

## **Состав**

*действующее вещество:* meldonium;

1 капсула твердая содержит 500 мг мельдония;

*вспомогательные вещества:* крахмал картофельный, кремния диоксид, кальция стеарат;

*капсула (корпус и крышечка):* титана диоксид (Е 171), желатин.

## **Лекарственная форма**

Капсулы твердые.

*Основные физико-химические свойства:* твердые желатиновые капсулы белого цвета. Содержимое капсул - белый кристаллический порошок со слабым запахом. Порошок гигроскопичен.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Другие кардиологические препараты. Код АТХ С01Е В22.

## **Фармакодинамика**

Мельдоний является предшественником карнитина, структурным аналогом гамма-бутиробетаина (ГББ), в котором один атом углерода замещен атомом азота. Его действие на организм можно объяснить двояко.

### *1. Влияние на биосинтез карнитина.*

Мельдоний, обратимо ингибируя гамма-бутиробетаингидроксилазу, уменьшает биосинтез карнитина и поэтому препятствует транспортировке длинноцепочных жирных кислот через оболочки клеток, таким образом препятствуя накоплению в клетках сильного детергента - активированных форм неокисленных жирных кислот. Таким образом, предотвращаются повреждения клеточных мембран.

При уменьшении концентрации карнитина в условиях ишемии задерживается бета-оксидация жирных кислот и оптимизируется потребление кислорода в клетках, стимулируется окисление глюкозы и возобновляется транспортировка аденозинтрифосфата (АТФ) от мест его биосинтеза (митохондрии) до мест потребления (цитозоль). По существу, клетки снабжаются питательными веществами и кислородом, а также оптимизируется использование этих веществ.

В свою очередь, при увеличении биосинтеза предшественника карнитина, т. е. ГББ, активизируется NO-синтетаза, в результате чего улучшаются реологические свойства крови, и уменьшается периферическое сопротивление сосудов.

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

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

## *2. Функция медиатора в гипотетической ГББ-эргической системе.*

Выдвинута гипотеза о том, что в организме существует система переноса нейрональных сигналов – ГББ-эргическая система, которая обеспечивает перенос нервного импульса между клетками. Медиатором этой системы является последний предшественник карнитина – ГББ-эфир. В результате действия ГББ-эстеразы медиатор отдает клетке электрон, таким образом перенося электрический импульс, а сам превращается в ГББ. Далее гидролизованная форма ГББ активно транспортируется в печень, почки и яичники, где превращается в карнитин. В соматических клетках в ответ на раздражение опять синтезируются новые молекулы ГББ, обеспечивая распространение сигнала.

При уменьшении концентрации карнитина стимулируется синтез ГББ, в результате чего увеличивается концентрация эфира ГББ.

Мельдоний, как указано ранее, является структурным аналогом ГББ и может выполнять функции «медиатора». В противоположность этому ГББ-гидроксилаза «не узнает» мельдоний, поэтому концентрация карнитина не увеличивается, а уменьшается. Таким образом, мельдоний как сам, заменяя «медиатор», так и способствуя приросту концентрации ГББ, приводит к развитию ответной реакции организма. В результате возрастает общая метаболическая активность также в других системах, например, в центральной нервной системе (ЦНС).

### *Влияние на ЦНС.*

В экспериментах на животных установлено антигипоксическое действие мельдония и действие, которое способствует мозговому кровообращению. Мельдоний оптимизирует перераспределение объема мозгового кровообращения в пользу ишемических очагов, повышает прочность нейронов в условиях гипоксии.

Мельдонию присуще стимулирующее действие на ЦНС — повышение двигательной активности и физической выносливости, стимуляция поведенческих реакций, а также антистрессорное действие — стимуляция симпатoadреналовой системы, накопление катехоламинов в головном мозге и надпочечниках, защита внутренних органов от изменений, вызванных стрессом.

*Эффективность при неврологических заболеваниях.*

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

Результаты проверки терапевтической активности мельдония свидетельствуют о его дозозависимом позитивном действии на физическую выносливость и восстановление функциональной независимости в период выздоровления.

