**ІНСТРУКЦІЯ**

**для медичного застосування лікарського засобу**

# РИПРОНАТ

# (RIPRONAT)

***Склад:***

*діюча речовина:* мельдоній;

1 капсула тверда містить мельдонію 250 мг або 500 мг;

*допоміжні речовини:* крохмаль кукурудзяний, кремнію діоксид колоїдний безводний, кальцію стеарат;

капсула по 250 мг (корпус та кришечка): титану діоксид (Е 171), заліза оксид жовтий (Е 172), желатин;

капсула по 500 мг (корпус та кришечка): титану діоксид (Е 171), заліза оксид жовтий (Е 172), хіноліновий жовтий (Е 104), азорубін (Е 122), понсо 4R (Е 124), желатин.

**Лікарська форма.** Капсули тверді.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

капсули по 250 мг: тверді блискучі капсули бежевого кольору, що містять гомогенний порошок білого або майже білого кольору;

капсули по 500 мг: тверді блискучі капсули з червоною кришечкою та бежевим корпусом, що містять гомогенний порошок білого або майже білого кольору.

**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.

Вплив на біосинтез карнітину.

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

При зменшенні концентрації карнітину в умовах ішемії затримується бета-оксидація жирних кислот та оптимізується споживання кисню у клітинах, стимулюється окиснення 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.

У 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 основою ефективності дії мельдонію є підвищення толерантності до клітинного навантаження (при зміні кількості жирних кислот).

Функція медіатора у гіпотетичній ГББ-ергічній системі.

Висунуто гіпотезу про те, що в організмі існує система передачі нейрональних сигналів — ГББ-ергічна система, яка забезпечує передачу 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 у ГББ. Далі гідролізована форма ГББ активно транспортується в печінку, нирки та яєчники, де перетворюється у 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, замінюючи «медіатор» і сприяючи приросту концентрації ГББ, призводить до розвитку відповідної реакції організму. У результаті зростає загальна метаболічна активність також у інших системах, наприклад у центральній нервовій системі (ЦНС).

Вплив на ЦНС.

В експериментах на тваринах встановлено антигіпоксичну дію мельдонію та дію на мозковий кровообіг. Він оптимізує перерозподіл об’єму мозкового кровообігу на користь ішемічних осередків, підвищує міцність нейронів в умовах гіпоксії.

Мельдонію притаманна стимулююча дія на ЦНС — підвищення рухової активності та фізичної витривалості, стимуляція поведінкових реакцій, а також антистресова дія — стимуляція симпатоадреналової системи, накопичення катехоламінів у головному мозку та надниркових залозах, захист внутрішніх органів від змін, спричинених стресом.

*Ефективність при неврологічних захворюваннях.*

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

Вивчено вплив мельдонію на процес реабілітації пацієнтів із 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 та відновлення функціональної незалежності в період одужання.

При аналізі змін окремих та сумарних інтелектуальних функцій після застосування мельдонію встановлено позитивну дію на відновлюваний процес інтелектуальних функцій у 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 зменшувати порушення у пацієнтів з неврологічним дефіцитом у період одужання.

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

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 та алкоголю), він здатний попередити порушення ритму серця, зменшити зону інфаркту міокарда.

*Ішемічна хвороба серця (стабільна стенокардія навантаження).*

Аналіз клінічних даних про курсове застосування мельдонію при лікуванні стабільної стенокардії навантаження показав, що він зменшує частоту та інтенсивність нападів стенокардії, а також кількість гліцерилтринітрату, що застосовується. Чинить виражену антиаритмічну дію у хворих з ішемічною хворобою серця (ІХС) та шлуночковими екстрасистолами, менша дія спостерігається у пацієнтів із суправентрикулярними екстрасистолами.

Особливо важливою є здатність мельдонію зменшувати споживання кисню у стані спокою, що вважається ефективним критерієм антиангінальної терапії ІХС.

Мельдоній сприятливо впливає на атеросклеротичні процеси у коронарних та периферичних

судинах, зменшуючи загальний рівень холестерину у плазмі крові та індекс атерогенності.

*Хронічна серцева недостатність.*

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

В окремому дослідженні у кардіологічних інститутах Латвії та Томська перевірена ефективність мельдонію у випадку серцевої недостатності I–III функціонального класу NYHA (Нью-Йоркська кардіологічна асоціація) 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 тяжких побічних ефектів. Проте мельдоній може спричиняти незначну гіпотензію. Інші можливі побічні ефекти мельдонію — алергічні реакції шкіри, головний біль, відчуття дискомфорту в епігастрії.

У випадку тяжкої серцевої недостатності мельдоній необхідно застосовувати у комбінації з іншими традиційними засобами терапії серцевої недостатності.

