

«Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Медициналық және фармацевтикалық
бақылау комитеті» РММ төрағасының
2023 ж. «07» 12.
№ N069749 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ

1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТ АТАУЫ

МИЛДРОНАТ, 500 мг капсулалары

2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ

2.1 Жалпы сипаттамасы

Мельдоний

2.2 Сапалық және сандық құрамы

Бір капсула құрамында

белсенді зат: 500 мг мельдоний дигидраты.

Қосымша заттардың толық тізімін 6.1 тармақтан қараңыз.

3. ДӘРІЛІК ТҮРІ

Капсулалар.

500 мг капсулалар: № 00 ақ түсті қатты желатин капсулалар. Ішінде – әлсіз иісті ақ кристалды ұнтақ. Гигроскопиялық ұнтақ.

4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕР

4.1 Қолданылуы

Төмендегі жағдайларда кешенді емде:

- жүрек және қантамыр жүйесінің ауруларында: жүктемелік тұрақты стенокардия, жүректің созылмалы жеткіліксіздігі (NYHA I-III функционалдық класы), кардиомиопатия, жүрек және қантамыр жүйесі қызметінің функционалдық бұзылулары;
- ми қан айналымының жедел және созылмалы ишемиялық бұзылулары;
- жұмыс қабілетінің төмендеуі, дене және психоэмоционалдық артық жүктеме;
- цереброваскулярлық бұзылулар, бас жарақаттары мен энцефалиттен кейінгі сауығу кезеңі.

4.2 Дозалау режимі және қолдану тәсілі

Дозалау режимі

Ересектер

Жүрек және қантамыр жүйесі аурулары, ми қан айналымының бұзылуы

Доза күніне 500-1000 мг құрайды. Тәуліктік дозаны бірден қолдануға немесе бір реттік екі дозаға бөлуге болады. Ең жоғары тәуліктік доза 1000 мг құрайды.

Жұмыс қабілеттілігі төмендетілген, артық күш жұмсау және сауығу кезеңі

Доза күніне 500 мг құрайды. Ең жоғары тәуліктік доза 500 мг құрайды.

Емдеу курсының ұзақтығы 4-6 аптаны құрайды. Емдеу курсын жылына 2-3 рет қайталауға болады.

Пациенттердің айрықша тобы

Балалар

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

Егде жастағы пациенттер

Бауыр және/немесе бүйрек қызметі бұзылған егде жастағы пациенттерге мельдоний дозасын азайту қажет болуы мүмкін.

Бауыр қызметі бұзылған пациенттер

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

Бүйрек қызметі бұзылған пациенттер

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

Қолдану тәсілі

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

4.3 Қолдануға болмайтын жағдайлар

- препараттың белсенді затына немесе қандай да бір қосымша заттарына жоғары сезімталдық
- 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 жасөспірімдерге

4.4 Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі сақтық шаралары

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

Балалар мен жасөспірімдер

Бұл препаратты балалар мен 18 жасқа дейінгі жасөспірімдерге қолдануға болмайды, өйткені осы жас топтарында мельдонийді қолдану қауіпсіздігі мен тиімділігі туралы мәліметтер жоқ.

4.5 Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесулері және өзара әрекеттесудің басқа түрлері

Мельдонийді әсер етуі ұзаққа созылатын нитраттармен және жүктемелік тұрақты стенокардияны емдеуге арналған басқа да антиангинальді дәрілермен бірге, жүрек гликозидтерімен және жүрек жеткіліксіздігін емдеуге арналған диурездік дәрілермен қолдануға болады.

Сондай-ақ оны антикоагулянттармен, антиагреганттармен, аритмияға қарсы дәрілермен және микроайналымды жақсартатын дәрілермен 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.

Құрамында мельдоний бар басқа препараттармен бірге қолдану ұсынылмайды, өйткені жағымсыз әсерінің пайда болу қаупі артуы мүмкін.

4.6 Фертильділік, жүктілік және лактация.

Жүктілік

Препараттың жүктілікке, эмбрионның/шарананың дамуына, босану мен босанудан кейінгі дамуына әсерін бағалау үшін жануарларға жүргізілген зерттеулер жеткіліксіз. Адамдар үшін ықтимал қауіп белгісіз, сондықтан жүктілік кезінде Милдронат® қолдануға болмайды (4.3 бөлімінен қараңыз).

