ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

МІЛДРОНАТ® GX

(MILDRONATE® GX)

Склад:
діюча речовина: мельдонію фосфат;

1 таблетка містить мельдонію фосфату (у перерахуванні на мельдоній) 500 мг;

допоміжні речовини: маніт (Е 421), повідон, крохмаль картопляний, кремнію діоксид, целюлоза мікрокристалічна, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: білого кольору двоопуклі таблетки овальної форми з тисненням «GX» з одного боку та «500» – з іншого.

Фармакотерапевтична група. Кардіологічні препарати. Інші кардіологічні препарати.

Код АТХ С01Е В22.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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

1. Вплив на біосинтез карнітину.

Мельдоній, оборотно інгібуючи гамма-бутиробетаїнгідроксилазу, зменшує 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 β-оксидація жирних кислот та оптимізується споживання кисню в клітинах, стимулюється окислення глюкози і поновлюється транспортування аденозинтрифосфату (АТФ) від місць його біосинтезу (мітохондрії) до місць споживання (цитозоль). Таким чином, клітини забезпечуються

поживними речовинами і киснем, а також оптимізується використання цих речовин.

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

При зменшенні концентрації мельдонію біосинтез карнітину знову посилюється і в 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 в гіпотетичній ГББ-ергічній системі.

Висунуто 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 переносячи електричний імпульс, перетворюється на ГББ. Далі гідролізована форма ГББ активно транспортується в печінку, нирки і сім'яники, 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 і може виконувати функції медіатора. На противагу цьому ГББ-гідроксилаза «не впізнає» мельдоній, тому концентрація карнітину не збільшується, а зменшується. Таким чином, мельдоній, замінюючи медіатор, і сприяючи приросту концентрації ГББ, призводить до розвитку відповідної реакції організму. В результаті зростає загальна метаболічна активність і в інших системах, наприклад у центральній нервовій системі (ЦНС).

Вплив на серцево-судинну систему.

У дослідженнях на тваринах встановлено, що мельдоній позитивно впливає на скоротливу активність міокарда, йому притаманна міокардіопротекторна дія (в т. ч. проти катехоламінів і алкоголю), він здатний запобігати порушенням ритму серця, зменшувати зону інфаркту міокарда.

Ішемічна хвороба серця.

Аналіз клінічних даних про курсове застосування мельдонію при лікуванні стенокардії показав, що препарат зменшує частоту та інтенсивність нападів стенокардії, а також кількість застосовуваного гліцерилтринітрату. Препарат проявляє виражену антиаритмічну дію у хворих з ішемічною хворобою серця (ІХС) і ш*луночковими* екстрасистолами, менша дія спостерігається у пацієнтів з суправентрикулярними екстрасистолами. Особливо важливою є здатність препарату зменшувати споживання кисню в стані спокою, що вважають ефективним критерієм антиангінальної терапії ІХС.

Мельдоній сприятливо впливає на атеросклеротичні процеси в коронарних і периферичних судинах, зменшуючи загальний рівень холестерину в сироватці крові та індекс атерогенності.

Хронічна серцева недостатність.

У відносно численних клінічних дослідженнях аналізувалася роль мельдонію при лікуванні хронічної серцевої недостатності в результаті ІХС і відзначена його здатність збільшувати толерантність до фізичного навантаження, а також обсяг виконаної роботи пацієнтами із серцевою недостатністю.

В окремому дослідженні в кардіологічних інститутах Латвії та Росії перевірено ефективність мельдонію у випадку серцевої недостатності I–III функціонального класу за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації (NYHA) середнього ступеня тяжкості. Під впливом терапії мельдонієм 59–78 % пацієнтів, у яких на початку була діагностована серцева недостатність II функціонального класу, були включені до групи I функціонального класу. Встановлено, що застосування мельдонію покращує інотропну функцію міокарда та збільшує толерантність до фізичного навантаження, покращує якість життя пацієнтів, не спричиняючи важких побічних ефектів. Проте зазначено, що мельдоній може спричинити незначну гіпотензію. Інші можливі побічні ефекти мельдонію – алергічні реакції шкіри, головні болі, відчуття дискомфорту в епігастрії.

У разі тяжкої серцевої недостатності мельдоній слід застосовувати в комбінації з іншими традиційними засобами терапії серцевої недостатності.

Вплив на ЦНС.

В експериментах на тваринах встановлені антигіпоксична дія мельдонію і дія, що сприяє мозковому кровообігу. Препарат оптимізує перерозподіл мозкового кровообігу на користь ішемічних осередків, підвищує міцність нейронів в умовах гіпоксії.

Препарату притаманна стимулювальна дія на ЦНС – підвищення рухової активності та фізичної витривалості, стимуляція поведінкових реакцій, а також антистресова дія – стимуляція симпатоадреналової системи, накопичення катехоламінів у головному мозку і надниркових залозах, захист проти змін внутрішніх органів, спричинених стресом.

