Склад

діюча речовина: meldonium;

1 мл розчину містить 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрату 100 мг;

допоміжна речовина: вода для ін’єкцій.

Лікарська форма

Розчин для ін’єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора безбарвна рідина.

Фармакотерапевтична група

Інші кардіологічні препарати. Мельдоній. Код АТХ С01ЕВ22.

Фармакодинаміка

Мельдоній є попередником карнітину, структурним аналогом гамма-бутиробетаїну (ГББ), в 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 неокислених жирних кислот. Таким чином, мельдоній запобігає пошкодженню клітинних мембран.

При зменшенні концентрації карнітину в умовах ішемії затримується бета-оксидація 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.

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 переносить електричний імпульс, та 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, спричиняє відповідну реакцію організму. У результаті зростає загальна метаболічна активність і в інших системах, наприклад у центральній нервовій системі (ЦНС).

Вплив на серцево-судинну систему.

У дослідженнях на тваринах встановлено, що мельдоній позитивно впливає на скоротливу активність міокарда, йому притаманна міокардіопротекторна дія (зокрема 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 лікарський засіб зменшує частоту та інтенсивність нападів стенокардії, а також кількість гліцерилтринітрату, що застосовується. Лікарський засіб проявляє 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 лікарського засобу 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 сироватці крові та індекс атерогенності.

Хронічна серцева недостатність.

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

У дослідженні в кардіологічних інститутах Латвії і Томська вивчалася ефективність мельдонію при серцевій недостатності I−III функціонального класу середнього ступеня тяжкості за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації (NYHA). 59−78 % пацієнтів, у яких на початку була діагностована серцева недостатність II функціонального класу, під впливом терапії мельдонієм були переведені 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.

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

Вплив на ЦНС.

В експериментах на тваринах встановлені антигіпоксична дія мельдонію та позитивний вплив на мозковий кровообіг. Лікарський засіб оптимізує перерозподіл об’єму мозкового кровообігу на користь ішемізованої ділянки, підвищує міцність нейронів в умовах гіпоксії.

Лікарському засобу 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). Мельдоній 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 лікарського засобу встановлено позитивну дію на відновлювальний процес інтелектуальних функцій у період одужання.

Встановлено, що мельдоній покращує якість життя пацієнта в реконвалесцентний період (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 із 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

Біодоступність становить 100%. Максимальна концентрація у плазмі крові (Cmax) досягається одразу ж після введення. Після внутрішньовенного введення багатократних доз Cmax досягає 25,5 ± 3,63 мкг/мл.

При внутрішньовенному введенні площа під кривою «концентрація – час» (AUC) після разового та повторного введення доз мельдонію відрізняється, що свідчить про можливе накопичення мельдонію в плазмі крові.

Розподіл

Мельдоній із кровотоку швидко розподіляється у тканинах із високою серцевою афінністю. Мельдоній та його метаболіти частково проходять крізь плацентарний

бар’єр. У дослідженнях на тваринах встановлено, що мельдоній проникає в молоко матері.

Біотрансформація

У дослідженнях метаболізму на експериментальних тваринах встановлено, що мельдоній головним чином метаболізується у печінці.

Виведення

У виведенні мельдонію та його метаболітів з організму має значення ренальна екскреція. Після разового внутрішньовенного застосування доз мельдонію в 250 мг, 500 мг та 1000 мг період раннього напіввиведення мельдонію становить 5,56−6,55 години, кінцевий період виведення становить 15,34 години.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку

Пацієнтам літнього віку з порушенням функції печінки та/або нирок, у яких підвищується біодоступність, необхідно зменшувати дозу мельдонію.

Порушення функції нирок

Пацієнтам з порушенням функції нирок, у яких підвищується біодоступність, слід зменшити дозу мельдонію. Існує взаємодія ниркової реабсорбції мельдонію або його метаболітів (наприклад, 3-гідроксимельдонію) та карнітину, в результаті якої збільшується нирковий кліренс карнітину. Відсутній прямий вплив мельдонію, ГББ та комбінації мельдонію/ГББ на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему.

Порушення функції печінки

Пацієнтам з порушенням функції печінки, у яких підвищується біодоступність, слід зменшити дозу мельдонію. У дослідженні токсичності на щурах при застосуванні мельдонію в дозі більше 100 мг/кг встановлено забарвлення печінки у жовтий колір та денатурація жирів. У 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 можливість інфільтрації жирів у клітини печінки.

Діти

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

Показання

У комплексній терапії:

- захворювань серця та судинної системи: стабільна стенокардія навантаження, хронічна серцева недостатність (NYHA I−III функціональний клас), кардіоміопатія, функціональні порушення діяльності серця та судинної системи;
- гострих та хронічних ішемічних порушень мозкового кровообігу;
- зниженої працездатності, фізичного та психоемоційного 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);
- дитячий вік;
- вагітність, період годування груддю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Мельдоній можна застосовувати разом із нітратами пролонгованої дії та іншими антиангінальними засобами (стабільна стенокардія навантаження), серцевими глікозидами та діуретичними препаратами (серцева недостатність).

Також його можна комбінувати з антикоагулянтами, антиагрегантами, антиаритмічними засобами та іншими лікарськими засобами, що поліпшують мікроциркуляцію.

Мельдоній може посилювати дію лікарських засобів, які містять гліцерилтринітрат, ніфедипін, β-адреноблокатори, інші гіпотензивні засоби та периферичні вазодилататори.

В результаті одночасного застосування препаратів заліза та мельдонію у пацієнтів з анемією, яка викликана дефіцитом заліза, покращувався склад жирних кислот в еритроцитах.

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

Мельдоній допомагає усунути патологічні зміни серця та опосередковано впливає на реакції оксидативного стресу, які спричинені азидотимідином і призводять до дисфункції мітохондрій. Застосування мельдонію в комбінації з азидотимідином або іншими препаратами для лікування СНІДу має позитивний вплив у терапії 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 у дозі 2 мг/кг та інгібітора синтази оксиду азоту (СОА) N-(G)-нітро-L-аргініну в дозі 10 мг/кг повністю блокується протисудомна дія мельдонію.

Передозування мельдонієм може посилити кардіотоксичність, спричинену циклофосфамідом.

Дефіцит карнітину, який утворюється при застосуванні мельдонію, може посилити кардіотоксичність, спричинену іфосфамідом.

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

Не застосовувати ін’єкції мельдонію разом з іншими лікарськими засобами, які містять мельдоній, оскільки збільшується ризик появи побічних ефектів.

Особливості застосування

Якщо пацієнт має порушення функції печінки та/або нирок в анамнезі, при застосуванні лікарського засобу 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.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Дослідження для оцінки впливу на здатність керувати транспортом та обслуговувати механізми не проводилися.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Вагітність. Для оцінки впливу мельдонію на вагітність, розвиток ембріона/плода, пологи та подальший розвиток дитини досліджень на тваринах недостатньо. Потенційний ризик для людини невідомий, тому мельдоній у період вагітності протипоказаний.

Годування груддю. Доступні дані 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 в період годування груддю мельдоній протипоказаний.

Спосіб застосування та дози

Застосовувати внутрішньовенно. Застосування лікарського засобу не передбачає спеціального приготування перед введенням. У зв’язку з можливим збуджувальним ефектом лікарський засіб рекомендується застосовувати в першій половині дня.

Дорослі.

Захворювання серця та судинної системи; порушення мозкового кровообігу.

Доза становить 500−1000 мг (5−10 мл) на добу, дозу вводити за один раз або розподіляючи її на 2 дози. Максимальна добова доза становить 1000 мг.

Знижена працездатність, фізичне і психоемоційне перенапруження та період одужання після цереброваскулярних порушень, травм голови та енцефаліту.

Доза становить 500 мг (5 мл) на добу. Максимальна добова доза становить 500 мг.

Тривалість лікування зазвичай становить 10 – 14 днів, після чого лікування продовжувати у пероральній лікарській формі.

Пацієнти літнього віку.

Пацієнтам літнього віку з порушенням функції печінки та/або нирок може знадобитися зменшення дози мельдонію.

Пацієнтам з порушенням функції нирок.

Оскільки лікарський засіб виводиться організмом через нирки, пацієнтам з порушенням функції нирок від легкого до середнього ступеня тяжкості слід застосовувати меншу дозу мельдонію.

Пацієнти з порушенням функції печінки.

Пацієнтам з порушенням 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. Лікарський засіб малотоксичний та не спричиняє загрозливих побічних ефектів.

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

У разі тяжкого передозування необхідно контролювати функції печінки та нирок.

Гемодіаліз не має суттєвого значення при передозуванні мельдонію у зв’язку з вираженим зв’язуванням із білками крові.

Побічні реакції

Побічні ефекти класифіковано відповідно за системами органів та частотою виникнення MedDRA: часто (≥ 1/100 до < 1/10), рідко (≥ 1/10000 до < 1/1000).

З боку респіраторної системи, органів 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 присмак у роті), втрата апетиту, нудота, блювання, метеоризм, діарея, болі у животі, сухість у роті або гіперсалівація.

З боку нирок та сечовидільної системи: рідко – полакіурія.

З боку обміну речовин, метаболізму: часто – дисліпідемія, підвищення С-реактивного білка.

З боку нервової системи: часто – головні болі; рідко – парестезії, тремор, гіпестезія, шум у вухах, запаморочення, порушення ходи, переднепритомний стан, непритомність, вертиго.

З боку психіки: рідко – збудження, почуття страху, нав’язливі думки, порушення сну.

З боку серцево-судинної системи: рідко – серцебиття, тахікардія/синусова тахікардія, фібриляція передсердь, аритмія, відчуття дискомфорту у грудях/болю у грудях, зміна ритму серця, підвищення/зниження артеріального тиску, гіпертензивний криз, гіперемія, блідість.

З боку імунної системи: часто – алергічні реакції, підвищена чутливість, включаючи алергічний дерматит, кропив’янку, ангіоневротичний набряк, анафілактичні реакції аж до шоку.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: рідко – висипання, загальні макульозні/папульозні висипи, свербіж.

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: рідко – біль у спині, м’язова слабкість, м’язові спазми.

Загальні розлади та реакції у місці введення: рідко – загальна слабкість, озноб, астенія, набряк, набряк обличчя, набряк ніг, відчуття жару, відчуття холоду, холодний піт, реакції у місці введення, включаючи біль у місці введення.

Лабораторні показники: рідко – відхилення на електрокардіограмі, еозинофілія.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення «користь/ризик» для відповідного лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

Термін придатності

3 роки.

Умови зберігання

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °C. Не заморожувати.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка

По 5 мл в ампулі; по 5 ампул у контурній чарунковій упаковці, по 2 контурні чарункові упаковки в пачці.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності

Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

Джерело інструкції

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — Державного реєстру лікарських засобів України.