

## ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

### 1. Название лекарства

Торговое название: МИЛДРОНАТ®

Международное непатентованное название: Мельдоний  
(Meldonium)

### 2. Количественный и качественный состав

1 ампула (5 мл) содержит:

действующее вещество: мельдоний 500 мг (0,5 г),

вспомогательные вещества: см. ниже в разделе 6.1.

### 3. Лекарственная форма

Раствор для инъекций 0,5 г/5 мл

Описание: прозрачная бесцветная жидкость

### 4. Терапевтические показатели

#### 4.1. Показания

Милдронат применяется в составе комбинированной терапии в следующих случаях:

- сердечно-сосудистые заболевания: стабильная стенокардия нагрузки, хроническая сердечная недостаточность (NYHA I-III функциональный класс), кардиомиопатия, функциональные нарушения сердечно-сосудистой системы;
- острые и хронические нарушения мозгового кровообращения;
- сосудистая патология и дистрофические заболевания сетчатки (кровоизлияния в сетчатку различной этиологии, тромбоз центральной вены сетчатки и ее ветвей, ретинопатии различной этиологии (диабетическая, гипертоническая));
- сниженная работоспособность, физические и психо-эмоциональные перегрузки;
- период восстановления после нарушений мозгового кровообращения, травм головы и энцефалита;
- синдром абстиненции при хроническом алкоголизме (в комбинации со специфической терапией алкоголизма).

#### 4.2. Способ применения и дозы

Внутривенно, парабульбарно. Ввиду возможного развития возбуждающего эффекта рекомендуется применять в первой половине дня.

**1. Сердечно-сосудистые заболевания.** В составе комплексной терапии по 0,5-1 г в день внутривенно (5-10 мл раствора для инъекций 0,5 г/5 мл), применяя всю дозу сразу или деля ее на 2 раза. Курс лечения – 4-6 недель.

**2. Нарушение мозгового кровообращения.** Острая фаза – по 0,5 г 1 раз в день внутривенно в течение 10 дней, переходя на прием внутрь. Общий курс лечения – 4-6 недель.

Хронические нарушения – применяют пероральную лекарственную форму.

Повторные курсы (обычно 2-3 раза в год) возможны после консультации с врачом.

**3. Сосудистая патология и дистрофические заболевания сетчатки.** Парабульбарно по 0,5 мл раствора для инъекций 0,5 г/5 мл в течение 10 дней.

**4. Умственные и физические перегрузки, в том числе у спортсменов.** По 0,5 г внутривенно 1 раз в день. Курс лечения – 10-14 дней. При необходимости лечение повторяют через 2-3 недели. Спортсменам назначают пероральную лекарственную форму.

**5. Период восстановления после нарушений мозгового кровообращения, травм головы и энцефалита.** По 0,5-1,0 г в сутки внутривенно, применяя всю дозу за один раз или деля на 2 раза.

**6. Хронический алкоголизм.** Внутривенно – по 0,5 г 2 раза в день. Курс лечения – 7-10 дней.

Если Вы пропустили очередной прием препарата, примите его незамедлительно. Не применяйте двойную дозу для замены пропущенной. Продолжайте прием согласно рекомендациям врача.

#### 4.3. Противопоказания

- Повышенная чувствительность к мельдонию.
- Повышенное внутричерепное давление (при нарушении венозного оттока, внутричерепных опухолях).
- Почечная и печеночная недостаточность (нет достаточных данных о безопасности применения).
- Беременность и кормление грудью.
- Детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность применения не исследованы).

#### 4.4. Предупреждения

Многолетний опыт лечения острого инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии показывает, что милдронат не является препаратом первого ряда при остром коронарном синдроме. Отсутствует достаточный опыт применения у детей.

#### 4.5. Взаимодействия

Усиливает действие коронародилатирующих средств, некоторых гипотензивных препаратов, сердечных гликозидов. Можно сочетать с антиангинальными средствами, антикоагулянтами, антиагрегантами, антиаритмическими средствами, диуретиками, бронхолитиками. Ввиду возможного развития умеренной тахикардии и артериальной гипотензии следует соблюдать осторожность при комбинации с нитроглицерином, нифедипином, бета-адреноблокаторами, гипотензивными средствами и периферическими вазодилататорами.

Одновременное применение мельдония в дозе 1000 мг в сутки и лизиноприла в дозе 5-20 мг в сутки более эффективно устраняет симптомы хронической сердечной недостаточности.

Одновременное применение мельдония и оротовой кислоты более эффективно восстанавливает реперфузию после ишемии.

Сорбифер в сочетании с мельдонием улучшает состав жирных кислот в эритроцитах крови больных анемией.

Мельдоний предотвращает кардиопатологические изменения, вызванные азидотимидином, и косвенно действует на стресс, вызванный окислительными реакциями азидотимидина, приводящими к митохондриальной дисфункции. Рекомендуются рациональное сочетание мельдония с азидотимидином или другими средствами, полезными для лечения синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД).

