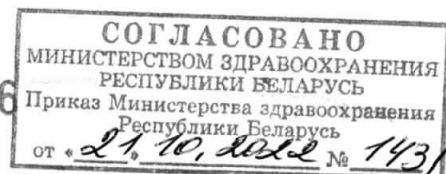


НД РБ

1532 Б-2016



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА (информация для специалистов)

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Милдрокард, капсулы 250 мг

Международное непатентованное название: Мельдоний (Meldonium).

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Каждая капсула содержит: *действующее вещество:* мельдоний дигидрат – 250 мг.

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы твердые желатиновые, номер 1, белого цвета. Содержимое капсул – кристаллический порошок белого или почти белого цвета со слабым запахом, гигроскопичный.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

В составе комплексной терапии в следующих случаях:

- при физических и психоэмоциональных перегрузках, сопровождающихся снижением работоспособности;
- в период восстановления после перенесенных нарушений мозгового кровообращения, черепно-мозговой травмы и энцефалита (по рекомендациям врача).

4.2 Режим дозирования и способ применения

Доза

Взрослые пациенты

Доза составляет 500 мг (2 капсулы по 250 мг) в сутки. Суточную дозу можно применять всю сразу или разделить ее на 2 приема. Максимальная суточная доза составляет 500 мг (2 капсулы по 250 мг).

Продолжительность курса лечения составляет 4-6 недель. Курс лечения можно повторять 2-3 раза в год.

Пациенты пожилого возраста

У пожилых пациентов с нарушением функции печени и/или почек может потребоваться снижение дозы мельдония (см. раздел 5.2)

Пациенты с нарушением функции почек

Поскольку мельдоний из организма выводятся через почки, у пациентов с нарушениями функции почек легкой или умеренной степени доза мельдония должна быть снижена (см. разделы 4.4. и 5.2.).

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушениями функции печени легкой или умеренной степени доза мельдония должна быть снижена (см. разделы 4.4. и 5.2.).

Дети

Нет данных о безопасности и эффективности применения мельдония у детей и подростков в возрасте до 18 лет, поэтому применение препарата для детей и подростков противопоказано (см. раздел 4.3.).

Способ применения

Для перорального применения. Капсулы проглатывают, запивая водой. Препарат можно принимать до или после еды. Ввиду возможного стимулирующего эффекта лекарственный препарат рекомендуется принимать в первой половине дня.

4.3 Противопоказания

- повышенная чувствительность к мельдонию или к любому из вспомогательных компонентов препарата, перечисленных в разделе 6.1;
- тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность (отсутствуют достаточные данные о безопасности применения);
- беременность, период лактации;
- детский и подростковый возраст до 18 лет (отсутствуют достаточные данные о безопасности применения).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Для пациентов с нарушениями функции печени и/или почек в анамнезе следует соблюдать осторожность при применении препарата (необходим контроль функций печени и/или почек).

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Мельдоний можно применять совместно с нитратами пролонгированного действия и другими антиангинальными препаратами, сердечными гликозидами и диуретическими препаратами, антикоагулянтами, антиагрегантами, антиаритмическими средствами и другими препаратами, улучшающими микроциркуляцию.

Мельдоний может усиливать действие содержащих глицерилтринитраты препаратов, нифедипина, бета-адреноблокаторов, других гипотензивных препаратов и периферических вазодилаторов.

Показан положительный эффект комбинированной терапии при одновременном применении мельдония с лизиноприлом (улучшение вазодилатации главных артерий, улучшение периферического кровообращения и качества жизни, уменьшение психологического и физического стресса).

При применении мельдония в комбинации с оротовой кислотой для устранения повреждений, вызванных ишемией/реперфузией, наблюдались дополнительные фармакологические эффекты.

В результате одновременного применения Сорбифер и мельдония у пациентов с железодефицитной анемией наблюдалось улучшение показателей эритроцитов.

Мельдоний помогает предотвратить патологические изменения сердца, вызываемые азидотимидином (АЗТ), и косвенно воздействует на вызываемые АЗТ реакции окислительного стресса, приводящие к дисфункции митохондрий. Применение мельдония в комбинации с АЗТ или другими препаратами для сечения синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) положительно влияет на терапию СПИДа.

В тесте утраты рефлекса равновесия, вызванного этанолом, мельдоний уменьшал продолжительность сна. Сильный противосудорожный эффект мельдония наблюдался во время судорожного теста, индуцированного пентилентетразолом. Напротив, совместное введение мельдония с α_2 адреноблокатором йохимбином (2 мг/кг) и ингибитором синтазы оксида азота (NOS) N-(G)-нитро-L-аргинином (10 мг/кг) полностью блокировало противосудорожную активность мельдония.

Передозировка мельдония может усилить кардиотоксичность, вызванную циклофосфамидом.

Дефицит карнитина, который возникает при применении D-карнитина (фармакологически неактивный изомер) в составе мельдония, может усилить

кардиотоксичность, вызванную ифосфамидом.

