

РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Торгова назва: МЕЛЬДЕКС, розчин для ін'єкцій 100 мг/мл; по 5 мл у флаконах скляних; по 5 флаконів у контурній чарунковій упаковці; по 2 контурні чарункові упаковки в пачці

МНН: Meldonium

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

У наш час серцево-судинні захворювання викликають майже 40 % усіх випадків смерті серед населення більшості розвинутих країн Європи. При цьому більшість країн Центральної і Східної Європи мають високі показники смертності від них порівняно з такими решти країн.

У нашій країні серед причин смертності у 70 % є серцево-судинні хвороби. Це інфаркти, інсульти, порушення ритму серця, серцева недостатність. Але найчастіше помирають внаслідок ішемічної хвороби серця. Саме вона складає той плацдарм, на якому розвиваються ці важкі серцево-судинні події, зокрема й раптова серцева смерть (коли людина помирає раптово і їй не встигають надати медичної допомоги). У різних країнах, незважаючи на розвиток цивілізації суспільства, ця причина спостерігається у 50 % випадках.

Проблема поєданого перебігу ішемічної хвороби серця та артеріальної гіпертензії є надзвичайно актуальною, оскільки саме їх поєднаний перебіг є найбільш частою причиною розвитку мозкових інсультів, інфарктів міокарда, серцевої недостатності. Серцево-судинні захворювання, особливо ішемічна хвороба серця (ІХС), є основною причиною смерті осіб старше 40 років. Смертність від серцево-судинних захворювань збільшується пропорційно зростанню систолічного і діастолічного артеріального тиску.

Результати багаточисельних, рандомізованих, клінічних досліджень (HOPE, CAPP, PROGRESS, HOT, SYST-EUR, PREVEN) підтверджують, що антигіпертензивна терапія достовірно знижує захворюваність і смертність від серцево-судинних захворювань.

Одну з основних ролей у порушенні судинного тонусу та подальшому атеросклеротичному ураженні артерій при артеріальній гіпертензії відіграє дисфункція ендотеліальних клітин. Ендотелій артерій, що являє собою напівпроникну мембрану, яка вистилає внутрішню поверхню кровоносних судин, є не просто бар'єром між потоком крові та гладкою мускулатурою судин, а й субстратом для утворення цілого ряду сполук, які визначають тонус і стан стінок артерій, регуляцію згортання крові, функції тромбоцитів, окислення ліпідів.

У останнє десятиріччя проводилось активне вивчення мельдонію дигідрату при ішемічній хворобі серця та іншій СС патології. Найбільш вивчена клінічна ефективність мельдонію при ІХС і хронічній серцевій недостатності. Мельдоній покращує переносимість фізичних навантажень і якість життя пацієнтів. При цьому відзначається позитивна динаміка з боку структурно-функціональних показників роботи серця.

VI.2.2. Резюме результатів лікування

Було проведено рандомізоване подвійне сліпе багаточислове клінічне дослідження ін'єкції мельдонію для лікування гострого інфаркту головного мозку. В дослідження було включено 227 пацієнтів, 113 пацієнтів в експериментальній групі отримували ін'єкцію мельдонію, і 114 пацієнтів в групі активного контролю отримували ін'єкцію цінепазіда. У висновку було вказано, що ін'єкція мельдонію так само ефективна і безпечна, як ін'єкція цінепазіда при лікуванні гострого інфаркту головного мозку. (*Efficacy and Safety of Mildronate for Acute Ischemic Stroke: A Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Phase II Multicenter Trial Published online: 15 August 2013 Springer International Publishing Switzerland 2013*).

У дослідженні на внутрішньовенне введення мельдонію в складі комбінованої терапії у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю в ранньому постінфарктному періоді на період відновлення було включено 60 пацієнтів, у яких спостерігалось клінічне поліпшення, значне зниження частоти нападів стенокардії та потреби в нітратах, зменшення числа аритмічних і ішемічних захворювань, епізоди і сприятливі зміни структурних і функціональних параметрів серця та

варіабельність серцевого ритму. (Use of meldonium in the combination treatment of patients with heart failure in the early post-infarction period. Statsenko M.E., Shilina N.N., Turkina S.V.)

В даних 3 проспективних, рандомізованих, подвійних сліпих, плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях за участю хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) та хворобу периферичних артерій (ХПА) з метою порівняння динаміки показників велоергометрії (ВЕМ), сили різних скелетних м'язів у хворих на ІХС, динаміки толерантності до фізичного навантаження у хворих ХПА на тлі тривалої стандартної терапії з додаванням або без додавання мельдонію. Результати дослідження в умовах 3- і 12-місячного лікування ІХС та 24-тижневого лікування ХПА у пацієнтів, які вживають мельдоній, показали значне збільшення тривалості ВЕМ навантаження і максимально досягнутого навантаження, істотне збільшення максимальної сили, значний приріст абсолютної тривалості навантаження у хворих ХПА в порівнянні з групою плацебо. Результати підтверджують доцільність і безпеку тривалого застосування мельдонію. Сприятливий вплив мельдонію зберігається навіть через місяць після припинення додавання в схему лікування.

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

За даними референтного препарату досвід застосування ЛЗ з діючою речовиною мельдоній обмежений при застосуванні препарату жінками у період вагітності або годування груддю та дітьми до 18 років

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Гіперчутливість до компонентів лікарського засобу	Препарат малотоксичний та не спричиняє загрозливих побічних ефектів. Оскільки практично будь-який медичний засіб може викликати непереносимість препарату. У деяких людей існує індивідуальна непереносимість самих, на перший погляд, безневинних препаратів, в т.ч. солей, які присутні в організмі при нормальному його фізіологічному стані. З усіх можливих форм непереносимості найбільш часто зустрічається ідіосинкразія і різні види алергічних реакцій. Найбільш небезпечними проявами індивідуальної непереносимості є анафілактичний шок, синдром Лаелла, ексfolіативний дерматит, менш небезпечними є шкірні прояви — кропив'янка та інші висипи.	Мельдекс розчин для ін'єкцій має з обережністю використовуватись пацієнтам у яких в анамнезі відмічались алергічні реакції
Порушення метаболізму в печінці у пацієнтів із захворюваннями печінки	Препарат малотоксичний та не спричиняє загрозливих побічних ефектів, однак пацієнтам з порушеннями функції печінки, у яких підвищується біодоступність, необхідно контролювати дозу мельдонію, встановлено, що можливе накопичення ліпідів у клітинах печінки. Зміни показників функції печінки у людей після застосування великих доз 400-800 мг не спостерігалось. Не можна виключити можливу інфільтрацію жирів у клітини печінки.	Мельдекс розчин для ін'єкцій має з обережністю використовуватись пацієнтами літнього віку у яких в анамнезі відмічались супутні захворювання печінки.
Посилення кардіотоксичності,	Досліди на тваринах показали, що застосування циклофосфаміду і	Не слід застосовувати сумісно з ці лікарські засоби з

викликаної циклофосфамідом і іфосфамідом	іфосфаміду призводить до посиленої екскреції карнітину і порушення обміну довголанцюгових жирних кислот в серцевих тканинах щурів. Додавання карнітину повністю звертало усі біохімічні, гістопатологічні зміни в тканинах серця. Мельдоній, який знижує біосинтез карнітину, може посилити індукований циклофосфамідом і іфосфамідом дефіцит карнітину і посилити їх кардіотоксичність.	мельдонієм через можливе посилення кардіотоксичності, особливо у виснажених онкохворих.
--	---	---

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо
—	—

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
Недостатньо даних про застосування препарату у період вагітності та годування груддю	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.
Досвід застосування препарату у дітей до 18 років відсутній	Немає даних про безпеку та ефективність застосування мельдонію дітям віком до 18 років, тому застосування препарату такої категорії пацієнтів протипоказане.

VI.2.5. Резюме заходів з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки

Для лікарського засобу є інструкція для медичного застосування, що містить інформацію про те як застосовувати лікарський засіб, про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як звичайні заходи з мінімізації ризиків. Цей препарат не має додаткових заходів з мінімізації ризиків.

VI.2.6. План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді)

Не застосовано. Ніяких післяреєстраційних досліджень не планується. Досліджень що є умовою отримання реєстраційного посвідчення немає.

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар
0.1	30.09.22	Важливі ідентифіковані ризики: 1. Гіперчутливість до компонентів ЛЗ 2. Порушення метаболізму в печінці у пацієнтів із захворюваннями печінки 3. Посилення кардіотоксичності, викликаної циклофосфамідом і іфосфамідом Важливі потенційні ризики: відсутні Відсутність інформації: 4. Недостатньо даних про застосування препарату у період вагітності та годування груддю. 5. Досвід застосування препарату у дітей до 18 років відсутній	—