

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Милдронат, 100 мг/мл, раствор для внутривенного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: мельдоний

1 ампула по 5 мл содержит 500 мг мельдония (в виде дигидрата);

1 ампула по 10 мл содержит 1000 мг мельдония (в виде дигидрата).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутривенного введения.

Бесцветная прозрачная жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Препарат Милдронат применяется в комплексной терапии у взрослых в возрасте от 18 лет в следующих случаях:

- болезни сердца и кровеносной системы - стабильная стенокардия напряжения, хроническая сердечная недостаточность (NYHA I-III функциональный класс), кардиомиопатия, функциональные нарушения сердца и кровеносной системы;
- острые и хронические ишемические нарушения мозгового кровообращения;
- пониженная работоспособность, физическая и психоэмоциональная перегрузка;
- в период выздоровления после cerebrovascularных нарушений, травм головы и энцефалита.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

В связи с возможным стимулирующим эффектом рекомендуют применять в первой половине дня. Применение препарата не предусматривает специального приготовления перед введением.

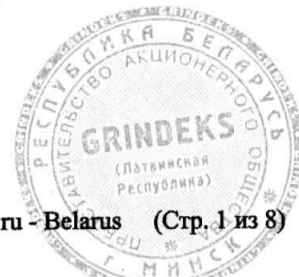
В составе комплексной терапии вводят по 500 мг-1000 мг мельдония (5-10 мл раствора для внутривенного введения) в день внутривенно, применяя всю дозу сразу или деля ее на 2 приема в течение 10-14 дней, с последующим переходом на прием внутрь. Общий курс лечения составляет 4-6 недель. Курс лечения можно повторять 2-3 раза в год.

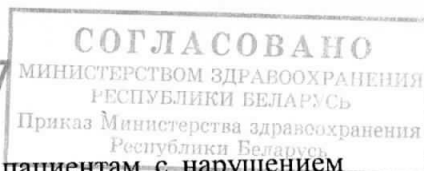
Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Пациентам пожилого возраста с нарушениями деятельности печени и/или почек дозу мельдония следует уменьшить.

Пациенты с нарушением функции почек





Поскольку препарат выводится из организма через почки, ~~пациентам с нарушением~~ функции почек от легкой до средней степени тяжести следует применять меньшую дозу мельдония.

Пациенты с нарушением функции печени

Пациентам с нарушением функции печени от легкой до средней степени тяжести следует применять меньшую дозу мельдония.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Милдронат у детей в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлены, поэтому применение этого препарата детям и подросткам противопоказано.

Способ применения

Внутривенно.

4.3 Противопоказания

Гиперчувствительность к мельдонию или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Тяжелая почечная и/или печеночная недостаточность (нет достаточных данных о безопасности применения).

Беременность и кормление грудью (см. раздел 4.6).

Детский возраст до 18 лет (безопасность применения не установлена).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Пациентам с хроническими заболеваниями печени и/или почек при применении препарата следует соблюдать осторожность (необходим контроль функций печени и/или почек).

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

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Препарат можно применять вместе с нитратами пролонгированного действия и другими антиангинальными средствами для лечения стабильной стенокардии напряжения, вместе с сердечными гликозидами и диуретическими средствами для лечения сердечной недостаточности.

Мельдоний можно комбинировать с антикоагулянтами, антиагрегантами, антиаритмическими средствами и препаратами, улучшающими микроциркуляцию. Может усиливать действие препаратов, содержащих глицерилтринитрат, нифедипин, бета-адреноблокаторы, другие гипотензивные средства и периферические вазодилататоры.

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью, принимающих одновременно для уменьшения симптомов мельдоний и лизиноприл, наблюдалось дополнительное фармакологическое действие.

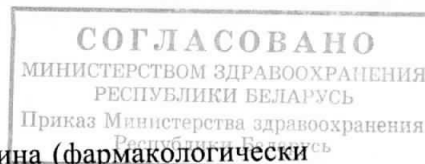
При применении мельдония в комбинации с оротовой кислотой для устранения повреждений, вызванных ишемией/реперфузией, наблюдалось дополнительное фармакологическое действие.

В результате одновременного применения сульфата железа и мельдония у пациентов с анемией, вызванной дефицитом железа, улучшался состав жирных кислот в красных кровяных клетках.

Передозировка мельдония может усилить кардиотоксичность, вызванную циклофосфамидом.



НД РБ
7048 - 2017



Дефицит карнитина, образующийся при применении D-карнитина (фармакологически неактивный изомер)-мельдония, может усилить кардиотоксичность, вызванную ифосфамидом.

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

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Для оценки влияния мельдония на беременность, развитие эмбриона и плода, роды и послеродовое развитие исследования на животных недостаточны. Потенциальный риск для человека неизвестен. Препарат в период беременности противопоказан.

Лактация

Неизвестно, выделяется ли препарат в материнское молоко человека. Нельзя исключить риск для новорожденных/младенцев, поэтому во время кормления ребенка грудью этот препарат применять нельзя.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Нет данных о влиянии на способность управлять транспортными средствами и обслуживать механизмы.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции представлены в соответствии с системно-органным классом, термином предпочтительного употребления и частотой возникновения. Классификация частоты нежелательных реакций определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения со стороны иммунной системы

Часто: аллергические реакции*.

