

## 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 (Е 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-оксидация 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 перенося 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 опухолях);
- 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 альфа<sub>2</sub>-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