Мельдоний оказывает защитное действие в случае кардиотоксичности, вызванной индинавиром, и нейротоксичности, вызванной эфавирензом.

Не рекомендуется применять вместе с другими содержащими мельдоний препаратами, так как может увеличиться риск развития нежелательных реакций.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Для оценки влияния мельдония на беременность, развитие эмбриона/плода, роды и постнатальное развитие данных по исследованиям на животных недостаточно. Потенциальный риск для людей неизвестен, поэтому во время беременности применение препарата Милдрокард противопоказано (см. раздел 4.3).

Период лактации

Доступные данные на животных свидетельствуют о выделении мельдония в молоко матери. Неизвестно, выделяется ли лекарственный препарат с грудным молоком у людей. Нельзя исключить риск для новорожденных/младенцев, поэтому в период лактации применение препарата Милдрокард противопоказано (см. раздел 4.3).

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

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

4.8 Нежелательные реакции

Мельдоний обычно хорошо переносится.

Ниже перечислены нежелательные реакции, которые наблюдались в ранее проведенных неконтролируемых в клинических исследованиях мельдония и зарегистрированные в постмаркетинговый период.

Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с системно-органными классами и частотой встречаемости MedDra: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); неизвестно (по имеющимся данным определить частоту встречаемости не представляется возможным).

Нарушения со стороны иммунной системы:

часто – аллергические реакции*;

редко – гиперчувствительность, аллергический дерматит, крапивница, ангионевротический отек, анафилактическая реакция.

Психические нарушения:

редко – возбуждение, чувство страха, навязчивые мысли, нарушения сна.

Нарушения со стороны нервной системы:

часто – головные боли*;

редко – парестезия, тремор, гипестезия, шум в ушах, вертиго, головокружение, нарушения походки, предобморочное состояние, потеря сознания.

Нарушения со стороны сердца:

редко – изменения сердечного ритма, сердцебиение, тахикардия/синусовая тахикардия, мерцательная аритмия, аритмия, ощущение дискомфорта/боли в груди.

Нарушения со стороны сосудов:

редко – повышение/понижение артериального давления, гипертонический криз, гиперемия, бледность кожи.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

редко – воспаление в горле, кашель, одышка, апноэ.

Желудочно-кишечные нарушения:

часто – диспепсия*;

редко – дисгевзия (металлический привкус во рту), потеря аппетита, рвотные позывы, тошнота, рвота, метеоризм, диарея, боль в животе.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

редко – сыпь общая/макулезная/папулезная, зуд.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:

редко – боли в спине, мышечная слабость, мышечные спазмы.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

редко – поллакиурия.

Общие нарушения и реакции в месте введения:

редко – общая слабость, озноб, астения, отеки, отек лица, отеки ног, ощущение жара, ощущение холода, холодный пот.

Лабораторные и инструментальные данные:

редко – отклонения в электрокардиограмме (ЭКГ), учащенное сердцебиение, эозинофилия*.

* Нежелательные реакции, которые наблюдались в ранее проведенных неконтролируемых клинических исследованиях мельдония.

При применении мельдония также сообщалось о болях в верхней части живота (эпигастрии) и мигрени.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

220037, Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242-00-29; факс: +375 (17) 242-00-29

Эл. почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

<https://www.rceth.by>

4.9 Передозировка

О случаях передозировки не сообщалось. Препарат малотоксичен и не вызывает опасных для жизни нежелательных реакций.

При пониженном артериальном давлении могут возникать головная боль, головокружение, тахикардия, общая слабость.

Лечение: симптоматическое.

В случае тяжелой передозировки следует контролировать функцию печени и почек.

Гемодиализ не актуален из-за высокого связывания мельдония с белками.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Общетонизирующие препараты.

Код АТХ: A13A.

Мельдоний является структурным аналогом предшественника карнитина гамма-бутиробетаина (ГББ), в котором один из атомов углерода заменен на атом азота. Их действие на организм можно объяснить двояко.

• Влияние на биосинтез карнитина

Обратимо ингибируя гамма-бутиробетаингидроксилазу, мельдоний снижает биосинтез

карнитина и таким образом препятствует транспорту длинноцепочечных жирных кислот через клеточные мембраны, тем самым предотвращая накопление в клетках сильного детергента, не окисленной активной формы жирных кислот. Это предотвращает повреждение клеточных мембран.

Снижение концентрации карнитина в условиях ишемии задерживает β -окисляцию жирных кислот и оптимизирует поглощение кислорода клетками, стимулирует окисление глюкозы и восстанавливает транспорт АТФ от места его биосинтеза (митохондрии) до мест потребления (цитозоль). Таким образом, клетки снабжаются питательными веществами и кислородом, и использование этих веществ оптимизируется.

В свою очередь, при увеличении биосинтеза предшественника карнитина, т.е. ГББ, активизируется NO-синтетаза, что приводит к улучшению реологических свойств крови и снижению периферического сопротивления сосудов.

