

Резюме плану управління ризиками для препарату Мітра

Міжнародна непатентована назва: Meldonium

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

Захворювання серця та судинної системи: стабільна стенокардія навантаження, хронічна серцева недостатність (NYHA I–III функціональний клас), кардіоміопатія, функціональні порушення діяльності серця та судинної системи

Стенокардія – це клінічний синдром, який характеризується болем у грудній клітці внаслідок ішемії (порушення кровопостачання) міокарда, переважно викликаним фізичним навантаженням або стресом. Поширеність стенокардії серед дорослого населення планети суттєво зростає з віком і для осіб після 65 років становить ~10-14% незалежно від статі. Стенокардія зустрічається у ~35,5% пацієнтів з ішемічною хворобою серця, які звертаються по медичну допомогу [А.Ф. Лисенко, 2021].

Серцева недостатність (СН) – це захворювання, за якого відбувається зниження працездатності серця та його можливості забезпечувати повноцінне кровопостачання організму. Поширеність СН в Європі становить 1-2% у дорослій популяції [Virani et al., 2020]. З віком цей показник зростає: він складає приблизно 1% в осіб <55 років та >10% у віці 70 років і старше. Орієнтовно >50% хворих на СН – жінки [van Riet et al., 2016].

Кардіоміопатія (КМП) - це захворювання міокарда з порушенням його структури та функції [К.М. Амосова, 2016]. Поширеність КМП залежить від віку і може мати расові/етнічні відмінності [Burns et al., 2018]. Поширеність безпричинної безсимптомної КМП у молодих осіб у США коливається від 1:200 до 1:500, симптоматична ж серед дорослих оцінюється у <1:3000 [Semsarian et al., 2015].

Гострі та хронічні ішемічні порушення мозкового кровообігу

Порушення мозкового кровообігу – це зниження обсягу крові що надходить у окремі області головного мозку. Воно може бути:

- **Гострим.** У цьому випадку мова йде про інсульт або про транзиторну ішемічну атаку. Щороку у світі трапляється до 6,5 млн. випадків з яких 4,6 млн. закінчуються смертю.
- **Хронічним.** Виражається у повільному поступовому зменшенні кров'яного потоку. Спостерігається у близько 9 млн. чоловік.

Знижена працездатність, фізичне та психоемоційне перенапруження

Астенічний синдром (АС) – стан, що характеризується виразною фізичною та психічною стомлюваністю, дратівливістю, лабільністю настрою, головним та м'язовим болем, сповільненістю мислення, порушенням сну. Наявність астенії не залежить від віку, а її поширеність у загальній популяції коливається від 7 до 45%. АС є одним із найчастіших у клініці неврозів, його виявляють у 30-35% хворих. Як симптом астенія спостерігається при багатьох неврологічних захворюваннях. Більшість пацієнтів із цереброваскулярною патологією, особливо після гострих порушень мозкового кровообігу, страждають на астенію (від 16 до 72%). Значимість постінсультної астенії недооцінюється, хоча вона є незалежним чинником ризику смертності після інсульту, а також інвалідизації [Орос та співавт., 2020].

Період одужання після цереброваскулярних порушень, травм голови та енцефаліту.

Україна посідає одне з перших місць у Європі за показниками цереброваскулярної захворюваності та смертності від інсульту. Згідно з офіційною статистикою, в Україні стається до 150 тис. інсультів на рік (понад третина з них – у людей працездатного віку), 30-40% хворих на інсульт помирають упродовж місяця після події та до 50% – упродовж 1 року від початку захворювання; 20-40% хворих, які вижили, стають залежними від сторонньої допомоги (12,5% випадків первинної інвалідності), й лише близько 20% повертаються до повноцінного життя.

Важливою медико-соціальною проблемою є розвиток повторних ішемічних інсультів. Частка повторних ішемічних інсультів становить близько 25-30% від загального числа нових випадків інсульту. Ризик повторного ішемічного інсульту є найвищим у перші кілька тижнів від його розвитку [С.О. Труфанов, 2020].

Дуже важливими є не тільки своєчасне розпізнавання інсульту та відповідне лікування, але й належне ведення пацієнтів у відновному періоді.

VI.2.2. Резюме результатів лікування

Захворювання серця та судинної системи: стабільна стенокардія навантаження, хронічна серцева недостатність (NYHA I–III функціональний клас), кардіоміопатія, функціональні порушення діяльності серця та судинної системи

У 150 хворих після гострого інфаркту міокарда (ІМ) внутрішньовенне застосування мельдонію протягом 10-14 днів у дозі 1000 мг/добу в складі комбінованого лікування приводило до зниження смертності, поліпшення показників ехокардіографії та адаптації до фізичних навантажень [Olimov N, 2015]. У відкритому рандомізованому дослідженні, що включало 60 хворих на 3-4-му тижні після перенесеного ІМ, оцінювали вплив мельдонію в дозі 1000 мг/добу внутрішньовенно у межах комбінованої терапії протягом відновного періоду. Було виявлено поліпшення клінічного стану пацієнтів, зниження частоти епізодів аритмії та ішемії, нападів стенокардії, потреби у прийманні нітратів [Statsenko M.E., 2014]. Включення мельдонію по 1000 мг/добу внутрішньовенно протягом двох тижнів до комплексу заходів вторинної профілактики з метою скорочення термінів реабілітації пацієнтів з ішемією міокарда підсилювало кардіопротекторний ефект під час фізичних навантажень. Це було підтверджено позитивною динамікою електрокардіограми та біохімічних маркерів ішемії міокарда [Lyamina N.P., 2014].

