

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

МІЛДРАКОР-НОВОФАРМ
(MILDRAKOR-NOVOFARM)

Склад:

діюча речовина: мельдоній;
1 мл містить 100 мг мельдонію;
допоміжна речовина: вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора безбарвна рідина.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що впливають на серцево-судинну систему. Інші кардіологічні препарати. Код АТХ С01Е В22.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Мельдоній є попередником карнітину, структурним аналогом гамма-бутиробетаїну (ГББ), в якого один атом вуглецю заміщений на атом азоту. Його дію на організм можна пояснити двояко.

1. Вплив на біосинтез карнітину.

Мельдоній, оборотно інгібуючи гамма-бутиробетаїнгідроксилазу, знижує біосинтез карнітину і тому перешкоджає транспортуванню довголанцюгових жирних кислот крізь оболонки клітин, таким чином перешкоджаючи накопиченню в клітинах сильного детергенту – активованих форм неокислених жирних кислот. Таким чином попереджається пошкодження клітинних мембран.

При зменшенні концентрації карнітину в умовах ішемії затримується бета-оксидация жирних кислот та оптимізується споживання кисню у клітинах, стимулюється окислення глюкози та відновлюється транспортування АТФ від місць його біосинтезу (мітохондрії) до місць споживання (цитозоль). По суті, клітини забезпечуються поживними речовинами та киснем, а також оптимізується споживання цих речовин.

У свою чергу, при збільшенні біосинтезу попередника карнітину, тобто ГББ, активізується NO-синтезаза, в результаті чого покращуються реологічні властивості крові та зменшується периферичний опір судин.

При зменшенні концентрації мельдонію біосинтез карнітину знову посилюється і у клітинах поступово збільшується кількість жирних кислот.

Вважається, що основою ефективності дії мельдонію є підвищення толерантності до клітинного навантаження (при зміні кількості жирних кислот).

2. Функція медіатора у гіпотетичній ГББ-ергічній системі.

Висунуто гіпотезу про те, що в організмі існує система передачі нейрональних сигналів – ГББ-ергічна система, яка забезпечує передачу нервового імпульсу між клітинами. Медіатором цієї системи є останній попередник карнітину – ГББ-ефір. У результаті дії ГББ-естерази медіатор віддає клітині електрон, таким чином, переносячи електричний імпульс, перетворюється у ГББ. Далі гідролізована форма ГББ активно транспортується в печінку, нирки та яєчники, де перетворюється у карнітин. У соматичних клітинах у відповідь на подразнення знову синтезуються нові молекули ГББ, забезпечуючи поширення сигналу.

При зменшенні концентрації карнітину стимулюється синтез ГББ, у результаті чого збільшується концентрація ефіру ГББ.

Мельдоній, як зазначено раніше, є структурним аналогом ГББ та може виконувати функції медіатора. На противагу цьому, ГББ-гідроксилаза «не впізнає» мельдоній, тому концентрація карнітину не збільшується, а зменшується. Таким чином, мельдоній,

замінюючи медіатор і сприяючи зростанню концентрації ГББ, призводить до розвитку відповідної реакції організму. У результаті загальна метаболічна активність зростає також у інших системах, наприклад у центральній нервовій системі (ЦНС).

Вплив на серцево-судинну систему.

У дослідженнях на тваринах встановлено, що мельдоній позитивно впливає на скоротливу активність міокарда, йому притаманна міокардіопротекторна дія (в т.ч. проти катехоламінів та алкоголю), він здатний попередити порушення ритму серця, зменшити зону інфаркту міокарда.

Ішемічна хвороба серця (стабільна стенокардія навантаження).

Аналіз клінічних даних про курсове застосування мельдонію при лікуванні стабільної стенокардії навантаження показав, що лікарський засіб зменшує частоту та інтенсивність нападів стенокардії, а також кількість гліцерилтринітрату, що застосовується. Лікарський засіб чинить виражену антиаритмічну дію у хворих із ішемічною хворобою серця (ІХС) та шлуночковими екстрасистолами, менш виражена дія спостерігається у пацієнтів із суправентрикулярними екстрасистолами.

Особливо важливою є здатність лікарського засобу зменшувати споживання кисню у стані спокою, що вважається ефективним критерієм антиангінальної терапії ІХС.

Мельдоній сприятливо впливає на атеросклеротичні процеси у коронарних та периферичних судинах, зменшуючи загальний рівень холестерину у сироватці крові та індекс атерогенності.

Хронічна серцева недостатність.

У багатьох клінічних дослідженнях аналізувалася роль мельдонію при лікуванні хронічної серцевої недостатності у результаті ІХС та відзначена його здатність збільшувати толерантність до фізичного навантаження, а також об'єму виконаної роботи пацієнтами із серцевою недостатністю.

