

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**МІЛДРОНАТ®**  
**(MILDRONATE®)**

**Склад:**

*діюча речовина:* meldonium;

5 мл розчину (1 ампула) містять мельдонію дигідрату 0,5 г;

*допоміжні речовини:* вода для ін'єкцій.

**Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій.

*Основні фізико-хімічні властивості:* прозора безбарвна рідина.

**Фармакотерапевтична група.**

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 детергента – 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 аденозинтрифосфату (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-синтетаза, 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 приросту концентрації ГББ, призводить до розвитку відповідної реакції організму. У результаті зростає загальна метаболічна активність 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 препарат зменшує частоту та інтенсивність нападів стенокардії, а також кількість гліцерилтринітрату, що застосовується. Препарат проявляє виражену антиаритмічну дію у хворих із ішемічною хворобою серця (ІХС) та шлуночковими екстрасистолами, менша дія спостерігається у пацієнтів із суправентрикулярними екстрасистолами.

Особливо важливою є здатність препарату 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 відносно 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.

В окремому дослідженні у кардіологічних інститутах Латвії та Томська перевірена ефективність мельдонію у випадку серцевої недостатності I–III функціонального класу за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації (NYHA) 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 інотропну функцію міокарда та збільшує толерантність до фізичного навантаження, покращує якість життя пацієнтів, не спричиняючи тяжких побічних ефектів.

У випадку 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. Препарат оптимізує перерозподіл об'єму мозкового кровообігу на користь ішемічних осередків, підвищує міцність нейронів в умовах гіпоксії.

Препарату 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, які спричинені 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 препарату встановлено позитивну дію на відновлюваний процес 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 зменшувати порушення у пацієнтів з неврологічним дефіцитом у період одужання.

Покращується загальний неврологічний стан пацієнтів (зменшення пошкодження нервів головного мозку та патології рефлексів, регресія парезій, 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.

При внутрішньовенному введенні площа під кривою концентрація-час (AUC) після разового та повторного 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 молоко матері.

#### Біотрансформація

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

#### Виведення

У виведенні мельдонію та його метаболітів з організму має значення ренальна екскреція. Після разового внутрішньовенного застосування доз мельдонію в 250 мг, 500 мг та 1000 мг початковий період напіввиведення мельдонію становить 5,56–6,55 години, кінцевий період напіввиведення 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 мельдонію дітям віком до 18 років, тому застосування препарату такої категорії пацієнтів протипоказане.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

У комплексній терапії наступних 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 мельдонію та/або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу;
- підвищення внутрішньочерепного тиску (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.***

Мельдоній можна застосовувати разом із нітратами пролонгованої дії та іншими антиангінальними засобами (стабільна стенокардія навантаження), серцевими глікозидами та діуретичними препаратами (серцева недостатність).

Також його можна комбінувати з антикоагулянтами, антиагрегантами, антиаритмічними засобами та іншими препаратами, що покращують мікроциркуляцію.

Мельдоній може підсилювати дію препаратів, які містять гліцерилтринітрат, ніфедипін, бета-адреноблокатори та інші гіпотензивні засоби та периферичні вазодилататори.

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

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

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

У тесті втрати рефлексу рівноваги, спричиненої етанолом, мельдоній зменшував тривалість сну. Під час судом, спричинених пентилентетразолом, встановлено виражену протисудомну дію мельдонію. У свою чергу, при застосуванні перед терапією мельдонієм альфа<sub>2</sub>-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 мельдонію.

Передозування мельдонію може посилити кардіотоксичність, спричинену циклофосфамідом.

Дефіцит карнітину, який утворюється при застосуванні мельдонію, може посилити кардіотоксичність, спричинену іфосфамідом.

Мельдоній має захисну дію у випадку кардіотоксичності, спричиненої індинавіром, та нейротоксичну дію, спричинену ефавірензом.

Не застосовувати разом з іншими препаратами, що містять мельдоній, оскільки може збільшитися ризик виникнення побічних реакцій.

#### ***Особливості застосування.***

У разі наявності у пацієнтів порушень функції печінки легкого чи середнього ступеня тяжкості та/або нирок в анамнезі при застосуванні препарату 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 препаратом 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 молоко матері. 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 механізми не проводили.

***Спосіб застосування та дози.***

Внутрішньовенно. Застосування препарату не передбачає спеціального приготування перед введенням.

У зв'язку з можливим стимулюючим ефектом препарат рекомендується застосовувати в першій половині дня.

