

Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу
МЛ-КАРД, розчин для ін'єкцій, 100 мг/мл
МНН – 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 зумовлена минущою ішемією міокарда та зустрічається як клінічний прояв різних форм ішемічної хвороби серця (ІХС). Стабільна форма (стенокардія напруги) зустрічається найчастіше. В основі захворювання є стенозуючий атеросклероз вінцевої артерії (або артерій), що призводить до тривалої ішемії міокарда. При цьому серцевий м'яз стає дуже чутливим до будь-якого функціонального навантаження (фізичне навантаження, емоційне збудження, охолодження та ін.). Напади зазвичай проходять через кілька хвилин спокою або після прийому медикаментозних препаратів.

Стенокардія зустрічається у 35,5% пацієнтів з ІХС, які звертаються за медичною допомогою. Поширеність стенокардії суттєво зростає з віком незалежно від статі. У жінок показник складає 5-7% у віці 45-64 роки і 10-12% у віці 65-84 роки. У чоловіків – 4-7% у віці 45-64 роки та 12-14% у 65-84 роки.

Хронічна серцева недостатність (ХСН) – клінічний синдром, при якому у пацієнтів є типові скарги (задишка, зниження толерантності до фізичного навантаження, втома) і об'єктивні ознаки (хрипи в легенях, гепатомегалія, розширення яремних вен), викликані порушенням структури та/ або функції серця. ХСН не є самостійним захворюванням – це ускладнення, результат кардіологічних захворювань, що порушують анатомію і функцію серця (наприклад, артеріальна гіпертонія, кардіоміопатія, захворювання щитовидної і паращитовидної залози та ін.). За різними даними ХСН в даний час хворіють від 15 до 23 млн. осіб. Поширеність ХСН становить 0,8% у віковій групі 50-59 років і збільшується в групі 80-89 років до 6,6 і 7,9% для чоловіків і жінок відповідно. Частка чоловіків серед хворих з ХСН є найбільшою в працездатному і ранньому пенсійному віці, тоді як у жінок, навпаки, ХСН частіше виявляється в більш літньому віці. Основними причинами розвитку ХСН є артеріальна гіпертонія (АГ) – 95,5%, ІХС – 69,7%, перенесений інфаркт міокарда (ІМ) або гострий коронарний синдром – 15,3%, цукровий діабет (ЦД) – 15,9%.

Кардіоміопатія – патологія міокарда, при якій відбуваються його структурні або функціональні порушення, не обумовлені ішемічною хворобою серця, гіпертензією, клапанными пороками і вродженими захворюваннями серця. Кардіоміопатії можуть вражати тільки серце або бути частиною генералізованого системного захворювання, часто призводять до серцево-судинної смерті або до інвалідизації, зумовленої прогресуючою серцевою недостатністю.

Функціональні порушення серцево-судинної системи можуть виникати внаслідок різних причин – стресу, інфекції, гормональних порушень, спадково-конституціональних чинників, фізичних і хімічних впливів тощо. Можуть проявлятися такими синдромами: кардіалгічним, кардіоритмічним, артеріальної гіпер- і гіпотонії. Звичайно хворі скаржаться на соматичні прояви – серцебиття, задишку, підвищений АТ, головний біль, запаморочення. Незважаючи на тривалий перебіг, функціональні розлади відрізняються доброякісним перебігом, сприятливим прогнозом, не призводять до органічного незворотного ураження серцево-судинної системи – серцевої недостатності і кардіомегалії. При цьому вони можуть призводити до зниження, а іноді – до повної втрати працездатності.

Гострі та хронічні ішемічні порушення мозкового кровообігу

Виділяють три види порушення мозкового кровообігу: гостре порушення, більш відоме як інсульт (геморагічний або ішемічний), минуле порушення (транзиторні ішемічні атаки), хронічне порушення мозкового кровообігу.

