

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Фармация комитеті Төрағасының
2017 жылғы “08” 11
№ N011640 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық қолдану
жөніндегі нұсқаулық**

МИЛДРОНАТ®

Саудалық атауы
МИЛДРОНАТ®

Халықаралық патенттелмеген атауы
Мельдоний

Дәрілік түрі
Капсулалар 250 мг

Құрамы

Бір капсуланың құрамында
белсенді зат – 250 мг мельдоний дигидраты,
қосымша заттар: кептірілген картоп крахмалы, коллоидты кремнийдің
костотығы, кальций стеараты,
капсула (корпусы және қақпағы): титанның қостотығы (Е 171), желатин.

Сипаттамасы

№ 1 ақ түсті қатты желатин капсулалар. Капсула ішінде – әлсіз иісті ақ кристалды ұнтақ. Гигроскопиялық ұнтақ.

Фармакотерапиялық тобы

Ас қорыту жолы және зат алмасу. Жалпы сергітетін препараттар. Жалпы сергітетін препараттар.
АТХ коды А13А

Фармакологиялық қасиеттері

Фармакокинетикасы

Сіңуі

Мельдонийді бір рет ішу арқылы қолданудан кейін қан плазмасындағы ең жоғары концентрациясы (C_{max}) және концентрация-уақыт қисығы астындағы аудан (AUC) доза қолдануға пропорционалды артады. Қан плазмасындағы ең жоғары концентрациясына жету уақыты (t_{max}) 1-2

сағатты құрайды. Қайталап қолданғанда плазмадағы тепе теңдік концентрациясына бірінші доза қолданғаннан кейін 72-96 сағат ішінде жетеді. Қан плазмасында мельдоний жинақталуы мүмкін. Тамақ ішу C_{\max} және AUC көрсеткіштерін өзгертпестен, мельдоний сіңуін баяулатады.

Таралуы

Мельдоний қан ағымынан тіндерге жылдам таралады. Плазма ақуыздарымен байланысуы дозаны қолданғаннан кейінгі уақытқа байланысты ұлғаяды. Мельдоний және оның метаболиттері плацентарлық бөгет арқылы ішінара өтеді. Адамның ана сүтіне мельдоний бөлінуіне зерттеу жүргізілмеген.

Метаболизмі

Мельдоний негізінен бауырда метаболизденеді.

Шығарылуы

Мельдоний мен оның метаболиттерінің шығарылуында елеулі рөлді бүйрекпен экскрециялануы атқарады. Мельдонийдің жартылай шығарылу кезеңі ($t_{1/2}$) шамамен 4 сағатты құрайды. Дозаны қайталап қолданғанда жартылай шығарылу кезеңінде айырмашылық болады.

Пациенттердің айрықша тобы

Егде жастағы пациенттер

Мельдоний дозасын болжамды биожетімділігі жоғарылаған бауыр немесе бүйрек қызметі бұзылған егде жастағы пациенттерге азайту керек.

Бүйрек қызметі бұзылған пациенттер

Болжамды биожетімділігі жоғарылаған бүйрек қызметі әлсіреген пациенттерге дозаны азайту керек. Мельдоний немесе оның метаболиттерінің (мысалы, 3-гидроксимельдоний) бүйрек реабсорбциясының және карнитиннің өзара әрекеттесуі болады, соның нәтижесінде карнитиннің бүйректік клиренсі ұлғаяды. Мельдоний, ГББ және мельдоний/ГББ біріктірілімдерінің ренин ангиотензин-альдостерон жүйесіне тікелей әсері жоқ.

Бауыр қызметі бұзылған пациенттер

Биожетімділігі жоғарылаған бауыр қызметі бұзылған пациенттерде мельдоний дозасын азайтқан жөн. 400-800 мг құрайтын дозаларды қолданудан кейін адамдарда бауыр қызметі көрсеткіштерінің өзгеруі байқалмаған. Бауыр жасушасына майлар инфильтрациясы болуы мүмкіндігін жоққа шығаруға болмайды.

