

## Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу

### МІОЛОКАРД, розчин для ін'єкцій, 100 мг/мл

#### VI.2.1 Огляд епідеміології захворювань

Міолокард – лікарський засіб, діючою речовиною якого є мельдоній. Даний лікарський засіб застосовують у комплексній терапії для лікування ряду захворювань серця та судинної системи, при порушеннях мозкового кровообігу, при зниженні працездатності, фізичних та психоемоційних перенапруженнях та для прискорення реабілітації в періоди одужання після травм голови, порушень мозкового кровообігу, енцефаліту.

За даними ВООЗ серцево-судинні захворювання – основна причина смерті в усьому світі. З жодної іншої причини щорічно не помирає стільки людей, скільки від цих захворювань – 17,5 млн. чоловік.

*Стабільна стенокардія навантаження* – це клінічний синдром, який характеризується больовими відчуттями в грудній клітці через зниження кровопостачання м'язового шару серця, спричинений, як правило, фізичним навантаженням або стресом (але може також проявлятися самостійно) та не пов'язаний з некрозом м'язових клітин серця - кардіоміоцитів. В Україні у 2008 р. поширеність стенокардії складала 8400 випадків на 100 тис. осіб, з них серед населення працездатного віку – 3890 випадків (за даними Центру медичної статистики при МОЗ України, 2008). Смертність складала 18,7 випадків на 10 тис. осіб. За даними епідеміологічних досліджень, розповсюдженість стенокардії зростає з віком: у жінок з 0,1-1% для 45-54 років, до 10-15% для 65-74 років, у чоловіків відповідно з 2-5% до 10-20%.

*Серцева недостатність* – порушення скорочувальної функції міокарда. Показник поширеності залежить від застосовуваних критеріїв для визначення серцевої недостатності. Дані останнього національного «зрізу» щодо хронічної серцевої недостатності (2011), який охопив 2820 пацієнтів з різних регіонів України, підтвердили важливу роль ішемічної хвороби серця як її етіологічного чинника (68 % мали стенокардію, 72 % перенесли інфаркт міокарда), а також продемонстрував вельми значну роль артеріальної гіпертензії як потенційного етіологічного чинника хронічної серцевої недостатності у нашій країні. У розвинених країнах приблизна її оцінка становить 1-2% від дорослої популяції, а в осіб віком >70 років вона зростає до  $\geq 10\%$ . Серед пацієнтів віком >65 років, які зі скаргами на задишку під час навантаження звертаються до закладів надання первинної допомоги, на недіагностовану серцеву недостатність страждає кожна шоста особа. У чоловіків і жінок віком 55 років ризик виникнення серцевої недостатності упродовж подальшого життя становить 33 і 28% відповідно. На хронічну серцеву недостатність страждають від 0,5 до 2% населення, а після 75 років її розповсюдженість становить близько 10%.

При всіх видах *кардіоміопатій* прогресує серцева недостатність, можливі тромбоемболії, тяжкі аритмії, порушення провідності серця, раптова серцева смерть. За даними Фремінгемського дослідження 1971 р хворі з ідеопатичною ділатаційною кардіоміопатією становили 5% від всіх хворих з хронічною серцевою недостатністю. До 1993 р відсоток хворих з ідеопатичною ділатаційною кардіоміопатією в групі з хронічною серцевою недостатністю збільшився на 4%. У дослідженні SOLVD хворі на ідеопатичну ділатаційну кардіоміопатію представляли 12,5% від усіх хворих з хронічною серцевою недостатністю. Показник захворюваності на ідеопатичну ділатаційну кардіоміопатію в загальній популяції, за даними шведських дослідників, рівний 5; співвідношення між чоловіками і жінками - 3:1; середній вік хворих - 47 років.