Фактори ризику, при яких може розвинути порушення мозкового кровообігу: спадкова схильність, вроджена або придбана тонкість і крихкість судин, атеросклероз, тромбофлебіт, надмірно густа кров, гіпертонія, пороки серця, порушення серцевого ритму й інші захворювання серцево-судинної системи, сколіоз, остеохондроз, передавлення спинномозкових і сонних артерій, черепно-мозкова травма і травми хребта, цукровий діабет, ожиріння, індивідуальна реакція на гормональні контрацептиви, виснаження організму, поєднання нікотину і алкоголю, різке навантаження на організм (психічне, фізичне, різкі перепади температур), вік (після 60 років ризик розвитку хвороби істотно збільшується).

У світі щороку інсульт виникає у понад 15 млн людей і майже 5 млн помирають унаслідок нього. Аналіз динаміки захворюваності на інсульт за останні десятиріччя свідчить про стійку тенденцію до зростання – на 0,5–2% за рік. Протягом останніх 10 років вона значно зросла – з 2,2 до 3,5. За даними сучасних міжнародних досліджень (STONE, Syst-Eur, NIKS) у структурі серцево-судинної патології частка інсульту більша за таку інфаркту міокарда приблизно на 30% («інсультний парадокс»).

Проблема цереброваскулярних захворювань (ЦВЗ) є однією з актуальних через значну частоту розвитку, великий відсоток інвалідизації та смертності: у 78 % хворих ЦВЗ призводять до розвитку інвалідності та значно погіршують якість життя; 46 % хворих, які перенесли інсульт, протягом першого місяця помирають, а з тих, хто вижив, тільки 10 % повертаються до праці; 53 % – потребують сторонньої допомоги в повсякденному житті, 48 % – мають інвалідизуючі геміпарези, у 30 % – розвивається психоорганічний синдром. За даними ВООЗ, щорічно від ЦВЗ помирає близько 6 млн осіб. Прогнозують, що протягом наступних років кількість ЦВЗ зростатиме через постаріння населення, а також зі збільшенням поширеності таких факторів ризику, як артеріальна гіпертензія, паління, ожиріння, гіподинамія тощо.

Знижена працездатність, фізичне та психоемоційне перенапруження

Втома – тимчасове *зниження працездатності* організму або органу внаслідок інтенсивної або тривалої роботи, яке виявляється в зниженні кількісних і якісних показників роботи і погіршенні координації робочих функцій. Втому розглядають як функціональний стан організму; це біологічно доцільна реакція, спрямована проти виснаження функціонального потенціалу організму. Фактори втоми різноманітні і пов'язані як з трудовою, так і позавиробничою діяльністю людини. Розрізняють фізичну і розумову втому. Втома при розумовій і нервово-напруженій праці виявляється в зниженні концентрації уваги і зменшенні свідомого її регулювання, в погіршенні оперативної пам'яті і логічного мислення, сповільненні реакцій на подразники, треморі пальців і рук тощо. Численні дослідження свідчать, що нервово-напруження впливає на серцево-судинну систему, збільшуючи артеріальний тиск і частоту пульсу, а також на терморегуляцію організму та емоційні стани працівника. Відновлювальні процеси після розумової та нервово-напруженої праці відбуваються повільніше, ніж після фізичної роботи. Несприятливі зрушення в організмі працівника часто не ліквідуються повністю і кумулюються, переходячи в хронічну втому, або перевтому, та різні захворювання. Перенапруження – це порушення функції органів і систем організму внаслідок дії неадекватних навантажень. Найбільш поширеними захворюваннями працівників розумової та нервово-напруженої праці є неврози, гіпертонії, атеросклерози, виразкові хвороби, інфаркти й інсульти.

Період одужання після цереброваскулярних порушень, травм голови та енцефаліту

Цереброваскулярні порушення/патологія (ЦВП) належать до найпоширеніших неінфекційних хвороб і найчастіших захворювань нервової системи. Найскладнішою формою судинних захворювань є інсульт. Найвищі показники поширеності ЦВП та захворюваності на них (відповідно 10 289,1 та 1007,0) зареєстровані у Південно-Східному

регіоні України, а в Північно-Східному – найбільшою була поширеність (9889,0), у Південному – захворюваність (989,0) на ЦВП порівняно з іншими регіонами нашої країни.