*Фармакокінетика.*

Абсорбція.

Після одноразового перорального застосування мельдонію максимальна концентрація у плазмі крові ($C_{max}$) становить 2,23–2,43 мкг/мл, а після застосування повторних доз — 2,77 мкг/мл. Час досягнення максимальної концентрації у плазмі крові ($t_{max}$) становить 1–3 години. Біодоступність при пероральному прийомі становить 78 %. Їжа трохи затримує всмоктування.

Розподіл.

Мельдоній із кровотоку швидко розподіляється у тканинах. Об’єм розподілу становить 88,07 ± 8,56 л. Зв’язування з білками плазми крові становить 78 %. Мельдоній і його метаболіти частково проходять через плацентарний бар’єр.

Біотрансформація.

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

Виведення.

У виведенні мельдонію і його метаболітів з організму має значення ренальна екскреція. Після перорального застосування разової дози період напіввиведення ($t_{1/2}$) становить приблизно 3,5–4 години. При застосуванні повторних доз $t_{1/2}$ відрізняється. Ці результати свідчать про можливе накопичення мельдонію у плазмі крові.

Особливі групи пацієнтів.

*Пацієнти літнього віку.*

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

Порушення функції нирок.

Пацієнтам із 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 із порушеннями функції печінки, у яких підвищується біодоступність, необхідно зменшити дозу мельдонію. При дослідженнях токсичності на щурах при застосуванні мельдонію в дозі більше 100 мг/кг встановлено забарвлення печінки у жовтий колір та денатурація жирів. При гістопатологічних дослідженнях на тваринах після застосування великих доз мельдонію (400 мг/кг та 1600 мг/кг) встановлено накопичення ліпідів у клітинах печінки. Зміни показників функції печінки у людей після застосування великих доз 400–800 мг не спостерігалося. Не можна виключити інфільтрацію жирів у клітини печінки.

*Діти.*

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

**Клінічні характеристики.**

***Показання.***

У комплексній терапії у наступних випадках:

- захворювання серця та судинної системи: стабільна стенокардія навантаження, хронічна серцева недостатність (I–III функціональний клас NYHA), кардіоміопатія, функціональні порушення діяльності серця та судинної системи;
- гострі та хронічні ішемічні порушення мозкового кровообігу;
- 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 з допоміжних речовин лікарського засобу;
- підвищення внутрішньочерепного тиску (при порушенні венозного відтоку, внутрішньочерепних пухлинах);

- тяжка печінкова та/або ниркова недостатність (немає достатніх даних про безпеку застосування).
- Вагітність та період годування груддю.
- Дитячий вік (немає даних про безпеку застосування).

***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Мельдоній можна застосовувати разом із нітратами пролонгованої дії та іншими антиангінальними засобами для лікування стабільної стенокардії навантаження, серцевими глікозидами і діуретичними засобами для лікування серцевої недостатності.

Мельдоній можна комбінувати з антикоагулянтами, антиагрегантами, антиаритмічними засобами та іншими засобами, що покращують мікроциркуляцію.

Мельдоній може підсилювати дію препаратів, які містять гліцерилтринітрат, ніфедипін, бета-адреноблокатори й інші гіпотензивні засоби та периферичні вазодилататори.

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

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

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

Мельдоній допомагає усунути патологічні зміни серця, спричинені азидотимідином (АЗТ), та опосередковано впливає на реакції окисного стресу, спричинені 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 (СНІД).

У тесті втрати рефлексу рівноваги, спричиненої етанолом, мельдоній зменшував тривалість сну. Під час судом, спричинених пентилентетразолом, встановлено виражену протисудомну дію 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, який утворюється при застосуванні мельдонію, може посилити кардіотоксичність, спричинену іфосфамідом.

Мельдоній чинить захисну дію у випадку кардіотоксичності, спричиненої індинавіром, та нейротоксичності, спричиненої ефавірензом.

Лікарський засіб не слід застосовувати разом з іншими препаратами, що містять мельдоній, оскільки збільшується ризик виникнення побічних реакцій.

Особливості застосування.

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

Лікарський засіб слід з обережністю застосовувати пацієнтам із порушеннями функції печінки та/або нирок легкого чи середнього ступеня тяжкості в анамнезі. Під час лікування у таких пацієнтів потрібно контролювати функції печінки та/або нирок.

Через можливий розвиток збуджувального ефекту лікарський засіб рекомендується застосовувати в 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 людини невідомий. Лікарський засіб протипоказаний у період вагітності.

Період годування груддю.

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

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

Досліджень для оцінки впливу на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами не проводили.

***Спосіб застосування та дози.***

Лікарський засіб призначений для перорального застосування. Капсули потрібно ковтати, запиваючи водою, незалежно від вживання їжі.