Редко: повышенная чувствительность, аллергический дерматит, крапивница, ангионевротический отек, анафилактическая реакция.

Нарушения со стороны психики

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: аритмия, сердцебиение, тахикардия/синусовая тахикардия, фибрилляция предсердий, ощущение дискомфорта в груди/боли в груди.

Нарушения со стороны сосудов

Редко: повышение/понижение кровяного давления, гипертензивный криз, гиперемия, бледность кожи.

Нарушения со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения

Редко: воспаление в горле, кашель, диспноэ, апноэ.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: диспепсия*.

Редко: дисгевзия (металлический вкус во рту), потеря аппетита, рвотные позывы, тошнота, рвота, накопление газов, диарея, боли в животе.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей



Редко: высыпания, общие/макулезные/папулезные высыпания, зуд.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и сопутствующей системы

Редко: боли в спине, мышечная слабость, мышечные спазмы.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящей системы

Редко: поллакиурия.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Редко: общая слабость, дрожь, астения, отек, отек лица, отек ног, ощущение жара, ощущение холода, холодный пот.

Исследования

Редко: отклонения в электрокардиограмме (ЭКГ), ускорение работы сердца, эозинофилия*.

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

В связи с применением мельдония сообщалось также о болях в эпигастрии и мигрени.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза. В Республике Беларусь рекомендуется сообщать о нежелательных реакциях в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов (УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Министерства здравоохранения Республики Беларусь», <http://www.rceth.by>).

4.9 Передозировка

Нет сообщений о случаях передозировки мельдонием. Препарат малотоксичен и не вызывает угрожающих нежелательных реакций.

Симптомы

В случае пониженного артериального давления возможны головные боли, головокружение, тахикардия, общая слабость.

Лечение

Симптоматическое. В случае тяжелой передозировки необходимо контролировать функции печени и почек. Гемодиализ не имеет существенного значения в связи с выраженным связыванием мельдония с белками.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

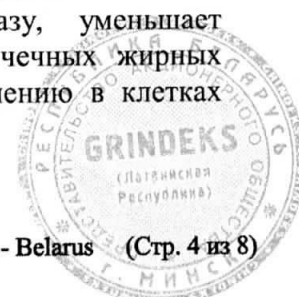
5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Другие препараты для лечения заболеваний сердца.
Код АТХ: C01EB22

Механизм действия фармакодинамические эффекты

Мельдоний является предшественником карнитина, структурным аналогом гамма-бутиробетаина (ГББ), в котором один атом углерода замещен на атом азота.

Мельдоний, обратимо ингибируя гамма-бутиробетаингидроксилазу, уменьшает биосинтез карнитина и препятствует транспортировке длинноцепочечных жирных кислот через оболочки клетки, таким образом, препятствуя накоплению в клетках



сильного детергента, не окисленной активированной формы жирных кислот. Таким образом, предотвращаются повреждения клеточных мембран.

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

В свою очередь, при увеличении биосинтеза предшественника карнитина, 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.

Коронарная болезнь сердца (стабильная стенокардия напряжения)

Анализ клинических данных о курсовом применении мельдония при лечении стабильной стенокардии напряжения в комбинации с другими антиангинальными средствами показал, что препарат уменьшает частоту и интенсивность приступов стенокардии, а также количество применяемого глицерилтринитрата. Препарат проявляет выраженное антиаритмическое действие у больных с коронарной болезнью сердца (КБС) и сердечными экстрасистолами, меньшее действие наблюдается у пациентов с суправентрикулярными экстрасистолами. Препарат обладает способностью уменьшать потребление кислорода в состоянии покоя, что считают эффективным критерием антиангинальной терапии КБС.

Мельдоний благоприятно влияет на атеросклеротические процессы в коронарных и периферических сосудах, уменьшая общий уровень холестерина в сыворотке и атерогенный индекс.

Хроническая сердечная недостаточность

В относительно многочисленных клинических исследованиях анализировалась роль препарата при лечении хронической сердечной недостаточности в результате КБС и отмечена его способность увеличивать толерантность к физической нагрузке, а также объема выполненной работы пациентами с сердечной недостаточностью.

Эффективность при нарушениях мозгового кровообращения и неврологических заболеваниях

Доказано, что мельдоний является эффективным средством комплексного лечения острых и хронических нарушений мозгового кровообращения (ишемический инсульт, хроническая недостаточность мозгового кровообращения). Мельдоний нормализует тонус и сопротивляемость капилляров и артериол мозга.

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

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

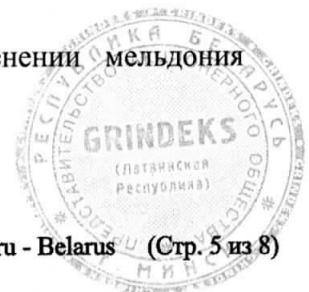
Установлено, что препарат улучшает реконвалесцентное качество жизни, к тому же препарат способствует устранению ментальных нарушений у пациента.