При уменьшении концентрации мельдония биосинтез карнитина вновь увеличивается и постепенно повышается количество жирных кислот в клетках.

Считается, что в основе эффективности действия мельдония лежит повышение толерантности к клеточной нагрузке (при изменении количества жирных кислот).

▪ Функция медиатора в гипотетической ГББ-эргической системе

Выдвинута гипотеза о том, что в организме существует система передачи нервных сигналов — ГББ-эргическая система, которая обеспечивает передачу нервных импульсов между соматическими клетками. Медиатором этой системы является последний предшественник карнитина — ГББ эфир. В результате действия ГББ-эстеразы медиатор отдает клетке электрон, передавая таким образом электрический импульс, а сам превращается в ГББ. После этого гидролизованная форма ГББ активно транспортируется в печень, почки и яички, где превращается в карнитин. Соматические клетки в ответ на стимуляцию опять синтезируют новые молекулы ГББ, обеспечивая распространение сигнала.

Снижение концентрации карнитина стимулирует синтез ГББ, в результате чего увеличивается концентрация ГББ-эфира.

Мельдоний, как указано ранее, является структурным аналогом ГББ и может выполнять функции "медиатора". Напротив, ГББ-гидроксилаза не "распознает" мельдоний, поэтому уровень карнитина не увеличивается, а уменьшается. Таким образом, мельдоний способствует развитию ответной реакции организма, как сам по себе заменяя "медиатор", так и способствуя повышению концентрации ГББ. В результате общая метаболическая активность в других системах, например, в центральной нервной системе (ЦНС), также увеличивается.

Действие на ЦНС

В исследованиях на животных установлено, что мельдоний оказывает антигипоксическое и цереброваскулярное действие. Мельдоний оптимизирует перераспределение мозгового кровотока в пользу ишемических очагов, повышает выносливость нейронов в условиях гипоксии.

Препарат обладает стимулирующим действием на ЦНС — повышает двигательную активность и физическую выносливость, стимулирует поведенческие реакции, а также проявляет антистрессорное действие (стимуляция симпатoadреналовой системы, накопление катехоламинов в головном мозге и надпочечниках, защита внутренних органов от изменений, вызванных стрессом).

Эффективность при нарушениях мозгового кровообращения и неврологических заболеваниях

Изучено влияние мельдония на процессе реабилитации пациентов с нарушениями неврологического характера (после перенесенных заболеваний кровеносных сосудов головного мозга, операций на головном мозге, травм, клещевого энцефалита).

Результаты исследования терапевтической эффективности мельдония свидетельствуют о его дозозависимом положительном влиянии на физическую выносливость и восстановление функциональной активности в период выздоровления.

При анализе индивидуальных и суммарных изменений интеллектуальной функции после употребления наркотиков было отмечено положительное влияние мельдония на процесс восстановления интеллектуальной функции в восстановительном периоде.

Показано, что мельдоний улучшает качество жизни пациентов в период выздоровления (в основном за счет восстановления физических функций организма), способствует устранению психических нарушений у пациентов.

Мельдоний положительно влияет на регресс нарушений нервной системы у пациентов с неврологическим дефицитом в период выздоровления. У пациентов улучшается общий неврологический статус (уменьшение повреждения нервов головного мозга и патологии рефлексов, регресс парезов, улучшение координации движений и вегетативных функций).

5.2 Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика изучалась у здоровых добровольцев при применении мельдония внутривенно и перорально.

Всасывание

После однократного перорального приема мельдония в дозах 25, 50, 100, 200, 400, 800 или 1500 мг максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) и площадь под кривой концентрация-время (AUC) увеличивались пропорционально применяемой дозе. Время достижения максимальной концентрации в плазме крови (T_{max}) составляет от 1 до 2 часов. После повторного применения равновесные концентрации в плазме достигаются в течение 72-96 часов после приема первой дозы. Возможно накопление мельдония в плазме крови. Пища замедляет всасывание мельдония, не изменяя показатели C_{max} и AUC.

Распределение

Мельдоний из кровотока быстро распределяется в тканях. Связывание с белками плазмы увеличивается в зависимости от времени после применения дозы. Мельдоний и его метаболиты частично проходят через плацентарный барьер. Исследования на животных показали, что мельдоний выделяется с грудным молоком. Исследования выделения мельдония в материнское молоко человека не проводились.

Метаболизм

Исследования метаболизма на экспериментальных животных показали, что мельдоний метаболизируется главным образом в печени.

Выведение

В выведении мельдония и его метаболитов значительную роль играет почечная экскреция. Период полувыведения мельдония ($t_{1/2}$) составляет примерно 4 часа. При применении повторных доз период полувыведения отличается.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

У пожилых пациентов с нарушениями функции печени или почек повышена биодоступность мельдония. При назначении препарата данной категории пациентов дозу следует уменьшить (см. раздел 4.2).