*Функціональні порушення діяльності серця та судинної системи* характеризуються скаргами на біль у серці, однак їх причини полягають не в органічних захворюваннях серця. Симптомами, найбільш характерними для функціональних захворювань, є задишка,

серцебиття та біль в області серця, які часто можуть бути пов'язані з розладами вегетативної нервової системи, наприклад, з вегетативною дистонією. Для функціональних порушень характерним є збільшення скарг після психоемоційного навантаження, вони пов'язані з тривогою, депресією та іншими психопатологіями. Крім скарг на серце, також виникають інші скарги: на біль в інших внутрішніх органах, на порушення функції органів травлення. Функціональні порушення діяльності серцево-судинної системи надзвичайно широко поширені, особливо серед осіб молодого і середнього віку. За даними численних епідеміологічних досліджень в популяції вегетативні порушення відзначають в 25-80% спостережень. У загальній структурі серцево-судинних захворювань нейроциркуляторна дистонія, в основі якої лежать вегетативні розлади, становить 32-50%.

До *гострих порушень мозкового кровообігу* відносять минущі порушення мозкового кровообігу та мозкові інсульти.

Інсульт – це гостре порушення мозкового кровообігу, що призводить до стійкого ураження головного мозку і характеризується настанням раптових неврологічних порушень або загально-мозкових порушень, які зберігаються понад 24 години або призводять до смерті хворого у короткий проміжок часу. Інсульт проявляється раптовою слабкістю в кінцівках, асиметрією обличчя, порушеннями свідомості, мови та зору, запамороченням, розладами координації рухів. За експертними оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я інсульт посідає друге місце серед причин смертності (11,9%). У 2013 р налічувалося 25,7 млн осіб, які перенесли інсульт і живуть з його наслідками. У 2015 р показник смертності від інсульту склав понад 6 млн осіб. Опубліковані в 2015 р дані міжнародного проекту з вивчення глобального тягаря захворювань (Global Burden Diseases - GBD) показали, що щорічно реєструється 10,3 млн випадків інсульту, з яких 6,5 млн закінчуються смертю. В останні десятиліття для вираження тягаря інсульту також широко використовується показник передчасно втрачених років повноцінного життя (Disability-Adjusted Life Years), який в світовому масштабі становить 113 млн років. Найбільш поширеними причинами інсультів є гіпертонічна хвороба, підвищений артеріальний тиск, атеросклероз, хвороби серця та судинної системи, цукровий діабет, миготлива аритмія, відкрите овальне вікно, серпоподібноклітинна анемія, куріння, вживання алкоголю.

*Знижена працездатність, фізичне та психоемоційне перенапруження*

Знижена працездатність, фізичне та психоемоційне перенапруження можуть бути наслідками хронічних захворювань, травм, перевтоми, порушення сну, постійного стресу, депресії. Фізичне перенапруження проявляється порушенням функції органів та систем організму внаслідок впливу неадекватних навантажень. Як стверджують Kocalevent R.D. та співавтори (2014), соціальні умови життєдіяльності людини та її здоров'я знаходяться в нерозривному зв'язку. Сукупність чинників, що обумовлюють психосоцієльне неблагополуччя, безумовно, займає перше місце серед причин високої захворюваності і смертності. Саме ці умови визначають психологічний і психічний стан, який можна охарактеризувати як важкий хронічний стрес, що викликає комплекс дезадаптаційних реакцій. За останні роки відзначається значне збільшення кількості хворих з психосоматичною патологією, якою страждає від 15 до 60 % населення. За даними K. Gubb (2013), від 38 до 42 % усіх осіб, які відвідують кабінети лікарів, відносяться до групи психосоматичних, і, відповідно до прогнозів ВООЗ, кількість таких пацієнтів до 2020 р. зросте удвічі.