Лактация

Дәрінің адамның ана сүтіне бөлінетіні белгісіз. Жаңа туған нәрестелер/сәбилер үшін қауіпті болдырмауға болмайды, сондықтан баланы емшекпен емізу кезінде бұл дәріні қолдануға болмайды (4.3 бөлімінен қараңыз).

4.7 Көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсері

Көлік құралын және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетін әсері туралы деректер жоқ.

4.8 Жағымсыз реакциялар.

Жағымсыз реакциялар жиілігінің сандық критерийлері және жүйелік-ағзалық жіктемесіне және олардың туындау жиілігіне сәйкес жағымсыз реакциялардың жіктелуі Жағымсыз құбылыстардың жиілігін анықтау мынадай критерийлерге сәйкес жүргізіледі: жиі ($\geq 1/100$ -ден $< 1/10$ дейін), сирек ($\geq 1/10000$ -нан $< 1/1000$ дейін).

Тіркеуден кейінгі кезеңде клиникалық зерттеулерде байқалған жағымсыз реакциялар

Иммундық жүйе тарапынан бұзылулар

<i>Жиі</i> <i>Сирек</i>	Аллергиялық реакциялар* Жоғары сезімталдық, аллергиялық дерматит, есекжем, ангионевроздық ісіну, анафилаксиялық реакция
Психикалық бұзылулар	
<i>Сирек</i>	Қозу, қорқыныш сезімі, тыным бермейтін ойлар, ұйқының бұзылуы
Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар	
<i>Жиі</i> <i>Сирек</i>	Бас ауыру* Парестезия, діріл, гипестезия, құлақтағы шуыл, вертиго, бас айналу, жүріс-тұрыстың бұзылуы, естен тану алдындағы жағдай, естен тану
Жүрек тарапынан бұзылулар	
<i>Сирек</i>	Жүрек ырғағының өзгеруі, жүрек соғысы, тахикардия/синустық тахикардия, жүрекшенің жыпылықтауы, аритмия, кеудеде жайсыздықты сезіну /кеуденің ауыруы
Қан жүру жүйесі тарапының бұзылуы	
<i>Сирек</i>	Қан қысымының жоғарылауы /төмендеуі, гипертензивті криз, гиперемия, тері жабынының бозаруы
Тыныс алу жүйесі, көкірек қуысы және көкірек ортасы мүшелері тарапынан бұзылулары	
<i>Сирек</i>	Тамақтың қабынуы, жөтел, диспноэ, апноэ
Асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылулар	
<i>Жиі</i> <i>Сирек</i>	Диспепсия* Дисгевзия, тәбеттің болмауы, лоқсу, жүрек айнуы, құсу, газдың жиналуы, диарея, іштің ауыруы
Тері мен тері асты тіндері тарапынан бұзылулар	
<i>Сирек</i>	Бөртпе, жалпы/макулезді/папулезді бөртпелер, қышыну
Бұлшықет, қаңқа және дәнекер тіндер тарапынан бұзылулар	
<i>Сирек</i>	Арқаның ауыруы, бұлшықет әлсіздігі, бұлшықет түйілуі
Бүйрек және несеп шығару жолдары тарапынан бұзылулар	
<i>Сирек</i>	Поллакиурия
Инъекция жасалған жердегі жалпы бұзылыстар және реакциялар	
<i>Сирек</i>	Жалпы әлсіздік, діріл, астения, ісіну, беттің ісінуі, аяқтың ісінуі, ыстықты сезіну, суықты сезіну, суық тер

Зертханалық және құралдармен тексеру деректері

Сирек

Электрокардиограмманың ауытқуы (ЭКГ),
жүрек жұмысын жылдамдату, эозинофилия*

* Бұрын жүргізілген бақыланбайтын клиникалық зерттеулерде байқалған жағымсыз реакциялар.

Мельдонийдің қолданылуына байланысты іштің жоғарғы бөлігінің ауыруы және бас сақинасы туралы да хабарланған болатын.