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушениями функции почек снижен метаболизм и экскреция мельдония. При назначении препарата данной категории пациентов дозу следует уменьшить (см. раздел 4.2). Доклинические исследования показали, что мельдоний при пероральном введении крысам в дозах 20, 100 и 500 мг/кг малотоксичен и не влияет на функцию почек. Существует взаимодействие между почечной реабсорбцией мельдония

или его метаболитов (например, 3-гидроксимельдония) и карнитина, что приводит к увеличению почечного клиренса карнитина. Отсутствует прямое влияние мельдония, ГББ и комбинации мельдоний/ГББ на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушениями функции печени снижен метаболизм и экскреция мельдония. При назначении препарата данной категории пациентов дозу следует уменьшить (см. раздел 4.2). При исследовании токсичности на крысах при дозе более 100 мг/кг наблюдалось окрашивание печени в желтый цвет и денатурация жиров. В гистопатологических исследованиях на животных после введения высоких доз мельдония (400 мг/кг и 1600 мг/кг) наблюдалось накопление липидов в клетках печени. Изменений показателей функции печени у людей после применения мельдония в дозах 400-800 мг не наблюдалось. Нельзя исключить возможную инфильтрацию жиров в клетки печени.

Дети

Данные о безопасности и эффективности мельдония у детей и подростков (младше 18 лет) отсутствуют, поэтому применение препарата у детей и подростков противопоказано (см. раздел 4.3).

5.3. Данные доклинической безопасности

Острая токсичность

Мельдоний малотоксичен. ЛД₅₀ у мышей и крыс после перорального введения превышает 18 000 мг/кг.

Хроническая токсичность

Повторное введение мельдония крысам в течение более полугода не оказывало отрицательного влияния на массу тела, состав крови, биохимические показатели крови и мочи животных. Мельдоний в дозах 20, 100 и 500 мг/кг перорально не влиял на кроветворение, функцию печени или почек и не вызывал изменений в структуре внутренних органов.

Канцерогенность, мутагенность

Мельдоний не показал мутагенных и канцерогенных свойств.

Репродуктивная токсичность

В исследованиях специфической токсичности мельдония не наблюдалось тератогенных или эмбриотоксических эффектов. В репродуктивных исследованиях на взрослых животных введение мельдония не влияло на желтые тела, эстральный цикл, частоту спаривания и оплодотворения. Исследования показали, что доза мельдония, не вызывающая общетоксического действия, составляет 400 мг/кг/сут., а доза, не вызывающая репродуктивной токсичности, составляет 1600 мг/кг. Однако при дозах выше 1600 мг/кг/сут. токсического действия на развитие плода не наблюдалось.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Вспомогательные вещества:

кальция стеарат;
крахмал картофельный.

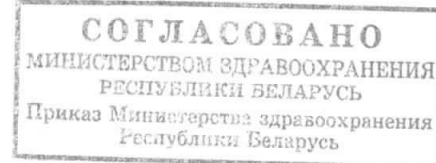
Состав капсулы твердой желатиновой: желатин, титана диоксид.

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

3 года.

**6.4 Особые меры предосторожности при хранении**

В защищенном от влаги и света месте при температуре не выше 25°C.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и гибкой упаковки на основе фольги алюминиевой. По 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению в пачку.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Нет особых требований к утилизации. Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

6.7 Условия отпуска

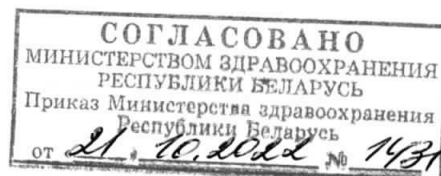
Без рецепта.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РУП «Белмедпрепараты»,
Республика Беларусь, 220007, г. Минск,
ул. Фабрициуса, 30, тел./факс: (+375 17) 220 37 16,
e-mail: medic@belmedpreparaty.com

**8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ****9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ****10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

НД РБ
1532 Б-2016



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА (информация для специалистов)

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Милдрокард, капсулы 250 мг

Международное непатентованное название: Мельдоний (Meldonium).

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Каждая капсула содержит: действующее вещество: мельдоний дигидрат – 250 мг.

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы твердые желатиновые, номер 1, белого цвета. Содержимое капсул – кристаллический порошок белого или почти белого цвета со слабым запахом, гигроскопичный.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

В составе комбинированной терапии в следующих случаях:

- сердечно-сосудистые заболевания: стабильная стенокардия, хроническая сердечная недостаточность (NYHA I-III функциональный класс), кардиомиопатия, функциональные нарушения сердечно-сосудистой системы;
- острые и хронические ишемические нарушения мозгового кровообращения;
- сниженная работоспособность, физическое и психоэмоциональное перенапряжение;
- период восстановления после нарушений мозгового кровообращения, травм головы и энцефалита.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Доза

Взрослые пациенты

Заболевания сердечно-сосудистой системы, нарушения мозгового кровообращения

Доза составляет 500-1000 мг (2-4 капсулы по 250 мг) в сутки. Суточную дозу можно применять всю сразу или разделить ее на 2 приема. Максимальная суточная доза составляет 1000 мг (4 капсулы по 250 мг).