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. На сьогодні встановлено, що в пацієнтів, які вижили після першого ішемічного інсульту, ймовірність розвитку повторного порушення мозкового кровообігу протягом перших 6-12 міс досягає 30%, що в 9 разів перевищує відповідний показник у загальній популяції. У перші 2 роки після перенесеного інсульту ризик повторної події становить майже 14%, потім – близько 5% щорічно.

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) – це стан, що виникає внаслідок травматичного ушкодження головного мозку, його оболонок, судин, кісток черепа та зовнішніх покривів голови. ЧМТ є однією з провідних причин смертності, тривалої тимчасової та стійкої непрацездатності. У 50–90 % випадків після перенесеної травми мозку зберігається неврологічна симптоматика або формуються нові неврологічні синдроми, що призводить до втрати працездатності. Перебіг травматичної хвороби головного мозку може бути різним: від повного одужання з регресією всіх проявів до прогресування патологічних процесів, які були запущені в гострому періоді, та появи нових симптомів. Серед факторів, що беруть участь у цих процесах, визначені в тому числі й порушення церебральної гемодинаміки.

Енцефалітом називається запалення головного мозку, що може супроводжуватися ураженням спинного мозку або мозкових оболонок. Походження захворювання може бути інфекційним (віруси, бактерії, гриби, найпростіші, рикетсії, гельмінти), алергічним або інфекційно-алергічним.

Первинний енцефаліт вважається самостійним захворюванням, спричиненим нейротропними вірусами. Передається хвороба людині з укусом заражених комах. Хвороба найчастіше виникає у людей, які проживають у певних місцевостях, де живуть ці членистоногі. Енцефаліт вторинний зустрічається найчастіше у дітей, які хворіють інфекційними захворюваннями: краснухою, віспою.

Іноді енцефаліт вторинний стає ускладненням після черепного проникаючого поранення, запального процесу, при алергії або після вакцинації. При патогенному впливі виникає стрімка реакція організму, яка проявляється локальним або загальним набряком головного мозку.

Смерть хворого енцефалітом найчастіше відбувається через мозковий набряк.

VI. 2.2. Резюме результатів лікування

Лікарський засіб (ЛЗ) **МЛ-КАРД**, що в якості діючої речовини містить мельдоній, застосовується у комплексній терапії наступних захворювань: захворювання серця та судинної системи: стабільна стенокардія навантаження, хронічна серцева недостатність (NYHA I–III функціональний клас), кардіоміопатія, функціональні порушення діяльності серця та судинної системи; гострі та хронічні ішемічні порушення мозкового кровообігу; знижена працездатність, фізичне та психоемоційне перенапруження; у період одужання після цереброваскулярних порушень, травм голови та енцефаліту.

За кількісним вмістом мельдонію і складом допоміжних речовин (вода для ін'єкцій) лікарський засіб **МЛ-КАРД** аналогічний зареєстрованому в Україні інноваційному препарату Мілдронат® (АТ «Гріндекс», Латвія).

Найбільш істотний клінічний досвід застосування мельдонію накопичений при лікуванні пацієнтів з різними формами ішемічної хвороби серця і хронічної серцевої недостатності. За даними міжнародних досліджень включення мельдонію в комплексну терапію зазначених хвороб покращує скорочувальну функцію міокарда, знижує частоту і

тяжкість нападів стенокардії, знижує кількість нітратів, які споживаються, рівень артеріального тиску, покращує якість життя пацієнтів. При артеріальній гіпертензії мельдоній нормалізує добовий профіль артеріального тиску.