Күдік тудырған жағымсыз реакциялар туралы хабарлау

ДП «пайда-қауіп» арақатынасына жүйелі мониторингті қамтамасыз ету мақсатында ДП тіркеуден кейін күдікті жағымсыз реакциялар туралы хабарлау маңызды. Медицина қызметкерлеріне ДП кез келген күдікті жағымсыз реакциялары туралы ҚР жағымсыз реакциялар туралы ұлттық хабарламалар жүйесі арқылы хабарлаған жөн.

«Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК

<http://www.ndda.kz>

4.9 Артық дозалануы

Мельдониймен 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.

5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

5.1. Фармакодинамикалық қасиеттері

Фармакотерапиялық тобы: Кардиологиялық препараттар. Кардиологиялық басқа препараттар. Мельдоний.

АТХ коды C01EB22

Мельдоний көміртегінің қандай да 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 жүрек-қантамыр жүйесінің, миы қанмен қамсыздандыру функциясының әртүрлі бұзылуларын емдеуге, сондай-ақ дене және ақыл-ой жұмыс қабілетін арттыру үшін қолданады. Карнитин концентрациясының төмендеуі нәтижесінде вазодилатациялаушы қасиеттері бар ГББ қатты синтезделеді. Мельдоний миокардтың жедел ишемиялық зақымдануы жағдайында 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 интеллектуалдық функцияның калпына келу үдерісіне оң әсер етеді.

5.2. Фармакокинетикалық қасиеттері

Сіңірілуі

Мельдонийдің көп реттік дозасын вена ішіне енгізуден кейінгі ең жоғары концентрациясы ($C_{\max}$) $25,50 \pm 3,63$ мкг/мл жеткен.

Бауыр циррозы бар пациенттерде және бүйректің ауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде $C_{\max}$, уақыттағы концентрация өзгерістерінің кестесі астындағы ауданы (AUC) мен жартылай шығарылу кезеңі ($t_{1/2}$) ұлғайған жеке тұлғаларда биожетімділігі артқан. Вена ішіне қолданғанда мельдоний дозаларын бір реттік және қайталап енгізуден кейін AUC айырмашылығы болады. Бұл нәтижелер қан плазмасында мельдоний жинақталу мүмкіндігін дәлелдейді.

Таралуы

Мельдоний қан ағымынан тіндерге жылдам таралады; жүрек тіндеріне жоғары аффинділігі бар. 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.

Биотрансформациясы

Мельдоний негізінен бауырда метаболизденеді.

Элиминациясы

Мельдоний мен оның метаболиттерінің шығарылуында елеулі рөлді бүйрекпен экскрециялануы атқарады. 250 мг, 500 мг және 1000 мг мельдоний дозаларын вена ішіне бір реттік қолданудан кейін мельдоний ерте жартылай шығарылу кезеңі 5,56-6,55 сағатты құрайды, ақырғы жартылай шығарылу кезеңі – 15,34 сағат.

Пациенттердің айрықша тобы

Егде жастағы адамдар

Мельдоний дозасын биожетімділігі жоғарылаған бауыр немесе бүйрек қызметі бұзылған егде жастағы пациенттерге азайту керек (4.2 бөлімін қараңыз).

Бүйрек қызметі бұзылған пациенттер

Биожетімділігі жоғарылаған бүйрек қызметі әлсіреген пациенттерге дозаны азайту керек (4.2 бөлімін қараңыз). Мельдоний немесе оның метаболиттерінің (мысалы, 3-гидроксимельдоний) бүйрек реабсорбциясының және карнитиннің өзара әрекеттесуі болады, соның нәтижесінде карнитиннің бүйректік клиренсі ұлғаяды. Мельдоний, гамма бутиробетаин (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 (4.2 бөлімін қараңыз). 400-800 мг құрайтын дозаларды қолданудан кейін адамдарда бауыр қызметі көрсеткіштерінің өзгеруі байқалмаған. Бауыр жасушасына майлар инфильтрациясы болуы мүмкіндігін жоққа шығаруға болмайды.

Балалар

18 жасқа дейінгі балалар мен жасөспірімдерде мельдоний қолданудың қауіпсіздігі мен тиімділігі туралы деректер жоқ, сондықтан пациенттердің бұл тобына мельдоний қолдануға болмайды (4.3 бөлімін қараңыз).

