- знижена працездатність, фізичне та психоемоційне перенапруження;
- у 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);
- діти до 18 років;
- вагітність;
- годування груддю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Мельдоній можна застосовувати разом з нітратами пролонгованої дії та іншими антиангінальними засобами, серцевими глікозидами та діуретичними препаратами. Також його можна комбінувати з антикоагулянтами, антиагрегантами, антиаритмічними засобами та іншими препаратами, що поліпшують мікроциркуляцію.

Мельдоній може посилювати дію препаратів, що містять гліцерилтринітрат, ніфедипін, бета-адреноблокатори, інших гіпотензивних засобів і периферичних вазодилаторів.

При одночасному застосуванні мельдонію з лізіноприлом виявлена позитивна дія комбінованої терапії (вазодилатація головних артерій, покращення периферичного кровообігу та якості життя, зменшення психічного та фізичного стресу).

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

У результаті одночасного застосування препаратів заліза і мельдонію у пацієнтів з анемією, спричиненою дефіцитом заліза, поліпшувався склад жирних кислот в еритроцитах.

Мельдоній допомагає усунути патологічні зміни серця, спричинені азидотимідом (АЗТ), і опосередковано впливає на реакції окислювального стресу, спричинені АЗТ, які призводять до дисфункції мітохондрій. Застосування мельдонію в комбінації з азидотимідом або іншими препаратами для лікування СНІДу має позитивний вплив при лікуванні набутого імунodefіциту (СНІД). У тесті втрати рефлексу рівноваги, спричиненої етанолом, мельдоній зменшував тривалість сну. Під час судом, спричинених пентилентетразолом, встановлена виражена протисудомна дія мельдонію. У свою чергу, при застосуванні перед терапією мельдонієм альфа₂-адреноблокатора йохімбіну в дозі 2 мг/кг та інгібітора синтази оксиду азоту (СОА) N-(G)-нітро-L-аргініну в дозі 10 мг/кг повністю блокується протисудомна дія мельдонію.

Передозування мельдонію може посилити кардіотоксичність, спричинену циклофосфамідом.

Дефіцит карнітину, що утворюється при застосуванні мельдонію, може посилити кардіотоксичність, спричинену іфосфамідом.

Мельдоній має захисну дію у разі кардіотоксичності, спричиненої індинавіром, і нейротоксичності, спричиненої ефавірензом.

Не застосовувати капсули мельдонію разом з іншими препаратами, що містять мельдоній, оскільки збільшується ризик виникнення побічних реакцій.

Особливості застосування

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

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

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

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

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

Спосіб застосування та дози

Для застосування внутрішньо. Капсули ковтають, запиваючи водою. Препарат застосовують незалежно від прийому їжі. У зв'язку з можливим збуджувальним ефектом препарат рекомендується застосовувати в першій половині дня.

Дорослі

Доза становить 500 мг на добу (2 капсули по 250 мг). Добову дозу можна застосовувати всю одразу або розділити на дві разові дози. Максимальна добова доза становить 500 мг.

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

Пацієнти літнього віку

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

Пацієнти з порушеннями функцій нирок

Оскільки препарат виводиться з організму нирками, пацієнтам з порушеннями функції нирок від легкого до середнього ступеня тяжкості слід застосовувати меншу дозу мельдонію.

Пацієнти з порушеннями функцій печінки

Пацієнтам з порушеннями функцій печінки від легкого до середнього ступеня тяжкості слід застосовувати меншу дозу мельдонію.

Діти. Відсутні дані про безпеку та ефективність застосування мельдонію дітям (віком до 18 років), тому застосування мельдонію цій категорії пацієнтів протипоказане.

Передозування.

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

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

У разі тяжкого передозування необхідно контролювати функції печінки та нирок.

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

Побічні реакції.

Мельдоній зазвичай переноситься добре.