Ефективність при неврологічних захворюваннях.

Доведено, що мельдоній є ефективним засобом у комплексній терапії гострих і хронічних порушень мозкового кровообігу (ішемічний інсульт, хронічна недостатність мозкового кровообігу). Мельдоній нормалізує тонус і опірність капілярів та артеріол мозку, відновлює їхню реактивність.

Вивчено вплив мельдонію на процес реабілітації у 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 дії 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 відновний 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 усуває психологічні порушення.

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

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

Фармакокінетика.

Всмоктування

Після разової дози, застосованої перорально, максимальна концентрація у плазмі крові ($C_{макс}$) становила 0,36–19,08 мкг/мл, залежно від застосованої дози, а після застосування повторної пероральної дози – 4,05–5,66 мкг/мл. Час досягнення максимальної концентрації у плазмі крові ($t_{макс}$) становив 1–6 годин. Площа під кривою концентрація-час (AUC) після застосування разової пероральної дози залежно від застосованої дози становила 3,15–106,41 мкг/год/л. Біодоступність при пероральному застосуванні становила 78 %. При застосуванні повторних доз рівноважна концентрація у плазмі крові досягається через 72–96 годин після застосування першої дози. *Розподіл*

Мельдоній з кровотоку швидко розподіляється в тканинах. Об'єм розподілу становить 84,1–88,73 літра. Зв'язування з білками плазми крові збільшується залежно від часу після застосування дози і становить 61,7 %. Мельдоній і його метаболіти частково проходять через плацентарний бар'єр.

Біотрансформація

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

Виведення

У виведенні мельдонію і його метаболітів з організму має значення ниркова екскреція. Після застосування разової пероральної дози 500 мг мельдонію фосфату ранній період ($t_{1/2}$) напіввиведення порівняно з мельдонієм становить відповідно 1,75–5,28 години і 4 години. При застосуванні повторних доз період напіввиведення відрізняється. Остаточний період напіввиведення мельдонію фосфату порівняно з мельдонієм становить відповідно 50,2 години і 44,7 годин.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку

Пацієнтам літнього віку з порушеннями функції печінки або нирок, у яких підвищується 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 мельдоній, який перорально застосовують у дозах 20, 100 і 500 мг/кг, є малотоксичним і не впливає на діяльність нирок. Існує взаємодія ниркової реабсорбції мельдонію або його метаболітів (наприклад 3-гідроксимельдонію) і карнітину, в результаті якого 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. При дослідженні токсичності на щурах при застосуванні мельдонію в дозі понад 100 мг/кг встановлено забарвлення печінки в жовтий колір і денатурація жирів. При 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 спостерігалося. Не можна виключити можливу інфільтрацію жирів у клітини печінки.

Діти

Немає даних про безпеку та ефективність застосування мельдонію дітям та підліткам, тому застосування препарату такій категорії пацієнтів протипоказане.

Клінічні характеристики.

Показання.

У комплексній терапії у наступних випадках:

- хвороби серця та кровоносної системи: стабільна стенокардія навантаження, хронічна серцева недостатність (NYHA I–III функціональний клас), кардіоміопатія, функціональні порушення діяльності серця і кровоносної системи;

- гострі та хронічні ішемічні порушення кровопостачання мозку;

- знижена працездатність, фізичні та психоемоційні перенавантаження;

- у періоді одужання після цереброваскулярних порушень, травм голови та енцефаліту.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до мельдонію або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу.

- Підвищення внутрішньочерепного тиску (при порушенні венозного відтоку, внутрішньочерепних пухлинах).

- Тяжка печінкова та/або ниркова недостатність (немає достатніх даних щодо безпеки застосування).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Мельдоній можна застосовувати разом з нітратами пролонгованої дії та іншими антиангінальними засобами (стабільна стенокардія навантаження), серцевими глікозидами і діуретичними препаратами (серцева недостатність). Також його можна комбінувати з антикоагулянтами, антиагрегантами, антиаритмічними засобами та іншими препаратами, що покращують мікроциркуляцію.

Необхідно мати на увазі, що мельдоній може посилювати дію препаратів, що містять гліцерилтринітрат, ніфедипін, β-адреноблокатори та інші гіпотензивні засоби і периферичні вазодилататори.

У результаті одночасного застосування комбінованого препарату на основі заліза сульфату безводного та аскорбінової кислоти і мельдонію у пацієнтів з анемією, спричиненою дефіцитом заліза, покращувався склад жирних кислот в еритроцитах.

У пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю, які застосовують для зменшення проявів симптомів мельдоній та лізиноприл, виявлена позитивна дія комбінованої терапії (вазодилатація головних артерій, покращення периферичного кровообігу та якості життя, зменшення психічного та фізичного стресу).

