

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «07» 12.2023 г.
№ N069749

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

МИЛДРОНАТ капсулы 500 мг

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1 Общее описание

Мельдоний

2.2 Качественный и количественный состав

Одна капсула содержит

активное вещество: мельдония дигидрат 500 мг.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в подпункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Капсулы 500 мг: твердые желатиновые капсулы № 00 белого цвета. Содержимое – белый кристаллический порошок со слабым запахом. Порошок гигроскопичен.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

В комплексной терапии в следующих случаях:

- заболевания сердца и сосудистой системы: стабильная стенокардия нагрузки, хроническая сердечная недостаточность (I-III функционального класса NYHA), кардиомиопатия, функциональные нарушения деятельности сердца и сосудистой системы;
- острые и хронические ишемические нарушения мозгового кровообращения;
- пониженная работоспособность, физическое и психоэмоциональное перенапряжение;
- в период выздоровления после цереброваскулярных нарушений, травм головы и энцефалита.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

Заболевания сердца и сосудистой системы, нарушения мозгового кровообращения

Доза составляет 500–1000 мг в день. Суточную дозу можно применять всю сразу или разделить на две разовые дозы. Максимальная суточная доза составляет 1000 мг.

Пониженная работоспособность, перенапряжение и период выздоровления

Доза составляет 500 мг в день. Максимальная суточная доза составляет 500 мг.

Продолжительность курса лечения составляет 4-6 недель. Курс лечения можно повторять 2-3 раза в год.

Особые группы пациентов

Дети

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

Пациенты пожилого возраста

Пожилым пациентам с нарушениями деятельности печени и/или почек может быть необходимо уменьшить дозу мельдония.

Пациенты с нарушениями деятельности печени

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

Пациенты с нарушениями деятельности почек

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

Способ применения

Для приема внутрь. Капсулу проглатывают, запивая водой. Лекарство можно применять до или после еды. В связи с возможным стимулирующим эффектом лекарство рекомендуют применять в первой половине дня.

4.3 Противопоказания

- повышенная чувствительность к активному веществу или к какому-либо вспомогательному веществу препарата.
- тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность ввиду отсутствия достаточных данных о безопасности применения.
- беременность и период лактации, ввиду отсутствия данных о клиническом применении препарата в этот период.
- детский и подростковый возраст до 18 лет, ввиду отсутствия данных о клиническом применении препарата в этот период.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

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

Дети и подростки

Этот препарат нельзя применять детям и подросткам в возрасте до 18 лет, так как нет данных о безопасности применения и эффективности мельдония в этих возрастных группах.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Мельдоний можно применять вместе с нитратами пролонгированного действия и другими антиангинальными средствами для лечения стабильной стенокардии нагрузки, сердечными гликозидами и диуретическими средствами для лечения сердечной недостаточности. Также его можно комбинировать с антикоагулянтами, антиагрегантами, антиаритмическими средствами и лекарствами, улучшающими микроциркуляцию.

Мельдоний может усиливать действие препаратов, содержащих глицерилтринитрат, нифедипина, бета-адреноблокаторов, других гипотензивных средств и периферических вазодилататоров.

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 психического 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.

В тесте утраты рефлекса равновесия, вызванной этанолом, мельдоний уменьшал продолжительность сна. Во время судорог, вызванных пентилентетразолом, установлено выраженное противосудорожное действие мельдония. В свою очередь, при применении перед терапией мельдонием α_2 -адреноблокатора йохимбина в дозе 2 мг/кг и ингибитора синтазы оксида азота (СОА) N-(G)-нитро-L-аргинина в дозе 10 мг/кг, полностью блокируется противосудорожное действие мельдония.

Передозировка мельдония может усилить кардиотоксичность, вызванную циклофосфамидом.

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.

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

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Для оценки влияния препарата на беременность, развитие эмбриона/плода, роды и послеродовое развитие исследования на животных недостаточны. Потенциальный риск для людей неизвестен, поэтому Милдронат® в период беременности применять нельзя (смотреть подпункт 4.3).