*Дорослі*

Доза становить 500–1000 мг (5–10 мл) у вену, її вводять за один раз або ділять на два прийоми. Тривалість лікування зазвичай становить 10–14 днів, після чого лікування продовжують пероральною лікарською формою.

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

*Пацієнти літнього віку*

Пацієнтам літнього віку з порушеннями функції печінки та/або нирок може знадобитися зменшення дози мельдонію.

*Пацієнти з порушеннями функції нирок*

Оскільки препарат виводиться організмом через нирки, пацієнтам з порушеннями функції нирок від легкого до середнього ступеня тяжкості слід застосовувати меншу дозу мельдонію.

*Пацієнти з порушеннями функції печінки*

Пацієнтам з порушеннями функції печінки від легкого до середнього ступеня тяжкості 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. Препарат малотоксичний та не спричиняє загрозливих побічних ефектів.

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

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

Побічні ефекти, які спостерігалися у клінічних дослідженнях та у постмаркетинговий період:

<b>З боку імунної системи</b>	
<i>Часто</i>	Алергічні реакції*
<i>Рідко</i>	Підвищена чутливість, включаючи алергічний дерматит, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, анафілактичні реакції до шоку
<b>З боку психіки</b>	
<i>Рідко</i>	Збудження, почуття страху, нав'язливі думки, порушення сну
<b>З боку нервової системи</b>	
<i>Часто</i>	Головні болі*
<i>Рідко</i>	Парестезії, тремор, гіпестезія, шум у вухах, вертиго, запаморочення, порушення ходи, переднепритомний стан, непритомність
<b>З боку серця</b>	
<i>Рідко</i>	Зміна ритму серця, серцебиття, тахікардія/синусова тахікардія, фібриляція передсердь, аритмія, відчуття дискомфорту в грудях/болі у грудях
<b>З боку кровоносної системи</b>	
<i>Рідко</i>	Підвищення/зниження артеріального тиску, гіпертензивний криз, гіперемія, блідість
<b>З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння</b>	
<i>Часто</i>	Інфекції дихальних шляхів
<i>Рідко</i>	Запалення у горлі, кашель, диспное, апное
<b>З боку шлунково-кишкового тракту</b>	
<i>Часто</i>	Диспепсія*
<i>Рідко</i>	Дисгевзія (металічний присмак у роті), втрата апетиту, нудота, блювання, метеоризм, діарея, болі у животі, сухість у роті або гіперсалівація
<b>З боку шкіри та підшкірної тканини</b>	
<i>Рідко</i>	Висипи, загальні/макульозні/папульозні висипи, свербіж
<b>З боку скелетно-м'язової та супутньої системи</b>	
<i>Рідко</i>	Болі у спині, м'язова слабкість, м'язові спазми
<b>З боку нирок та сечовивідної системи</b>	
<i>Рідко</i>	Полакіурія
<b>Загальні порушення та реакції у місці введення</b>	
<i>Рідко</i>	Загальна слабкість, озноб, астенія, набряк, набряк обличчя, набряк ніг, відчуття жару, відчуття холоду, холодний піт, реакції в місці введення, включаючи біль в місці введення
<b>Дослідження</b>	
<i>Часто</i>	Дисліпідемія, підвищення рівня С-реактивного білка
<i>Рідко</i>	Відхилення в електрокардіограмі (ЕКГ), прискорення роботи серця, еозинофілія*

\* Побічні ефекти, які спостерігалися у раніше проведених неконтрольованих клінічних випробуваннях.

### **Термін придатності.**

5 років.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

### **Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 25 °С. Не заморожувати.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

По 5 мл в ампулі з безкольорового скла, I гідролітичного класу з лінією або крапкою розлому.

По 5 ампул у контурній чарунковій упаковці (піддоні) з полівінілхлоридної плівки.

2 або 4 контурні чарункові упаковки (піддони) поміщають в пачку з картону.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

*Виробник, який відповідає за випуск серії, включаючи контроль серії/випробування.*

АТ «Гріндекс».

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

Вул. Крустпілс, 53, Рига, LV-1057, Латвія.

**Заявник.**

АТ «Гріндекс».

**Місцезнаходження заявника.**

Вул. Крустпілс, 53, Рига, LV-1057, Латвія.

## **ИНСТРУКЦИЯ** **по медицинскому применению лекарственного средства**

### **МИЛДРОНАТ®** **(MILDRONATE®)**

#### **Состав:**

*действующее вещество:* meldonium;

5 мл раствора (1 ампула) содержат мельдония дигидрата 0,5 г;

*вспомогательные вещества:* вода для инъекций.