Педиатриялық популяция

18 жасқа дейінгі балалар мен жасөспірімдерде мельдоний қолданудың қауіпсіздігі мен тиімділігі туралы деректер жоқ, сондықтан пациенттердің бұл тобына мельдоний қолдануға болмайды.

Фармакодинамикасы

Мельдоний көміртегінің бір атомы азот атомына орын алмастырған гамма-бутиробетаин (ГББ) карнитині ізашарының құрылымдық аналогы болып табылады. Жүктеменің жоғарылауы жағдайында мельдоний жасушаларға оттегін жеткізу мен оның қажеттілігі арасындағы тепе-теңдікті қалпына келтіреді, жасушаларда оларды зақымданудан қорғай отырып, алмасудың

уытты өнімдері жинақталуын болдырмайды; сондай-ақ тонустық әсер береді. Оны қолдану нәтижесінде организм жүктемеге төтеп беру мен энергетикалық қорды жылдам қалпына келтіру қабілетін иеленеді. Осы қасиеттері себебінен мельдонийді дене және ақыл-ой жұмыс қабілетін арттыру үшін қолданады. Карнитин концентрациясының төмендеуі нәтижесінде вазодилатациялаушы қасиеттері бар ГББ синтезделуі артады. Миокардтың жедел ишемиялық зақымдануы жағдайында мельдоний некроздық аймақ түзілуін баяулатады, оңалу кезеңін қысқартады. Жүрек жеткіліксіздігі кезінде миокард жиырылғыштығын арттырады, дене жүктемесіне төзімділікті ұлғайтады, стенокардия ұстамалары жиілігін төмендетеді. Ми қан айналымының жедел және созылмалы ишемиялық бұзылуларында ишемия ошағында қанның айналуын жақсартады, ишемияланған бөлікке қанның қайта таралуына ықпал етеді. Неврологиялық сипаттағы бұзылулар жағдайында (ми қан айналымы бұзылуларынан, миға операциядан, ми жарақаттарынан, бастан өткерген кене энцефалитінен кейін) сауықтыру кезеңінде дене және интеллектуалды функцияның қалпына келу үдерісіне оң әсер етеді.

Қолданылуы

Төмендегі жағдайларда кешенді емде:

- жұмыс қабілетінің төмендеуі, дене және психоэмоционалдық артық жүктемеде
- цереброваскулярлық бұзылулар, бас жарақаттары мен энцефалиттен кейінгі сауығу кезеңінде

Қолдану тәсілі және дозалары

Ішке қабылданады. Капсуланы сумен іше отырып, жұтады. Дәріні тамаққа дейін немесе тамақтан кейін қабылдауға болады. Стимуляциялаушы әсерінің болу мүмкіндігіне байланысты дәріні күннің алғашқы жартысында қолдану ұсынылады.

Ересектер

Тәуліктік доза 500 мг (2 капсула) құрайды. Тәуліктік дозаның бірден барлығын немесе екі бір реттік дозаға бөліп қабылдауға болады.

Ең жоғары тәуліктік доза 500 мг құрайды.

Емдеу курсының ұзақтығы – 4-6 апта.

Емдеу курсы жылына 2-3 рет қайталауға болады.

Егде пациенттер

Бауыр және/немесе бүйрек қызметі бұзылуы бар егде пациенттерге мельдоний дозасын азайту қажет етілуі мүмкін.

Бүйрек қызметі бұзылған пациенттер

Дәрі организмнен бүйрек арқылы шығарылатын болғандықтан, бүйрек функциясының жеңілден орташа дәрежеге дейінгі бұзылуы бар пациенттерге мельдонийдің аз дозасын қолданған жөн.

Бауыр қызметі бұзылған пациенттер

Бауыр қызметінің жеңілден орташа дәрежеге дейінгі бұзылулары бар пациенттерге мельдонийдің аз дозасын қолданған жөн.