*Цереброваскулярні порушення*

За даними ВООЗ, щорічні втрати від серцево-судинних захворювань у світі становлять 17,5 млн людських життів. При цьому смертність від цереброваскулярних захворювань займає 4 місце в світі. В Україні лише в 2010 році кількість дорослого населення (віком старше 18 років), які мають хвороби системи кровообігу, становила 25,9 млн осіб (57 % усього дорослого населення), з яких осіб працездатного віку – 9,46 млн. При цьому в нашій країні було зареєстровано 106 427 випадків інсульту. За період між 2000 і 2011 роком поширеність хвороб систем кровообігу в Україні серед дорослих підвищилася на 8,1 млн

осіб (+ 57,2 %), захворюваність – на 31 527 осіб (+ 9,3 %). У 2010 році зареєстровано 85,5 млн відвідувань з приводу всіх захворювань, серед яких у зв'язку з серцево-судинними та судинно-мозковими – 25,9 млн. Нині в країні зареєстровано понад 3 млн людей з цереброваскулярними захворюваннями.

#### *Травми голови*

Травматичні ушкодження черепа та головного мозку складають 30–40 % усіх травм і займають перше місце за показниками летальності та інвалідизації серед осіб працездатного віку. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, щорічно в світі отримують черепно-мозкову травму понад 10 млн осіб. Поширеність всіх травм, отруєнь та деякі інші наслідки дії зовнішніх причин в Україні серед всього населення в 2007 р. складала 5192,5 на 100 тис. населення, в 2012 р. – 4997,0 на 100 тис. населення, з них 4708,0 на 100 тис. населення з діагнозом встановленим вперше в житті. Черепно-мозкова травма щорічно становить у різних регіонах України від 2,3 до 6 випадків (у середньому 4–4,2) на 1000 населення.

*Енцефаліт* – захворювання нервової системи, що проявляється запаленням головного мозку. Енцефаліти можуть бути інфекційними, алергічними, інфекційно-алергічними та токсичними. Лікування енцефаліту є дуже складним і тривалим, необхідна комплексна терапія. Захворюваність на вірусний енцефаліт становить  $\approx 1,6/100\ 000/\text{рік}$ .

У період одужання після цереброваскулярних порушень, травм голови та енцефаліту пацієнти потребують відновлювальної терапії, до якої поряд з іншими лікарськими засобами включають і мельдоній.

#### **VI.2.2 Резюме результатів лікування**

Лікарський засіб Міолокард випускається в формі розчину для ін'єкцій. Діючою речовиною є мельдоній – засіб, що впливає на серцево-судинну систему.

В Науково-практичному центрі «Інститут неврології імені Смагула Кайшибаєва» на базі неврологічного відділення № 2 Центральної міської клінічної лікарні м. Алмати Г.П. Хасеновою та співавт. проводилось дослідження, метою якого було вивчення ефективності мельдонію (Мілдронат) в комплексному лікуванні хворих з дисциркуляторною енцефалопатією II стадії атеросклеротичного генезу.

В дослідження були включені 50 пацієнтів з дисциркуляторною енцефалопатією II стадії атеросклеротичного генезу, які були розділені на 2 рівні групи. В контрольну групу було включено 25 пацієнтів, яким проводилось загальноприйняте медикаментозне лікування, фізіотерапія, лікувальна фізкультура, масаж шийно-комірцевої зони. В основну групу було включено 25 пацієнтів, яким поряд з вищевказаним комплексом лікування був призначений мельдоній (Мілдронат) в стаціонарі по 5 мл на 100 мл розчину натрію хлориду внутрішньовенно краплинно 1 раз на добу протягом 10 днів та амбулаторно по 500 мг 2 рази на добу протягом 2 місяців.

В досліджувані групи не входили пацієнти з наслідками інсультів, черепно-мозкових травм та операцій на головному мозку, а також с судинним синдромом; пацієнти не молодше 40 років та не старше 65 років.