**Лекарственная форма.** Раствор для инъекций.

*Основные физико-химические свойства:* прозрачная бесцветная жидкость.

#### **Фармакотерапевтическая группа.**

Другие кардиологические препараты.

Код АТХ С01Е В22.

#### **Фармакологические свойства.**

##### *Фармакодинамика.*

Мельдоний является предшественником карнитина, структурным аналогом гамма-бутиробетаина (ГББ), в котором один атом углерода замещен на атом азота. Его действие на организм можно объяснить двояко.

##### 1. Влияние на биосинтез карнитина.

Мельдоний, обратимо ингибируя гамма-бутиробетаингидроксилазу, уменьшает биосинтез карнитина и поэтому препятствует транспортировке длинноцепочечных жирных кислот через оболочки клеток, таким образом, препятствуя накоплению в клетках сильного детергента – активированных форм неокисленных жирных кислот. Таким образом, предотвращаются повреждения клеточных мембран.

При уменьшении концентрации карнитина в условиях ишемии задерживается бета-оксидация жирных кислот и оптимизируется потребление кислорода в клетках, стимулируется окисление глюкозы и возобновляется транспортировка аденозинтрифосфата (АТФ) от мест его биосинтеза (митохондрии) до мест потребления (цитозоль). По существу, клетки снабжаются питательными веществами и кислородом, а также оптимизируется использование этих веществ. В свою очередь, при увеличении биосинтеза предшественника карнитина, т.е. ГББ, активизируется NO-синтаза, в результате чего улучшаются реологические свойства крови, и уменьшается периферическое сопротивление сосудов.

При уменьшении концентрации мельдония биосинтез карнитина вновь усиливается и в клетках постепенно увеличивается количество жирных кислот.

Считается, что в основе эффективности действия мельдония лежит повышение толерантности к клеточной нагрузке (при изменении количества жирных кислот).

##### 2. Функция медиатора в гипотетической ГББ-ергической системе.

Выдвинута гипотеза о том, что в организме существует система переноса нейрональных сигналов – ГББ-ергическая система, которая обеспечивает перенос нервного импульса между клетками. Медиатором этой системы является последний предшественник карнитина – ГББ-эфир. В результате действия ГББ-эстеразы медиатор отдает клетке электрон, таким образом, перенося электрический импульс, превращается в ГББ. Далее гидролизованная форма ГББ активно транспортируется в печень, почки и яичники, где превращается в карнитин. В соматических клетках в ответ на раздражение опять синтезируются новые молекулы ГББ, обеспечивая распространение сигнала.



При уменьшении концентрации карнитина стимулируется синтез ГББ, в результате чего увеличивается концентрация эфира ГББ.

Мельдоний, как указано ранее, является структурным аналогом ГББ и может выполнять функции «медиатора». В противоположность этому, ГББ-гидроксилаза «не узнает» мельдоний, поэтому концентрация карнитина не увеличивается, а уменьшается. Таким образом, мельдоний как путем замены «медиатора», так и способствуя приросту концентрации ГББ, приводит к развитию ответной реакции организма. В результате возрастает общая метаболическая активность также в других системах, например, в центральной нервной системе (ЦНС).

*Влияние на сердечно-сосудистую систему.*

В исследованиях на животных установлено, что мельдоний положительно влияет на сократительную активность миокарда, ему присуще миокардиопротекторное действие (в т. ч. против катехоламинов и алкоголя), он способен предотвратить нарушения ритма сердца, уменьшать зону инфаркта миокарда.

*Ишемическая болезнь сердца (стабильная стенокардия нагрузки).*

Анализ клинических данных о курсовом применении мельдония при лечении стабильной стенокардии нагрузки показал, что препарат уменьшает частоту и интенсивность приступов стенокардии, а также количество глицерилтринитрата, который применяется. Препарат проявляет выраженное антиаритмическое действие у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) и желудочковыми экстрасистолами, меньшее действие наблюдается у пациентов с суправентрикулярными экстрасистолами.

Особо важной является способность препарата уменьшать потребление кислорода в состоянии покоя, что считается эффективным критерием антиангинальной терапии ИБС.

Мельдоний благоприятно влияет на атеросклеротические процессы в коронарных и периферических сосудах, уменьшая общий уровень холестерина в сыворотке крови и индекс атерогенности.