Педиатриялық популяция

Мельдоний 18 жасқа дейінгі балалар мен жасөспірімдерге қолданудың қауіпсіздігі мен тиімділігі туралы деректер жоқ, сондықтан бұл дәріні балалар мен жасөспірімдерге қолдануға болмайды.

Жағымсыз әсерлері

Жағымсыз әсерлері ағза жүйелері жіктеуі базасына және MedDRA кездесу жиілігіне сәйкес орналасқан: жиі ($\geq 1/100 < 1/10$ дейін): $< 1/10$), сирек ($\geq 1/1000 < 1/10000$ дейін).

Жиі

- аллергиялық реакциялар
- бас ауыру
- диспепсия

Сирек

- жоғары сезімталдық, аллергиялық дерматит, бөртпелер (жалпы/макулезді/папулезді), қышыну, есекжем, ангионевроздық ісіну, анафилаксиялық реакция
- козу, қорқыныш сезімі, маза бермейтін ойлар, ұйқының бұзылуы
- парестезия, гипестезия, құлақтағы шуыл, вертиго, бас айналу, жүріс-тұрыстың бұзылуы, талу алдындағы жай-күй, естен тану
- жүрек ырғағының өзгеруі, жүрек қағуы, тахикардия/синустық тахикардия, жүрекше фибрилляциясы, аритмия, кеудеде жайсыздықты сезіну/кеуденің ауыруы
- артериялық қысымның ауытқуы, гипертензиялық криз, гиперемия, тері жабынының бозаруы
- тамақтың қабынуы, жөтел, диспноэ, апноэ
- дисгевзия (ауыздың темір татуы), тәбеттің болмауы, жүрек айну, құсу, газдың жиналуы, диарея, іштің ауыруы
- арқаның ауыруы, бұлшықет әлсіздігі, бұлшықет түйілуі
- поллакиурия
- жалпы әлсіздік, діріл, астения, ісіну, беттің ісінуі, аяқтың ісінуі, ыстықты сезіну, суықты сезіну, суық тер
- электрокардиограммада (ЭКГ) ауытқуы, жүрек жұмысының жылдамдауы, эозинофилия

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- препараттың белсенді затына немесе қандай да бір қосымша заттарына жоғары сезімталдық
- бассүйекішілік қысымның артуы (веналық ағын бұзылуында, бассүйекішілік ісіктерде)
- қолдану қауіпсіздігі туралы жеткілікті деректер болмауына байланысты бауыр және/немесе бүйректің ауыр жеткіліксіздігі

- бұл кезеңде препараттың клиникалық қолданылуы туралы деректер жоғына

байланысты жүктілік және лактация кезеңі

- бұл кезеңде препаратты клиникалық қолдану туралы деректер жоғына байланысты балаларға және 18 жасқа дейінгі жасөспірімдік жаста

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

Коронарлық тамырларды кеңейтетін дәрілердің, кейбір гипотензиялық препараттардың, жүрек гликозидтерінің әсерін күшейтеді.

Антиангинальді дәрілермен, антикоагулянттармен, антиагреганттармен, аритмияға қарсы дәрілермен, диуретиктермен, бронхолитиктермен үйлестіруге болады.

Мельдоний құрамында глицерилтринитрат, нифедипин, бета-адреноблокаторлар бар препараттардың, басқа да гипотензиялық дәрілер мен шеткері вазодилататорлардың әсерін күшейтуі мүмкін.

Симптомдарды азайту үшін бір мезгілде мельдоний және лизиноприл қабылдайтын созылмалы жүрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде біріктірілген емнің (басты артериялар вазодилатациясы, шеткері қан айналымы мен өмір сапасының жақсаруы, психикалық және дене стресінің азаюы) оң әсері айқындалған.

Мельдонийді ишемия/реперфузия туындатқан зақымдануларды қайтару үшін орот қышқылымен біріктіріп қолданғанда қосымша фармакологиялық әсері байқалған.

Sorbifer және мельдонийді бір мезгілде қолдану нәтижесінде темір тапшылығы туындатқан анемиясы бар пациенттерде қанның қызыл жасушаларындағы май қышқылдарының құрамы жақсарған.