Гострі та хронічні ішемічні порушення мозкового кровообігу

Ефективність застосування мельдонію (щодня внутрішньовенно краплинно по 10 мл 10% розчину протягом 10 днів, а потім перорально 250 мг протягом 2-3 тижнів) при додаванні до стандартної терапії вивчали в 114 пацієнтів у гострому періоді ішемічного інсульту. Було продемонстровано виразніше зменшення неврологічного дефіциту, збільшення можливостей щодо самообслуговування та рівня рухової активності за індексом мобільності [Kotov S.V., 2015]. У багатоцетровому рандомізованому клінічному дослідженні (n=227) застосування мельдонію у дозі 500 мг/добу парентерально при гострому інсульті за клінічною ефективністю та безпекою не поступається універсальному вазодилатору (препарат, що розширює судини) цинепазиду [Zhu et al., 2013].

Знижена працездатність, фізичне та психоемоційне перенапруження

У багатоцетровому дослідженні СТЕМ вивчали вплив ступінчастої (1000 мг/добу у вигляді ін'єкції по 10 мл протягом 10 днів, далі 30 днів у формі капсули по 500 мг двічі на добу) й пероральної терапії (капсули 500 мг два рази на добу)

мельдонію на неврологічний статус, когнітивні функції та астеничний синдром у 4952 пацієнтів із хронічною недостатністю мозкового кровообігу та ішемічною хворобою серця (середній вік – 59,54±9,65 року). Приріст випадків повного регресу неврологічних симптомів виявився вищим у групі хворих, які отримували ступінчасту терапію. Найвиразнішу динаміку зниження частоти помірних і тяжких симптомів було відзначено за такими показниками, як головний біль (на 45,6%), запаморочення (на 30,3%), шум у вухах (на 33,8%), емоційні розлади (на 27,7%), порушення координації (на 23,5%). Мельдоній найбільшою мірою впливав на загальну астенію і знижену активність, а також істотно покращував когнітивні функції [A.I. Fedin, 2020].

Період одужання після цереброваскулярних порушень, травм голови та енцефаліту.

У дослідженні Shishkova et al взяли участь чоловіки та жінки віком від 45 до 83 років на момент розвитку першого ішемічного інсульту, котрі перебували на реабілітації в стаціонарному відділенні з цілодобовим наглядом. Пацієнти були розділені на дві групи. У 1-й (основній) у комплекс нейрореабілітації був включений мельдоній (500 мг 2 р/добу) протягом 45 днів; у 2-й (контрольній) мельдоній не застосовувався. **Включення в нейрореабілітаційну терапію мельдонію в дозі 1000 мг/добу протягом 45 днів забезпечувало достовірне зменшення концентрації в крові маркера розвитку ішемії в центральній нервовій системі (ЦНС), що може свідчити про зменшення ішемічного ушкодження в ЦНС і про поліпшення прогнозу щодо розвитку повторних ішемічних подій, а також збільшення здатності до відновлення.** Також було встановлено ефективність мельдонію у дозі 1000 мг/добу на додаток до стандартного курсу нейрореабілітаційних заходів в осіб із постінсультною афазією (розлад мовлення) різного ступеня тяжкості [Shishkova V, 2018].

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Відсутні невідомі дані щодо ефективності лікування лікарським засобом Мітра.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

| Ризик | Що відомо | Запобіжні заходи |
|-------------------------------|---|--|
| Реакції підвищеної чутливості | У пацієнтів, які отримували терапію мельдонієм, можуть спостерігатися реакції підвищеної чутливості, включаючи алергічний дерматит, кропив'янку (висипання з пухирями і сильним свербіжем), ангіоневротичний набряк (масивний набряк слизових оболонок, шкіри і підшкірної жирової клітковини), анафілактичні реакції (швидка алергічна реакція, що представляє небезпеку для життя) до шоку. | Препарат протипоказаний до застосування пацієнтам з реакціями підвищеної чутливості до мельдонію та/або до будь-якого з компонентів препарату. |

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Відсутні

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

| Ризик | Що відомо |
|---|---|
| Застосування у період вагітності або 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. 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. |
| Застосування у пацієнтів з печінковою та/або нирковою недостатністю | Оскільки мельдоній виводиться організмом через нирки, пацієнтам з порушеннями функції нирок від легкого до середнього ступеня тяжкості слід застосовувати меншу дозу мельдонію. Пацієнтам з порушеннями функції печінки від легкого до середнього ступеня тяжкості слід застосовувати меншу дозу мельдонію. |
| Застосування дітям (віком | Відсутні дані про безпеку та ефективність застосування |

| | |
|--------------|---|
| до 18 років) | мельдонію дітям (віком до 18 років), тому застосування мельдонію цій 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 застосування лікарського засобу, про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Цей препарат не має додаткових заходів з мінімізації ризиків.

Цей препарат не має спеціальних умов та обмежень для його безпечного та ефективного використання.

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

Не застосовно.

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

| Версія | Дата | Проблема безпеки | Коментар |
|---------------|-------------|---|---|
| 0.1 | - | - | Первинне подання ПУР в рамках процедури реєстрації |
| 0.2 | 05.09.2022 | Були оновлені частини V та VI ПУР у зв'язку із оновленням інформації в проекті ІМЗ. Оновлений додаток 2 у зв'язку із актуалізацією проекту ІМЗ. | Зауваження від експертів ДЕЦ № 6926/16Ф від 19.08.2022 р. |