*Хроническая сердечная недостаточность.*

В относительно многочисленных клинических исследованиях анализировалась роль мельдония при лечении хронической сердечной недостаточности в результате ИБС и отмечена его способность увеличивать толерантность к физической нагрузке, а также объема выполненной работы пациентами с сердечной недостаточностью.

В отдельном исследовании в кардиологических институтах Латвии и Томска проверена эффективность мельдония в случае сердечной недостаточности I–III функционального класса NYHA (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация) средней степени тяжести. Под влиянием терапии мельдонием 59–78 % пациентов, у которых изначально была диагностирована сердечная недостаточность II функционального класса, были включены в группу I функционального класса. Установлено, что применение мельдония улучшает инотропную функцию миокарда и увеличивает толерантность к физической нагрузке, улучшает качество жизни пациентов, не вызывая тяжелых побочных эффектов. В случае тяжелой сердечной недостаточности мельдоний следует применять в комбинации с другими традиционными средствами терапии сердечной недостаточности.

*Влияние на ЦНС.*

В экспериментах на животных установлено антигипоксическое действие мельдония и действие на мозговое кровообращение. Препарат оптимизирует перераспределение объема мозгового кровообращения в пользу ишемических очагов, повышает прочность нейронов в условиях гипоксии.

Препарату присуще стимулирующее действие на ЦНС – повышение двигательной активности и физической выносливости, стимуляция поведенческих реакций, а также антистрессорное действие – стимуляция симпатoadrenalовой системы, накопление катехоламинов в головном мозге и надпочечниках, защита внутренних органов от изменений, вызванных стрессом.

*Эффективность при неврологических заболеваниях.*

Доказано, что мельдоний является эффективным средством в комплексной терапии острых и хронических нарушений мозгового кровообращения (ишемический инсульт, хроническая

недостаточность мозгового кровообращения). Мельдоний нормализует тонус и сопротивляемость капилляров и артериол мозга, возобновляет их реактивность.

Изучено влияние мельдония на процесс реабилитации пациентов с нарушениями неврологического характера (после перенесенных заболеваний кровеносных сосудов головного мозга, операций на головном мозге, травм, перенесенного клещевого энцефалита).

Результаты проверки терапевтической активности мельдония свидетельствуют о его дозозависимом позитивном действии на физическую выносливость и восстановление функциональной независимости в период выздоровления.

При анализе изменений отдельных и суммарных интеллектуальных функций после применения препарата установлено позитивное действие на восстановительный процесс интеллектуальных функций в период выздоровления.

Установлено, что мельдоний улучшает реконвалесцентное качество жизни (главным образом за счет обновления физической функции организма), к тому же он устраняет психические нарушения.

Мельдонию присуще позитивное влияние на функцию нервной системы – уменьшение нарушений у пациентов с неврологическим дефицитом в период выздоровления. Улучшается общее неврологическое состояние пациентов (уменьшение повреждения нервов головного мозга и патологии рефлексов, регрессия парезий, улучшение координации движений и вегетативных функций).

#### *Фармакокинетика.*

Фармакокинетика изучалась у здоровых добровольцев при применении мельдония внутривенно и перорально.

#### Всасывание

Биодоступность составляет 100 %. Максимальная концентрация в плазме крови ( $C_{max}$ ) достигается сразу же после введения. После внутривенного введения многократных доз  $C_{max}$  достигает  $25,5 \pm 3,63$  мкг/мл.

При внутривенном применении площадь под кривой концентрация-время (AUC) после разового и повторного введения доз мельдония отличается, что свидетельствует о возможном накоплении мельдония в плазме крови.

#### Распределение

Мельдоний из кровотока быстро распределяется в тканях, с высокой сердечной аффинностью. Мельдоний и его метаболиты частично проходят через плацентарный барьер. В исследованиях на животных установлено, что мельдоний проникает в молоко матери.

#### Биотрансформация

В исследованиях метаболизма на экспериментальных животных установлено, что мельдоний главным образом метаболизируется в печени.

#### Выведение

В выведении мельдония и его метаболитов из организма имеет значение почечная экскреция. После разового внутривенного применения доз мельдония в 250 мг, 500 мг и 1000 мг начальный период раннего полувыведения мельдония составляет 5,56–6,55 часа, конечный период полувыведения составляет 15,34 часа.

#### Особые группы пациентов

##### *Пациенты пожилого возраста*

Пожилым пациентам с нарушениями функции печени или почек, у которых повышается биодоступность, следует уменьшать дозу мельдония.