Дефицит карнитина, вызванный передозировкой мельдония, может усугубить кардиотоксичность, вызванную циклофосфамидом.

Мельдоний в зависимости от дозы снижает длительность сна во время теста потери рефлексов, спровоцированных этанолом.

Мельдоний проявляет противосудорожную активность в отношении судорог, вызванных пентилентетразолом. С другой стороны, йохимбин в дозе 2 мг/кг и ингибитор NOS N<sub>e</sub>-нитро-L-аргинина в дозе 10 мг/кг полностью блокировали противосудорожное действие мельдония.

У самцов крыс с повышенным уровнем гормонов щитовидной железы и основным метаболизмом при внутрибрюшном введении мельдония в дозе 150 мг/кг в течение 20 дней наблюдалось повышение уровня тироксина в плазме и нормализация показателей липидного обмена.

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

#### 4.6. Применение во время беременности и кормления грудью

Безопасность применения во время беременности не доказана. Чтобы избежать возможного неблагоприятного воздействия на плод, во время беременности не назначают. Не выяснено, выделяется ли препарат с молоком матери. Если матери необходимо лечение милдронатом, кормление ребенка грудью следует прекратить.

#### 4.7. Способность влиять на реакции при действиях, требующих внимания

Исследование влияния на способность управлять транспортом и обслуживать механизмы не проводилось.

#### 4.8. Побочные действия

В дальнейшем перечисленные побочные эффекты классифицированы соответственно группам систем и органов; при указании частоты встречаемости используется следующая классификация: очень часто (>1/10), часто (>1/100, <1/10), реже (>1/1 000, <1/100), редко (>1/10 000, <1/1 000), очень редко (<1/10 000), включая отдельные случаи.

*Кровь и лимфатическая система:* эозинофилия\*.

*Иммунная система:* часто – аллергические реакции.

*Сердечная функция:* в отдельных случаях – тахикардия.

*Кровеносная система:* в отдельных случаях – пониженное артериальное давление.

*Желудочно-кишечный тракт:* часто – диспептические явления.

*Нервная система:* часто – головные боли, возбуждение\*.

*Общие нарушения:* общая слабость\*.

\* Недостаточное количество наблюдений для определения частоты встречаемости.

При появлении перечисленных побочных реакций, а также при появлении побочной реакции, не упомянутой в инструкции, необходимо обратиться к врачу.

#### 4.9. Мероприятия, предпринимаемые при передозировке

О случаях передозировки не сообщалось. Препарат малотоксичен и не вызывает угрожающих побочных эффектов.

*Симптомы:* в случае пониженного артериального давления – возможные головные боли, головокружение, тахикардия, общая слабость.

*Лечение* симптоматическое.

В случае тяжелой передозировки необходимо контролировать функции печени и почек.

### 5. Фармакологические свойства

#### 5.1. Фармакодинамика

Фармакотерапевтическая группа: метаболическое средство. Код АТХ: C01EB

Мельдоний является предшественником карнитина, структурным аналогом гамма-бутиробетаина (ГББ), в котором один атом углерода заменен на атом азота. Мельдоний, обратимо ингибируя гамма-бутиробетаин-гидроксилазу, уменьшает биосинтез карнитина и поэтому препятствует транспорту длинноцепочных жирных кислот через оболочки клетки, 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 β-оксидация жирных кислот

и оптимизируется потребление кислорода в клетках, стимулируется окисление глюкозы и возобновляется транспорт АТФ от мест биосинтеза (митохондрии) до мест потребления (цитосол). По существу клетки снабжаются питательными веществами и кислородом, а также оптимизируется использование этих веществ.

В свою очередь, при увеличении биосинтеза предшественника карнитина, ГББ, активизируется NO-синтетаза, 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 вследствие эффективности действия мельдония повышается толерантность к клеточной нагрузке (при изменении количества жирных кислот).

Эффективен в случае васкулярной и дистрофической патологии глазного дна, устраняет функциональные нарушения нервной системы у больных хроническим алкоголизмом при синдроме абстиненции.

#### **Влияние на сердце и кровеносную систему**

В исследованиях на животных установлено, что мельдоний положительно влияет на сократительную активность миокарда, ему присуще миокардиопротективное действие (в т. ч. по отношению к катехоламинам и алкоголю), он способен предотвратить нарушения ритма сердца, уменьшить зону инфаркта миокарда.

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

Анализ клинических данных свидетельствует, что курсовое применение совместно с другими антиангинальными средствами при лечении стабильной стенокардии нагрузки уменьшает частоту и интенсивность приступов стенокардии, а также количество применяемого нитроглицерилтринитрата. Проявляет выраженное антиаритмическое действие у больных с коронарной болезнью сердца (КБС) и сердечными экстрасистолами, меньшее действие наблюдается у пациентов с суправентрикулярными экстрасистолами. Обладает способностью уменьшать потребление кислорода в состоянии покоя, что считают эффективным критерием антиангинальной терапии КБС.