Перевірено ефективність мельдонію для лікування серцевої недостатності NYHA I–III функціонального класу середнього ступеня тяжкості. Під впливом терапії мельдонієм 59–78 % пацієнтів, у яких на початку була діагностована серцева недостатність II функціонального класу, були включені до групи I функціонального класу. Встановлено, що застосування мельдонію покращує іотропну функцію міокарда та збільшує толерантність до фізичного навантаження, покращує якість життя пацієнтів, не спричиняючи тяжких побічних ефектів.

У разі тяжкої серцевої недостатності мельдоній необхідно застосовувати у комбінації з іншими традиційними засобами терапії серцевої недостатності.

Вплив на ЦНС.

В експериментах на тваринах встановлено антигіпоксичну дію мельдонію та дію на мозковий кровообіг. Лікарський засіб оптимізує перерозподіл об'єму мозкового кровообігу на користь ішемічних осередків, підвищує міцність нейронів в умовах гіпоксії. Лікарському засобу притаманна стимулююча дія на ЦНС: підвищення рухомої активності та фізичної витривалості, стимуляція поведінкових реакцій, – а також антистресова дія – стимуляція симпатoadреналової системи, накопичення катехоламінів у головному мозку та надниркових залозах, захист внутрішніх органів від змін, спричинених стресом.

Ефективність при неврологічних захворюваннях.

Доведено, що мельдоній є ефективним засобом у комплексній терапії гострих та хронічних порушень мозкового кровообігу (ішемічний інсульт, хронічна недостатність мозкового кровообігу). Мельдоній нормалізує тонус і опірність капілярів та артеріол головного мозку, відновлює їх реактивність.

Вивчено вплив мельдонію на процес реабілітації пацієнтів з порушеннями неврологічного характеру (після перенесених захворювань кровоносних судин головного мозку, операцій на головному мозку, травм, перенесеного кліщового енцефаліту).

Результати перевірки терапевтичної активності мельдонію свідчать про його дозозалежну позитивну дію на фізичну витривалість та відновлення функціональної незалежності в період одужання.

При аналізі змін окремих та сумарних інтелектуальних функцій після застосування лікарського засобу встановлено позитивну дію на процес відновлення інтелектуальних функцій у період одужання.

Встановлено, що мельдоній покращує реконвалесцентну якість життя (головним чином за рахунок оновлення фізичної функції організму), до того ж він усуває психологічні порушення.

Мельдонію притаманний позитивний вплив на функцію нервової системи, що проявляється зменшенням порушень у пацієнтів з неврологічним дефіцитом у період одужання.

Покращується загальний неврологічний стан пацієнтів (зменшення пошкодження нервів головного мозку та патології рефлексів, регресія парезів, покращення координації рухів та вегетативних функцій).

Фармакокінетика.

Фармакокінетику вивчали у здорових добровольців при застосуванні мельдонію внутрішньовенно та перорально.

Всмоктування

Біодоступність становить 100 %. Максимальна концентрація у плазмі крові (C_{\max}) досягається одразу ж після введення. Після внутрішньовенного введення багатократних доз C_{\max} досягає $25,5 \pm 3,63$ мкг/мл.

Площа під кривою концентрація-час (AUC) після разового та повторного внутрішньовенного введення доз мельдонію відрізняється, що свідчить про можливе накопичення мельдонію в плазмі крові.

Розподіл

Мельдоній із кровотоку швидко розподіляється у тканинах із високою серцевою афінністю. Мельдоній та його метаболіти частково проходять крізь плацентарний бар'єр. У дослідженнях на тваринах встановлено, що мельдоній проникає у грудне молоко.

Біотрансформація

У дослідженнях на експериментальних тваринах встановлено, що мельдоній головним чином метаболізується у печінці.

Виведення

У виведенні мельдонію та його метаболітів з організму відіграє значну роль ренальна екскреція. Після разового внутрішньовенного застосування доз мельдонію 250 мг, 500 мг та 1000 мг напівперіод раннього виведення мельдонію становить 5,56–6,55 години, кінцевий період виведення становить 15,34 години.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку

Пацієнтам літнього віку з порушеннями функції печінки та нирок, у яких підвищується біодоступність, необхідно зменшувати дозу мельдонію.

Порушення функції нирок

Пацієнтам з порушеннями функції нирок, у яких підвищується біодоступність, необхідно зменшити дозу мельдонію. Існує взаємодія ниркової реабсорбції мельдонію або його метаболітів (наприклад 3-гідроксимельдонію) та карнітину, в результаті якої збільшується нирковий кліренс карнітину. Відсутній прямий вплив мельдонію, ГББ та комбінації мельдонію/ГББ на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему.