5.3. Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері

Жедел уыттылық

Мельдонийдің уыттылығы аз. Тышқандар мен егеуқұйрықтарда LD₅₀ белсенді заттарды пероральді енгізген кезде 18 000 мг/кг асады.

Созылмалы уыттылық

Егеуқұйрықтарға алты айдан асқан соң мельдонийді қайта енгізбеген жөн, ол жануарлардың дене массасын, қан құрамын, қанның биохимиялық көрсеткіштерін және несептің өзгертпеді. Мельдоний 20, 100 және 500 мг/кг дозаларда *per os* гемапозге, бауыр мен бүйректің функционалдық жағдайына әсер етпеді және ішкі ағзалардың құрылымдық өзгерістерін көрсетпеді.

Канцерогендік, мутагендік

Препарат мутагендік және канцерогендік қасиеттерге ие емес.

Ұрпақ өрбіту қабілетіне уыттылығы

Спецификалық уыттылық зерттеулерінде мельдонийдің тератогенді және эмбриоуытты әсері анықталмаған. Ересек экспериментальді жануарлардың тұқым өрбіту қабілетіне зерттеуде мельдонийдің сары денелердің санына, эстральді циклға, сондай-ақ будандастыру мен ұрықтандыру көрсеткіштеріне әсері анықталмаған. Зерттеу нәтижелері бойынша жалпы уытты әсер етпейтін мельдоний дозасы күніне 400 мг/кг құрайды, ал ұрпақ өрбіту функцияларына теріс әсер етпейтін доза 1600 мг/кг құрайды деген қорытынды жасалды. Өз кезегінде ұрықтың дамуына уытты әсері күніне 1600 мг/кг асатын дозаларды қолдану кезінде байқалған жоқ.

6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

6.1. Қосымша заттардың тізбесі.

Кептірілген картоп крахмалы

Коллоидты кремнийдің қостотығы

Кальций стеараты

Капсула (корпусы және қақпағы):

Титанның қостотығы (Е 171)

Желатин

6.2. Үйлесімсіздік

Қатысты емес.

6.3 Жарамдылық мерзімі

4 жыл

Қаптамасында көрсетілген жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

6.4 Сақтау кезіндегі ерекше сақтық шаралары

25 °С-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Ылғалдан қорғау үшін түпнұсқалық қаптамасында сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

6.5 Шығарылу түрі және қаптамасы

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

2, 3, 6 немесе 9 пішінді ұяшықты қаптамалардан медициналық қолдану жөніндегі қазақ және орыс тіліндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынады.

6.6 Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе дәрілік препаратты қолданғаннан кейін немесе онымен жұмыс жасағаннан кейін алынған қалдықтарды жою кезіндегі ерекше сақтық шаралары
Ерекше талаптар жоқ.

6.7 Дәріханалардан босатылу шарттары
Рецепт арқылы.

7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ

«Гриндекс» АҚ.

Крустпилс к-сі, 53, Рига, LV-1057, Латвия

Тел.: +371 67083205

Факс: +371 67083505

Электронды поштасы: grindeks@grindeks.lv

7.1. ТІРКЕУ КУӘЛІГІН ҰСТАУШЫНЫҢ ӨКІЛІ

Тұтынушылардың шағымдарын мына мекенжайға жолдаңыз:

Қазақстан Республикасы

«Гриндекс» АҚ өкілдігі

ҚР, 050010, Алматы қаласы, Медеу ауданы, Достық даңғылы, №34/1 үй, 1 пәтер.

тел.: +7 (727) 291-88-77

Электронды поштасы: office@grindeks.kz

8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ

ҚР-ДЗ-5№003009

9. БАСТАПҚЫ ТІРКЕУ (ТІРКЕУ, ҚАЙТА ТІРКЕУІ РАСТАЛҒАН) КҮНІ

Бірінші тіркеу күні: 14 ақпан 2006 ж.

Тіркелуінің (қайта тіркелуінің) соңғы расталған күні: 17 наурыз 2016 ж.

10. МӘТІННІҢ ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮНІ

Маусым 2023

Дәрілік препараттың жалпы сипаттамасы <http://www.ndda.kz> ресми сайтында қолжетімді