

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

МІЛДРАЛЕКС-ЗДОРОВ'Я

(MILDRALEX-ZDOROVYE)

Склад:

діюча речовина: meldonium;

1 капсула містить мельдонію дигідрату 250 мг або 500 мг;

допоміжні речовини: крохмаль картопляний, кальцію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний; оболонка капсули містить титану діоксид (Е 171), желатин.

Лікарська форма. Капсули тверді.

Основні фізико-хімічні властивості: тверді желатинові капсули білого кольору.

Вміст капсул – суміш, що містить гранули та порошок білого кольору зі слабким запахом. Допускається наявність агломератів. На капсулу допускається наносити товарний знак підприємства – ЗТ.

Фармакотерапевтична група. Інші кардіологічні препарати. Код АТХ C01E B22.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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

Вплив на біосинтез карнітину

Мельдоній, оборотно інгібуючи гамма-бутиробетаїнгідроксилазу, знижує біосинтез карнітину, тому перешкоджає транспортуванню довголанцюгових жирних кислот через оболонки клітин, таким чином перешкоджаючи накопиченню у клітинах сильного детергента – активованих форм неокиснених жирних кислот. Таким чином, попереджається ушкодження клітинних мембран.

При зменшенні концентрації карнітину в умовах ішемії затримується бета-оксидация жирних кислот та оптимізується споживання кисню у клітинах, стимулюється окиснення глюкози та відновлюється транспортування 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, у 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 в основі ефективності дії мельдонію лежить підвищення толерантності до клітинного навантаження (при зміні кількості жирних кислот).

Функція медіатора у гіпотетичній ГББ-ергічній системі

Висунута гіпотеза 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 у 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 як сам, замінюючи «медіатор», так і сприяючи приросту концентрації ГББ, призводить до розвитку відповідної реакції організму. У результаті зростає загальна метаболічна активність також в інших системах, наприклад у центральній нервовій системі (ЦНС).

Вплив на серцево-судинну систему. Встановлено, що мельдоній позитивно впливає на скоротливу активність міокарда, йому притаманна міокардіопротекторна дія (у т. ч. проти катехоламінів та алкоголю), він здатний запобігати порушенням ритму серця, зменшувати зону інфаркту міокарда.

Ішемічна хвороба серця (стабільна стенокардія навантаження). Аналіз клінічних даних про курсове застосування мельдонію при лікуванні стабільної стенокардії навантаження показав, що препарат зменшує частоту та інтенсивність нападів стенокардії, а також кількість гліцерилтринітрату, що застосовується. Препарат 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 препарату зменшувати споживання кисню у стані спокою, що вважається ефективним критерієм антиангінальної терапії ІХС.

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

Хронічна серцева недостатність. Відзначена здатність мельдонію збільшувати толерантність до фізичного навантаження, а також до об'єму виконаної роботи пацієнтами із серцевою

недостатністю.

Досліджена ефективність мельдонію у випадку серцевої недостатності NYHA I–III функціонального класу 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 зазначено, що мельдоній може спричиняти незначну гіпотензію. Інші можливі побічні ефекти мельдонію – алергічні реакції шкіри, головний біль, відчуття дискомфорту в епігастрії.

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

Вплив на ЦНС. Встановлені антигіпоксична дія мельдонію та дія, що сприяє мозковому кровообігу. Препарат оптимізує перерозподіл об'єму мозкового кровообігу на користь ішемічних осередків, підвищує міцність нейронів в умовах гіпоксії.

Препарату притаманна стимулююча дія на ЦНС – підвищення рухомої активності та фізичної витривалості, стимуляція поведінкових реакцій, а також антистресорна дія – стимуляція симпатoadреналової системи, накопичення катехоламінів у головному мозку і надниркових залозах, захист внутрішніх органів проти змін, 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 артерій головного мозку, відновлює їх реактивність.

Вивчено 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 і відновлення функціональної незалежності у період одужання.

При аналізі змін окремих і сумарних інтелектуальних функцій після застосування препарату 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 – зменшення порушень у пацієнтів з неврологічним дефіцитом у період одужання.

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

Фармакокінетика.

Всмоктування. Після разової пероральної дози $C_{\max}$ становить 2,23–2,43 мкг/мл, а після

застосування повторних доз – 2,77 мкг/мл. $T_{\max}$ становить 1–3 години. Біодоступність при пероральному застосуванні становить 78 %. Їжа трохи затримує всмоктування.

Розподіл. Мельдоній із кровотоку швидко розподіляється у тканинах. Об'єм розподілу становить $88,07 \pm 8,56$ л, зв'язок з білками плазми становить 78 %. Мельдоній і його метаболіти частково проходять через плацентарний бар'єр.

Біотрансформація. 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 напівперіод раннього виведення мельдонію становить приблизно 3,5–4 години. При застосуванні повторних доз напівперіод виведення відрізняється. Ці результати свідчать про можливе накопичення мельдонію у плазмі крові.

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 із порушеннями функції нирок, у яких підвищується біодоступність, слід зменшувати дозу мельдонію. Існує взаємодія ниркової реабсорбції мельдонію або його метаболітів (наприклад, 3-гідроксимельдонію) і карнітину, у результаті якого 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, слід зменшувати дозу мельдонію. При застосуванні мельдонію у дозі більше 100 мг/кг встановлено забарвлення печінки у жовтий колір і денатурація жирів. 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 спостерігалось. Не можна виключити можливу інфільтрацію жирів у клітини печінки.