Мельдоній є ефективним при захворюваннях, в етіології яких важливу патогенетичну ланку становить ішемія тканин (серцево-судинні захворювання та ішемічні ураження мозку). Перевагою мельдонію (діючої речовини ЛЗ **МЛ-КАРД**) є його здатність оптимізувати метаболізм тканин в умовах ішемії у всіх органах, а не тільки в міокарді. Це створює передумови для широкого застосування у пацієнтів з поєднаною патологією – ішемічною хворобою серця, церебральним атеросклерозом, хронічною серцевою недостатністю, ангіопатіями. Мельдоній безпечний у застосуванні та є низько токсичним, що дозволяє рекомендувати й практично здоровим людям у період підвищеної фізичної та розумової діяльності.

Наявні в науковій літературі відомості дозволяють зробити висновок щодо високої ефективності мельдонію (діюча речовина ЛЗ **МЛ-КАРД**) у лікуванні серцево-судинних та цереброваскулярних захворювань, які супроводжуються ішемією тканин, що в поєднанні з доброю переносимістю визначає доцільність широкого застосування терапії лікарським засобом **МЛ-КАРД** в кардіо-неврологічній практиці та й практично здоровим людям у період підвищеної фізичної та розумової діяльності.

VI. 2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Немає невідомих даних щодо ефективності лікування.

VI. 2.4. Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Алергічні реакції	Алергічні реакції організму пацієнта на ліки зустрічаються в практиці лікаря будь-якої спеціальності. Поширеність їх пов'язана зі збільшенням споживання ліків населенням і несприятливими екологічними чинниками, що порушують діяльність імунної системи.	Детально зібраний анамнез життя та врахування рекомендацій інструкції для медичного застосування ЛЗ МЛ-КАРД, включаючи заборону застосування препарату при підвищеній чутливості до мельдонію та/або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу.* <i>Примітка.</i> * Інформація щодо заборони застосування ЛЗ МЛ-КАРД при підвищеній чутливості до мельдонію та/або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу – міститься в інструкції для медичного застосування (розділ «Протипоказання»). Інформація щодо можливого виникнення алергічних реакцій, а також проявів алергічних реакцій, включаючи алергічний дерматит, кропив'янку, ангіоневротичний набряк, анафілактичні реакції до шоку при застосуванні ЛЗ МЛ-КАРД – включена в інструкцію для медичного застосування (розділ «Побічні реакції»). Лікарський засіб відпускається за рецептом (розділ «Категорія відпуску»).

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо
Посилення кардіотоксичності, спричиненої циклофосфамідом/іфосфамідом.	Циклофосфамід та іфосфамід належать до однієї групи цитостатиків – алкілюючих агентів. Алкілюючі агенти – найстаріший клас протипухлинних препаратів. При застосуванні можуть спричинити кардіотоксичність. Кардіотоксичність – термін, який включає в себе різні небажані явища, пов'язані з серцево-судинною системою, на тлі лікарської терапії онкологічних хворих. Дисфункція серця і серцева недостатність є найсерйознішими ускладненнями хіміотерапії. Хіміотерапевтичні препарати, які часто застосовуються у онкології, зокрема циклофосфамід, іфосфамід, можуть викликати постійне пошкодження міокарда. Передозування мельдонію може посилити кардіотоксичність, спричинену циклофосфамідом. Дефіцит карнітину, який утворюється при застосуванні мельдонію, може посилити кардіотоксичність, спричинену іфосфамідом.

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
Застосування у період вагітності	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.
Застосування у період 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.
Застосування у дітей віком до 18 років	Відсутні дані про безпеку та ефективність застосування мельдонію дітям (віком до 18 років), тому застосування мельдонію цій категорії пацієнтів протипоказане.
Безпека керування автотранспортом або іншими механізмами	Досліджень для оцінки впливу на здатність керувати транспортом та обслуговувати механізми не проводили.

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

У лікарського засобу **МЛ-КАРД** є інструкція для медичного застосування, яка містить інформацію про застосування препарату, а також 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 із мінімізації ризиків.

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

Заявник не має зобов'язань щодо проведення досліджень безпеки та ефективності ЛЗ **МЛ-КАРД** в післяреєстраційному періоді.

Також заявник не планує проводити досліджень ефективності ЛЗ **МЛ-КАРД** за власною ініціативою.

VI. 2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Не застосовно (перша версія ПУР).