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

Побічні ефекти, які спостерігалися в клінічних дослідженнях та у постреєстраційний період:

З боку імунної системи	
Часто Рідко	Алергічні реакції Підвищена чутливість, включаючи алергічний дерматит, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, анафілактичні реакції до шоку
З боку психіки	
Рідко	Збудження, почуття страху, нав'язливі думки, порушення сну
З боку нервової системи	
Часто Рідко	Головні болі * Парестезії, тремор, гіпестезія, шум у вухах, вертиго, запаморочення, порушення ходи, переднепритомний стан, непритомність
З боку серця	
Рідко	Зміна ритму серця, серцебиття, тахікардія/синусова тахікардія, фібриляція передсердь, аритмія, відчуття дискомфорту в грудях/болі у грудях
З боку кровоносної системи	
Рідко	Підвищення /зниження артеріального тиску, гіпертензивний криз, гіперемія, блідість шкірних покривів
З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння	
Часто Рідко	Інфекції дихальних шляхів Запалення у горлі, кашель, диспное, апное
З боку шлунково-кишкового тракту	
Часто Рідко	Диспепсія * Дисгевзія (металевий смак у роті), втрата апетиту, нудота, блювання, метеоризм, діарея, болі в животі, сухість у роті або гіперсалівація
З боку шкіри та підшкірної тканини	
Рідко	Висипання, загальні/макульозні/папульозні висипання, свербіж
З боку скелетно-м'язової системи	
Рідко	Болі у спині, м'язова слабкість, м'язові спазми
З боку нирок та сечовивідної системи	
Рідко	Полакіурія
Загальні порушення і реакції у місці введення	
Рідко	Загальна слабкість, озноб, астенія, набряк, набряк обличчя, набряк ніг, відчуття жару, відчуття холоду, холодний піт
Дослідження	
Часто Рідко	Дисліпідемія, підвищення рівня С-реактивного білка Відхилення в електрокардіограмі (ЕКГ), прискорення роботи серця, еозинофілія *

* Побічні ефекти, які спостерігалися у раніше проведених неконтрольованих клінічних випробуваннях.

Термін придатності. 4 роки.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від вологи.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 капсул у блістері; по 2 або 4 блістери в пачці з картону.

Категорія відпуску.

Без рецепта.

Виробник.

АТ «Гріндекс», Латвія.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Вул. Крустпілс, 53, Рига, LV-1057, Латвія.

Заявник

АТ «Гріндекс».

Місцезнаходження заявника

Вул. Крустпілс, 53, Рига, LV-1057, Латвія.

Тел./факс: +371 67083205 / +371 67083505

Електронна пошта: grindeks@grindeks.lv

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

МИЛДРОНАТ®

(MILDRONATE®)

Состав

действующее вещество: meldonium;

1 капсула твердая содержит 250 мг мельдония дигидрата;

вспомогательные вещества: крахмал картофельный, кремния диоксид, кальция стеарат;

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

Лекарственная форма. Капсулы твердые.

Основные физико-химические свойства: твердые желатиновые капсулы белого цвета. Содержимое капсул — белый кристаллический порошок со слабым запахом. Порошок гигроскопичен.

Фармакотерапевтическая группа.

Другие кардиологические препараты. Код АТХ С01Е В22.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика.

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

1. Влияние на биосинтез карнитина.

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

При уменьшении концентрации карнитина в условиях ишемии задерживается бета-окислация жирных кислот и оптимизируется потребление кислорода в клетках, стимулируется окисление глюкозы и возобновляется транспортировка аденозинтрифосфата (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 постепенно увеличивается количество жирных кислот.

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

2. Функция медиатора в гипотетической ГББ-эргической системе.

Выдвинута гипотеза о том, что в организме существует система переноса нейрональных сигналов – ГББ-эргическая 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 переносится электрический импульс, а сам превращается в ГББ. Далее гидролизованная форма ГББ активно транспортируется в печень, почки и яичники, где превращается в карнитин. В соматических клетках в ответ на раздражение опять синтезируются 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, 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, которое способствует 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 — стимуляция симпатoadреналовой системы, накопление катехоламинов в головном мозге и надпочечниках, защита внутренних органов от изменений, вызванных стрессом.