Мельдоний азидотимидин (АЗТ) туындатқан жүрек патологиялық өзгерістерін қайтаруға көмектеседі және митохондрий дисфункциясына әкелетін АЗТ туындатқан тотығу стресс реакциясы арқылы әсер етеді. Мельдонийді АЗТ немесе басқа препараттармен біріктірілімде жүре пайда болған иммун тапшылығы синдромын (ЖИТС) емдеуге қолдану ЖИТС еміне оң әсер етеді.

Этанол туындатқан тепе-теңдік рефлексін жоғалту тестісінде мельдоний ұйқының ұзақтығын кеміткен. Пентилентетразол туындатқан құрысулар кезінде мельдонийдің құрысуға қарсы айқын әсері анықталды. Өз кезегінде, мельдониймен ем алдында йохимбин α 2-адреноблокаторын 2 мг/кг дозада және N-(G)-нитро-L-аргинин азот тотығы синтазасы (АТС) тежегішін 10 мг/кг дозада қолданғанда мельдонийдің құрысуға қарсы әсері толық бөгеледі.

Мельдониймен артық дозалануы циклофосфамид туындатқан кардиоуыттылықты күшейтуі мүмкін.

D-карнитин (фармакологиялық белсенді емес изомер)-мельдоний қолданғанда түзілетін карнитин тапшылығы ифосфамид туындатқан кардиоуыттылықты күшейтуі мүмкін.

Мельдоний индинавир туындатқан кардиоуыттылық, эфавиренз туындатқан нейроуыттылық жағдайында қорғаныш әсерін береді.

Орташа тахикардия және артериялық гипотензия даму мүмкіндігінен осындай әсері бар дәрілік заттармен, оның ішінде құрамында мельдоний бар басқа препараттармен біріктірілімде сақ болу керек.

Айрықша нұсқаулар

Бауыр және/немесе бүйректің созылмалы аурулары бар пациенттерге препаратты ұзақ уақыт қолданғанда сақ болу керек (бауыр және/немесе бүйрек функциясына бақылау жүргізген жөн).

Дәрілік препараттың автокөлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару кезіндегі әсер ету ерекшеліктері

Көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқаруда сақ болу керек.

Артық дозалануы

Артық дозалану жағдайлары белгісіз, препараттың уыттылығы аз.

Қан қысымы төмендегенде бас ауыруы, бас айналу, тахикардия, жалпы әлсіздік болуы мүмкін.

Емі симптоматикалық.

Ауыр артық дозалану жағдайында бауыр және бүйрек функциясын бақылау қажет.

Препараттың ақуыздармен айқын байланысуына байланысты, гемодиализдің айтарлықтай мәні жоқ.

Шығарылу түрі мен қаптамасы

Капсулалар 250 мг.

10 капсуладан поливинилиденхлоридті жабыны және алюминий фольгасы бар поливинилхлоридті үлбірден жасалған пішінді ұяшықты қаптамаға салынады.

2 немесе 4 пішінді ұяшықты қаптамадан медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тіліндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынады.

Сақтау шарттары

25 °С-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Ылғалдан қорғау үшін түпнұсқалық қаптамасында сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Сақтау мерзімі

4 жыл.

Қаптамада көрсетілген жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

Дәріханалардан босатылу шарттары
Рецептсіз

Тіркеу куәлігінің иесі

«Гриндекс» АҚ, Крустпилс к-сі, 53, Рига, LV-1057, Латвия

Өндіруші

«Гриндекс» АҚ, Латвия

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан өнім сапасына қатысты шағымдарды қабылдайтын, дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның мекенжайы

«Гриндекс» АҚ өкілдігі

050010, Алматы қ., Достық д-лы, Бөгенбай батыр к-нің бұрышы, 34а/87а
үй, №1 кеңсе

т./ф. 291-88-77, 291-13-84

эл. пошта: grindeks.asia.kz@mail.ru