

ЧД РБ
7048 - 2017

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
от «15», 01 2018 г. № 24
КЛС № 14 от «27», 12 2017 г.

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

1. НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

МИЛДРОНАТ® раствор для внутривенного введения 0,5 г/5 мл

2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Международное непатентованное название: Мельдоний (*Meldonium*)

Описание

Бесцветная прозрачная жидкость.

3. СОСТАВ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

1 ампула (5 мл) содержит:

активное вещество – 0,5 г мельдония дигидрата;

вспомогательное вещество: вода для инъекций до 5 мл.

4. ФОРМА ВЫПУСКА

Раствор для внутривенного введения.

5. КОД КЛАССИФИКАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Прочие средства для лечения заболеваний сердца. Код АТХ: C01EB22

6. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

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.

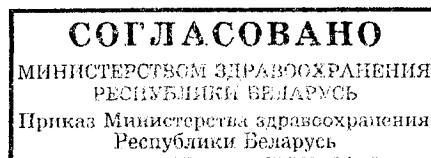
При уменьшении концентрации мельдония биосинтез карнитина вновь усиливается и в клетках постепенно увеличивается количество жирных кислот.

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.



ИД РБ
7048 - 2017



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.

Фармакокинетика

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

Всасывание

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

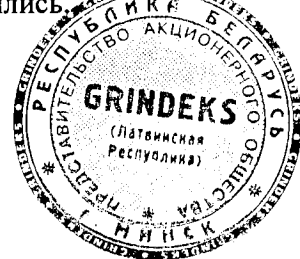
Биодоступность была увеличена у индивидов с увеличением C_{max} , площадью под кривой «время-концентрация» (AUC) и полупериодом выведения ($T_{1/2}$), у пациентов с циррозом печени и у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью. При внутривенном применении, AUC после разового и повторного введения 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.

Метаболизм

Мельдоний метаболизируется главным образом в печени.



НД РБ
7048 -2017



Выведение

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

Пожилые пациенты

Дозу мельдония следует уменьшить пожилым пациентам с нарушениями деятельности 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 нарушениями деятельности печени, у которых снижен метаболизм и экскреция, следует уменьшать дозу мельдония. Изменений показателей деятельности печени у людей после применения доз, составляющих 400-800 мг, не наблюдалось. Нельзя исключать возможную инфильтрацию жиров в клетки печени.

7. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

Применяют в комплексной терапии 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 цереброваскулярных нарушений, травм головы и энцефалита.

8. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗИРОВКА

Внутривенно. 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 0,5-1,0 г 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.

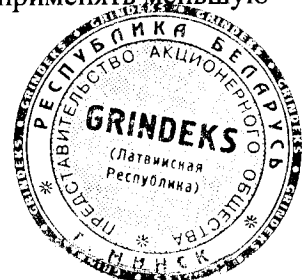
Пожилые пациенты

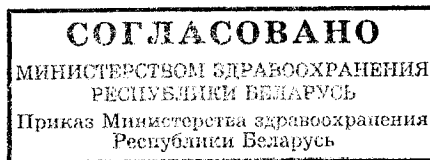
Пожилым пациентам с нарушениями деятельности печени и/или почек дозу мельдония следует уменьшить.

Пациенты с нарушениями деятельности почек

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

Пациенты с нарушениями деятельности печени





Пациентам с нарушениями деятельности печени от легкой до средней степени тяжести следует применять меньшую дозу мельдония.

Дети

Нет данных о безопасности и эффективности применения мельдония у детей и подростков в возрасте до 18 лет, поэтому применение этого препарата детям и подросткам противопоказано.

9. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

В дальнейшем перечисленные побочные действия классифицированы соответственно группам системы органов и частоте встречаемости MedDRA: часто (>1/100 до <1/10), редко (>1/10 000 до <1/1000).

Со стороны иммунной системы

Часто: аллергические реакции*.

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

Со стороны психики

Редко: возбуждение, чувство страха, навязчивые мысли, нарушения сна.

Со стороны нервной системы

Часто: головные боли*.

