

## КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

### 1. НАЗВАНИЕ ПРЕПАРАТА

МИЛДРОНАТ® раствор для инъекций 100 мг/мл

### 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

1 мл раствора содержит 100 мг мельдония дигидрата.

1 ампула по 5 мл содержит 500 мг мельдония дигидрата.

1 ампула по 10 мл содержит 1000 мг мельдония дигидрата.

Полный список вспомогательных веществ смотреть в подпункте 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для инъекций.

Прозрачная бесцветная жидкость.

### 4. КЛИНИЧЕСКАЯ ИНФОРМАЦИЯ

#### 4.1. Терапевтические индикации

Мельдоний применяют в составе комплексной терапии в следующих случаях:

- 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;
- период выздоровления после цереброваскулярных нарушений, травм головы и энцефалита.

#### 4.2. Дозы и способ применения

##### Дозы

##### ***Взрослые***

Дневная доза составляет 500 мг-1000 мг (5-10 мл раствора для инъекций) внутривенно, применяя всю дозу сразу или деля на два приема. Курс лечения – 10-14 дней, с последующим переходом на прием внутрь. Общий курс лечения составляет 4-6 недель. Повторные курсы лечения возможны 2-3 раза в год.

##### ***Пожилые пациенты***

Пожилым пациентам с нарушениями деятельности печени и/или почек возможно уменьшение дозы мельдония (смотреть подпункт 5.2).

### ***Пациенты с нарушениями деятельности почек***

Поскольку препарат выводится из организма через почки, пациентам с нарушениями деятельности почек от легкой до средней степени тяжести следует применять меньшую дозу мельдония (смотреть подпункты 4.4 и 5.2).

### ***Пациенты с нарушениями деятельности печени***

Пациентам с нарушениями деятельности печени от легкой до средней степени тяжести следует применять меньшую дозу мельдония (смотреть подпункты 4.4 и 5.2).

### ***Педиатрическая популяция***

Нет данных о безопасности и эффективности применения мельдония у детей и подростков (в возрасте до 18 лет), поэтому применение этого препарата детям и подросткам противопоказано (смотреть подпункт 4.3).

### **Способ применения**

Внутривенно. Применение препарата не предусматривает специального приготовления перед введением.

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

### **4.3. Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к активному веществу.
- Тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность (нет достаточных данных о безопасности применения).
- Беременность и кормление грудью.
- Детям и подросткам в возрасте до 18 лет (безопасность применения не установлена).

### **4.4. Особые предупреждения и осторожность при применении**

Для пациентов с нарушениями деятельности печени и/или почек в анамнезе при применении этого препарата следует соблюдать осторожность (необходим контроль функций печени и/или почек).

### **4.5. Взаимодействие с другими препаратами и другие виды взаимодействия**

Мельдоний можно применять вместе с нитратами пролонгированного действия и другими антиангинальными средствами для лечения стабильной стенокардии нагрузки, вместе с сердечными гликозидами и диуретическими средствами 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).

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  $\alpha_2$  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 период кормления грудью**

##### *Беременность*

Для оценки влияния мельдония на беременность, развитие эмбриона/плода, роды и послеродовое развитие исследования на животных недостаточны. Потенциальный риск для людей неизвестен, поэтому этот препарат во время беременности применять нельзя (смотреть подпункт 4.3).

##### *Кормление грудью*

Доступные данные о животных свидетельствуют о выделении мельдония в молоко матери. Неизвестно, выделяется ли препарат в материнское молоко человека. Нельзя исключить риск для новорожденных/младенцев, поэтому во время кормления ребенка грудью этот препарат применять нельзя (смотреть подпункт 4.3).

#### **4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и обслуживать механизмы**

Нет данных о влиянии на способность управлять транспортными средствами и обслуживать механизмы.

#### **4.8. Нежелательные побочные действия**

Далее указаны побочные действия, которые наблюдались в ранее проведенных неконтролируемых клинических исследованиях и в пострегистрационном периоде препарата.

Побочные действия расположены соответственно базе данных классификации систем органов и частоты встречаемости MedDRA: часто ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), редко ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1000$ ).

#### *Нарушения иммунной системы*

Часто: аллергические реакции.\*

Редко: повышенная чувствительность, аллергический дерматит, крапивница, ангионевротический отек, анафилактическая реакция.

#### *Психические нарушения*

Редко: возбуждение, чувство страха, навязчивые мысли, нарушения сна.

#### *Нарушения нервной системы*

Часто: головные боли.\*

Редко: ощущение «бегания мурашек», тремор, гипестезия, шум в ушах, вертиго, головокружение, нарушения походки, предобморочное состояние, потеря сознания.

#### *Нарушения сердечной функции*

Редко: изменение ритма сердца, усиленное сердцебиение, тахикардия/синусовая тахикардия, мерцание предсердий, аритмия, ощущение дискомфорта в груди/боли в груди.