Лактация

Неизвестно, выделяется ли лекарство в материнское молоко человека. Нельзя исключить риск для новорожденных/младенцев, поэтому во время кормления ребенка грудью это лекарство применять нельзя (смотреть подпункт 4.3).

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами

Нет данных о влиянии на способность управлять транспортным средством и потенциально опасными механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Количественные критерии частоты нежелательных реакций и классификация нежелательных реакций в соответствии с системно-органный классификацией и с частотой их возникновения. Определение частоты побочных явлений проводится в

соответствии со следующими критериями: часто ($\geq$ от 1/100 до $<$ 1/10), редко ($\geq$ 1/10000 до $<$ 1/1000).

Нежелательные реакции, которые наблюдались в клинических исследованиях и в пострегистрационном периоде

Нарушения со стороны иммунной системы	
<i>Часто</i>	Аллергические реакции*
<i>Редко</i>	Повышенная чувствительность, аллергический дерматит, крапивница, ангионевротический отек, анафилактическая реакция
Психические нарушения	
<i>Редко</i>	Возбуждение, чувство страха, навязчивые мысли, нарушения сна
Нарушения со стороны нервной системы	
<i>Часто</i>	Головные боли*
<i>Редко</i>	Парестезия, тремор, гипестезия, шум в ушах, вертиго, головокружение, нарушения походки, предобморочное состояние, потеря сознания
Нарушения со стороны сердца	
<i>Редко</i>	Изменение ритма сердца, сердцебиение, тахикардия/синусовая тахикардия, фибрилляция предсердий, аритмия, ощущение дискомфорта в груди/боли в груди
Нарушения со стороны кровеносной системы	
<i>Редко</i>	Повышение/понижение кровяного давления, гипертензивный криз, гиперемия, бледность кожных покровов
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
<i>Редко</i>	Воспаление в горле, кашель, диспноэ, апноэ
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
<i>Часто</i>	Диспепсия*
<i>Редко</i>	Дисгевзия, потеря аппетита, рвотные позывы, тошнота, рвота, накопление газов, диарея, боли в животе
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
<i>Редко</i>	Высыпания, общие/макулезные/папулезные высыпания, зуд
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	
<i>Редко</i>	Боли в спине, мышечная слабость, мышечные спазмы
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
<i>Редко</i>	Поллакиурия
Общие нарушения и реакции в месте введения	
<i>Редко</i>	Общая слабость, дрожь, астения, отек, отек лица, отек ног, ощущение жара, ощущение холода, холодный пот

Лабораторные и инструментальные данные

Редко

Отклонения в электрокардиограмме (ЭКГ),
ускорение работы сердца, эозинофилия*

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

В связи с применением мельдония сообщалось также о болях в верхней части живота и мигрени.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации ЛП с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» ЛП.

Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях ЛП через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях РК.

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»

<http://www.ndda.kz>

4.9 Передозировка

Случаи передозировки мельдонием неизвестны, препарат малотоксичен.

При пониженном кровяном давлении возможны головные боли, головокружение, тахикардия, общая слабость.

Лечение симптоматическое.

В случае тяжелой передозировки необходимо контролировать функции печени и почек.

В связи с выраженным связыванием препарата с белками, гемодиализ не имеет существенного значения.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Кардиологические препараты. Кардиологические препараты другие. Мельдоний.

Код АТХ C01EB22

Мельдоний является структурным аналогом предшественника карнитина гамма-бутиробетаина (ГББ), у которого один из атомов углерода замещен на атом азота. В условиях повышенной нагрузки мельдоний восстанавливает равновесие между доставкой и потребностью клеток в кислороде, устраняет накопление токсических продуктов обмена в клетках, защищая их от повреждения; оказывает также тонизирующее влияние. В результате его применения организм приобретает способность выдерживать нагрузку и быстро восстанавливать энергетические резервы. Благодаря этим свойствам мельдоний применяют для лечения различных нарушений деятельности сердечно-сосудистой системы, кровоснабжения мозга, а также для повышения физической и умственной работоспособности. В результате снижения концентрации карнитина усиленно синтезируется ГББ, обладающий вазодилатирующими свойствами. В случае острого ишемического повреждения миокарда мельдоний замедляет образование некротической зоны, укорачивает реабилитационный период. При сердечной недостаточности повышает сократимость миокарда, увеличивает толерантность к физической нагрузке, снижает частоту приступов стенокардии. При острых и хронических ишемических нарушениях мозгового кровообращения улучшает циркуляцию крови в очаге ишемии, способствует перераспределению крови в пользу ишемизированного участка. В случае нарушений

неврологического характера (после нарушений мозгового кровообращения, операций на головном мозге, травм головы, перенесенного клещевого энцефалита) позитивно влияет на восстановительный процесс физических и интеллектуальных функций в период выздоровления.

5.2. Фармакокинетические свойства.

Абсорбция

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

Биодоступность была увеличена у индивидов с увеличением $C_{\max}$, площади под графиком изменения концентрации во времени (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; обладает высокой аффинностью к тканям сердца. Связь 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 главным образом метаболизируется в печени.

Элиминация

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

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Дозу мельдония следует уменьшить пожилым пациентам с нарушениями деятельности печени или почек, у которых повышена биодоступность (смотреть подпункт 4.2).

Пациенты с нарушением деятельности почек

Пациентам с ослабленной деятельностью почек, у которых повышена биодоступность, следует уменьшать дозу (смотреть подпункт 4.2). Существует взаимодействие почечной реабсорбции мельдония или его метаболитов (например, 3-гидроксимельдония) и карнитина, в результате которого увеличивается почечный клиренс карнитина. Отсутствует прямое влияние мельдония, гамма бутиробетаина (ГББ) и комбинации мельдония/ГББ на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему.

Пациенты с нарушением деятельности печени

Пациентам с нарушениями деятельности печени, у которых повышена биодоступность, следует уменьшать дозу мельдония (смотреть подпункт 4.2). Изменений показателей деятельности печени у людей после применения доз, составляющих 400-800 мг, не наблюдалось. Нельзя исключить возможную инфильтрацию жиров в клетки печени.

Дети

Нет данных о безопасности и эффективности применения мельдония у детей и подростков в возрасте до 18 лет, поэтому применение мельдония в этой группе пациентов противопоказано (смотреть подпункт 4.3).

5.3. Данные доклинической безопасности.

Острая токсичность

Мельдоний малотоксичен. LD₅₀ у мышей и крыс при пероральном введении активного вещества превышает 18 000 мг/кг.

Хроническая токсичность

Более чем шести месячное повторное введение мельдония крысам нежелательно не изменяло массу тела животных, состав крови, биохимические показатели крови и мочи. Мельдоний в дозах 20, 100 и 500 мг/кг *per os* не влиял на гемапоз, 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

Крахмал картофельный высушенный

Кремния диоксид коллоидный

Кальция стеарат

Капсула (корпус и крышка):

Титана диоксид (Е 171)

Желатин

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

4 года

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в оригинальной упаковке для защиты от влажности.

Хранить в недоступном для детей месте!

6.5 Форма выпуска и упаковка

По 10 капсул помещают в контурную ячейковую упаковку из поливинилхлоридной пленки с поливинилиденхлоридным покрытием и алюминиевой фольги.

По 2, 3, 6 или 9 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку из картона.

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

Особые требования отсутствуют.

6.7 Условия отпуска из аптек

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

АО «Гриндекс».

Ул. Крустпилс, 53, Рига, LV-1057, Латвия

Тел.: +371 67083205

Факс: +371 67083505

Адрес электронной почты: grindeks@grindeks.lv

7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Казахстан

Представительство АО «Гриндекс»

РК, 050010, город Алматы, Медеуский район, проспект Достык, дом №34/1, квартира 1.

тел.: +7 (727) 291-88-77

Адрес электронной почты: office@grindeks.kz

8. НОМЕР(А) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РК-ЛС-5№003009

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 14 февраля 2006 г.

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации): 17 марта 2016 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Июнь 2023

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте <http://www.ndda.kz>