Сниженная работоспособность, перенапряжение и период восстановления

Доза составляет 500 мг (2 капсулы по 250 мг) в сутки. Суточную дозу можно применять всю сразу или разделить ее на 2 приема. Максимальная суточная доза составляет 500 мг (2 капсулы по 250 мг).

Продолжительность курса лечения составляет 4-6 недель. Курс лечения можно повторять 2-3 раза в год.

Пациенты пожилого возраста

У пожилых пациентов с нарушением функции печени и/или почек может потребоваться снижение дозы мельдония (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек

Поскольку мельдоний из организма выводятся через почки, у пациентов с

нарушениями функции почек легкой или умеренной степени доза мельдония должна быть снижена (см. разделы 4.4. и 5.2.).

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушениями функции печени легкой или умеренной степени доза мельдония должна быть снижена (см. разделы 4.4. и 5.2.).

Дети

Нет данных о безопасности и эффективности применения мельдония у детей и подростков в возрасте до 18 лет, поэтому применение препарата для детей и подростков противопоказано (см. раздел 4.3.).

Способ применения

Для перорального применения. Капсулы проглатывают, запивая водой. Препарат можно принимать до или после еды. Ввиду возможного стимулирующего эффекта лекарственный препарат рекомендуется принимать в первой половине дня.

4.3 Противопоказания

- повышенная чувствительность к мельдонию или к любому из вспомогательных компонентов препарата, перечисленных в разделе 6.1;
- тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность (отсутствуют достаточные данные о безопасности применения);
- беременность, период лактации;
- детский и подростковый возраст до 18 лет (отсутствуют достаточные данные о безопасности применения).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Для пациентов с нарушениями функции печени и/или почек в анамнезе следует соблюдать осторожность при применении препарата (необходим контроль функций печени и/или почек).

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Мельдоний можно применять совместно с нитратами пролонгированного действия и другими антиангинальными препаратами (стабильная стенокардия нагрузки), сердечными гликозидами и диуретическими препаратами (сердечная недостаточность), антикоагулянтами, антиагрегантами, антиаритмическими средствами и другими препаратами, улучшающими микроциркуляцию.

Мельдоний может усиливать действие содержащих глицерилтринитраты препаратов, нифедипина, бета-адреноблокаторов, других гипотензивных препаратов и периферических вазодилаторов.

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью, принимающих одновременно для уменьшения симптомов мельдоний и лизиноприл, наблюдается положительное действие комбинированной терапии (вазодилатация главных артерий, улучшение периферического кровообращения и качества жизни, уменьшение психологического и физического стресса).

При применении мельдония в комбинации с оротовой кислотой для устранения повреждений, вызванных ишемией/реперфузией, наблюдались дополнительные фармакологические эффекты.

В результате одновременного применения Сорбифер и мельдония у пациентов с железодефицитной анемией наблюдалось улучшение показателей эритроцитов.

Мельдоний помогает предотвратить патологические изменения сердца, вызываемые азидотимидином (АЗТ), и косвенно воздействует на вызываемые АЗТ реакции окислительного стресса, приводящие к дисфункции митохондрий. Применение мельдония в комбинации с АЗТ или другими препаратами для сечения синдрома

приобретенного иммунодефицита (СПИД) положительно влияет на терапию СПИДа.

В тесте равновесного рефлекса, вызванного этанолом, мельдоний уменьшал продолжительность сна. Сильный противосудорожный эффект мельдония наблюдался во время судорожного теста, индуцированного пентилентетразолом. Напротив, совместное введение мельдония с α_2 адреноблокатором йохимбином (2 мг/кг) и ингибитором синтазы оксида азота (NOS) N-(G)-нитро-L-аргинином (10 мг/кг) полностью блокировало противосудорожную активность мельдония.

Передозировка мельдония может усилить кардиотоксичность, вызванную циклофосфамидом.

Дефицит карнитина, который возникает при применении D-карнитина (фармакологически неактивный изомер) в составе мельдония, может усилить кардиотоксичность, вызванную ифосфамидом.

Мельдоний оказывает защитное действие в случае кардиотоксичности, вызванной индинавиром, и нейротоксичности, вызванной эфавирензом.

Не рекомендуется применять вместе с другими содержащими мельдоний препаратами, так как может увеличиться риск появления побочных эффектов.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Для оценки влияния мельдония на беременность, развитие эмбриона/плода, роды и постнатальное развитие данных по исследованиям на животных недостаточно. Потенциальный риск для людей неизвестен, поэтому во время беременности применение препарата Милдрокард противопоказано (см. раздел 4.3).

Период лактации

Доступные данные на животных свидетельствуют о выделении мельдония в молоко матери. Неизвестно, выделяется ли лекарственный препарат с грудным молоком у людей. Нельзя исключить риск для новорожденных/младенцев, поэтому в период лактации применение препарата Милдрокард противопоказано (см. раздел 4.3).

