

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата**МИЛДРОНАТ®**

наименование лекарственного препарата

**раствор для внутривенного, внутримышечного и парабульбарного
введения, 100 мг/мл**

лекарственная форма, дозировка

ЗАО «Сантоника», Литва/ Эйч Би Эм Фарма с.р.о., Словакия

наименование производителя, страна

Изменение № 6

Дата внесения Изменения «__» _____ 20__ г.

Старая редакция	Новая редакция
Фармакотерапевтическая группа Метаболическое средство. Код АТХ: C01EB.	Фармакотерапевтическая группа Средства для лечения заболеваний сердца; другие препараты для лечения заболеваний сердца. Код АТХ: C01EB22.
Фармакодинамика Мельдоний (МИЛДРОНАТ®) – структурный аналог гамма-бутиробетаина – вещества, которое находится в каждой клетке организма человека. В условиях повышенной нагрузки МИЛДРОНАТ® 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 МИЛДРОНАТ® используют для лечения различных нарушений деятельности сердечно-	Фармакодинамика Мельдоний (МИЛДРОНАТ®) – структурный аналог гамма-бутиробетаина – вещества, которое находится в каждой клетке организма человека. В условиях повышенной нагрузки МИЛДРОНАТ® 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 МИЛДРОНАТ® используют для лечения различных нарушений деятельности сердечно-

сосудистой системы, кровоснабжения головного мозга, а также для повышения физической и умственной работоспособности. В результате снижения концентрации карнитина усиленно синтезируется гамма-бутиробетаин, обладающий вазодилатирующими свойствами. В случае острого ишемического повреждения миокарда МИЛДРОНАТ® 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 МИЛДРОНАТ® улучшает циркуляцию крови в очаге ишемии, способствует перераспределению крови в пользу ишемизированного участка. Препарат устраняет функциональные нарушения нервной системы у больных хроническим алкоголизмом при синдроме абстиненции.	сосудистой системы, кровоснабжения головного мозга, а также для повышения физической и умственной работоспособности. В результате снижения концентрации карнитина усиленно синтезируется гамма-бутиробетаин, обладающий вазодилатирующими свойствами. В случае острого ишемического повреждения миокарда МИЛДРОНАТ® 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 МИЛДРОНАТ® 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) позитивно влияет на восстановительный процесс физических и интеллектуальных функций в период выздоровления. Препарат устраняет функциональные нарушения нервной системы у больных хроническим алкоголизмом при синдроме абстиненции.
Фармакокинетика Биодоступность препарата после внутривенного введения равна 100 %. Максимальная концентрация в плазме крови достигается сразу после его введения. Метаболизируется в организме с образованием двух основных	Фармакокинетика <u>Абсорбция</u> После внутривенного введения многократных доз мельдония максимальная концентрация (C_{max}) достигла $25,50 \pm 3,63$ мкг/мл.

метаболитов, которые выводятся почками. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 3 – 6 часов.

У пациентов с циррозом печени и у пациентов

с тяжелой почечной недостаточностью биодоступность была увеличена с увеличением C_{max} , площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) и периодом полувыведения ($T_{1/2}$). 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 $T_{1/2}$ раннего выведения мельдония составляет 5,56–6,55 часов, $T_{1/2}$ конечного выведения – 15,34 часов.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

	Пациентам с ослабленной деятельностью почек, у которых повышена биодоступность, следует уменьшать дозу. 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. <i>Пациенты с нарушением функции печени</i> Пациентам с нарушениями функций печени, у которых повышена биодоступность, следует уменьшать дозу мельдония. Изменений показателей деятельности печени у людей после применения доз, составляющих 400–800 мг, не наблюдалось. <i>Пациенты пожилого возраста</i> Дозу мельдония следует уменьшить пожилым пациентам с нарушениями деятельности печени или почек, у которых повышена биодоступность.
С осторожностью При заболеваниях печени и/или почек.	С осторожностью - Пациентам с хроническими заболеваниями печени и/или почек при применении препарата следует соблюдать осторожность (необходим контроль функций печени и/или почек).
Побочное действие В зависимости от частоты возникновения выделяют следующие группы нежелательных побочных реакций по ВОЗ: очень часто (>1/10), часто (>1/100, <1/10), нечасто (>1/1000, <1/100),	Побочное действие В зависимости от частоты возникновения выделяют следующие группы нежелательных побочных реакций по ВОЗ: очень часто (>1/10), часто (>1/100, <1/10), нечасто (>1/1000, <1/100),

Очень редко — эозинофилия, общая слабость.

Часто: диспепсия*.

	Редко: дисгевзия (металлический вкус во рту), потеря аппетита, рвотные позывы, тошнота, рвота, накопление газов, диарея, боли в животе. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей Редко: высыпания, общие/макулезные/папулезные высыпания, зуд. Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани Редко: боли в спине, мышечная слабость, мышечные спазмы. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей 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. 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.
Передозировка Симптомы: снижение артериального давления, сопровождающееся головной болью, тахикардией, головокружением и общей слабостью. Лечение: симптоматическое.	Передозировка Симптомы: понижение артериального давления, сопровождающееся головной болью, тахикардией, головокружением и общей слабостью.

МИЛДРОНАТ® малотоксичен и не вызывает нежелательных реакций, опасных для здоровья пациентов.	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. МИЛДРОНАТ® малотоксичен и не вызывает нежелательных реакций, опасных для здоровья пациентов.
Взаимодействие с другими лекарственными средствами Можно сочетать с антиангинальными средствами, антикоагулянтами, антиагрегантами, антиаритмическими средствами, диуретиками, бронхолитиками. Усиливает действие сердечных гликозидов. Ввиду возможного развития умеренной тахикардии и артериальной гипотензии, следует соблюдать осторожность при комбинации с нитроглицерином, нифедипином, альфа-адреноблокаторами, другими гипотензивными средствами и периферическими вазодилататорами, так как МИЛДРОНАТ® усиливает их действие.	Взаимодействие с другими лекарственными средствами Мельдоний можно применять вместе с нитратами пролонгированного действия и другими антиангинальными средствами для лечения стабильной стенокардии напряжения, сердечными гликозидами и диуретическими препаратами для лечения сердечной недостаточности. Мельдоний можно комбинировать с антикоагулянтами, антиагрегантами, антиаритмическими средствами и препаратами, 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

психологического и физического стресса).

Сочетание оротовой кислоты и мельдония обладает аддитивным фармакологическим эффектом на восстановление реперфузии после ишемии.

В результате одновременного приема *Сорбифер Дурулес* (препарата, содержащего железа сульфат и аскорбиновую кислоту) 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.

При взаимодействии с этанолом, мельдоний уменьшает продолжительность сна. Мельдоний оказывает выраженное противосудорожное действие после применения пентилентетразола. Во время судорог, вызванных пентилентетразолом, установлено выраженное противосудорожное действие мельдония. В свою очередь, при применении перед терапией мельдонием альфа₂-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.

	Прием высоких доз мельдония может усилить кардиотоксичность, вызванную циклофосфамидом. Дефицит карнитина, образующийся при приеме 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 принимать вместе с другими препаратами, содержащими мельдоний, так как может увеличиться риск появления нежелательных реакций.
Держатель регистрационного удостоверения АО «Гриндекс». Ул. Крустпилс, 53, Рига, LV-1057, Латвия Телефон: +371 67083205 Факс: +371 67083505 Электронная почта: grindeks@grindeks.lv	Держатель регистрационного удостоверения АО «Гриндекс». Ул. Крустпилс, 53, Рига, LV-1057, Латвия Телефон: +371 67083205 Факс: +371 67083505 Электронная почта: grindeks@grindeks.com

Представитель
организации-заявителя



О.И. Будиловская