##### *Нарушения функции почек*

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

##### *Нарушения функции печени*

Пациентам с нарушениями функции печени, у которых повышается биодоступность, следует уменьшать дозу мельдония. При исследовании токсичности на крысах при применении мельдония в дозе более 100 мг/кг установлено окрашивание печени в желтый цвет и денатурация жиров. При гистопатологических исследованиях на животных после применения больших доз мельдония (400 мг/кг и 1600 мг/кг) установлено накопление липидов в клетках печени. Изменений показателей деятельности печени у людей после применения больших доз 400–800 мг не наблюдалось. Нельзя исключить возможную инфильтрацию жиров в клетки печени.

#### *Дети*

Нет данных о безопасности и эффективности применения мельдония детям в возрасте до 18 лет, поэтому применение препарата такой категории пациентов противопоказано.

### **Клинические характеристики.**

#### ***Показания.***

В комплексной терапии следующих заболеваний:

- заболевания сердца и сосудистой системы: стабильная стенокардия нагрузки, хроническая сердечная недостаточность (NYHA I–III функциональный класс), 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.

#### ***Противопоказания.***

- Повышенная чувствительность к мельдонию и/или к любому вспомогательному веществу препарата;
- повышение внутричерепного давления (при нарушении венозного оттока, внутричерепных опухолях);
- тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность (нет достаточных данных о безопасности применения).

#### ***Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.***

Мельдоний можно применять вместе с нитратами пролонгированного действия и другими антиангинальными средствами (стабильная стенокардия нагрузки), сердечными гликозидами и диуретическими препаратами (сердечная недостаточность). Также его можно комбинировать с антикоагулянтами, антиагрегантами, антиаритмическими средствами и другими препаратами, улучшающими микроциркуляцию.

Мельдоний может усиливать действие препаратов, содержащих глицерилтринитрат, нифедипин, бета-адреноблокаторы и другие гипотензивные средства, и периферические вазодилататоры.

В результате одновременного применения препаратов железа и мельдония у пациентов с анемией, вызванной дефицитом железа, улучшался состав жирных кислот в эритроцитах.

При применении мельдония в комбинации с оротовой кислотой для устранения повреждений, вызванных ишемией/реперфузией, наблюдается дополнительный фармакологический эффект.

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 азидотимидином или другими препаратами для лечения СПИДа имеет положительное влияние при лечении приобретенного иммунодефицита (СПИД).

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 альфа<sub>2</sub>-адреноблокатора йохимбина в дозе 2 мг/кг и ингибитора синтазы оксида азота (COA) 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 мельдония, может усилить кардиотоксичность, вызванную ифосфамидом.

Мельдоний оказывает защитное действие в случае кардиотоксичности, вызванной индинавиром, и нейротоксичности, вызванной эфавирензом.

Не применять инъекции мельдония вместе с другими препаратами, содержащими мельдоний, т. к. может увеличиться риск возникновения побочных реакций.

### ***Особенности применения.***

В случае наличия у пациента легкой или средней степени тяжести нарушений функции печени и/или почек в анамнезе при применении препарата следует быть осторожными (необходимо проводить контроль функций печени и/или почек).

Многолетний опыт лечения острого инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии в кардиологических отделениях показывает, что мельдоний не является препаратом первого ряда при остром коронарном синдроме.

### ***Применение в период беременности или кормления грудью.***

#### ***Беременность***

Для оценки влияния мельдония на беременность, развитие эмбриона/плода, роды и послеродовое развитие исследований на животных недостаточно. Потенциальный риск для людей неизвестен, поэтому мельдоний в период беременности противопоказан.

#### ***Кормление грудью***

Доступные данные на животных свидетельствуют о проникновении мельдония в молоко матери. Неизвестно, проникает ли мельдоний в грудное молоко человека. Нельзя исключить риск для новорожденных/младенцев, поэтому во время кормления грудью мельдоний противопоказан.

### ***Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.***

Исследований для оценки влияния на способность управлять транспортом и обслуживать механизмы не проводили.

### ***Способ применения и дозы.***

Внутривенно. Применение препарата не предусматривает специального приготовления перед введением.

В связи с возможным стимулирующим эффектом препарат рекомендуют применять в первой половине дня.

#### ***Взрослые***

Доза составляет 500–1000 мг (5–10 мл) в вену, ее вводят за один раз или делят на два приема. Длительность лечения обычно составляет 10–14 дней, после чего лечение продолжают пероральной лекарственной формой.

Длительность курса лечения составляет 4–6 недель. Курс лечения можно повторить 2–3 раза в год.