Мельдоній допомагає усунути патологічні зміни серця, спричинені азидотимідином (АЗТ), та опосередковано впливає на реакції окисного стресу, спричиненого АЗТ, які призводять до дисфункції мітохондрій. Застосування мельдонію в комбінації з азидотимідином або іншими препаратами для лікування СНІДу має позитивний вплив при лікуванні набутого імунодефіциту.

У дослідах на тваринах у самців щурів з підвищеним рівнем тироїдних гормонів та основним метаболізмом при внутрішньочеревному введенні мельдонію в дозі 150 мг/кг протягом 20 діб спостерігали нормалізацію рівня тироксину і показників метаболізму ліпідів.

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 α_2-адреноблокатора йохімбіну у 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 чинить захисну дію у разі кардіотоксичності, спричиненої індинавіром, і нейротоксичності, викликаної ефавірензом.

Не слід застосовувати таблетки мельдонію разом з іншими препаратами, що містять мельдоній, оскільки може збільшитися ризик виникнення побічних реакцій.

Особливості застосування.

При застосуванні лікарського засобу пацієнтам з легкими порушеннями або з порушеннями середньої тяжкості діяльності печінки та/або нирок в анамнезі слід бути обережними (варто контролювати функції печінки та/або нирок).

Багаторічний досвід лікування гострого інфаркту міокарда та нестабільної стенокардії в кардіологічних відділеннях показує, що мельдоній не є препаратом першого ряду при гострому коронарному синдромі.

Через можливий розвиток збуджувального ефекту препарат рекомендується застосовувати у

першій половині дня.

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

Наявні дані на тваринах свідчать про проникнення мельдонію в молоко самки. Не з'ясовано, чи проникає мельдоній у грудне молоко людини. Не можна виключити ризик для новонароджених/немовлят, тому під час годування дитини 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.

Застосовувати всередину до або після їди.

Дорослі

Хвороби серця та кровоносної системи, порушення мозкового кровообігу

Оптимальна доза для дорослих становить 500–1000 мг на добу. Дозу можна застосовувати одразу або розподіляючи її на два прийоми. Максимальна добова доза становить 1 г.

При зниженій працездатності, перенапруженні, у період одужання

Добова доза становить 500 мг. Максимальна добова доза становить 500 мг.

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

Пацієнти літнього віку

Для пацієнтів літнього віку з порушенням функцій печінки та/або нирок можливе зменшення дози мельдонію.

Пацієнти з порушеннями функції нирок

Оскільки препарат виводиться з організму нирками, пацієнтам з порушеннями функції нирок

легкого і середнього ступеня тяжкості слід застосовувати меншу дозу мельдонію.

Пацієнти з порушеннями функції печінки

Пацієнтам з порушенням діяльності печінки легкого та середнього ступеня тяжкості варто застосовувати меншу дозу мельдонію.

Діти.

Відсутні дані про безпеку та ефективність застосування мельдонію дітям та підліткам віком до 18 років, тому мельдоній протипоказаний для застосування цій категорії пацієнтів.

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.

Побічні ефекти класифіковані відповідно до груп системи органів і частоти виникнення MedDRA: часто (≥1/100 до <1/10), рідко (≥1/10000 до <1/1000).

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

З боку імунної системи	
Часто *Рідко*	Алергічні реакції* Реакції гіперчутливості, включаючи алергічний дерматит, кропив’янку, ангіоневротичний набряк, анафілактичні реакції
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, запаморочення, порушення ходи, переднепритомний стан, непритомність
З боку серця	

Рідко	Зміна ритму серця, серцебиття, тахікардія/синусова тахікардія, фібриляція передсердь, аритмія, відчуття дискомфорту у грудях/болі у грудях
З боку кровоносної системи	
Рідко	Підвищення/зниження артеріального тиску, гіпертензивний криз, гіперемія, блідість
З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння	
Рідко	Запалення у горлі, кашель, диспное, апное
З боку шлунково-кишкового тракту	
Часто *Рідко*	Диспепсія* Дисгевзія (металічний присмак у роті), втрата апетиту, нудота, блювання, метеоризм, діарея, болі у животі
З боку шкіри та підшкірних тканин	
Рідко	Висипання, загальні/макульозні/папульозні висипання, свербіж
З боку скелетно-м’язової та сполучної систем	
Рідко	Болі у спині, м’язова слабкість, м’язові спазми
З боку нирок та сечовидільної системи	
Рідко	Полакіурія
Загальні порушення	
Рідко	Загальна слабкість, озноб, астенія, набряк, набряк обличчя, набряк ніг, відчуття жару, відчуття холоду, холодний піт
Дослідження	
Рідко	Відхилення в електрокардіограмі (ЕКГ), прискорення роботи серця, еозинофілія*

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

У зв’язку з застосуванням мельдонію повідомлялось про болі у верхній частині живота та про мігрені.

Термін придатності.

5 років.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 6 таблеток у блістері.

По 5 або по 10 блістерів у пачці з картону.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

АТ «Гріндекс».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

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