#### *Нарушения со стороны кровеносной системы*

Редко: повышение/понижение кровяного давления, гипертензивный криз, гиперемия, бледность.

#### *Нарушения со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения*

Редко: воспаление в горле, кашель, диспноэ, апноэ.

#### *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*

Часто: диспепсия.\*

Редко: дисгевзия (металлический вкус во рту), потеря аппетита, рвотные позывы, тошнота, рвота, накопление газов, диарея, боли в животе.

#### *Повреждения кожи и подкожных тканей*

Редко: высыпания, общие/макулезные/папулезные высыпания, зуд.

#### *Повреждения скелетно-мышечной и сопутствующей системы*

Редко: боли в спине, мышечная слабость, мышечные спазмы.

#### *Нарушения со стороны почек и мочевыводящей системы*

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.

#### *Исследования*

Редко: отклонения в электрокардиограмме (ЭКГ), ускорение работы сердца, эозинофилия.\*

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

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

### **Информирование о возможных нежелательных побочных действиях**

Важно сообщать о возможных нежелательных побочных действиях после регистрации лекарства. Таким образом, постоянно контролируется соотношение пользы/риска лекарства. Специалистов здравоохранения просят сообщать о любых возможных

нежелательных побочных действиях в отдел фармаконадзора Агентства по лекарствам и медицинским изделиям; веб-страница <http://www.amdm.gov.md> или по электронной почте: [farmacovigilenta@amdm.gov.md](mailto:farmacovigilenta@amdm.gov.md).

#### **4.9. Передозировка**

Не сообщалось о случаях передозировки. Препарат малотоксичен и не вызывает опасных для здоровья пациента побочных действий.

В случае пониженного кровяного давления 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: прочие препараты для лечения заболеваний сердца.

Код АТХ: С01ЕВ22.

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

- Влияние на биосинтез карнитина

Мельдоний, обратимо ингибируя гамма-бутиробетаингидроксилазу, уменьшает биосинтез карнитина и в связи с этим препятствует транспортировке длинноцепочечных жирных кислот через оболочки клеток, таким образом, препятствуя накоплению в клетках сильного детергента, неокисленной активированной формы жирных кислот. Таким образом предотвращаются повреждения клеточных мембран.

При уменьшении концентрации карнитина в условиях ишемии задерживается  $\beta$ -оксидация жирных кислот и оптимизируется потребление кислорода в клетках, стимулируется окисление глюкозы и возобновляется транспортировка АТФ от мест его биосинтеза (в митохондриях) до мест потребления (в цитозоле). 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 понемногу восстанавливается количество жирных кислот.

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

- Функция медиатора в гипотетической ГББ-ергической системе

Выдвинута гипотеза о том, что в организме существует система переноса нейронных сигналов – ГББ-ергическая система, которая обеспечивает перенос нервных импульсов

между соматическими клетками. Медиатором этой системы является последний предшественник карнитина – эфир ГББ. В результате действия ГББ-эстеразы медиатор отдает клетке электрон, таким образом, перенося электрический импульс, а сам превращается в ГББ. Потом гидролизованная форма ГББ активно транспортируется в печень, почки и семенники, где она превращается в карнитин. Соматические клетки, отвечая на раздражение, опять синтезируют 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 сам, заменяя «медиатор», так и способствуя приросту концентрации ГББ, способствует 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 миокардиопротективное действие (в т. ч. против катехоламинов и алкоголя), он способен предотвратить нарушения ритма сердца, уменьшать зону инфаркта миокарда.

#### *Коронарная болезнь сердца (стабильная стенокардия нагрузки)*

Анализ клинических данных показал, что курсовое применение мельдония при лечении стабильной стенокардии нагрузки в комбинации с другими антиангинальными средствами уменьшает частоту и интенсивность приступов стенокардии, а также количество применяемого глицерилтринитрата. Препарат проявляет выраженное антиаритмическое действие у больных с коронарной болезнью сердца (КБС) и желудочковыми экстрасистолами, он менее эффективен у пациентов с суправентрикулярными экстрасистолами. Особое значение имеет способность препарата уменьшать потребление кислорода в состоянии покоя, что считают эффективным критерием антиангинальной терапии КБС.

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

#### *Хроническая сердечная недостаточность*

В относительно многочисленных клинических исследованиях анализировалась роль мельдония при лечении хронической сердечной недостаточности в результате КБС и отмечена его способность увеличивать толерантность к физическим нагрузкам, а также объема выполненной работы больными с сердечной недостаточностью.