При анализе изменений отдельных и суммарных интеллектуальных функций после применения препарата установлено позитивное действие на восстановительный процесс интеллектуальных функций в период выздоровления.

Установлено, что мельдоний улучшает реконвалесцентное качество жизни (главным образом за счет обновления физической функции организма), к тому же, он способствует устранению психических нарушений.

Мельдонию присуще позитивное влияние на функцию нервной системы — уменьшение нарушений у пациентов с неврологическим дефицитом в период выздоровления. Улучшается общее неврологическое состояние пациентов (уменьшение повреждения нервов головного мозга и патологии рефлексов, регрессия парезов, улучшение координации движений и вегетативных функций).

## **Фармакокинетика**

### Всасывание

После разового перорального применения мельдония в дозах 25, 50, 100, 200, 400, 800 или 1500 мг максимальная концентрация в плазме крови ( $C_{\max}$ ) и площадь под кривой время/концентрация (AUC) увеличивается пропорционально примененной дозе. Время достижения максимальной концентрации ( $t_{\max}$ ) составляет 1–2 часа. При повторном применении доз равновесная концентрация в плазме достигается через 72–96 часов после применения первой дозы. Возможно накопление мельдония в плазме крови. Пища замедляет всасывание мельдония, не изменяя показатели  $C_{\max}$  и AUC.

## Распределение

Мельдоний из кровотока быстро распространяется в тканях. Связывание с белками плазмы увеличивается в зависимости от времени после применения дозы. Мельдоний и его метаболиты частично проходят через плацентарный барьер. В исследованиях на животных доказано, что мельдоний выделяется в грудное молоко.

## Биотрансформация

В исследованиях метаболизма на экспериментальных животных выяснено, что мельдоний главным образом метаболизируется в печени.

## Выведение

В выведении мельдония и его метаболитов из организма имеет значение ренальная экскреция. Период полувыведения мельдония ( $t_{1/2}$ ) составляет примерно 4 часа. При применении повторных доз период полувыведения отличается.

## Особые группы пациентов

### *Пациенты пожилого возраста*

Пациентам пожилого возраста с нарушениями функции печени или почек, у которых повышена биодоступность, следует уменьшать дозу мельдония.

### *Нарушения функции почек*

Пациентам с нарушениями функции почек, у которых повышается биодоступность, следует уменьшать дозу мельдония. Неклинические исследования показали, что при пероральном применении крысам мельдоний в дозах 20, 100 и 500 мг/кг малотоксичен и не влияет на деятельность почек. Существует взаимодействие почечной реабсорбции мельдония или его метаболитов (например, 3-гидроксимельдония) и карнитина, в результате которого увеличивается почечный клиренс карнитина. Отсутствует прямое влияние мельдония, ГББ и комбинации мельдония/ГББ на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему.

### *Нарушения функции печени*

Пациентам с нарушениями функции печени, у которых повышается биодоступность, следует уменьшать дозу мельдония. При исследовании токсичности на крысах при применении мельдония в дозе более 100 мг/кг установлено окрашивание печени в желтый цвет и денатурация жиров. При

гистопатологических исследованиях на животных после применения больших доз мельдония (400 мг/кг и 1600 мг/кг) установлено накопление липидов в клетках печени. Изменений показателей функции печени у людей после применения больших доз 400–800 мг не наблюдалось. Нельзя исключить возможную инфильтрацию жиров в клетки печени.

### *Дети*

Нет данных о безопасности и эффективности применения мельдония детям (до 18 лет), поэтому применение препарата этой категории пациентов противопоказано.

### **Показания**

В комплексной терапии в следующих случаях:

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

### **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к мельдонию и / или любому вспомогательному веществу лекарственного средства;
- повышение внутричерепного давления (при нарушении венозного оттока, внутричерепных опухлях);
- тяжелая печеночная и / или почечная недостаточность (нет достаточных данных о безопасности применения).

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

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

Мельдоний может усиливать действие препаратов, содержащих глицерилтринитрат, нифедипин, бета-адреноблокаторы, других гипотензивных средств и периферических вазодилаторов.

При одновременном применении мельдония с лизиноприлом, выявлено позитивное действие комбинированной терапии (вазодилатация главных артерий, улучшение периферического кровообращения и качества жизни, уменьшение психического и физического стресса).

При применении мельдония в комбинации с оротовой кислотой для устранения повреждений, вызванных ишемией/реперфузией, наблюдается дополнительный фармакологический эффект.

В результате одновременного применения препаратов железа и мельдония у пациентов с анемией, вызванной дефицитом железа, улучшался состав жирных кислот в эритроцитах.

Мельдоний помогает устранить патологические изменения сердца, вызванные азидотимидином (АЗТ), и опосредованно воздействует на реакции окислительного стресса, вызванные АЗТ, которые приводят к дисфункции митохондрий. Применение мельдония в комбинации с азидотимидином или другими препаратами для лечения СПИДа имеет положительное влияние при лечении приобретенного иммунодефицита (СПИД).

В тесте утраты рефлекса равновесия, вызванной этанолом, мельдоний уменьшал продолжительность сна. Во время судорог, вызванных пентилентетразолом, установлено выраженное противосудорожное действие мельдония. В свою очередь, при применении перед терапией мельдонием альфа<sub>2</sub>-адреноблокатора йохимбина в дозе 2 мг/кг и ингибитора синтазы оксида азота (СОА) N-(G)-нитро-L-аргинина в дозе 10 мг/кг полностью блокируется противосудорожное действие мельдония.

Передозировка мельдония может усилить кардиотоксичность, вызванную циклофосфамидом.

Дефицит карнитина, образующийся при применении мельдония, может усилить кардиотоксичность, вызванную ифосфамидом.

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

Не применять капсулы мельдония вместе с другими препаратами, содержащими мельдоний, т. к. увеличивается риск возникновения побочных эффектов.

## **Особенности применения**

При применении лекарственного средства пациентам с нарушениями функции печени и / или почек легкой или средней степени тяжести в анамнезе следует быть осторожными (необходимо контролировать функции печени и / или почек).

Многолетний опыт лечения острого инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии в кардиологических отделениях показывает, что мельдоний не является препаратом первого ряда при остром коронарном синдроме.

Из-за возможного развития возбуждающего эффекта препарат рекомендуется применять в первой половине дня.

## **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Исследований для оценки влияния на способность управлять транспортом и обслуживать механизмы не проводили.

## **Применение в период беременности или кормления грудью**

*Беременность.* Для оценки влияния мельдония на беременность, развитие эмбриона/плода, роды и послеродовое развитие исследований на животных недостаточно. Потенциальный риск для людей неизвестен, поэтому мельдоний в период беременности противопоказан.

*Кормление грудью.* Доступные данные на животных свидетельствуют о проникновении мельдония в молоко матери. Неизвестно, проникает ли мельдоний в грудное молоко человека. Нельзя исключить риск для новорожденных/младенцев, поэтому во время кормления грудью мельдоний противопоказан.

## **Способ применения и дозы**

Применять внутрь до или после еды. Капсулу глотают, запивая водой. В связи с возможным возбуждающим эффектом препарат рекомендуется применять в первой половине дня.

### Взрослые

Болезни сердца и кровеносной системы, нарушения мозгового кровообращения

Суточная доза составляет 500-1000 мг, можно применять всю дозу за один прием или распределить ее на 2 приема. Максимальная суточная доза составляет 1000

мг.

При пониженной работоспособности, перенапряжении, в период выздоровления Суточная доза составляет 500 мг. Максимальная суточная доза составляет 500 мг.

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

#### *Пациенты пожилого возраста*

Для пациентов пожилого возраста с нарушениями функции печени и / или почек может возникнуть необходимость в уменьшении дозы мельдония.

#### *Пациенты с нарушениями функции почек*

Поскольку препарат выводится из организма почками, пациентам с нарушениями функции почек легкой и средней степени тяжести следует применять меньшую дозу мельдония.

#### *Пациенты с нарушениями функции печени*

Пациентам с нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести следует применять меньшую дозу мельдония.