Эффективность при неврологических заболеваниях.

Изучено влияние мельдония на процесс реабилитации пациентов с нарушениями неврологического характера (после перенесенных заболеваний кровеносных сосудов головного мозга, операций на головном мозге, 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 препарата 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.

Мельдонию присуще позитивное влияние на функцию нервной системы — уменьшение нарушений у пациентов с неврологическим дефицитом в период выздоровления. Улучшается общее неврологическое состояние пациентов (уменьшение повреждения нервов головного мозга и патологии рефлексов, регрессия парезов, 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 через 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 проходят через плацентарный барьер. В исследованиях на животных доказано, что мельдоний выделяется в грудное молоко.

Биотрансформация

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

Выведение

В выведении мельдония и его метаболитов из организма имеет значение ренальная экскреция. Период полувыведения мельдония ($t_{1/2}$) составляет примерно 4 часа. При применении повторных доз период полувыведения отличается.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Пациентам пожилого возраста с нарушениями функции печени или почек, у которых повышена биодоступность, следует уменьшать дозу мельдония.

Нарушения функции почек

Пациентам с нарушениями функции почек, у которых повышается 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 функции печени

Пациентам с нарушениями функции печени, у которых повышается биодоступность, следует уменьшать дозу мельдония. При исследовании токсичности на крысах при применении мельдония в дозе более 100 мг/кг установлено окрашивание 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 функции печени у людей после применения больших доз 400–800 мг не наблюдалось. Нельзя исключить возможную инфильтрацию жиров в клетки печени.

Дети

Нет данных о безопасности и эффективности применения мельдония детям (до 18 лет), поэтому применение препарата этой категории пациентов противопоказано.

Клинические характеристики.

Показания

В комплексной терапии в следующих случаях:

- пониженная работоспособность, физическое и психоэмоциональное перенапряжение;
- в период выздоровления после цереброваскулярных нарушений, травм головы и энцефалита.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к мельдонию и/или к любому вспомогательному веществу препарата;
- повышение внутричерепного давления (при нарушении венозного оттока, внутричерепных опухлях);
- тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность (нет достаточных данных о безопасности применения);
- дети до 18 лет;
- беременность;
- кормление грудью.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Мельдоний можно применять вместе с нитратами пролонгированного действия и другими антиангинальными средствами, сердечными гликозидами и диуретическими препаратами.

Также его можно комбинировать с антикоагулянтами, антиагрегантами, антиаритмическими средствами и другими препаратами, улучшающими микроциркуляцию.

Мельдоний может усиливать действие препаратов, содержащих глицерилтринитрат, нифедипин, бета-адреноблокаторы, других гипотензивных средств и периферических вазодилаторов.

При одновременном применении мельдония с лизиноприлом, 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, наблюдается дополнительный фармакологический эффект.

В результате одновременного применения препаратов железа и мельдония у пациентов с анемией, вызванной дефицитом железа, улучшался состав жирных кислот в эритроцитах.

Мельдоний помогает устранить патологические изменения сердца, вызванные азидотимидином (АЗТ), и опосредованно воздействует на реакции окислительного стресса, вызванные АЗТ, которые приводят к дисфункции митохондрий. Применение мельдония в комбинации с азидотимидином или другими препаратами для лечения СПИДа имеет положительное влияние при лечении приобретенного иммунодефицита (СПИД).

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 альфа₂-адреноблокатора 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 мельдония, может усилить кардиотоксичность, вызванную ифосфамидом.

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

Не применять капсулы мельдония вместе с другими препаратами, содержащими мельдоний, т. к. увеличивается риск возникновения побочных эффектов.

Особенности применения

Пациентам с нарушениями функции печени и/или почек легкой или средней степени тяжести в анамнезе при приеме препарата следует быть осторожными (необходимо проводить контроль функций печени и/или почек).

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность. Для оценки влияния мельдония на беременность, развитие эмбриона/плода, роды и послеродовое развитие исследований на животных недостаточно. Потенциальный риск для людей неизвестен, поэтому мельдоний в период беременности противопоказан.