В отдельном исследовании в кардиологических институтах Латвии и Томска проверена эффективность мельдония в случае сердечной недостаточности средней степени тяжести (NYHA II функциональный класс). Под влиянием лечения мельдонием, 59-78 % пациентов, у которых вначале диагностирована сердечная недостаточность II функционального класса, были переведены 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 действий.

### Влияние на ЦНС

В экспериментах на животных установлено антигипоксическое действие мельдония и действие, способствующее мозговому кровообращению. Мельдоний оптимизирует перераспределение объема мозгового кровообращения в пользу ишемических очагов, повышает прочность нейронов в условиях гипоксии.

Препарат обладает стимулирующим действием на ЦНС – увеличивает двигательную активность и физическую выносливость, стимулирует поведенческие реакции, а также проявляет антистрессорное действие – стимуляция симпатoadреналовой системы, накопление катехоламинов в головном мозге и надпочечниках, защита внутренних органов от изменений, вызванных стрессом.

### *Эффективность в случае нарушений мозгового кровообращения и неврологических заболеваний*

Доказано, что мельдоний является эффективным средством комплексного лечения острых и хронических нарушений мозгового кровообращения (ишемический инсульт, хроническая недостаточность мозгового кровообращения). Мельдоний нормализует тонус и сопротивляемость капилляров и артериол мозга, обновляет их реактивность.

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

Результаты проверки терапевтической активности мельдония свидетельствуют о его дозозависимом позитивном действии на физическую выносливость и восстановление функциональной независимости пациента 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 физических функций организма), к тому же препарат способствует устранению ментальных нарушений у пациента.

Мельдонию присуще позитивное влияние на регрессию нарушений функций нервной системы 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).

## **5.2. Фармакокинетические свойства**

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

### Всасывание

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

Биодоступность была увеличена у индивидов с увеличением  $C_{max}$ , AUC и  $t_{1/2}$ , 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 с высокой сердечной аффинностью. Связывание с белками плазмы увеличивается в зависимости от времени после применения дозы. Мельдоний и его метаболиты частично преодолевают плацентарный барьер.

В исследованиях на животных доказано, что мельдоний выделяется в материнское молоко.

### Биотрансформация

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

### Выведение

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

### Особые группы пациентов

#### *Пожилые люди*

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

#### *Нарушения деятельности почек*

Пациентам с ослабленной деятельностью почек, у которых повышена биодоступность, следует уменьшать дозу мельдония (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, ГББ и комбинации мельдония/ГББ на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему.

#### *Нарушения деятельности печени*

Пациентам с нарушениями деятельности печени, у которых повышена биодоступность, следует уменьшать дозу мельдония (смотреть подпункт 4.2). При исследовании токсичности на крысах при применении мельдония в дозе, большей 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) наблюдалось накопление липидов в клетках печени. Изменений показателей деятельности печени у людей после применения доз, составляющих 400-800 мг, не наблюдалось. Нельзя исключить возможную инфильтрацию жиров в клетки печени.

#### *Педиатрическая популяция*

Нет данных о безопасности и эффективности применения мельдония у детей и подростков (в возрасте до 18 лет), поэтому применение этого препарата детям и подросткам противопоказано (смотреть подпункт 4.3).



### **5.3. Препреклинические данные о безопасности**

#### *Острая токсичность*

Мельдоний малотоксичен. LD<sub>50</sub> у мышей и крыс при пероральном введении активного вещества превышает 18 000 мг/кг.

#### *Хроническая токсичность*

Более чем шестимесячное 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 гематопэз, 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. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ИНФОРМАЦИЯ**

### **6.1. Список вспомогательных веществ**

Вода для инъекций.

### **6.2. Несовместимость**

Из-за отсутствия исследований совместимости, этот препарат нельзя смешивать (применять в смеси) с другими препаратами.

### **6.3. Срок хранения**

60 месяцев.

### **6.4. Особые условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **6.5. Вид и содержание упаковки**

По 5 мл или 10 мл раствора в ампуле из прозрачного стекла.

По 5 ампул в ячейковой упаковке.

Ампулы по 5 мл

По 2 ячейковые упаковки (10 ампул) в пачке из картона.

Ампулы по 10 мл

По 1 ячейковой упаковке (5 ампул) или 2 ячейковые упаковки (10 ампул) в пачке из картона.

**6.6. Особые указания для ликвидации отходов и другие указания по использованию**

Неиспользованные препараты или использованные материалы следует уничтожать в соответствии с местными требованиями.

**7. ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

АО «Гриндекс».

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

Тел.: +371 67083205

Факс: +371 67083505

Эл. почта: grindeks@grindeks.com

**8. НОМЕР(А) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

**9. ДАТА ВЫДАЧИ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

**10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

Декабрь 2024

Более подробная информация об этом продукте доступна на веб-сайте Агентства по Лекарствам и Медицинским Изделиям (АЛМИ) <http://nomenclator.amdm.gov.md/>