Порушення функції печінки

Пацієнтам з порушеннями функції печінки, у яких підвищується біодоступність, необхідно зменшити дозу мельдонію. При дослідженнях токсичності на щурах при застосуванні мельдонію в дозі більше 100 мг/кг встановлено забарвлення печінки у жовтий колір та денатурація жирів. При гістопатологічних дослідженнях на тваринах після застосування великих доз мельдонію (400 мг/кг та 1600 мг/кг) встановлено накопичення ліпідів у клітинах печінки. Зміни показників функції печінки у людей після застосування великих доз 400–800 мг не спостерігалося. Не можна виключити можливу інфільтрацію жирів у клітини печінки.

Діти

Немає даних про безпеку та ефективність застосування мільдонію дітям (віком до 18 років), тому застосування лікарського засобу такої категорії пацієнтів протипоказане.

Клінічні характеристики.

Показання.

У комплексній терапії таких захворювань:

- захворювання серця та судинної системи: стабільна стенокардія навантаження, хронічна серцева недостатність (NYHA I–III функціональний клас), кардіоміопатія, функціональні порушення діяльності серця та судинної системи;
- гострі та хронічні ішемічні порушення мозкового кровообігу;
- знижена працездатність, фізичне та психоемоційне перенапруження;
- у період одужання після цереброваскулярних порушень, травм голови та енцефаліту.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до мільдонію;
- підвищений внутрішньочерепний тиск (при порушенні венозного відтоку, внутрішньочерепних пухлинах);
- тяжка печінкова та/або ниркова недостатність (немає достатніх даних про безпеку застосування).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Мільдоній можна застосовувати разом із нітратами пролонгованої дії та іншими антиангінальними засобами (стабільна стенокардія навантаження), серцевими глікозидами та діуретичними лікарськими засобами (серцева недостатність). Також його можна комбінувати з антикоагулянтами, антиагрегантами, антиаритмічними засобами та іншими лікарськими засобами, що покращують мікроциркуляцію.

Мільдоній може підсилювати дію лікарських засобів, які містять гліцерилтринітрат, ніфедипін, бета-адреноблокатори, інші гіпотензивні засоби та периферичні вазодилататори.

У результаті одночасного застосування препаратів заліза і мільдонію у пацієнтів з анемією, спричиненою дефіцитом заліза, покращувався склад жирних кислот в еритроцитах.

При застосуванні мільдонію в комбінації з оротовою кислотою для усунення пошкоджень, спричинених ішемією/реперфузією, спостерігається додатковий фармакологічний ефект.

Мільдоній допомагає усунути патологічні зміни серця, спричинені азидотимідом (АЗТ), та опосередковано впливає на реакції окисного стресу, спричинених АЗТ, які приводять до дисфункції мітохондрій. Застосування мільдонію в комбінації з азидотимідом або іншими лікарськими засобами для лікування СНІДу має позитивний вплив при лікуванні набутого імунodefіциту (СНІД).

У тесті втрати рефлексу рівноваги, спричиненої етанолом, мільдоній зменшував тривалість сну. Під час судом, спричинених пентилентетразолом, встановлено виражену протисудомну дію мільдонію. У свою чергу, при застосуванні перед терапією мільдонієм альфа₂-адреноблокатора йохімбіну в дозі 2 мг/кг та інгібітору синтази оксиду азоту (СОА) N-(G)-нітро-L-аргініну в дозі 10 мг/кг повністю блокується протисудомна дія мільдонію. Передозування мільдонію може посилити кардіотоксичність, спричинену циклофосамідом.

Дефіцит карнітину, який утворюється при застосуванні мільдонію, може посилити кардіотоксичність, спричинену іфосамідом.

Мільдоній чинить захисну дію у випадку кардіотоксичності, спричиненої індинавіром, та нейротоксичну дію, спричинену ефавірензом.

Не застосовувати разом з іншими лікарськими засобами, що містять мільдоній, оскільки може збільшитися ризик побічних реакцій.

Особливості застосування.

Пацієнтам із порушеннями функцій печінки та/або нирок легкого або середнього ступеня в анамнезі при застосуванні лікарського засобу необхідно дотримуватися обережності (слід проводити контроль функцій печінки та/або нирок). Багаторічний досвід лікування гострого інфаркту міокарда та нестабільної стенокардії в кардіологічних відділеннях показує, що мельдоній не є лікарським засобом першого ряду при гострому коронарному синдромі.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Для оцінки впливу мельдонію на вагітність, розвиток ембріона/плода, пологи та післяпологовий розвиток досліджень на тваринах недостатньо. Потенційний ризик для людей невідомий, тому мельдоній у період вагітності протипоказаний.

Годування груддю.

Доступні дані на тваринах свідчать про проникнення мельдонію в грудне молоко. Невідомо, чи проникає мельдоній у грудне молоко людини. Не можна виключити ризик для новонароджених/немовлят, тому в період годування груддю мельдоній протипоказаний.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Досліджень для оцінки впливу на здатність керувати транспортом та обслуговувати інші механізми не проводили.