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

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

4.8 Нежелательные реакции

Мельдоний обычно хорошо переносится.

Ниже перечислены нежелательные реакции, которые наблюдались в ранее проведенных неконтролируемых в клинических исследованиях мельдония и зарегистрированные в постмаркетинговый период.

Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с системно-органными классами и частотой встречаемости MedDRA: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); неизвестно (по имеющимся данным определить частоту встречаемости не представляется возможным).

Нарушения со стороны иммунной системы:

часто – аллергические реакции*;

редко – гиперчувствительность, аллергический дерматит, крапивница, ангионевротический отек, анафилактическая реакция.

Психические нарушения:

редко – возбуждение, чувство страха, навязчивые мысли, нарушения сна.

Нарушения со стороны нервной системы:

часто – головные боли*;

редко – парестезия, тремор, гипестезия, шум в ушах, вертиго, головокружение,

нарушения походки, предобморочное состояние, потеря сознания.

Нарушения со стороны сердца:

редко – изменения сердечного ритма, сердцебиение, тахикардия/синусовая тахикардия, мерцательная аритмия, аритмия, ощущение дискомфорта/боли в груди.

Нарушения со стороны сосудов:

редко – повышение/понижение артериального давления, гипертонический криз, гиперемия, бледность кожи.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

редко – воспаление в горле, кашель, одышка, апноэ.

Желудочно-кишечные нарушения:

часто – диспепсия*;

редко – дисгевзия (металлический привкус во рту), потеря аппетита, рвотные позывы, тошнота, рвота, метеоризм, диарея, боль в животе.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

редко – сыпь общая/макулезная/папулезная, зуд.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:

редко – боли в спине, мышечная слабость, мышечные спазмы.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

редко – поллакиурия.

Общие нарушения и реакции в месте введения:

редко – общая слабость, озноб, астения, отеки, отек лица, отеки ног, ощущение жара, ощущение холода, холодный пот.

Лабораторные и инструментальные данные:

редко – отклонения в электрокардиограмме (ЭКГ), учащенное сердцебиение, эозинофилия*.

* Нежелательные реакции, которые наблюдались в ранее проведенных неконтролируемых клинических исследованиях мельдония.

При применении мельдония также сообщалось о болях в верхней части живота (эпигастрии) и мигрени.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

220037, Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242-00-29; факс: +375 (17) 242-00-29

Эл. почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

<https://www.rceth.by>

4.9 Передозировка

О случаях передозировки не сообщалось. Препарат малотоксичен и не вызывает опасных для жизни нежелательных реакций.

При пониженном артериальном давлении могут возникать головная боль, головокружение, тахикардия, общая слабость.

Лечение: симптоматическое.

В случае тяжелой передозировки следует контролировать функцию печени и почек.

Гемодиализ не актуален из-за высокого связывания мельдония с белками.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Прочие препараты для лечения заболеваний сердца.

Код АТХ: C01EB22.

Мельдоний является структурным аналогом предшественника карнитина гамма-бутиробетаина (ГББ), в котором один из атомов углерода заменен на атом азота. Их действие на организм можно объяснить двояко.

▪ Влияние на биосинтез карнитина

Обратимо ингибируя гамма-бутиробетаингидроксилазу, мельдоний снижает биосинтез карнитина и таким образом препятствует транспорту длинноцепочечных жирных кислот через клеточные мембраны, тем самым предотвращая накопление в клетках сильного детергента, не окисленной активной формы жирных кислот. Это предотвращает повреждение клеточных мембран.

Снижение концентрации карнитина в условиях ишемии задерживает β -оксидацию жирных кислот и оптимизирует поглощение кислорода клетками, стимулирует окисление глюкозы и восстанавливает транспорт АТФ от места его биосинтеза (митохондрии) до мест потребления (цитозоль). Таким образом, клетки снабжаются питательными веществами и кислородом, и использование этих веществ оптимизируется.

В свою очередь, при увеличении биосинтеза предшественника карнитина, т.е. ГББ, активизируется NO-синтетаза, что приводит к улучшению реологических свойств крови и снижению периферического сопротивления сосудов.

При уменьшении концентрации мельдония биосинтез карнитина вновь увеличивается и постепенно повышается количество жирных кислот в клетках.

Считается, что в основе эффективности действия мельдония лежит повышение толерантности к клеточной нагрузке (при изменении количества жирных кислот).

▪ Функция медиатора в гипотетической ГББ-эргической системе

Выдвинута гипотеза о том, что в организме существует система передачи нервных сигналов — ГББ-эргическая система, которая обеспечивает передачу нервных импульсов между соматическими клетками. Медиатором этой системы является последний предшественник карнитина — ГББ эфир. В результате действия ГББ-эстеразы медиатор отдает клетке электрон, передавая таким образом электрический импульс, а сам превращается в ГББ. После этого гидролизованная форма ГББ активно транспортируется в печень, почки и яички, где превращается в карнитин. Соматические клетки в ответ на стимуляцию опять синтезируют новые молекулы ГББ, обеспечивая распространение сигнала.