### **Дети**

Отсутствуют данные про безопасность и эффективность применения мельдония детям в возрасте до 18 лет, поэтому применение мельдония этой категорией пациентов противопоказано.

### **Передозировка**

Не сообщалось о случаях передозировки мельдония. Препарат малотоксичен и не вызывает угрожающих побочных эффектов.

При пониженном артериальном давлении возможны головные боли, головокружение, тахикардия, общая слабость. Лечение симптоматическое.

В случае тяжелой передозировки необходимо контролировать функции печени и почек.

Гемодиализ не имеет существенного значения при передозировке мельдония в связи с выраженным связыванием с белками крови.

## Побочные реакции

Мельдоний обычно переносится хорошо.

Побочные эффекты классифицированы по системам органов и частоте возникновения согласно MedDRA: часто ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), редко ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ).

Побочные эффекты, которые наблюдались в клинических исследованиях и в пострегистрационном периоде:

|                                |                                                                                                                                      |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Со стороны иммунной системы    |                                                                                                                                      |
| Часто                          | Аллергические реакции*                                                                                                               |
| Редко                          | Повышенная чувствительность, включая аллергический дерматит, ангионевротический отек, анафилактические реакции до шока               |
| Со стороны психики             |                                                                                                                                      |
| Редко                          | Возбуждение, чувство страха, навязчивые мысли, нарушения сна                                                                         |
| Со стороны нервной системы     |                                                                                                                                      |
| Часто                          | Головные боли*                                                                                                                       |
| Редко                          | Парестезии, тремор, гипестезия, шум в ушах, вертиго, головокружение, шаткая походка, предобморочное состояние, обморок               |
| Со стороны сердца              |                                                                                                                                      |
| Редко                          | Изменение ритма сердца, сердцебиение, тахикардия/синусовая тахикардия, фибрилляция предсердий, аритмия, ощущение дискомфорта в груди |
| Со стороны кровеносной системы |                                                                                                                                      |

|       |                                                                                      |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Редко | Повышение/понижение артериального давления, гипертензивный бледность кожных покровов |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|

Со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения

|       |                                            |
|-------|--------------------------------------------|
| Часто | Инфекции дыхательных путей                 |
| Редко | Воспаление в горле, кашель, диспноэ, апноэ |

Со стороны желудочно-кишечного тракта

|       |                                                                                                                                   |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Часто | Диспепсия*                                                                                                                        |
| Редко | Дисгевзия (металлический вкус во рту), потеря аппетита, тошнота, метеоризм, диарея, боли в животе, сухость во рту или гиперсалива |

Со стороны кожи и подкожных тканей

|       |                                                       |
|-------|-------------------------------------------------------|
| Редко | Высыпания, общие/макулезные/папулезные высыпания, зуд |
|-------|-------------------------------------------------------|

Со стороны скелетно-мышечной и сопутствующей системы

|       |                                                  |
|-------|--------------------------------------------------|
| Редко | Боли в спине, мышечная слабость, мышечные спазмы |
|-------|--------------------------------------------------|

Со стороны почек и мочевыводящей системы

|       |             |
|-------|-------------|
| Редко | Поллакиурия |
|-------|-------------|

Общие нарушения и реакции в месте введения

|       |                                                                                          |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| Редко | Общая слабость, озноб, астения, отек, отек лица, отек ног, ощущение холода, холодный пот |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------|

## Исследования

Часто

Дислипидемия, повышение уровня С-реактивного белка

Редко

Отклонения в электрокардиограмме (ЭКГ), ускорение работы сердца

\* Побочные эффекты, которые наблюдались в ранее проведенных неконтролируемых клинических испытаниях.

В связи с применением мельдония сообщалось о боли в верхней части живота и мигрени.

## Срок годности

4 года.

Не применять после окончания срока годности.

## Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в оригинальной упаковке для защиты от влажности.

Хранить в недоступном для детей месте.

## Упаковка

По 10 капсул у блістері; по 6 блістерів в пачці із картону.

## Категория отпуска

По рецепту.

## Производитель

АО «Гриндекс», Латвия.

## Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Ул. Крустпилс, 53, Рига, LV-1057, Латвия.

## **Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).