Спосіб застосування та дози.

Застосовувати внутрішньовенно. Застосування лікарського засобу не передбачає спеціального приготування перед введенням. У зв'язку з можливим збуджувальним ефектом лікарський засіб рекомендується застосовувати в першій половині дня.

Дорослі

Захворювання серця та судинної системи; порушення мозкового кровообігу

Доза становить 500–1000 мг (5–10 мл) на добу, дозу вводити за один раз або розподіляти її на 2 введення. Максимальна добова доза – 1000 мг.

Знижена працездатність, фізичне і психоемоційне перенапруження та період одужання після цереброваскулярних порушень, травм голови та енцефаліту

Доза становить 500 мг (5 мл) на добу. Максимальна добова доза – 500 мг.

Тривалість курсу лікування – 4–6 тижнів. Курс лікування можна повторювати 2–3 рази на рік.

Пацієнти літнього віку

Пацієнтам літнього віку з порушеннями функцій печінки та/або нирок можна зменшити дозу мельдонію.

Пацієнти з порушеннями функцій нирок

Оскільки лікарський засіб виводиться з організму нирками, пацієнтам з порушеннями функцій нирок від легкого до середнього ступеня слід застосовувати меншу дозу мельдонію.

Пацієнти з порушеннями функцій печінки

Пацієнтам з порушеннями функцій печінки від легкого до середнього ступеня слід застосовувати меншу дозу мельдонію.

Діти.

Відсутні дані про безпеку та ефективність застосування мельдонію дітям (віком до 18 років), тому застосування мельдонію цій категорії пацієнтів протипоказане.

Передозування.

Не повідомлялося про випадки передозування мельдонію. Лікарський засіб малотоксичний та не спричиняє загрозливих побічних ефектів.

При зниженому артеріальному тиску можливі головні болі, запаморочення, тахікардія, загальна слабкість. Лікування симптоматичне.

У разі тяжкого передозування необхідно контролювати функції печінки та нирок.

Гемодіаліз не має суттєвого значення при передозуванні мельдонію у зв'язку із вираженим зв'язуванням з білками крові.

Побічні реакції.

Побічні ефекти класифіковано відповідно за системами органів та частотою виникнення MedDRA: часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), рідко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$).

Побічні ефекти, які спостерігалися у клінічних дослідженнях та у постмаркетинговому періоді:

З боку імунної системи

Часто: алергічні реакції.

Рідко: підвищена чутливість, включаючи алергічний дерматит, кропив'янку, ангіоневротичний набряк, анафілактичні реакції до шоку.

З боку психіки

Рідко: збудження, почуття страху, нав'язливі думки, порушення сну.

З боку нервової системи

Часто: головні болі.

Рідко: парестезії, тремор, гіпестезія, шум у вухах, вертиго, запаморочення, порушення ходи, переднепритомний стан, непритомність.

З боку серця

Рідко: зміна ритму серця, серцебиття, тахікардія/синусова тахікардія, фібриляція передсердь, аритмія, відчуття дискомфорту в грудях/болі у грудях.

З боку кровоносної системи

Рідко: підвищення/зниження артеріального тиску, гіпертензивний криз, гіперемія, блідість.

З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння

Часто: інфекції дихальних шляхів.

Рідко: запалення у горлі, кашель, диспное, апное.

З боку шлунково-кишкового тракту

Часто: диспепсія.

Рідко: дисгевзія (металічний присмак у роті), втрата апетиту, нудота, блювання, метеоризм, діарея, болі у животі, сухість у роті або гіперсаливація.

З боку шкіри та підшкірної тканини

Рідко: висипання, загальні/макульозні/папульозні висипання, свербіж.

З боку скелетно-м'язової та суглобової системи

Рідко: болі у спині, м'язова слабкість, м'язові спазми.

З боку нирок та сечовивідної системи

Рідко: полакіурія.

Загальні порушення та реакції у місці введення

Рідко: загальна слабкість, озноб, астенія, набряк, набряк обличчя, набряк ніг, відчуття жару, відчуття холоду, холодний піт, реакції в місці введення, включаючи біль в місці введення.

Дослідження

Часто: дисліпідемія, підвищення рівня С-реактивного білка.

Рідко: відхилення в електрокардіограмі (ЕКГ), прискорення роботи серця, еозинофілія.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С. Не заморозувати.

Несумісність.

Невідома. Лікарський засіб не слід змішувати в одному шприці з іншими лікарськими засобами.

Упаковка.

По 5 мл у флаконі; по 5 флаконів у контурній чарунковій упаковці; по 1 або 2 контурні чарункові упаковки у пачці з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Товариство з обмеженою відповідальністю фірма «Новофарм-Біосинтез».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 11700, Житомирська обл., м. Новоград-Волинський, вул. Житомирська, б. 38.