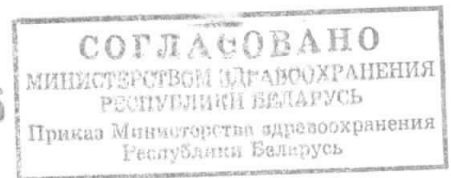
Снижение концентрации карнитина стимулирует синтез ГББ, в результате чего увеличивается концентрация ГББ-эфира.

Мельдоний, как указано ранее, является структурным аналогом ГББ и может выполнять функции «медиатора». Напротив, ГББ-гидроксилаза не "распознает" мельдоний, поэтому уровень карнитина не увеличивается, а уменьшается. Таким образом, мельдоний способствует развитию ответной реакции организма, как сам по себе заменяя "медиатор", так и способствуя повышению концентрации ГББ. В результате общая метаболическая активность в других системах, например, в центральной нервной системе (ЦНС), также увеличивается.

Сердечно-сосудистые эффекты

Исследования на животных показали, что мельдоний оказывает положительное влияние на сократительную способность миокарда, оказывает миокардиопротекторное действие (в т.ч. в отношении катехоламинов и алкоголя), снижает риск возникновения

НД РБ
1532 Б-2016



сердечных аритмий и инфаркта миокарда.

Ишемическая болезнь сердца (стабильная стенокардия)

Анализ клинических данных свидетельствует о том, что применение мельдония при лечении стабильной стенокардии нагрузки в сочетании с другими антиангинальными препаратами, снижает частоту и интенсивность приступов стенокардии, а также количество применяемого глицерилтринитрата. Препарат проявляет выраженное антиаритмическое действие у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и желудочковыми экстрасистолами, менее эффективен для пациентов с наджелудочковыми экстрасистолами. Особое значение имеет способность препарата уменьшать потребление кислорода в состоянии покоя, что считается критерием эффективности антиангинальной терапии ИБС.

Мельдоний благоприятно влияет на атеросклеротические процессы в коронарных и периферических сосудах, снижая общий уровень холестерина в сыворотке крови и индекс атерогенности.

Хроническая сердечная недостаточность

В относительно многочисленных клинических исследованиях была проанализирована роль мельдония в лечении хронической сердечной недостаточности вследствие ИБС и отмечена его способность увеличивать толерантность к физическим нагрузкам, а также нагрузке у пациентов с сердечной недостаточностью.

В отдельном исследовании эффективности мельдония при умеренной сердечной недостаточности (II степени по NYHA), после терапии мельдонием у 59-78% пациентов была диагностирована сердечная недостаточность легкой степени (I степень по NYHA). Доказано, что применение мельдония улучшает инотропную функцию миокарда и повышает толерантность к физической нагрузке, улучшает качество жизни пациентов, не вызывая тяжелых побочных эффектов.

Действие на ЦНС

В исследованиях на животных установлено, что мельдоний оказывает антигипоксическое и цереброваскулярное действие. Мельдоний оптимизирует перераспределение мозгового кровотока в пользу ишемических очагов, повышает выносливость нейронов в условиях гипоксии.

Препарат обладает стимулирующим действием на ЦНС - повышает двигательную активность и физическую выносливость, стимулирует поведенческие реакции, а также проявляет антистрессорное действие (стимуляция симпатoadренальной системы, накопление катехоламинов в головном мозге и надпочечниках, защита внутренних органов от изменений, вызванных стрессом).

Эффективность при нарушениях мозгового кровообращения и неврологических заболеваниях

Показана эффективность мельдония в комплексном лечении острых и хронических нарушений мозгового кровообращения (ишемический инсульт, хроническая недостаточность мозгового кровообращения). Мельдоний нормализует тонус и сопротивляемость капилляров и артериол головного мозга, восстанавливает их реактивность.

Изучено влияние мельдония на процессе реабилитации пациентов с нарушениями неврологического характера (после перенесенных заболеваний кровеносных сосудов головного мозга, операций на головном мозге, травм, клещевого энцефалита).

Результаты исследования терапевтической эффективности мельдония свидетельствуют о его дозозависимом положительном влиянии на физическую выносливость и восстановление функциональной активности в период выздоровления.

При анализе индивидуальных и суммарных изменений интеллектуальной функции после употребления наркотиков было отмечено положительное влияние мельдония на процесс восстановления интеллектуальной функции в восстановительном периоде.

Показано, что мельдоний улучшает качество жизни пациентов в период выздоровления (в основном за счет восстановления физических функций организма), способствует устранению психических нарушений у пациентов.

Мельдоний положительно влияет на регресс нарушений нервной системы у пациентов с неврологическим дефицитом в период выздоровления. У пациентов улучшается общий неврологический статус (уменьшение повреждения нервов головного мозга и патологии рефлексов, регресс парезов, улучшение координации движений и вегетативных функций).