Діти. Немає даних про безпеку та ефективність застосування мельдонію дітям віком до 18 років, тому застосування препарату такої категорії пацієнтів протипоказане.

Клінічні характеристики.

Показання.

У комплексній терапії у наступних випадках:

- захворювання серця та судинної системи: стабільна стенокардія навантаження, хронічна серцева недостатність (NYHA I–III функціональний клас), 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 допоміжної речовини препарату;
- підвищення внутрішньочерепного тиску (при порушенні венозного відтоку, внутрішньочерепних пухлинах);
- тяжка печінкова та/або ниркова недостатність (немає достатніх даних про безпеку 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 поліпшують мікроциркуляцію.

Мельдоній може посилювати дію препаратів, що містять гліцерилтринітрат, ніфедипін, бета-адrenoблокатори та інші гіпотензивні засоби і периферичні вазодилататори.

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).

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

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

Мельдоній допомагає усунути патологічні зміни серця, спричинені азидотимідом (АЗТ), і опосередковано впливає на реакції окиснювального стресу, спричинені АЗТ, які призводять до дисфункції мітохондрій. Застосування мельдонію у комбінації з азидотимідом або іншими препаратами для лікування синдрому набутого імунodefіциту (СНІДу) має позитивний вплив при лікуванні СНІДу.

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 альфа₂-адrenoблокатора йохімбіну у дозі 2 мг/кг та інгібітора синтази оксиду азоту (COA) N-(G)-нітро-L-аргініну у 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, спричиненої ефавірензом.

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

Особливості застосування.

Пацієнтам із порушеннями функції печінки та/або нирок легкого або середнього ступеня тяжкості в анамнезі при застосуванні препарату необхідно дотримуватися обережності (слід проводити контроль функції печінки та/або нирок).

Багаторічний досвід лікування гострого інфаркту міокарда та нестабільної стенокардії у 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.

Доступні дані, отримані в дослідженнях на тваринах, свідчать про проникнення мельдонію у молоко матері. Невідомо, чи проникає мельдоній у грудне молоко людини. Не можна виключити ризик для новонароджених/немовлят, тому у період годування 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.

Для застосування внутрішньо до або після їди. Капсулу ковтають, запиваючи водою. У зв'язку з можливим збуджувальним ефектом препарат рекомендується застосовувати у першій половині дня.

Дорослі.

Хвороби серця та кровоносної системи, порушення мозкового кровообігу.

Доза становить 500–1000 мг на добу. Добову дозу можна застосовувати всю одразу або розподілити на 2 прийоми. Максимальна добова доза становить 1000 мг.

При зниженій працездатності, перенапруженні, у період одужання.

Не слід перевищувати добову дозу, що складає 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 з порушеннями функції печінки та/або нирок може виникнути необхідність у зменшенні дози мельдонію.

Пацієнти з порушеннями функції нирок.

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

Пацієнти з порушеннями функції печінки.

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

Діти.

Відсутні дані про безпеку та ефективність застосування мельдонію дітям віком до 18 років, тому застосування мельдонію цій категорії пацієнтів протипоказане.

Передозування.

Не повідомлялося про випадки передозування мельдонію. Препарат малотоксичний та не спричиняє виникнення загрозливих побічних ефектів.

При зниженому артеріальному тиску можливі головний біль, 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 реакції класифіковано за системами органів та частотою виникнення MedDRA: часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$).

Побічні реакції, які спостерігалися в клінічних дослідженнях та у постреєстраційному періоді:

З боку імунної системи

Часто Алергічні реакції*.

Рідко Підвищена чутливість, включаючи алергічний дерматит, кропив'янка, 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*, включно з мігрєнями.

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 кровоносної системи

Рідко Підвищення/зниження артеріального тиску, гіпертензивний криз, гіперемія, блідість шкірних покривів.

З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння

Часто Інфекції дихальних шляхів.

Рідко Запалення у горлі, кашель, диспное, апное.

З боку шлунково-кишкового тракту

Часто Диспепсія*.

Рідко Дисгевзія (металевий смак у роті), втрата апетиту, нудота, блювання, метеоризм, діарея, біль у животі (у верхній частині), сухість у роті або гіперсалівація.

З боку шкіри та підшкірної тканини

Рідко Висипання, загальні/макульозні/папульозні висипання, свербіж.

З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини

Рідко Біль у спині, м'язова слабкість, м'язові спазми.

З боку нирок та сечовидільної системи

Рідко Полакіурія.

Загальні порушення і реакції у місці введення

Рідко Загальна слабкість, озноб, астєнія, 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 реакції, які спостерігалися у раніше проведених неконтрольованих клінічних випробуваннях.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Капсули по 250 мг № 10×4 у блістерах у коробці або по 500 мг № 10×6 у блістерах у коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Товариство з обмеженою відповідальністю «Фармацевтична компанія «Здоров'я».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 61013, Харківська обл., місто Харків, вулиця Шевченка, будинок 22.