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

#### **Хроническая сердечная недостаточность**

В клинических исследованиях пациентов с хронической сердечной недостаточностью в следствии КБС отмечено увеличение толерантности к физической нагрузке, а также объема выполненной работы пациентами с сердечной недостаточностью.

При сердечной недостаточности NYHA I-III функциональных классов применение в комбинации с другими традиционными средствами лечения сердечной недостаточности улучшает инотропную функцию миокарда и увеличивает толерантность к физической нагрузке, улучшает качество жизни пациентов, не вызывая тяжелых побочных эффектов. Однако отмечено, что мельдоний может вызвать небольшую гипотензию. Другие возможные побочные эффекты мельдония – аллергическая реакция кожи, головные боли, ощущение дискомфорта в эпигастрии.

#### **Влияние на центральную нервную систему (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.

Препарат обладает стимулирующим действием на ЦНС: повышает двигательную активность и физическую выносливость, стимулирует поведенческие реакции, проявляет антистрессорное действие (стимуляция симпатoadреналовой системы, накопление катехоламинов в головном мозге и надпочечниках, защита против изменений внутренних органов, вызванных стрессом).

#### **Эффективность при неврологических заболеваниях**

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

Результаты проверки терапевтической активности свидетельствуют о 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.

Улучшает качество жизни в период выздоровления (главным образом за счет обновления физической функции организма), устраняет душевные нарушения.

Для препарата характерно позитивное влияние на способность нервной системы уменьшать нарушения 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).

Обобщение заболеваний и анализ безопасности применения мельдония свидетельствует о том, что у чувстви-

тельных пациентов возможны аллергические реакции. Известен один случай эозинофилии.

#### **Фармакокинетика**

##### **Абсорбция**

После приема внутрь максимальная концентрация мельдония в плазме крови (С<sub>макс.</sub>) и площадь под кривой время-концентрация (AUC) увеличивается пропорционально примененной дозе. Время достижения максимальной концентрации (Т<sub>макс.</sub>) составляет 1-6 часов, AUC после повторного применения внутривенно значительно отличается от AUC после однократного применения. Это свидетельствует о накоплении мельдония в плазме.

##### **Распределение**

Мельдоний быстро распределяется из кровеносного русла, преимущественно в сердце. Объем распределения составляет 84-88 л. Средний объем связывания с белками плазмы составляет 8,3 % через 8 часов и 61,7 % – через 24 часа после введения. При длительном применении мельдония наблюдается тенденция к увеличению связывания его с белками. Мельдоний и его метаболиты частично проходят через плацентарный барьер, выделяются с материнским молоком.

##### **Метаболизм**

При исследовании метаболизма на экспериментальных животных установлено, что мельдоний главным образом метаболизируется в печени, одним из основных метаболитов является янтарная кислота. Метаболический клиренс мельдония снижается у пожилых пациентов, у пациентов с циррозом печени, а также у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью.

##### **Выведение**

После однократного внутривенного применения мельдония полупериод выведения (t<sub>1/2</sub>)–1-3 часа, терминальная фаза составляла 15,34 часа. При увеличении дозы до 400 мг выведение препарата с мочой увеличивается; в дозах, превышающих 400 мг, выведение не меняется. При повторном применении мельдония по 400-800 мг в день (по два раза в день – 7 дней или однократно в сутки в течение 8 дней) равновесная концентрация препарата в плазме достигается в течение 72-96 часов после применения первой дозы. Эти данные свидетельствуют о накоплении мельдония в плазме.

*Пациенты пожилого возраста:* доза мельдония должна быть снижена у пациентов с печеночной и/или почечной недостаточностью.

*Пациенты с почечной и/или печеночной недостаточностью:* доза мельдония должна быть снижена.

*Дети:* в связи с отсутствием данных о безопасности и эффективности мельдоний противопоказан.

#### **5.3. Данные по предклинической безопасности**

Препарат малотоксичен. В исследованиях специфической токсичности у мельдония не выявлено тератогенное и эмбриотоксическое действие. Препарат не обладает мутагенными и канцерогенными свойствами. В экспериментах на животных не наблюдалось аллергическое действие.

#### **6. Фармацевтические свойства**

##### **6.1. Вспомогательные вещества**

Вода для инъекций.

##### **6.2. Несовместимость**

Неизвестна.

##### **6.3. Срок годности**

4 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

##### **6.4. Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 °С. Не замораживать! Хранить в недоступном для детей месте!

##### **6.5. Параметры упаковки**

По 5 ампул в ячейковой упаковке.

По 2 ячейковые упаковки в пачке.

##### **6.6. Особые инструкции по применению и предупреждения**

См. раздел «Предупреждения».

#### **7. Производитель и владелец регистрационного удостоверения**

##### **Владелец регистрационного удостоверения:**

АО «Гриндекс».

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

Телефон: +371 67083205

Факс: +371 67083505

##### **Производитель:**

ХБМ Фарма с.р.о. Ул. Склабинска, 30, Мартин, 036 80, Словакия

#### **8. Дата последнего пересмотра документации**

Май 2013 г.