5.2 Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика изучалась у здоровых добровольцев при применении мельдония внутривенно и перорально.

Всасывание

После однократного перорального приема мельдония в дозах 25, 50, 100, 200, 400, 800 или 1500 мг максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) и площадь под кривой концентрация-время (AUC) увеличивались пропорционально применяемой дозе. Время достижения максимальной концентрации в плазме крови (T_{max}) составляет от 1 до 2 часов. После повторного применения равновесные концентрации в плазме достигаются в течение 72-96 часов после приема первой дозы. Возможно накопление мельдония в плазме крови. Пища замедляет всасывание мельдония, не изменяя показатели C_{max} и AUC.

Распределение

Мельдоний из кровотока быстро распределяется в тканях. Связывание с белками плазмы увеличивается в зависимости от времени после применения дозы. Мельдоний и его метаболиты частично проходят через плацентарный барьер. Исследования на животных показали, что мельдоний выделяется с грудным молоком. Исследования выделения мельдония в материнское молоко человека не проводились.

Метаболизм

Исследования метаболизма на экспериментальных животных показали, что мельдоний метаболизируется главным образом в печени.

Выведение

В выведении мельдония и его метаболитов значительную роль играет почечная экскреция. Период полувыведения мельдония ($t_{1/2}$) составляет примерно 4 часа. При применении повторных доз период полувыведения отличается.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

У пожилых пациентов с нарушениями функции печени или почек повышена биодоступность мельдония. При назначении препарата данной категории пациентов дозу следует уменьшить (см. раздел 4.2).

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушениями функции почек снижен метаболизм и экскреция мельдония. При назначении препарата данной категории пациентов дозу следует уменьшить (см. раздел 4.2). Доклинические исследования показали, что мельдоний при пероральном введении крысам в дозах 20, 100 и 500 мг/кг малотоксичен и не влияет на функцию почек. Существует взаимодействие между почечной реабсорбцией мельдония или его метаболитов (например, 3-гидроксимельдония) и карнитина, что приводит к увеличению почечного клиренса карнитина. Отсутствует прямое влияние мельдония, ГББ и комбинации мельдоний/ГББ на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушениями функции печени снижен метаболизм и экскреция мельдония. При назначении препарата данной категории пациентов дозу следует

уменьшить (см. раздел 4.2). При исследовании токсичности на крысах при дозе более 100 мг/кг наблюдалось окрашивание печени в желтый цвет и денатурация жиров. В гистопатологических исследованиях на животных после введения высоких доз мельдония (400 мг/кг и 1600 мг/кг) наблюдалось накопление липидов в клетках печени. Изменений показателей функции печени у людей после применения мельдония в дозах 400-800 мг не наблюдалось. Нельзя исключить возможную инфильтрацию жиров в клетки печени.

Дети

Данные о безопасности и эффективности мельдония у детей и подростков (младше 18 лет) отсутствуют, поэтому применение препарата у детей и подростков противопоказано (см. раздел 4.3).

5.3. Данные доклинической безопасности

Острая токсичность

Мельдоний малотоксичен. ЛД₅₀ у мышей и крыс после перорального введения превышает 18 000 мг/кг.

Хроническая токсичность

Повторное введение мельдония крысам в течение более полугода не оказывало отрицательного влияния на массу тела, состав крови, биохимические показатели крови и мочи животных. Мельдоний в дозах 20, 100 и 500 мг/кг перорально не влиял на кроветворение, функцию печени или почек и не вызывал изменений в структуре внутренних органов.

Канцерогенность, мутагенность

Мельдоний не показал мутагенных и канцерогенных свойств.

Репродуктивная токсичность

В исследованиях специфической токсичности мельдония не наблюдалось тератогенных или эмбриотоксических эффектов. В репродуктивных исследованиях на взрослых животных введение мельдония не влияло на желтые тела, эстральный цикл, частоту спаривания и оплодотворения. Исследования показали, что доза мельдония, не вызывающая общетоксического действия, составляет 400 мг/кг/сут, а доза, не вызывающая репродуктивной токсичности, составляет 1600 мг/кг. Однако при дозах выше 1600 мг/кг/сут токсического действия на развитие плода не наблюдалось.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Вспомогательные вещества:

кальция стеарат;

крахмал картофельный.

Состав капсулы твердой желатиновой: желатин, титана диоксид.

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

3 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

В защищенном от влаги и света месте при температуре не выше 25°C.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и гибкой упаковки на основе фольги алюминиевой. По 4 контурные ячейковые упаковки



вместе с инструкцией по применению в пачку.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Нет особых требований к утилизации. Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

6.7 Условия отпуска

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РУП «Белмедпрепараты»,
Республика Беларусь, 220007, г. Минск,
ул. Фабрициуса, 30, тел./факс: (+375 17) 220 37 16,
e-mail: medic@belmedpreparaty.com



8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА