ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ВАЗОНАТ®

(VAZONAT)

Склад:

діюча речовина: мельдонію дигідрат (мельдоній)

1 ампула (5 мл розчину для ін’єкцій) містить мельдонію дигідрату 500 мг;

допоміжні речовині: вода для ін’єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін’єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора безбарвна рідина.

Фармакотерапевтична група.

Інші кардіологічні препарати. Код АТХ С01Е В22.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Мельдоній є попередником карнітину, структурним аналогом гамма-бутиробетаїну (ГББ), у якого один атом вуглецю заміщений атомом азоту. Його дію на організм можна пояснити двояко.

1. Вплив на біосинтез карнітину.

Мельдоній, оборотно інгібуючи гамма-бутиробетаїнгідроксилазу, знижує біосинтез карнітину і перешкоджає транспортуванню довголанцюгових жирних кислот через оболонки клітин, запобігаючи накопиченню в клітинах сильного детергента – неокислених жирних кислот. Таким чином, мельдоній попереджає ушкодження клітинних мембран.

При зменшенні концентрації карнітину в умовах ішемії затримується бета-оксидація жирних кислот та оптимізується споживання кисню у клітинах, стимулюється окислення глюкози та відновлюється транспортування аденозинтрифосфату (АТФ) від місць його біосинтезу

(мітохондрії) до місць споживання (цитозоль). По суті, клітини забезпечуються поживними речовинами та киснем, а також оптимізується споживання цих речовин.

У свою чергу, при збільшенні біосинтезу попередника карнітину, тобто ГББ, активізується NO-синтетаза, в результаті чого покращуються реологічні властивості крові та зменшується периферичний опір судин.

При зменшенні концентрації мельдонію біосинтез карнітину знову посилюється, і у клітинах поступово збільшується кількість жирних кислот.

Вважається, що в основі ефективності дії мельдонію лежить підвищення толерантності до клітинного навантаження (при зміні кількості жирних кислот).

2. Функція медіатора у гіпотетичній ГББ-ергічній системі.

Висунуто гіпотезу про те, що в організмі існує система передачі нейрональних сигналів — ГББ-ергічна система, яка забезпечує перенесення нервового імпульсу між клітинами. Медіатором цієї системи є останній попередник карнітину — ГББ-ефір. У результаті дії ГББ-естерази медіатор віддає клітині електрон, таким чином переносячи електричний імпульс, а сам перетворюється на ГББ. Далі гідролізована форма ГББ активно транспортується у печінку, нирки та яєчники, де перетворюється у карнітин. У соматичних клітинах у відповідь на подразнення знову синтезуються нові молекули ГББ, забезпечуючи поширення сигналу.

При зменшенні концентрації карнітину стимулюється синтез ГББ, у результаті чого збільшується концентрація ефіру ГББ.

Мельдоній, як зазначено раніше, є структурним аналогом ГББ та може виконувати функції «медіатора». На противагу цьому ГББ-гідроксилаза «не впізнає» мельдоній, тому концентрація карнітину не збільшується, а зменшується. Таким чином, мельдоній виступаючи у ролі «медіатора» і сприяючи приросту концентрації ГББ, спричиняє розвиток відповідної реакції організму. У результаті зростає загальна метаболічна активність також в інших системах, наприклад у центральній нервовій системі (ЦНС).

Вплив на серцево-судинну систему.

У дослідженнях на тваринах встановлено, що мельдоній позитивно впливає на скоротливу активність міокарда, йому притаманна міокардіопротекторна дія (в т. ч. проти катехоламінів та алкоголю), він здатний попередити порушення ритму серця, зменшити зону інфаркту міокарда.

Ішемічна хвороба серця (стабільна стенокардія навантаження).

Аналіз клінічних даних про курсове застосування мельдонію при лікуванні стабільної стенокардії навантаження показав, що препарат зменшує частоту та інтенсивність нападів стенокардії, а також кількість гліцерилтринітрату, що застосовується. Препарат проявляє виражену антиаритмічну дію у хворих із ішемічною хворобою серця (ІХС) та шлуночковими екстрасистолами, слабша дія спостерігається у пацієнтів із суправентрикулярними екстрасистолами.

Особливо важливою є здатність препарату зменшувати споживання кисню у стані спокою, що вважається ефективним критерієм антиангінальної терапії ІХС.

Мельдоній сприятливо впливає на атеросклеротичні процеси у коронарних та перефиричних судинах, зменшуючи загальний рівень холестерину у сироватці крові та індекс атерогенності.

Хронічна серцева недостатність.

У досить великій кількості клінічних досліджень аналізувалася роль мельдонію при лікуванні хронічної серцевої недостатності у результаті ІХС та відзначена його здатність збільшувати толерантність до фізичного навантаження, а також обсяг виконаної роботи пацієнтами із серцевою недостатністю.

В окремому дослідженні у кардіологічних інститутах Латвії та Томська перевірена ефективність мельдонію у випадку серцевої недостатності за NYHA (Нью-Йорська кардіологічна асоціація I–III функціонального класу середнього ступеня тяжкості. Під впливом терапії мельдонієм 59–78 % пацієнтів, у яких на початку була діагностована серцева недостатність II функціонального класу, були включені до групи I функціонального класу. Встановлено, що застосування мельдонію покращує інотропну функцію міокарда та збільшує толерантність до фізичного навантаження, покращує якість життя пацієнтів, не спричиняючи тяжких побічних ефектів.

У випадку тяжкої серцевої недостатності мельдоній необхідно застосовувати у комбінації з іншими традиційними засобами терапії серцевої недостатності.

Вплив на ЦНС.

В експериментах на тваринах встановлено антигіпоксичну дія мельдонію та дію на мозковий кровообіг. Мельдоній оптимізує перерозподіл об’єму мозкового кровообігу на користь ішемічних осередків, підвищує міцність нейронів в умовах гіпоксії.

Мельдонію притаманна стимулювальна дія на ЦНС: підвищення рухомої активності та фізичної витривалості, стимуляція поведінкових реакцій, – а також антистресова дія: стимуляція симпатоадреналової системи, накопичення катехоламінів у головному мозку і надниркових залозах, захист внутрішніх органів від змін, спричинених стресом.

Ефективність при неврологічних захворюваннях.

Доведено, що мельдоній є ефективним засобом у комплексній терапії гострих та хронічних порушень мозкового кровообігу (ішемічний інсульт, хронічна недостатність мозкового кровообігу). Мельдоній нормалізує тонус і опірність капілярів та артеріол головного мозку, відновлює їх реактивність.

Вивчено вплив мельдонію на процес реабілітації пацієнтів з порушеннями неврологічного характеру (після перенесених захворювань кровоносних судин головного мозку, операцій на головному мозку, травм, перенесеного кліщового енцефаліту).

Результати перевірки терапевтичної активності мельдонію свідчать про його дозозалежну позитивну дію на фізичну витривалість і відновлення функціональної незалежності у період одужання.

При аналізі змін окремих і сумарних інтелектуальних функцій після застосування препарату встановлено позитивну дію на відновлюваний процес інтелектуальних функцій у період одужання.

Встановлено, що мельдоній покращує реконвалесцентну якість життя (головним чином за рахунок оновлення фізичної функції організму), до того ж, він сприяє усуненню психічних

порушень.

Мельдонію притаманний позитивний вплив на функцію нервової системи у пацієнтів з неврологічним дефіцитом у період одужання.

Покращується загальний неврологічний стан пацієнтів (зменшення пошкодження нервів головного мозку та патології рефлексів, регресія парезів, покращення координації рухів та вегетативних функцій).

Фармакокінетика.

Фармакокінетику вивчали у здорових добровольців при застосуванні мельдонію внутрішньовенно та перорально.

Всмоктування

Біодоступність становить 100 %. Максимальна концентрація у плазмі крові (C_{max}) досягається одразу ж після введення. Після внутрішньовенного введення багатократних доз C_{max} досягає 25,5 ± 3,63 мкг/мл.

При внутрішньовенному введенні площа під кривою «концентрація – час» (AUC) після разового та повторного введення доз мельдонію відрізняється, що свідчить про можливе накопичення мельдонію в плазмі крові.

Розподіл

Мельдоній із кровотоку швидко розподіляється у тканинах із високою серцевою афіністю. Мельдоній та його метаболіти частково проходять через плацентарний бар'єр. У дослідженнях на тваринах встановлено, що мельдоній проникає у грудне молоко.

Біотрансформація

При дослідженні метаболізму на експериментальних тваринах встановлено, що мельдоній головним чином метаболізується у печінці.

Виведення

У виведенні мельдонію і його метаболітів з організму має значення ренальна екскреція. Після разового внутрішньовенного застосування доз мельдонію в 250 мг, 500 мг та 1000 мг початковий період раннього напівиведення мельдонію становить 5,56–6,55 години, кінцевий період виведення становить 15,34 години.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку

Для пацієнтів літнього віку з порушеннями функції печінки або нирок, у яких підвищена біодоступність, слід зменшувати дозу мельдонію.

Порушення функції нирок

Для пацієнтів з порушеннями функції нирок, у яких підвищується біодоступність, необхідно зменшити дозу мельдонію. Існує взаємодія ниркової реабсорбції мельдонію або його метаболітів (наприклад, 3-гідроксимельдонію) та карнітину, в результаті якої збільшується

нирковий кліренс карнітину. Відсутній прямий вплив мельдонію, ГББ та комбінації мельдонію і ГББ на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему.

Порушення функції печінки

Для пацієнтів з порушеннями функції печінки, у яких підвищується біодоступність, слід зменшувати дозу мельдонію. Під час дослідження токсичності на тваринах при застосуванні мельдонію в дозі більше 100 мг/кг спостерігалося забарвлення печінки в жовтий колір і денатурація жирів. У гістопатологічних дослідженнях на тваринах після застосування великих доз мельдонію (400 мг/кг і 1600 мг/кг) встановлено накопичення ліпідів у клітинах печінки. Змін показників функції печінки у людей після застосування великих доз 400–800 мг не спостерігалося. Не можна виключити можливу інфільтрацію жирів у клітини печінки.

Клінічні характеристики.

Показання.

У комплексній терапії наступних захворювань:

- захворювання серця та судинної системи: стабільна стенокардія навантаження, хронічна серцева недостатність (за 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.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до мельдонію або до допоміжних речовин лікарського засобу.

Підвищення внутрішньочерепного тиску (при порушенні венозного відтоку, при внутрішньочерепних пухлинах).

Тяжка печінкова та/або ниркова недостатність (немає достатніх даних про безпеку застосування).

Період вагітності або годування груддю.

Дитячий вік (до 18 років).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Мельдоній можна застосовувати разом із нітратами пролонгованої дії та іншими антиангінальними засобами (стабільна стенокардія навантаження), серцевими глікозидами та діуретичними препаратами (серцева недостатність).

Також його можна комбінувати з антикоагулянтами, антиагрегантами, антиаритмічними засобами та іншими препаратами, що покращують мікроциркуляцію.

Мельдоній може підсилювати дію препаратів, які містять гліцерилтринітрат, ніфедипін, бета-адреноблокатори та інші гіпотензивні засоби і периферичні вазодилатори.

У результаті одночасного застосування препаратів заліза і мельдонію у пацієнтів з анемією, спричиненою дефіцитом заліза, покращувався склад жирних кислот в еритроцитах.

При застосуванні мельдонію в комбінації з оротовою кислотою для усунення пошкоджень, спричинених ішемією/реперфузією, спостерігається додатковий фармакологічний ефект.

Мельдоній допомагає усунути патологічні зміни серця, спричинені азидотимідином (АЗТ), та опосередковано впливає на реакції окисного стресу, спричинені АЗТ, які призводять до дисфункції метохондрій. Застосування мельдонію в комбінації з азидотимідином або іншими препаратами для лікування СНІДу має позитивний вплив при лікуванні набутого імунодефіциту (СНІД).

У тесті втрати рефлексу рівноваги, спричиненої етанолом, мельдоній зменшував тривалість сну. Під час судом, спричинених пентилентетразолом, встановлено виражену протисудомну дію мельдонію. У свою чергу, при застосуванні перед терапією мельдонієм альфа$_2$-адреноблокатора йохімбіну в дозі 2 мг/кг та інгібітору синтази оксиду азоту (СОА) N-(G)-нітро-L-аргінину в дозі 10 мг/кг повністю блокується протисудомна дія мельдонію.

Передозування мельдонію може посилити кардіотоксичність, спричинену циклофосфамідом.

Дефіцит карнітину, який утворюється при застосуванні мельдонію, може посилити кардіотоксичність, спричинену іфосфамідом.

Мельдоній має захисну дію у випадку кардіотоксичності, спричиненої індинавіром, та у випадку нейротоксичності, спричиненої ефавірензом.

Не застосовувати разом з іншими препаратами, що містять мельдоній, оскільки збільшується ризик виникнення побічних реакцій.

Особливості застосування.

Пацієнтам із порушеннями функції печінки та/або нирок легкого або середнього ступеня тяжкості в анамнезі при застосуванні лікарського засобу необхідно дотримуватися обережності (слід проводити контроль функції печінки та/або нирок).

Багаторічний досвід лікування гострого інфаркту міокарда та нестабільної стенокардії в кардіологічних відділеннях показує, що мельдоній не є препаратом першого ряду при гострому коронарному синдромі.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Для оцінки впливу мельдонію на вагітність, розвиток ембріона/плода, пологи, післяпологовий розвиток досліджень на тваринах недостатньо. Потенційний ризик для людей

невідомий, тому мельдоній у період вагітності протипоказаний.

Годування груддю. Доступні дані досліджень на тваринах свідчать про проникнення мельдонію у молоко матері. Невідомо, чи проникає мельдоній у грудне молоко людини. Не можна виключити ризик для новонароджених/немовлят, тому у період годування груддю мельдоній протипоказаний.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Дані щодо негативного впливу препарату на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або з іншими механізмами відсутні.

Спосіб застосування та дози.

Призначають дорослим внутрішньовенно. Застосування препарату не передбачає спеціального приготування перед введенням.

У зв'язку з можливим стимулювальним ефектом препарат рекомендується застосовувати в першої половині дня.

Дорослі

Внутрішньовенна добова доза становить 500 мг–1000 мг (5–10 мл) за 1 або 2 введення. Тривалість лікування зазвичай становить 10–14 днів, після чого лікування продовжують пероральною лікарською формаю.

Тривалість курсу лікування становить 4–6 тижнів. Курс лікування можна повторити 2–

3 рази на рік.

Пацієнти літнього віку

Для пацієнтів літнього віку з порушеннями функцій печінки та/або нирок може виникнути необхідність у зменшенні дози мельдонію.

Пацієнти з порушеннями функції нирок

Оскільки препарат виводиться з організму нирками, пацієнтам з порушеннями функції нирок від легкого до середнього ступеня тяжкості слід застосовувати меншу дозу мельдонію.

Пацієнти з порушеннями функції печінки

Пацієнтам з порушеннями функції печінки від легкого до середнього ступеня тяжкості слід застосовувати меншу дозу мельдонію.

Діти.

Відсутні дані про безпеку та ефективність застосування мельдонію дітям (віком до 18 років), тому застосування препарату цій категорії пацієнтів протипоказане.

Передозування.

Випадки передозування невідомі. Препарат малотоксичний та не спричиняє загрозливих побічних ефектів.

При зниженому артеріальному тиску можливі головні болі, запаморочення, тахікардія, загальна слабкість. Терапія симптоматична.

У разі передозування необхідно контролювати функції нирок та печінки.

Гемодіаліз не має суттєвого значення при передозуванні препарату у зв'язку з вираженим зв'язуванням з білками крові.

Побічні реакції.

Класифікація небажаних побічних реакцій за частотою розвитку: дуже часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100 до < 1/10); нечасто (≥ 1/1000 до < 1/100); рідко (≥ 1/10000 до < 1/1000); дуже рідко (< 1/10000).

Побічні ефекти, які спостерігалися у клінічних дослідженнях та у постмаркетинговий період:

З боку імунної системи	
Часто Рідко	Алергічні реакції * Підвищена чутливість, включаючи алергічний дерматит, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, анафілактичні реакції до шоку
З боку психіки	
Рідко	Збудження, почуття страху, нав'язливі думки, порушення сну
З боку нервової системи	
Часто Рідко	Головні болі * Парестезії, тремор, гіпестезія, шум у вухах, вертиго, запаморочення, порушення ходи, переднепритомний стан, непритомність
З боку серця	
Рідко	Зміна ритму серця, серцебиття, тахікардія/ синусова тахікардія, фібриляція передсердь, аритмія, відчуття дискомфорту у грудях/ болі у грудях
З боку кровоносної системи	
Рідко	Підвищення/зниження артеріального тиску, гіпертензивний криз, гіперемія, блідість шкірних покривів
З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння	

Часто Рідко	Інфекції дихальних шляхів Запалення у горлі, кашель, диспное, апное
З боку шлунково-кишкового тракту	
Часто Рідко	Диспепсія * Дисгевзія (металевий смак у роті), втрата апетиту, нудота, блювання, метеоризм, діарея, болі в животі, сухість у роті або гіперсалівація
З боку шкіри та підшкірної тканини	
Рідко	Висипання, загальні/макульозні/ папульозні висипи, свербіж
З боку скелетно-м’язової системи	
Рідко	Болі у спині, м’язова слабкість, м’язові спазми
З боку нирок та сечовивідної системи	
Рідко	Полакіурія
Загальні порушення і реакції у місці введення	
Рідко	Загальна слабкість, озноб, астенія, набряк, набряк обличчя, набряк ніг, відчуття жару, відчуття холоду, холодний піт
Дослідження	
Часто Рідко	Дисліпідемія, підвищення рівня С-реактивного білка Відхилення в електрокардіограмі (ЕКГ), прискорення серцебиття, еозинофілія *

*Побічні ефекти, які спостерігалися у раніше проведених неконтрольованих клінічних випробуваннях.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 5 мл розчину для ін’єкцій в 1 ампулі.

По 10 ампул у контурній чарунковій упаковці у картонній пачці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

АТ «Олайнфарм».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Вул. Рупніцу 5, Олайне, LV-2114, Латвія/ 5 Rupnicu street, Olaine, LV-2114, Latvia.