ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЦИТОЦЕРТ

(CYTOCERT)

Склад:

діюча речовина: 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрат (мельдоній);

1 мл розчину містить 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрату 100 мг;

допоміжна речовина: 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 γ-бутиробетаїну (ГББ), в якого один атом вуглецю заміщений на атом азоту. Його дію на організм можна пояснити двояко.

1. Вплив на біосинтез карнітину. Мельдоній, оборотно інгібуючи γ-бутиробетаїнгідроксилазу, знижує біосинтез карнітину і тому перешкоджає транспортуванню довголанцюгових жирних кислот крізь оболонки клітин, таким чином перешкоджаючи накопиченню в клітинах сильного детергента — активованих форм неокислених жирних кислот. Таким чином, попереджається пошкодження клітинних мембран.

При зменшенні концентрації карнітину в умовах ішемії затримується β-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 основою ефективності дії мельдонію є 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 передачу 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, перетворюється у ГББ. Далі гідролізована форма ГББ активно транспортується в 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, замінюючи «медіатор» і сприяючи приросту концентрації ГББ, призводить до розвитку 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 (у 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 потребу у застосуванні гліцерилтринітрату. Препарат проявляє виражену антиаритмічну дію у хворих із ішемічною хворобою серця (ІХС) та шлуночковими екстрасистолами, менша 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 периферичних судинах, зменшуючи загальний рівень холестерину у сироватці крові та індекс атерогенності.

Хронічна серцева недостатність. У відносно багатьох клінічних дослідженнях аналізувалася

роль мельдонію при лікуванні хронічної серцевої недостатності у результаті ІХС та відзначена його здатність збільшувати толерантність до фізичного навантаження, а також обсягу виконаної роботи пацієнтами із серцевою недостатністю.

В окремому дослідженні у кардіологічних інститутах Латвії та Томська перевірена ефективність мельдонію у випадку серцевої недостатності I–III функціонального класу за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації (NYHA) 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 дію мельдонію та дію на мозковий кровообіг. Препарат оптимізує перерозподіл об’єму мозкового кровообігу на користь ішемічних осередків, підвищує міцність нейронів в умовах гіпоксії.

Препарату притаманна стимулююча дія на ЦНС — підвищення рухової активності та фізичної витривалості, стимуляція поведінкових реакцій, а також антистресова дія — стимуляція симпатоадреналової системи, накопичення катехоламінів у головному мозку та надниркових залозах, захист внутрішніх органів від змін, які спричинені 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 із 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 та відновлення функціональної незалежності в період одужання.

При аналізі змін окремих та 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 усуває психологічні порушення. Мельдоній позитивно впливає на функцію нервової системи у пацієнтів із неврологічним дефіцитом у період одужання. Покращує загальний неврологічний стан

пацієнтів (зменшення пошкодження нервів головного мозку та патології рефлексів, регресія парезій, 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 афінністю. Мельдоній та його метаболіти частково проходять крізь плацентарний бар'єр. У дослідженнях на тваринах встановлено, що мельдоній проникає у молоко матері.

Біотрансформація. У дослідженнях метаболізму на експериментальних тваринах встановлено, що мельдоній головним чином метаболізується у печінці.

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

Особливі групи пацієнтів.

Пацієнти літнього віку. Для пацієнтів літнього віку з порушеннями функції печінки та нирок, у яких підвищується біодоступність, необхідно зменшувати дозу мельдонію.

Порушення функції нирок. Для пацієнтів із 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/ГББ на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему (РААС).

Порушення функції печінки. Для пацієнтів із порушеннями функції печінки, у яких підвищується біодоступність, необхідно зменшити дозу мельдонію. У дослідженнях токсичності на щурах при застосуванні мельдонію в дозі більше 100 мг/кг встановлено забарвлення печінки у жовтий колір та денатурація жирів. У гістопатологічних дослідженнях на тваринах після застосування великих доз мельдонію (400 мг/кг та 1600 мг/кг) встановлено накопичення ліпідів у клітинах печінки. Зміни показників функції печінки у людей після застосування великих доз 400–800 мг не спостерігалося. Не можна виключити можливу інфільтрацію жирів у клітини печінки.

Діти. Немає даних про безпеку та ефективність застосування мельдонію дітям (віком

до 18 років), тому застосування лікарського засобу цій категорії пацієнтів протипоказане.

Клінічні характеристики.

Показання. У комплексній терапії таких 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.

Протипоказання.

– Підвищена чутливість до мельдонію та/або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу;

– підвищення внутрішньочерепного тиску (при порушенні венозного відтоку, внутрішньочерепних пухлинах);

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

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 посилювати дію препаратів, які містять гліцерилтринітрат, ніфедипін, β-адреноблокатори та інші гіпотензивні засоби і периферичні вазодилататори.

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

При застосуванні мельдонію у 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 мітохондрій. Застосування мельдонію у комбінації з АЗТ або іншими препаратами для лікування синдрому набутого імунодефіциту (СНІДу) має позитивний вплив при лікуванні СНІДу.

У тесті втрати рефлексу рівноваги, спричиненої етанолом, мельдоній зменшував тривалість сну. Під час судом, спричинених пентилентетразолом, встановлено виражену протисудомну дію мельдонію. Також при застосуванні перед терапією мельдонієм α_2-адреноблокатора йохімбіну в дозі 2 мг/кг та інгібітора синтази оксиду азоту (СОА) N-(G)-нітро-L-аргініну 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 чинить захисну дію у випадку кардіотоксичності, спричиненої індинавіром, та нейротоксичну дію, спричинену ефавірензом.

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

Особливості застосування.

У разі наявності в анамнезі пацієнта порушень функції печінки легкого чи середнього ступеня тяжкості та/або порушень функції нирок при застосуванні препарату необхідно дотримуватися обережності (слід проводити контроль функцій 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 та післяпологовий розвиток досліджень на тваринах недостатньо. Потенційний ризик для людей невідомий, тому мельдоній у період вагітності протипоказаний.

Період 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 в період годування груддю мельдоній протипоказаний.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Досліджень для оцінки впливу на здатність керувати

транспортом та обслуговувати механізми не проводили.

Спосіб застосування та дози.

Внутрішньовенно. Застосування лікарського засобу не передбачає спеціального приготування перед введенням.

У зв'язку з можливим стимулюючим ефектом препарат рекомендується застосовувати у першій половині дня.

Дорослі. Доза становить 500–1000 мг (5–10 мл) у вену, вводити за один раз або ділити на два прийоми. Тривалість лікування зазвичай становить 10–14 днів, після чого лікування продовжувати пероральною лікарською формою.

Тривалість курсу лікування становить 4–6 тижнів. Курс лікування можна повторити 2-3 рази на рік.

Пацієнти літнього віку. Пацієнтам літнього віку з порушеннями функції печінки та/або нирок може бути потрібне зменшення дози мельдонію.

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

Пацієнти з порушеннями функції печінки. Пацієнтам із 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 лікарського засобу цій категорії пацієнтів протипоказане.

Передозування.

Не повідомляли про випадки передозування мельдонію. Лікарський засіб малотоксичний та не спричиняє загрозливих побічних ефектів.

При зниженому артеріальному тиску можливі головний біль, запаморочення, тахікардія, загальна слабкість. Лікування симптоматичне.

У разі тяжкого передозування необхідно контролювати функції печінки та нирок.

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

Побічні реакції.

Частота побічних реакцій визначалася відповідно до класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ): дуже часто (≥10 %); часто (≥ 1 %, але ≤ 10 %); нечасто (≥ 0,1 %, але ≤ 1 %); рідко (≥ 0,01 %, але ≤ 0,1 %); дуже рідко (≤ 0,01 %); частота невідома (не може бути визначена на основі наявних даних).

З боку імунної системи	
Часто Рідко	Алергічні реакції Підвищена чутливість, включаючи алергічний дерматит, кропив'янку, ангіоневротичний набряк, анафілактичні реакції, зокрема анафілактичний шок
З боку психіки	
Рідко	Збудження, почуття страху, нав'язливі думки, порушення сну
З боку нервової системи	
Часто Рідко	Головний біль Парестезії, тремор, гіпестезія, шум у вухах, вертиго, запаморочення, порушення ходи, переднепритомний стан, непритомність
З боку серця	
Рідко	Зміна ритму серця, відчуття серцебиття, тахікардія / синусова тахікардія, фібриляція передсердь, аритмія, відчуття дискомфорту в грудях / болі у грудях
З боку кровоносної системи	
Рідко	Підвищення/зниження артеріального тиску, гіпертонічний криз, гіперемія, блідість
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 присмак у роті), втрата апетиту, нудота, блювання, метеоризм, діарея, біль у животі, сухість у роті або гіперсалівація
З боку шкіри та підшкірної тканини	
Рідко	Висипання, загальні/макульозні/папульозні висипання, свербіж
З боку скелетно-м'язової системи	
Рідко	Біль у спині, м'язова слабкість, м'язові спазми
З боку нирок та сечовидільної системи	
Рідко	Полакіурія
Загальні порушення та реакції у місці введення	
Рідко	Загальна слабкість, озноб, астенія, набряк, набряк обличчя, набряк ніг, відчуття жару, відчуття холоду, холодний піт, реакції у місці введення, включаючи біль у місці введення
Дослідження	
Часто Рідко	Дисліпідемія, підвищення рівня С-реактивного білка Відхилення в електрокардіограмі, прискорення роботи серця, еозинофілія

-

Повідомлення про побічні реакції. Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та

фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 5 мл в ампулі, по 5 ампул у блістері, по 2 блістери в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Приватне акціонерне товариство «Лекхім-Харків».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 61115, Харківська обл., місто Харків, вулиця Северина Потоцького, будинок 36.