У зв’язку з можливим збуджувальним ефектом лікарський засіб рекомендується застосовувати в першій половині дня.

*Дорослі.*

Захворювання серця і судинної системи, порушення мозкового кровообігу.

Лікарський засіб застосовувати у дозі 500–1000 мг на добу. Добову дозу можна приймати всю одразу або розділити на 2 прийоми. Максимальна добова доза становить 1000 мг.

Знижена працездатність, перенапруження та період одужання.

Лікарський засіб слід застосовувати у дозі 500 мг на добу. Добову дозу можна застосовувати всю одразу або розділити на 2 прийоми. 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 із порушеннями функції печінки та/або нирок може виникнути необхідність у зменшенні дози лікарського засобу.

*Пацієнти із порушеннями функції нирок.*

Оскільки мельдоній виводиться з організму нирками, пацієнтам із порушеннями функції нирок від легкого до середнього ступеня тяжкості слід застосовувати меншу дозу лікарського засобу.

*Пацієнти із порушеннями функції печінки.*

Пацієнтам із порушеннями функції печінки від легкого до середнього ступеня тяжкості слід застосовувати меншу дозу лікарського засобу.

*Діти.*

Відсутні дані про безпеку та ефективність застосування мельдонію дітям (віком до 18 років), тому лікарський засіб протипоказаний таким пацієнтам.

***Передозування.***

*Симптоми.*

Не повідомлялося про випадки передозування. Мельдоній малотоксичний та не спричиняє загрозливих побічних реакцій. При зниженому артеріальному тиску можливі головний біль, запаморочення, тахікардія, загальна слабкість.

*Лікування.*

Симптоматична терапія. 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 реакції класифіковано відповідно до MedDRA (Медичний словник для регуляторної діяльності) за системами органів та частотою виникнення: часто (≥1/100, <1/10), рідко (≥1/10000, <1/1000).

*З боку імунної системи:*

часто — алергічні реакції*; рідко — підвищена чутливість, включаючи алергічний дерматит, кропив’янку, ангіоневротичний набряк, анафілактичні реакції до шоку.

*З боку психіки:*

рідко — збудження, почуття страху, нав’язливі думки, порушення сну.

*З боку нервової системи:*

часто — головний біль*, рідко — парестезії, тремор, гіпестезія, шум у вухах, вертиго, запаморочення, порушення ходи, переднепритомний стан, непритомність.

*З боку серця:*

рідко — зміна ритму серця, відчуття серцебиття, тахікардія / синусова тахікардія, фібриляція передсердь, аритмія, відчуття дискомфорту в грудях / біль у грудях.

*З боку судин:*

рідко — підвищення/зниження артеріального тиску, гіпертензивний криз, гіперемія, блідість шкіри.

*З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння*:

часто — інфекції дихальних шляхів; рідко — запалення у горлі, кашель, диспное, апное.

*З боку травного тракту:*

часто — диспепсія*; рідко — дисгевзія (металевий присмак у роті), втрата апетиту, блювотні позиви, нудота, блювання, метеоризм, діарея, біль у животі, сухість у роті або гіперсалівація.

*З боку шкіри та підшкірних тканин:*

рідко — висипання, загальні/макульозні/папульозні висипи, свербіж.

*З боку скелетно-м’язової системи та сполучної тканини:*

рідко — біль у спині, м’язова слабкість, м’язові спазми.

*З боку нирок та сечовивідних шляхів:*

рідко — полакіурія.

*Загальні порушення та реакції у місці введення:*

рідко — загальна слабкість, озноб, астенія, набряк, набряк обличчя, набряк ніг, відчуття жару, відчуття холоду, холодний піт.

*Дослідження:*

часто — дисліпідемія, підвищення рівня С-реактивного білка; рідко — відхилення в електрокардіограмі (ЕКГ), прискорення роботи серця, еозинофілія*.

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

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

*Повідомлення про підозрювані побічні реакції.*

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

***Термін придатності.*** 3 роки.

## Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 ºС у сухому та недоступному для дітей місці.

## Упаковка.

Капсули по 250 мг: по 10 капсул в блістері; по 4 або 6 блістерів у картонній коробці.

Капсули по 500 мг: по 15 капсул в блістері; по 4 блістери в картонній коробці.

## Категорія відпуску.

За рецептом.

**Виробник.**

К.О. Ромфарм Компані С.Р.Л. /

S.C. Rompharm Company S.R.L.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Румунія, м. Отопень, вул. Ероілор № 1А, 075100, округ Ілфов /

Romania, Otopeni city, Eroilor str. № 1A, 075100, jud. Ilfov.

# Заявник.

ТОВ «УОРЛД МЕДИЦИН», Україна /

WORLD MEDICINE, LLC, Ukraine.