В результаті лікування у хворих з дисциркуляторною енцефалопатією атеросклеротичного генезу в основній групі відмічалось значне зниження неврологічних симптомів і синдромів в порівнянні з хворими в контрольній групі. В основній групі повністю були відсутні скарги на «важкість» в голові, в два рази зменшились скарги на головний біль та запаморочення. Відновлення чутливих розладів в контрольній групі відмічалось у 4 пацієнтів, в основній – у 9; окорухові розлади в контрольній групі зменшились у 2 пацієнтів, в основній групі – у 3; порушення рівноваги зменшилось в основній групі у 4 пацієнтів, в контрольній – у 2; вегетативні розлади зменшились в контрольній групі у 5 пацієнтів, в основній групі - у 11; псевдобульбарний синдром зменшився у 1 пацієнта в контрольній групі, в основній – у 2 пацієнтів; слух покращився в обох групах у 1 пацієнта; сон відновився в основній групі у 20 пацієнтів, в контрольній

групі – у 11 пацієнтів; емоційно-вольові порушення, які потребували корекції заспокійливими препаратами, зменшилися в основній групі у 23 пацієнтів, в контрольній групі – у 11 пацієнтів.

Таким чином, результати проведеного клінічного дослідження вказують на високу ефективність мельдонію (Мілдронату), яка обумовлена його впливом на механізми енергокорекції. Застосування мельдонію (Мілдронату) сприяє зниженню клініко-неврологічних симптомів і синдромів, покращує активність головного мозку та показники кровообігу, тим самим підвищуючи якість життя пацієнта.

А.В. Кузнєцовою, А.Т. Тепляковим вивчено вплив 4-тижневої терапії мельдонієм (Кардіонат) на антиішемічну ефективність терапії, якість життя та фізичну переносимість у 30 хворих ішемічною хворобою серця в поєднанні з артеріальною гіпертензією, асоційованою з цукровим діабетом 2-го типу. Додавання мельдонію (Кардіонату) до стандартної антиангінальної терапії призвело до достовірного зменшення кількості ангінозних нападів – на 55,6 %, при цьому добова потреба в нітрогліцерині достовірно знизилася на 55,1 %. Також у хворих відмічено зниження функціонального класу стенокардії. За даними велоергометрії виявлено достовірне збільшення фізичної переносимості – на 28,7 %, при цьому дистанція 6-хвилинної ходьби збільшилася на 13,2 %, а якість життя покращилася на 27,8 %. Встановлена хороша переносимість мельдонію (Кардіонату), лише у 2 (6,6 %) хворих на фоні його прийому відмічалось серцебиття, яке пройшло самостійно і не потребувало відміни препарату.

### VI.2.3 Невідомі дані щодо ефективності лікування

Відомо, що мельдоній та його метаболіти частково проходять крізь плацентарний бар'єр. Для оцінки впливу мельдонію на вагітність, розвиток ембріона/плода, пологи та післяпологовий розвиток досліджень на тваринах недостатньо. Потенційний ризик для людини невідомий, тому мельдоній у період вагітності протипоказаний.

Доступні дані щодо тварин свідчать про проникнення мельдонію в грудне молоко. Невідомо, чи проникає мельдоній у грудне молоко людини. Не можна виключати ризик для новонароджених/немовлят, тому в період годування груддю мельдоній протипоказаний.

Немає даних про безпеку та ефективність застосування мельдонію дітям (віком до 18 років), тому застосування препарату цієї категорії пацієнтів протипоказане.

### VI.2.4 Резюме проблем безпеки

#### ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Підвищена чутливість (гіперчутливість) до мельдонію, включаючи анафілактичні та анафілактоїдні реакції	Мельдоній може спричинити виникнення серйозних алергічних реакцій, навіть небезпечних для життя	Застосування препарату протипоказане при підвищеній чутливості до мельдонію.
Підвищення внутрішньочерепного тиску у пацієнтів із підвищеним внутрішньочерепним тиском	У пацієнтів з наявним підвищеним внутрішньочерепним тиском, що виник внаслідок порушення венозного відтоку або внутрішньочерепної пухлини, внутрішньовенне введення препарату може спричинити ще більше підвищення	Застосування препарату протипоказане при підвищеному внутрішньочерепному тиску, що виник внаслідок порушення венозного відтоку або внутрішньочерепних пухлин

**ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ**

<b>Ризик</b>	<b>Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому вважається потенційним ризиком)</b>
Застосування в особливих групах пацієнтів (пацієнти з тяжкою нирковою/ тяжкою печінковою недостатністю)	При серйозних порушеннях функції печінки та/або нирок знижується швидкість виведення мельдонію з організму. Відбувається накопичення мельдонію в крові, концентрація якого може бути значно вищою, ніж у здорових пацієнтів після повторного введення доз. Застосування препарату протипоказане при серйозних порушеннях функції печінки та/або нирок (через відсутність достатніх даних про безпеку застосування). Пацієнтам літнього віку з порушеннями функції печінки та нирок, пацієнтам з порушеннями функції нирок, пацієнтам з порушеннями функції печінки слід застосовувати меншу дозу мельдонію
Виникнення небажаних лікарських взаємодій	Мельдоній може підсилювати дію препаратів, які містять нітрогліцерин, ніфедипін, бета-адреноблокаторів та інших засобів, що знижують артеріальний тиск та лікарських засобів, що розширюють периферичні кровоносні судини. Передозування мельдонію може посилити кардіотоксичність, спричинену циклофосамідом (лікарський засіб, що застосовують для лікування онкологічних хвороб). Дефіцит карнітину, який утворюється при застосуванні мельдонію, може посилити кардіотоксичність, спричинену іфосамідом (лікарський засіб, що застосовують для лікування онкологічних хвороб). Не застосовувати разом з іншими препаратами, що містять мельдоній, оскільки може збільшитися ризик виникнення побічних реакцій

**ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ**

<b>Ризик</b>	<b>Що відомо</b>
Застосування в період вагітності	Мельдоній та його метаболіти частково проходять крізь плацентарний бар'єр. Для оцінки впливу мельдонію на вагітність, розвиток ембріона/плода, пологи та післяпологовий розвиток досліджень на тваринах недостатньо. Потенційний ризик для людини невідомий, тому мельдоній у період вагітності протипоказаний.
Застосування в період годування груддю	Доступні дані щодо тварин свідчать про проникнення мельдонію в грудне молоко. Невідомо, чи проникає мельдоній у грудне молоко людини. Не можна виключати ризик для новонароджених/немовлят, тому в період годування груддю мельдоній протипоказаний.

Застосування у дітей	Немає даних про безпеку та ефективність застосування мельдонію дітям (віком до 18 років), тому застосування препарату цієї категорії пацієнтів протипоказане.
----------------------	---

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

Для лікарського заосбу Міолокард є інструкція для його медичного застосування, що містить інформацію про його застосування, 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.

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

Проведення нових досліджень не планується.

### VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

I версія ПУР	
<b>Резюме проблем з безпеки</b>	
Важливі ідентифіковані ризики	- Підвищена чутливість (гіперчутливість) до мельдонію, включаючи анафілактичні та анафілактоїдні реакції; - підвищення внутрішньочерепного тиску у пацієнтів з підвищеним внутрішньочерепним тиском, що виник внаслідок порушення венозного відтоку або внутрішньочерепної пухлини
Важливі потенційні ризики	- застосування в особливих групах пацієнтів ( пацієнти з тяжкою нирковою недостатністю та порушеннями функцій нирок, пацієнти з тяжкою печінковою недостатністю та порушеннями функції печінки); - виникнення небажаних лікарських взаємодій
Відсутня інформація	- застосування в період вагітності; - застосування в період годування груддю; - застосування у дітей
II версія ПУР	
<b>Резюме проблем з безпеки</b>	
Важливі ідентифіковані ризики	- Підвищена чутливість (гіперчутливість) до мельдонію, включаючи анафілактичні та анафілактоїдні реакції; - підвищення внутрішньочерепного тиску у пацієнтів з підвищеним внутрішньочерепним тиском.
Важливі потенційні ризики	- Застосування в особливих групах пацієнтів (пацієнти з тяжкою нирковою/ печінковою недостатністю). - виникнення небажаних лікарських взаємодій
Відсутня інформація	- застосування в період вагітності; - застосування в період годування груддю; - застосування у дітей