Редко: парестезия, тремор, гипестезия, шум в ушах, *вертиго*, головокружение, нарушения походки, предобморочное состояние, потеря сознания.

Со стороны сердца

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

Со стороны сосудов

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

Со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения

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

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.

Со стороны кожи и подкожных тканей

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

Со стороны скелетно-мышечной системы 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

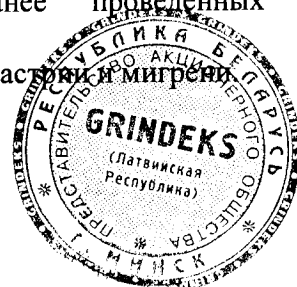
Редко: общая слабость, дрожь, астения, отек, отек лица, отек ног, ощущение жара, ощущение холода, холодный пот.

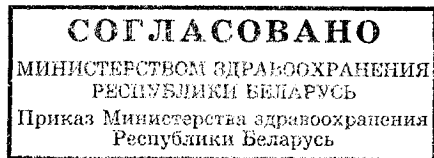
Исследования

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

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

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





При появлении перечисленных побочных реакций, а также при появлении побочной реакции, не упомянутой в инструкции, необходимо обратиться к врачу.

10. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к мельдония дигидрату.
- Повышение внутричерепного давления (при нарушении венозного оттока, внутричерепных опухолях).
- Тяжелая почечная и/или печеночная недостаточность (нет достаточных данных о безопасности применения).
- Беременность и кормление грудью.
- Детский возраст до 18 лет (безопасность применения не установлена).

11. ПЕРЕДОЗИРОВКА

Нет сообщений о случаях передозировки мельдонием. Препарат малотоксичен и не вызывает угрожающих побочных эффектов.

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 мельдонием с белками.

12. МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

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

Беременность и кормление грудью

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.

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

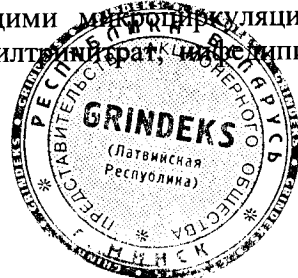
Влияние на способность управлять транспортными средствами и обслуживать движущиеся механизмы

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

13. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

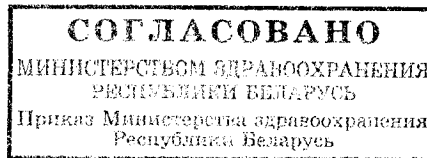
Препарат можно применять вместе с нитратами пролонгированного действия и другими антиангинальными средствами для лечения стабильной стенокардии напряжения, вместе с сердечными гликозидами и диуретическими средствами для лечения сердечной недостаточности.

Мельдоний можно комбинировать с антикоагулянтами, антиагрегантами, антиаритмическими средствами и препаратами, улучшающими микроциркуляцию. Может усиливать действие препаратов, содержащих глицерилтринитрат, нифедипин,



НД РБ

7048 - 2017



бета-адреноблокаторы, другие гипотензивные средства и периферические вазодилаторы.

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

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

Мельдоний помогает устранить патологические изменения сердца, вызванные азидотимидином (АЗТ), и опосредованно воздействует на реакции окислительного стресса, вызванные АЗТ, приводящих к дисфункции митохондрий. Применение мельдония в комбинации с АЗТ или другими препаратами для лечения синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) положительно влияет на терапию СПИДа.

Передозировка мельдония может усилить кардиотоксичность, вызванную циклофосфамидом.

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

14. УСЛОВИЯ И СРОК ХРАНЕНИЯ

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок хранения – 4 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

15. УСЛОВИЯ ОТПУСКА

По рецепту.

16. УПАКОВКА

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

По 5 ампул в ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной.

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

17. ИНФОРМАЦИЯ О ПРОИЗВОДИТЕЛЕ (ЗАЯВИТЕЛЕ)

Владелец регистрационного удостоверения

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

Телефон: +371 67083205

Факс: +371 67083505

Электронная почта: grindeks@grindeks.lv

Производитель(и)

ХБМ Фарма с.р.о. Ул. Склабинска, 30, Мартин, 036 80, Словакия

Дата корректировки текста: ноябрь 2017 г.

