



УТВЕРЖДАЮ
Заместитель директора
Департамента лекарственных
средств и медицинских изделий
Министерства здравоохранения
Кыргызской Республики
Бекбоев К.Т. 
«28»  2021г.

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

МИЛДРОНАТ®

Торговое наименование
МИЛДРОНАТ®

Международное непатентованное наименование
Мельдоний (*Meldonium*)

Лекарственная форма
Капсулы

Описание

Твердые желатиновые капсулы белого цвета. Содержимое капсул – белый кристаллический порошок со слабым запахом. Порошок гигроскопичен.

Состав

1 капсула содержит:

активное вещество – 250 мг мельдония дигидрата;

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

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

Фармакотерапевтическая группа: Препараты для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы. Препараты для лечения заболеваний сердца. Препараты для лечения заболеваний сердца другие. Мельдоний.

Код АТХ: C01EB22

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Мельдоний является предшественником карнитина, структурным аналогом гамма-бутиробетаина (ГББ), в котором один атом углерода замещен на атом азота. Его действие на организм можно 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 не окисленных жирных кислот. Таким образом, предотвращаются повреждения клеточных мембран.

При уменьшении концентрации карнитина в условиях ишемии задерживается β -оксидация жирных кислот и оптимизируется потребление кислорода в клетках, стимулируется окисление глюкозы и возобновляется транспорт АТФ от мест 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 заменяя «медиатор» 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 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 симпатoadренальной системы, накопление катехоламинов в головном мозге и надпочечниках, защита против изменений внутренних органов, вызванных стрессом.

Эффективность при неврологических заболеваниях

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).

Фармакокинетика

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.

Нарушения деятельности почек

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

Нарушения деятельности печени

Пациентам с нарушениями деятельности печени, у которых повышена кажущаяся биодоступность, следует уменьшать дозу мельдония. При исследовании токсичности на крысах мельдоний в дозе, большей 100 мг/кг вызывает окрашивание печени в желтый цвет и денатурацию 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.

Дети

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

Показания к применению

В комплексной терапии в следующих случаях:

- астеническое состояние, проявляющееся недомоганием и утомляемостью, снижением физической и умственной работоспособности.
- в период выздоровления после цереброваскулярных нарушений, травм головы и энцефалита.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к мельдонию 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);
- период беременности и кормления грудью;
- детям в возрасте до 18 лет (безопасность применения не проверена).

Если у Вас отмечается какое-либо из вышеперечисленных заболеваний или состояний, проинформируйте об этом врача до применения препарата.

Способ применения и дозировка

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 разделить 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

Для пожилых пациентов с нарушением деятельности печени и/или почек возможно уменьшение дозы мельдония.

Пациенты с нарушениями деятельности почек

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

Пациенты с нарушениями деятельности печени

Пациентам с нарушениями деятельности печени легкой – средней тяжести следует применять меньшую дозу мельдония.

Дети

Отсутствуют данные о безопасности и эффективности применения мельдония детям в возрасте до 18 лет, поэтому применение мельдония этой категорией пациентов противопоказано.

Если Вы забыли принять очередную дозу, то немедленно примите препарат, как только вспомните об этом. Если приближается время следующего приема препарата, пропущенную дозу не принимайте. Продолжайте принимать препарат в соответствии с рекомендацией врача и не удваивайте дозу.

Побочное действие

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: реакции гиперчувствительности, включая аллергический дерматит, крапивницу, ангионевротический отек, анафилактическую реакцию;

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, усиленное сердцебиение, тахикардия/синусовая тахикардия, фибрилляция предсердий, аритмия, ощущение дискомфорта в груди/боли в груди;

со стороны кровеносной системы

редко: повышение/понижение кровяного давления, гипертензивный криз, гиперемия, бледность кожных покровов;

со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения

редко: воспаление в горле, кашель, диспноэ, апноэ;

со стороны желудочно-кишечного тракта

часто: диспепсия*;

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

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

редко: отклонение в электрокардиограмме (ЭКГ), ускорение работы сердца, эозинофилия*.

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

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

При появлении перечисленных побочных действий, а также при появлении побочного действия, не упомянутого в инструкции, необходимо обратиться к врачу.

Особые указания

Для пациентов с легкими нарушениями или с нарушениями средней тяжести деятельности печени и/или почек в анамнезе при приеме препарата следует соблюдать осторожность (контроль функций печени и/или почек).

Препарат может давать положительный результат при проведении допинг контроля (WADA).

Беременность и кормление грудью

Беременность

Для определения влияния мельдония на беременность, развитие эмбриона/плода, роды и послеродовое развитие исследований на животных не достаточно. Потенциальный риск для людей неизвестен, поэтому этот препарат нельзя применять в период беременности.

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 противопоказан.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и обслуживать механизмы

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

Передозировка

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

Симптомы: в случае пониженного артериального давления возможны головные боли, головокружение, тахикардия, общая слабость.

Лечение симптоматическое. В случае тяжелой передозировки необходимо контролировать функции печени и почек. Гемодиализ не имеет существенного значения при передозировке мельдонием в связи с выраженным связыванием его с белками крови.

При передозировке незамедлительно обратитесь к врачу.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Мельдоний можно применять одновременно 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.

Необходимо иметь в виду, что мельдоний может усиливать действие препаратов, содержащих глицерилтринитрат, нифедипина, бета адреноблокаторов, 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 душевного 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 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, приводящих 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 α_2 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 250 мг одновременно с другими препаратами, содержащими мельдоний, т. к. может увеличиться риск появления побочных эффектов.

Если Вы принимаете или недавно принимали какие-либо другие препараты, перед началом применения мельдония сообщите врачу.

Упаковка

По 10 капсул в блистере.

По 4 блистера в пачке из картона.

Срок годности

4 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С. Хранить в оригинальной упаковке для защиты от влажности.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек

Без рецепта.

Производитель

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

Владелец регистрационного удостоверения

АО «Гриндекс».

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

Телефон: +371 67083205

Факс: +371 67083505

Эл. почта: grindeks@grindeks.lv

Адрес организации, принимающей на территории Кыргызской Республики претензии от потребителей по качеству данного лекарственного средства

Представительство АО «Гриндекс» в Кыргызской Республике,

г. Бишкек, ул. Киевская 195. Инд.: 720000, (тел.) +996-772-850-555;

(e-mail) grindex.kirgizia@gmail.com