

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

### **МІЛДРОНАТ®** **(MILDRONATE®)**

#### **Склад:**

*діюча речовина:* meldonium;

1 капсула тверда містить 250 мг мельдонію дигідрату;

*допоміжні речовини:* крохмаль картопляний, кремнію діоксид, кальцію стеарат;

*капсула (корпус та кришечка):* титану діоксид (Е 171), желатин.

Лікарська форма. Капсули тверді.

*Основні фізико-хімічні властивості:* тверді желатинові капсули білого кольору. Вміст капсул — білий кристалічний порошок зі слабким запахом. Порошок гігроскопічний.

#### **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.

#### **1. Вплив на біосинтез карнітину.**

Мельдоній, оборотно інгібуючи гамма-бутиробетаїнгідроксилазу, знижує 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 бета-оксидация жирних

кислот та оптимізується споживання кисню у клітинах, стимулюється окислення 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.

В 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 в основі ефективності дії мельдонію лежить підвищення толерантності до клітинного навантаження (при зміні кількості жирних кислот).

## *2. Функція медіатора у 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, а сам перетворюється на ГББ. Далі гідролізована форма ГББ активно транспортується в печінку, нирки та яєчники, 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 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, спричиняє розвиток відповідної реакції організму. В результаті зростає загальна метаболічна активність також у інших системах, наприклад у центральній нервовій системі (ЦНС).

### *Вплив на ЦНС.*

В експериментах на тваринах встановлені антигіпоксична дія мельдонію та дія, що сприяє мозковому кровообігу. Мельдоній оптимізує перерозподіл об'єму мозкового кровообігу на користь ішемічних осередків, підвищує міцність нейронів в умовах гіпоксії.

Мельдонію притаманна стимулювальна дія на ЦНС — підвищення рухової 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 від змін, спричинених стресом.

### *Ефективність при неврологічних захворюваннях.*

Вивчено процес реабілітації 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 дію 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 відновлюваний 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 сприяє усуненню психічних порушень.

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 разового перорального застосування мельдонію в дозах 25, 50, 100, 200, 400, 800 або 150 мг максимальна концентрація у плазмі крові ( $C_{max}$ ) та площа під кривою час/концентрація (AUC) збільшується пропорційно до застосованої дози. Час досягнення максимальної концентрації у плазмі крові ( $t_{max}$ ) становить 1–2 години. При повторному застосуванні доз рівноважна концентрація в плазмі досягається через 72–96 годин після застосування першої дози. Можливе накопичення мельдонію у плазмі крові. Їжа трохи затримує всмоктування мельдонію, не змінюючи показники  $C_{max}$  та AUC.

#### Розподіл

Мельдоній із кровотоку швидко розподіляється в тканинах. Зв'язування з білками плазми збільшується залежно від часу після застосування дози. Мельдоній і його метаболіти частково проходять через плацентарний бар'єр. У дослідженнях на тваринах доведено, що мельдоній виділяється у грудне молоко.

#### Біотрансформація

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

-

-

-

#### Виведення

У виведенні мельдонію і його метаболітів з організму значну роль відіграє ренальна екскреція. Період напіввиведення мельдонію ( $t_{1/2}$ ) становить приблизно 4 години. У разі застосування повторних доз період напіввиведення відрізняється.

## Особливі групи пацієнтів

### *Пацієнти літнього віку*

Пацієнтам літнього віку з порушеннями функції печінки або нирок, у яких підвищена 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 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 з порушеннями функції печінки, у яких підвищується біодоступність, слід зменшувати дозу мельдонію. Під час дослідження токсичності на тваринах при застосуванні мельдонію в дозі більше 100 мг/кг встановлено забарвлення печінки в жовтий колір і денатурація жирів. У 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 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 цієї категорії пацієнтів протипоказане.

## **Клінічні характеристики.**

### ***Показання.***

У комплексній терапії у таких випадках:

- 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 лікарського засобу;
- підвищення внутрішньочерепного тиску (при порушенні венозного відтоку, внутрішньочерепних пухлинах);

- тяжка печінкова та/або ниркова недостатність (немає достатніх даних про безпеку застосування);
- діти до 18 років;
- вагітність;
- годування груддю.

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

Мельдоній можна застосовувати разом з нітратами пролонгованої дії та іншими антиангінальними засобами, серцевими глікозидами та діуретичними препаратами. 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-адреноблокатори, інших гіпотензивних засобів і периферичних вазодилаторів.

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).

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

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

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

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 альфа<sub>2</sub>-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, що утворюється при застосуванні мельдонію, може посилити кардіотоксичність, спричинену іфосфамідом.

Мельдоній має захисну дію у разі кардіотоксичності, спричиненої індинавіром, і нейротоксичності, спричиненої ефавірензом.

Не застосовувати капсули мельдонію разом з іншими препаратами, що містять мельдоній, оскільки збільшується ризик виникнення побічних реакцій.

### ***Особливості застосування.***

При застосуванні лікарського засобу пацієнтам із порушеннями функції печінки та/або нирок легкого чи середнього ступеня тяжкості в анамнезі необхідно дотримуватися обережності (слід проводити контроль функцій печінки та/або нирок).

*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 досліджень на тваринах свідчать про проникнення мельдонію в 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 всередину. Капсули ковтають, запиваючи водою. Лікарський засіб застосовувати всередину до або після їди. У зв'язку з можливим збуджувальним ефектом препарат рекомендується приймати в першій половині дня.

#### *Дорослі*

Доза становить 500 мг на добу (2 капсули по 250 мг). Добову дозу можна застосовувати всю одразу або розділити на дві разові дози. 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 з порушеннями функцій печінки та/або нирок може потребуватися зменшення дози мельдонію.

#### *Пацієнти з порушеннями функцій нирок*

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

### Пацієнти з порушеннями функцій печінки

Пацієнтам з порушеннями функцій 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 загрозливих побічних ефектів.

При зниженому артеріальному тиску можливі головні болі, запаморочення, тахікардія, загальна слабкість. Лікування симптоматичне.

У разі важкого 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.

Мельдоній зазвичай переноситься добре.

Побічні ефекти класифіковано за системами органів та частотою виникнення згідно з MedDRA: часто ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), рідко ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ).

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

<b>З боку імунної системи</b>	
Часто	Алергічні реакції*
Рідко	Підвищена чутливість, включаючи алергічний дерматит, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, анафілактичні реакції до шоку
<b>З боку психіки</b>	
Рідко	Збудження, почуття страху, нав'язливі думки, порушення сну
<b>З боку нервової системи</b>	
Часто	Головні болі *
Рідко	Парестезії, тремор, гіпестезія, шум у вухах, вертиго, запаморочення, порушення ходи, переднепритомний стан, непритомність
<b>З боку серця</b>	
Рідко	Зміна ритму серця, серцебиття, тахікардія / синусова тахікардія, фібриляція передсердь, аритмія, відчуття дискомфорту в грудях / болі 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, болі в животі, сухість у роті або гіперсалівація
З боку шкіри та підшкірної тканини	
Рідко	Висипання, загальні/макульозні/папульозні висипи, свербіж
З боку скелетно-м'язової системи	
Рідко	Болі у спині, м'язова слабкість, м'язові спазми
З боку нирок та сечовивідної системи	
Рідко	Полакіурія
Загальні порушення і 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.

Термін придатності. 4 роки.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від вологи.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 капсул у блістері; по 2, 4 або 6 блістерів в пачці з картону.

Категорія відпуску.

Без рецепта.

Виробник.

АТ «Гріндекс», Латвія.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

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

**Заявник.**

АТ «Гріндекс».

**Місцезнаходження заявника.**

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

Тел./факс: 371 67083205 / 371 67083505

Електронна пошта: [grindeks@grindeks.com](mailto:grindeks@grindeks.com)