

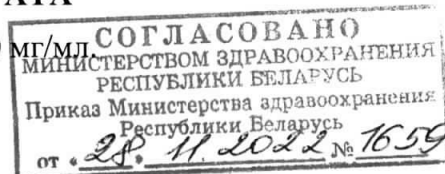
ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА (информация для специалистов)

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Милдрокард, раствор для внутривенного введения 100 мг/мл

Международное непатентованное наименование

Мельдоний (Meldonium).



2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующим веществом препарата Милдрокард является мельдония дигидрат. 1 мл раствора содержит 100,0 мг мельдония дигидрата. Каждая ампула содержит 500,0 мг мельдония дигидрата.

Полный список вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутривенного введения 100 мг/мл.

Прозрачный бесцветный раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

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 восстановления после cerebrovascularных нарушений, травм головы и энцефалита.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Вследствие возможного развития возбуждающего эффекта рекомендуется применять лекарственное средство в первой половине дня.

В составе комплексной терапии вводят по 0,5-1,0 г мельдония (5-10 мл препарата Милдрокард) в день внутривенно, единовременно либо разделив дозу на 2 введения в течение 10-14 дней, с последующим переходом на прием пероральной лекарственной формы мельдония. Общий курс лечения составляет 4-6 недель. Курс лечения можно повторять 2-3 раза в год.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

Пациентам с легким или умеренным нарушением функции печени требуется уменьшение дозы препарата (см. разделы 4.4 и 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек

Поскольку мельдоний выводится почками, пациентам с нарушениями функции почек от легкой до средней степени тяжести требуется уменьшение дозы препарата (см. разделы 4.4 и 5.2).

Пожилые пациенты

Пожилым пациентам с нарушениями деятельности печени и/или почек требуется уменьшение дозы препарата.

Дети

В связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности применения мельдония у детей и подростков применение препарата Милдрокард у детей и подростков до 18 лет противопоказано (см. раздел 4.3).

Способ применения

Внутривенно. Дозу, режим введения и продолжительность курса лечения устанавливают индивидуально, в зависимости от показаний и состояния пациента.

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к мельдонию,
- повышение внутричерепного давления (при нарушении венозного оттока, внутричерепных опухлях),
- тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность (нет достаточных данных о безопасности применения),
- беременность и лактация,
- детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность применения не установлены).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Пациентам с хроническими заболеваниями печени и почек в анамнезе при применении лекарственного средства следует соблюдать осторожность, необходим регулярный контроль функции печени и почек.

Лекарственное средство противопоказано для детей младше 18 лет в связи с отсутствием данных о безопасности и эффективности в этой возрастной группе.

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

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Милдрокард 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.

Милдрокард 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, 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, аддитивный фармакологический эффект.

Применение мельдония в сочетании с препаратами железа, в частности, с Sorbifer, улучшает состав жирных кислот в эритроцитах пациентов, страдающих железодефицитной анемией.

Показано положительное действие мельдония при его применении в комбинации с

азидотимидином или другими препаратами для лечения СПИДа. Мельдоний способствует предотвращению возникновения патологических изменений сердца, вызываемых азидотимидином, и опосредованно влияет на реакции окислительного стресса, которые приводят к дисфункции митохондрий.

Мельдоний уменьшал продолжительность сна в исследовании выпрямительного рефлекса при воздействии этанола. На модели судорог, вызванных пентилентетразолом, показано выраженное противосудорожное действие мельдония. Однако при предварительном введении адреномиметика йохимбина в дозе 2 мг/кг и ингибитора NO-синтазы N-(G)-нитро-L-аргинина в дозе 10 мг/кг наблюдалось полное ингибирование противосудорожной активности мельдония.

При передозировке мельдония может усиливаться кардиотоксическое действие циклофосамида.

Дефицит карнитина, возникающий при применении мельдония, усиливает кардиотоксичность ифосааида.

Мельдоний уменьшает выраженность кардиотоксического действия индинавира и нейротоксического действия эфавиренца.

Следует избегать одновременного применения препарата Милдрокард с другими лекарственными препаратами, содержащими мельдоний, так как это может увеличить риск развития нежелательных реакций.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Безопасность применения препарата во время беременности не доказана. Чтобы избежать возможного неблагоприятного воздействия на плод, применение лекарственного средства во время беременности противопоказано.

Лактация

Неизвестно, выделяется ли препарат в грудное молоко у человека. Так как нельзя исключить риск для новорожденных/младенцев, в период кормления грудью применение препарата противопоказано. Если для матери необходимо лечение с Милдрокард, кормление грудью следует прекратить.

Фертильность

В исследованиях на животных мельдоний не оказывал влияния на фертильность.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Нет данных о влиянии мельдония на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Частоту нежелательных эффектов классифицировали следующим образом: очень частые ($\geq 1/10$); частые ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечастые ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редкие ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

В таблице нежелательные реакции представлены по группам в соответствии с системно-органной классификацией и частотой встречаемости.

