

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

1. НАЗВАНИЕ ПРЕПАРАТА

МИЛДРОНАТ® капсулы 500 мг

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Одна капсула содержит 500 мг мельдония дигидрата (*Meldonium dihydricum*).

Полный список вспомогательных веществ смотреть в подпункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Твердые желатиновые капсулы белого цвета; содержимое капсулы – белый кристаллический порошок со слабым запахом. Порошок гигроскопичен.

4. КЛИНИЧЕСКАЯ ИНФОРМАЦИЯ

4.1. Терапевтические индикации

Мельдоний применяют в составе комплексной терапии в следующих случаях:

- заболевания сердечно-сосудистой системы: стабильная стенокардия напряжения, хроническая сердечная недостаточность (I-III функционального класса NYHA);
- хронические ишемические нарушения мозгового кровообращения;
- сниженная работоспособность и физическое перенапряжение;
- в период выздоровления после цереброваскулярных нарушений, травм головы.

4.2. Дозы и способ применения

Дозы

Взрослые

Заболевания сердечно-сосудистой системы, нарушения мозгового кровообращения

В составе комплексной терапии по 500 мг-1000 мг (1-2 капсулы) в день, применяя всю дозу сразу или деля ее на 2 приема. Максимальная суточная доза составляет 1000 мг.

Сниженная работоспособность, физическое перенапряжение и период выздоровления после цереброваскулярных нарушений, травм головы

Доза составляет 500 мг в день. Максимальная суточная доза составляет 500 мг.

Пожилые пациенты

Пожилым пациентам с нарушениями функции печени и/или почек может быть необходимо уменьшить дозу мельдония (смотреть подпункт 5.2).

Пациенты с нарушениями функции почек

Поскольку препарат выводится из организма через почки, пациентам с нарушениями функции почек от легкой до средней степени тяжести следует применять меньшую дозу мельдония (смотреть подпункты 4.4 и 5.2).

Пациенты с нарушениями функции печени

Пациентам с нарушениями функции 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 препарата детям и подросткам противопоказано (смотреть подпункт 4.3).

Способ применения

Для применения внутрь. Капсулу проглатывают, запивая водой. Препарат можно применять до или после еды. В связи с возможным стимулирующим эффектом препарат рекомендуется принимать в первой половине дня.

4.3. Противопоказания

- Повышенная чувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в подпункте 6.1.
- Тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность (нет достаточных данных о безопасности применения).
- Период беременности и кормления 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 функции печени и/или почек в анамнезе при приеме препарата следует соблюдать осторожность (следует проводить контроль функций печени и/или почек).

Не рекомендуется принимать вместе с другими препаратами, содержащими мельдоний, т. к. может увеличиться риск появления нежелательных реакций.

4.5. Взаимодействие с другими препаратами и другие виды взаимодействия

Мельдоний можно принимать вместе с нитратами пролонгированного действия и другими антиангинальными средствами для лечения стабильной стенокардии напряжения, сердечными гликозидами и диуретическими препаратами для лечения сердечной недостаточности. Также его можно комбинировать с антикоагулянтами, антиагрегантами, антиаритмическими средствами и другими препаратами, 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, наблюдалось дополнительное фармакологическое действие.

При применении мельдония в комбинации с оротовой кислотой для устранения повреждений, вызванных ишемией/реперфузией, наблюдалось дополнительное фармакологическое действие.

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

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.

4.6. Фертильность, беременность и период кормления грудью

Беременность

Клинические данные о применении мельдония при беременности отсутствуют. В исследованиях на животных не выявлено прямого или косвенного тератогенного и эмбриотоксического действия. Во избежание возможного неблагоприятного воздействия на организм матери и плода во время беременности этот препарат принимать нельзя (смотреть подпункт 4.3).

Кормление грудью

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

Далее указаны нежелательные реакции, которые наблюдались в ранее проведенных неконтролируемых клинических исследованиях и в пострегистрационном периоде препарата.

Нежелательные 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 $< 1/1000$).

Нарушения со стороны иммунной системы

Часто: аллергические реакции.*

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

Психические нарушения

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/снижение кровяного давления, гипертонический криз, гиперемия, бледность.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

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

Нарушения желудочно-кишечного тракта

Часто: диспепсия.*

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

Повреждения со стороны кожи и подкожных тканей

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

Повреждения со стороны скелетно-мышечной и сопутствующей системы

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

Нарушения со стороны почек и мочевыводящей 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.*

* Нежелательные 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 возможных нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата в отдел фармаконадзора Агентства по лекарствам и медицинским изделиям; веб-страница <http://www.amdm.gov.md> или по электронной почте: farmacovigilenta@amdm.gov.md.

4.9. Передозировка

Не сообщалось о случаях передозировки. Препарат малотоксичен и не вызывает нежелательных реакций, опасных для здоровья пациента.

При пониженном кровяном 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 его с белками.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: прочие препараты для лечения заболеваний сердца, Код АТХ: 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 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 β -окисление 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-синтаза, 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 напряжения)

Анализ клинических данных показал, что курсовое применение мельдония при лечении стабильной стенокардии напряжения 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 атерогенный индекс.

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.

Эффективность мельдония доказана у пациентов с сердечной недостаточностью (I-III функционального класса NYHA) при применении в комплексной терапии с другими традиционными средствами терапии сердечной недостаточности. Установлено, что применение мельдония улучшает инотропную функцию миокарда и увеличивает толерантность к физической нагрузке, улучшает качество жизни пациентов, не вызывая тяжелых нежелательных реакций.

В Институтах кардиологии Латвии и Литвы было проведено исследование с целью сравнения эффективности комбинированной терапии мельдонием и лизиноприлом и монотерапии лизиноприлом при лечении хронической сердечной недостаточности. При применении мельдония в сочетании с лизиноприлом для облегчения симптомов хронической сердечной недостаточности выявлено позитивное действие комплексной терапии (вазодилатация главных артерий, улучшение периферического кровообращения и качества жизни, уменьшение психического и физического стресса).

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.

Препарат обладает стимулирующим действием на ЦНС – повышение двигательной активности и физической выносливости, стимуляция поведенческих реакций, а также антистрессорное действие.

Эффективность при нарушениях мозгового кровообращения и неврологических заболеваниях

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).

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).

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. Период полувыведения мельдония ($t_{1/2}$) составляет примерно 4 часа. При применении повторных доз период полувыведения отличается.

Особые группы пациентов

Пожилые люди

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

Нарушения функции почек

Пациентам с ослабленной функцией 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 функцию 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 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 препарата детям и подросткам противопоказано (смотреть подпункт 4.3).

5.3. Доклинические данные по безопасности

Острая токсичность

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

Хроническая токсичность

Более чем шестимесячное повторное введение мельдония крысам не способствовало нежелательному воздействию на массу тела животных, состав крови, биохимические показатели крови и мочи. Мельдоний в дозах 20, 100 и 500 мг/кг *per os* 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 телец, 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. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ИНФОРМАЦИЯ

6.1. Список вспомогательных веществ

Содержимое капсулы

Крахмал картофельный

Кремния диоксид
Кальция стеарат

Твердая желатиновая капсула (корпус и крышечка)
Титана диоксид (E171)
Желатин

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок хранения

48 месяцев.

6.4. Особые условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в оригинальной упаковке для защиты от влаги.

6.5. Вид и содержание упаковки

По 10 капсул в блистере из ПВХ/ПВДХ/Ал.

По 2, 6 или 9 блистеров в пачке из картона.

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

Нет особых указаний.

7. ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

АО «Гриндекс».

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

Телефон: +371 67083205

Факс: +371 67083505

Э-почта: grindeks@grindeks.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ВЫДАЧИ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Апрель 2024

Более подробная информация об этом продукте доступна на веб-сайте Агентства по Лекарствам и Медицинским Изделиям (АЛМИ) <http://nomenclator.amdm.gov.md/>