Мельдонию присуще позитивное влияние на регрессию нарушений функций нервной системы у пациентов с неврологическим дефицитом в период выздоровления.

5.2 Фармакокинетические свойства

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

Абсорбция



После внутривенного введения многократных доз максимальная концентрация мельдония в плазме крови ($C_{\max}$) достигла $25,50 \pm 3,63$ мкг/мл.

Биодоступность была увеличена у индивидов с увеличением $C_{\max}$, площадью под кривой «время-концентрация» (AUC) и полупериодом выведения ($T_{1/2}$), у пациентов с циррозом печени и у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью. При внутривенном применении AUC после разового и повторного введения доз мельдония отличается. Эти результаты свидетельствуют о возможном накоплении мельдония в плазме крови.

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 преодолевают плацентарный барьер. Исследования выделения мельдония в материнское молоко человека не проводились.

Биотрансформация

Мельдоний метаболизируется главным образом в печени.

Элиминация

В выведении мельдония и его метаболитов значительную роль играет почечная экскреция. После разового внутривенного применения мельдония в дозах 250 мг, 500 мг и 1000 мг полупериод раннего выведения мельдония составляет 5,56-6,55 часов, конечный полупериод выведения составляет 15,34 часов.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Дозу мельдония следует уменьшить пациентам пожилого возраста с нарушением функции печени или почек, у которых повышена биодоступность.

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с ослабленной деятельностью почек, у которых снижен метаболизм и экскреция, следует уменьшать дозу мельдония. 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.

Пациенты с нарушением функции печени

Пациентам с нарушением функции печени, у которых снижен метаболизм и экскреция, следует уменьшать дозу мельдония. Изменений показателей функции печени у людей после применения доз, составляющих 400-800 мг, не наблюдалось. Нельзя исключать возможную инфильтрацию жиров в клетки печени.

5.3. Доклинические данные по безопасности

Острая токсичность

Мельдоний малотоксичен. LD_{50} у мышей и крыс при пероральном введении активного вещества превышает 18 000 мг/кг.

Хроническая токсичность

Более чем шестимесячное повторное введение мельдония крысам не способствовало нежелательному воздействию на массу тела животных, состав крови, биохимические показатели крови и мочи. Мельдоний в дозах 20, 100 и 500 мг/кг *per os* не влиял на гемопоэз, функциональное состояние печени и почек, и не показывал структурные изменения внутренних органов.

Канцерогенность, мутагенность

Препарат не обладает мутагенными и канцерогенными свойствами.

Репродуктивная токсичность

В исследованиях специфической токсичности у мельдония не выявлено тератогенного и эмбриотоксического действия. В исследованиях репродуктивности у взрослых экспериментальных животных не выявлено влияние мельдония на количество желтых



телец, эстральный цикл, а также показатели спаривания и оплодотворения. По результатам исследования сделан вывод, что доза мельдония, не оказывающая общего токсического эффекта, составляет 400 мг/кг/день, а доза, которая не оказывает отрицательного влияния на репродуктивные функции, составляет 1600 мг/кг. В свою очередь токсическое действие на развитие плода не наблюдалось при применении доз, превышающих 1600 мг/кг/день.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Ампулы по 5 мл

Вода для инъекций до 5 мл.

Ампулы по 10 мл

Вода для инъекций до 10 мл.

6.2 Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости, данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3 Срок годности (срок хранения)

5 лет.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С. Не замораживать.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 5 мл или 10 мл в ампуле из бесцветного стекла с линией или точкой разлома.

По 5 ампул в ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной.

Ампулы по 5 мл

По 2 или 4 ячейковые упаковки с инструкцией по применению в пачке из картона.

Ампулы по 10 мл

По 1 или 2 ячейковые упаковки с инструкцией по применению в пачке из картона.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

6.7 Условия отпуска

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

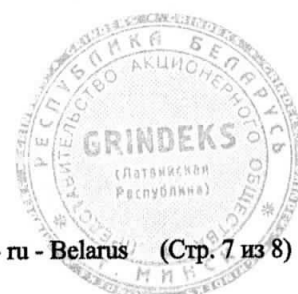
Латвия

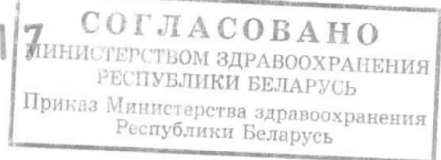
АО «Гриндекс». Ул. Крустпилс, 53, Рига, LV-1057

Тел: +371 67083205

Факс: +371 67083505

Адрес электронной почты: grindeks@grindeks.com



**7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения**

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Беларусь

Представительство АО «Гриндекс» в Республике Беларусь

220030, г. Минск, ул. Энгельса, д. 34А, офис 728

Тел/факс: +375 172 102 016

Электронная почта: office@grindeks.by

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

№8647/08/13/17/19/22

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 27 мая 2008 года

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации): 27 декабря 2017 года

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Ноябрь 2023 г.