#### ***Пациенты пожилого возраста***

Пациентам пожилого возраста с нарушениями функции печени и/или почек может потребоваться уменьшение дозы мельдония.

#### ***Пациенты с нарушениями функции почек***

Поскольку препарат выводится организмом через почки, пациентам с нарушениями функции почек от легкой до средней степени тяжести следует применять меньшую дозу мельдония.

#### ***Пациенты с нарушениями функции печени***

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

#### *Дети.*

Отсутствуют данные про безопасность и эффективность применения мельдония детям (в возрасте до 18 лет), поэтому применение мельдония этой категорией пациентов противопоказано.

#### ***Передозировка.***

Не сообщалось о случаях передозировки мельдония. Препарат малотоксичен и не вызывает угрожающих побочных эффектов.

При пониженном артериальном давлении возможны головные боли, головокружение, тахикардия, общая слабость. Лечение симптоматическое.

В случае тяжелой передозировки необходимо контролировать функции печени и почек.

Гемодиализ не имеет существенного значения при передозировке мельдония в связи с выраженным связыванием с белками крови.

#### ***Побочные реакции.***

Побочные эффекты классифицированы по системам органов и частоте возникновения в соответствии с MedDRA: часто ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), редко ( $\geq 1/10\,000$  до  $< 1/1000$ ).

Побочные эффекты, которые наблюдались в клинических исследованиях и в пострегистрационный период:

Со стороны иммунной системы	
<i>Часто</i>	Аллергические реакции*
<i>Редко</i>	Повышенная чувствительность, включая аллергический дерматит, крапивница, ангионевротический отек, анафилактические реакции до шока
Со стороны психики	
<i>Редко</i>	Возбуждение, чувство страха, навязчивые мысли, нарушения сна
Со стороны нервной системы	
<i>Часто</i>	Головные боли*
<i>Редко</i>	Парестезии, тремор, гипестезия, шум в ушах, вертиго, головокружение, нарушения походки, предобморочное состояние, обморок
Со стороны сердца	
<i>Редко</i>	Изменение ритма сердца, сердцебиение, тахикардия/синусовая тахикардия, фибрилляция предсердий, аритмия, ощущение дискомфорта в груди/боли в груди
Со стороны кровеносной системы	
<i>Редко</i>	Повышение/понижение артериального давления, гипертензивный криз, гиперемия, бледность
Со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения	
<i>Часто</i>	Инфекции дыхательных путей
<i>Редко</i>	Воспаление в горле, кашель, диспноэ, апноэ
Со стороны желудочно-кишечного тракта	
<i>Часто</i>	Диспепсия*
<i>Редко</i>	Дисгевзия (металлический вкус во рту), потеря аппетита, тошнота, рвота, метеоризм, диарея, боли в животе, сухость во рту или гиперсаливация
Со стороны кожи и подкожных тканей	
<i>Редко</i>	Высыпания, общие/макулезные/папулезные высыпания, зуд
Со стороны скелетно-мышечной и сопутствующей системы	
<i>Редко</i>	Боли в спине, мышечная слабость, мышечные спазмы

<b>Со стороны почек и мочевыводящей системы</b>	
<i>Редко</i>	Поллакиурия
<b>Общие нарушения и реакции в месте введения</b>	
<i>Редко</i>	Общая слабость, озноб, астения, отек, отек лица, отек ног, ощущение жара, ощущение холода, холодный пот, реакции в месте введения, включая боль в месте введения
<b>Исследования</b>	
<i>Часто</i>	Дислипидемия, повышение уровня С-реактивного белка
<i>Редко</i>	Отклонения в электрокардиограмме (ЭКГ), ускорение работы сердца, эозинофилия*

\* Побочные эффекты, которые наблюдались в ранее проведенных неконтролируемых клинических испытаниях.

**Срок годности.**

5 лет.

Не применять после окончания срока годности, указанного на упаковке.

**Условия хранения.**

Хранить при температуре не выше 25 °С. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Упаковка.**

По 5 мл в ампуле из бесцветного стекла, I гидролитического класса с линией или точкой разлома.

По 5 ампул в контурной ячейковой упаковке (поддоне) из поливинилхлоридной пленки.

2 или 4 контурные ячейковые упаковки (поддона) помещают в пачку из картона.

**Категория отпуска.**

По рецепту.

**Производитель.**

*Производитель, ответственный за выпуск серии, включая контроль серии/испытания.*

АО «Гриндекс».

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.**

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

**Заявитель.**

АО «Гриндекс».

**Местонахождение заявителя.**

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