Кормление грудью. Доступные данные на животных свидетельствуют о проникновении мельдония в молоко матери. Неизвестно, проникает ли мельдоний в грудное молоко человека. Нельзя исключить риск для новорожденных/младенцев, поэтому во время кормления грудью мельдоний противопоказан.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Исследований для оценки влияния на способность управлять транспортом и обслуживать механизмы не проводили.

Способ применения и дозы

Для применения внутрь. Капсулы проглатывают, запивая водой. Препарат применяют независимо от приема пищи. В связи с возможным возбуждающим эффектом препарат рекомендуется применять в первой половине дня.

Взрослые

Доза составляет 500 мг в сутки (2 капсулы по 250 мг). Суточную дозу можно применять всю сразу или разделяют на две разовые дозы. Максимальная суточная доза составляет 500 мг.

Длительность курса лечения составляет 4–6 недель. Курс лечения можно повторить 2–3 раза в год.

Пожилые пациенты

У пожилых пациентов с нарушениями функции печени и/или почек может возникнуть необходимость уменьшения дозы мельдония.

Пациенты с нарушениями функции почек

Поскольку препарат выводится из организма почками, пациентам с нарушениями функции почек от легкой до средней степени тяжести следует применять меньшую дозу мельдония.

Пациенты с нарушениями функции печени

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

Дети.

Отсутствуют данные про безопасность и эффективность применения мельдония детям в возрасте до 18 лет, поэтому применение мельдония этой категорией пациентов противопоказано.

Передозировка

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

При пониженном артериальном давлении 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 мельдония в связи с выраженным связыванием с белками крови.

Побочные реакции

Мельдоний обычно переносится хорошо.

Побочные эффекты классифицированы по системам органов и частоте возникновения согласно MedDRA: часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$).

Побочные эффекты, которые наблюдались в клинических исследованиях и в пострегистрационном периоде:

Со стороны иммунной системы	
Часто	Аллергические реакции*
Редко	Повышенная чувствительность, включая аллергический дерматит, крапивница, ангионевротический отек, анафилактические реакции до шока
Со стороны психики	
Редко	Возбуждение, чувство страха, навязчивые мысли, нарушения сна
Со стороны нервной системы	
Часто	Головные боли*
Редко	Парестезии, тремор, гипестезия, шум в ушах, вертиго, головокружение, нарушения походки, предобморочное состояние, обморок
Со стороны сердца	
Редко	Изменение ритма сердца, сердцебиение, тахикардия/синусовая тахикардия, фибрилляция предсердий, аритмия, ощущение дискомфорта в груди/боли в груди
Со стороны кровеносной системы	
Редко	Повышение/понижение артериального давления, гипертензивный криз, гиперемия, бледность кожных покровов
Со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения	
Часто	Инфекции дыхательных путей
Редко	Воспаление в горле, кашель, диспноэ, апноэ
Со стороны желудочно-кишечного тракта	
Часто	Диспепсия*
Редко	Дисгевзия (металлический вкус во рту), потеря аппетита, тошнота, рвота, метеоризм, диарея, боли в животе, сухость во рту или гиперсаливация
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, озноб, астения, отек, отек лица, отек ног, ощущение жара, ощущение холода, холодный пот
Исследования	
Часто	Дислипидемия, повышение уровня С-реактивного белка
Редко	Отклонения в электрокардиограмме (ЭКГ), ускорение работы сердца, эозинофилия*

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

Срок годности

4 года.

Не применять после окончания срока годности.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в оригинальной упаковке для защиты от влажности.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 10 капсул в блистере; по 2 или 4 блистера в пачке из картона.

Категория отпуска.

Без рецепта.

Производитель

АО «Гриндекс».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

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

Заявитель.

АО «Гриндекс».

Местонахождение заявителя.

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

Тел./факс: +371 67083205 / +371 67083505

Электронная почта: grindeks@grindeks.lv