Нарушения и заболевания	Нежелательные реакции	Частота
Нарушения со стороны иммунной системы	аллергические реакции *	часто
	повышенная чувствительность, аллергический дерматит, крапивница, ангионевротический отек, анафилактическая реакция	редко
Психические нарушения	возбуждение, чувство страха, навязчивые мысли, нарушения сна	редко

1251 Б-2019

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗАДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Принят Министерством здравоохранения
Республики Беларусь

Нарушения со стороны нервной системы	головные боли*	часто
	парестезия, тремор, гипестезия, шум в ушах, вертиго, головокружение, нарушения походки, предобморочное состояние, потеря сознания	редко
Нарушения со стороны сердца	аритмия, сердцебиение, тахикардия/ синусовая тахикардия, фибрилляция предсердий, ощущение дискомфорта в груди/боли в груди	редко
Нарушения со стороны сосудов	повышение/понижение артериального давления, гипертензивный криз, гиперемия, бледность кожи	редко
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	воспаление в горле, кашель, диспноэ, апноэ	редко
Желудочно-кишечные нарушения	диспепсия*	часто
	дисгевзия (металлический вкус во рту), потеря аппетита, рвотные позывы, тошнота, рвота, накопление газов, диарея, боли в животе	редко
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	высыпания, общие/макулезные/ папулезные высыпания, зуд	редко
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	боли в спине, мышечная слабость, мышечные спазмы	редко
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	поллакиурия	редко
Общие нарушения и реакции в месте введения	общая слабость, дрожь, астения, отек, отек лица, отек ног, ощущение жара, ощущение холода, холодный пот	редко
Лабораторные и инструментальные данные	отклонения в электрокардиограмме, ускорение работы сердца, эозинофилия*	редко

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

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

Сообщение о 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 любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях (УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», <http://www.rceth.by>).

4.9 Передозировка

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

1251 Б-2019



Симптомы

Снижение артериального давления, сопровождающееся головной болью, тахикардией, головокружением и общей слабостью.

Лечение

Симптоматическое. В случае тяжелой передозировки необходимо контролировать функцию печени и почек. Гемодиализ неэффективен по причине высокой степени связывания мельдония с белками плазмы крови.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Прочие средства для лечения заболеваний сердца.

Код АТС: C01EB22.

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 транспорту длинноцепочечных жирных кислот через оболочки клеток, таким образом препятствуя накоплению в клетках сильных детергентов – активированных форм неокисленных жирных кислот, предотвращая повреждение 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 транспорт АТФ от мест 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, 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 увеличивается количество жирных кислот.

Коронарная болезнь сердца (стабильная стенокардия напряжения)

Анализ клинических данных о курсовом применении мельдония при 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. Мельдоний 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.

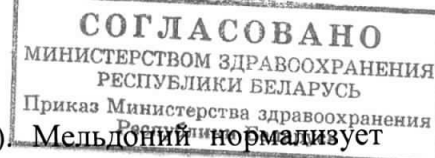
Хроническая сердечная недостаточность

В относительно многочисленных клинических исследованиях анализировалась роль мельдония 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,

1251 Б-2019



хроническая недостаточность мозгового кровообращения) 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 мельдония свидетельствуют о его дозозависимом позитивном действии на физическую выносливость и восстановление функциональной активности в период выздоровления. Установлено, что мельдоний 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.

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 с увеличением $C_{\max}$, площади 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 быстро проникает из кровотока в ткани. Степень связывания с белками плазмы увеличивается с течением времени. Мельдоний и его метаболиты частично проходят через плацентарный барьер. Исследования выделения мельдония в материнское молоко человека не проводились.

Метаболизм

В исследованиях на животных установлено, что мельдоний метаболизируется главным образом в печени.

Выведение

Мельдоний и его метаболиты в основном выводятся почками. После однократного внутривенного введения мельдония в дозах 250, 500 и 1000 мг период полувыведения в начальной фазе составляет 5,56–6,55 ч, в конечной фазе – 15,34 ч.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

Дозу мельдония следует уменьшить пожилым пациентам с нарушениями деятельности печени или почек, у которых повышена биодоступность.

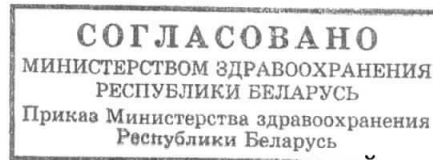
Пациенты с нарушением функции почек

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

1251 Б-2019



5.3 Данные доклинической безопасности

В доклинических данных, полученных по результатам стандартных исследований фармакологической безопасности, токсичности при многократном введении, генотоксичности, канцерогенного потенциала и репродуктивной и онтогенетической токсичности, данные, свидетельствующее о потенциально возможном вреде для человека, не выявлены.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Вода для инъекций.

6.2 Несовместимость

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

6.3 Срок годности

3 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.
Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

В ампулах по 5 мл, по 5 ампул в контурной ячейковой упаковке, 2 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку.

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

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

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

Дата первой регистрации: 29 января 2009 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА