

УТВЕРЖДАЮ
Заместитель директора
Департамента лекарственного
обеспечения и медицинской техники
Министерства здравоохранения
Кыргызской Республики
Джанкорозова М.К. _____
« 03 » июня _____ 2019 г.

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ВАЗОПРО®
(VASOPRO®)

Торговое название

Вазопро®

Международное непатентованное наименование

Мельдоний

Лекарственная форма

Раствор для инъекций

Состав

1 мл раствора содержит

действующее вещество: мельдоний (метоната) 100 мг

вспомогательное вещество: вода для инъекций.

Описание

Прозрачная бесцветная жидкость.

Фармакотерапевтическая группа

Препараты для лечения заболеваний сердца другие.

Код АТХ С01ЕВ22

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Мельдоний – предшественник карнитина, структурный аналог гамма-бутиробетаина (ГББ), у которого один атом углерода замещен на атом азота. Его влияние на организм можно объяснить двояко.

1. Влияние на биосинтез карнитина.

Мельдоний, обратимо ингибируя гамма-бутиробетаингидроксилазу, снижает биосинтез карнитина и поэтому препятствует транспортировке длинноцепочечных жирных кислот через оболочки клеток, таким образом препятствуя накоплению в клетках сильного детергента – активированных форм неокисленных жирных кислот. Таким образом, предупреждается повреждение клеточных мембран.

При уменьшении концентрации карнитина в условиях ишемии задерживается бета-оксидация жирных кислот и оптимизируется потребление кислорода в клетках, стимулируется окисление глюкозы и восстанавливается транспортировка АТФ от мест его биосинтеза (митохондрии) до мест потребления (цитозоль). По сути, клетки обеспечиваются питательными веществами и кислородом, а также оптимизируется потребление этих веществ.

В свою очередь, при увеличении биосинтеза предшественника карнитина, то есть ГББ, активизируется NO-синтетаза, в результате чего улучшаются реологические свойства крови и уменьшается периферическое сопротивление сосудов.

При уменьшении концентрации мельдония биосинтез карнитина опять усиливается и в клетках постепенно увеличивается количество жирных кислот.

Считается, что основой эффективности действия мельдония является повышение толерантности к клеточной нагрузке (при изменении количества жирных кислот).

2. Функция медиатора в гипотетической ГББ-ергической системе.

Выдвинута гипотеза о том, что в организме существует система передачи нейрональных сигналов – ГББ-ергическая система, которая обеспечивает передачу нервного импульса между клетками. Медиатором этой системы является последний предшественник карнитина – ГББ-эфир. В результате действия ГББ-эстеразы медиатор отдает клетке электрон, таким образом перенося электрический импульс, превращается в ГББ. Далее гидролизованная форма ГББ активно транспортируется в печень, почки и яичники, где превращается в карнитин. В соматических клетках в ответ на раздражение опять синтезируются новые молекулы ГББ, обеспечивая распространение сигнала.

При уменьшении концентрации карнитина стимулируется синтез ГББ, в результате чего увеличивается концентрация эфира ГББ.

Мельдоний, как указано ранее, является структурным аналогом ГББ и может выполнять функции «медиатора». В противовес этому ГББ-гидроксилаза «не узнает» мельдоний, поэтому концентрация карнитина не увеличивается, а уменьшается. Таким образом мельдоний, заменяя «медиатор» и способствуя приросту концентрации ГББ, приводит к развитию соответствующей реакции организма. В результате растет общая метаболическая активность также в других системах, например, в центральной нервной системе (ЦНС).

Влияние на сердечно-сосудистую систему.

В исследованиях на животных установлено, что мельдоний позитивно влияет на сократительную активность миокарда, ему присуще миокардиопротекторное действие (в т.ч. против катехоламинов и алкоголя), он способен предупредить нарушения ритма сердца, уменьшить зону инфаркта миокарда.

Ишемическая болезнь сердца (стабильная стенокардия нагрузки).

Анализ клинических данных о курсовом применении мельдония при лечении стабильной стенокардии нагрузки показал, что препарат уменьшает частоту и интенсивность приступов стенокардии, а также количество применяемого глицерил тринитрата. Препарат проявляет выраженное антиаритмическое действие у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) и желудочковыми экстрасистолами, меньшее действие наблюдается у пациентов с суправентрикулярными экстрасистолами.

Особенно важной является способность препарата уменьшать потребление кислорода в состоянии покоя, что считается эффективным критерием антиангинальной терапии ИБС.

Мельдоний благоприятно влияет на атеросклеротические процессы в коронарных и периферических сосудах, уменьшая общий уровень холестерина в сыворотке крови и индекс атерогенности.

Хроническая сердечная недостаточность.

Во многих клинических исследованиях анализировалась роль мельдония при лечении хронической сердечной недостаточности в результате ИБС и отмечена его способность увеличивать толерантность к физической нагрузке, а также объему выполненной работы пациентами с сердечной недостаточностью.

Проверена эффективность мельдония в случае сердечной недостаточности NYHA I-III функционального класса средней степени тяжести. Под влиянием терапии мельдонием 59-78 % пациентов, у которых вначале была диагностирована сердечная недостаточность II функционального класса, были включены в группу I функционального класса. Установлено, что применение мельдония улучшает инотропную функцию миокарда и увеличивает толерантность к физической нагрузке, улучшает качество жизни пациентов, не вызывая тяжелых побочных эффектов.

В случае тяжелой сердечной недостаточности мельдоний необходимо применять в комбинации с другими традиционными средствами терапии сердечной недостаточности.

Влияние на ЦНС.

В экспериментах на животных установлено антигипоксическое действие мельдония и действие на мозговое кровообращение. Препарат оптимизирует перераспределение объема мозгового

кровообращения в пользу ишемических очагов, повышает прочность нейронов в условиях гипоксии.

Препарату свойственно стимулирующее действие на ЦНС – повышение двигательной активности и физической выносливости, стимуляция поведенческих реакций, а также антистрессовое действие – стимуляция симпатoadреналовой системы, накопление катехоламинов в головном мозге и надпочечниках, защита внутренних органов от изменений, вызванных стрессом.

Эффективность при неврологических заболеваниях.

Доказано, что мельдоний является эффективным средством в комплексной терапии острых и хронических нарушений мозгового кровообращения (ишемический инсульт, хроническая недостаточность мозгового кровообращения). Мельдоний нормализует тонус и сопротивляемость капилляров и артериол головного мозга, восстанавливает их реактивность. Изучено влияние мельдония на процесс реабилитации пациентов с нарушениями неврологического характера (после перенесенных заболеваний кровеносных сосудов головного мозга, операций на головном мозге, травм, перенесенного клещевого энцефалита).

Результаты проверки терапевтической активности мельдония свидетельствуют о его дозозависимом позитивном действии на физическую выносливость и восстановление функциональной независимости в период выздоровления.

При анализе изменений отдельных и суммарных интеллектуальных функций после применения препарата установлено позитивное действие на восстановительный процесс интеллектуальных функций в период выздоровления.

Установлено, что мельдоний улучшает реконвалесцентное качество жизни (главным образом за счет обновления физической функции организма), к тому же, он устраняет психологические нарушения.

Мельдонию присуще позитивное влияние на функцию нервной системы уменьшать нарушения у пациентов с неврологическим дефицитом в период выздоровления.

Улучшается общее неврологическое состояние пациентов (уменьшение повреждения нервов головного мозга и патологии рефлексов, регрессия парезов, улучшение координации движений и вегетативных функций).

Фармакокинетика

Фармакокинетику изучали у здоровых добровольцев при применении мельдония внутривенно и перорально.

Всасывание

Биодоступность составляет 100 %. Максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) достигается сразу же после введения. После внутривенного введения многократных доз C_{max} достигает 25,5±3,63 мкг/мл.

При внутривенном введении площадь под кривой концентрация-время (AUC) после разового и повторного введения доз мельдония отличается, что свидетельствует о возможном накоплении мельдония в плазме крови.

Распределение

Мельдоний из кровотока быстро распределяется в тканях с высокой сердечной афинностью. Мельдоний и его метаболиты частично проходят через плацентарный барьер. В исследованиях на животных установлено, что мельдоний проникает в молоко матери.

Биотрансформация

В исследованиях метаболизма на экспериментальных животных установлено, что мельдоний главным образом метаболизируется в печени.

Выведение

В выведении мельдония и его метаболитов из организма имеет значение ренальная экскреция. После разового внутривенного применения доз мельдония в 250 мг, 500 мг и 1000 мг полупериод раннего выведения мельдония составляет 5,56-6,55 часа, конечный период выведения составляет 15,34 часа.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Пациентам пожилого возраста с нарушениями функции печени и почек, у которых повышается биодоступность, необходимо уменьшать дозу мельдония.

Нарушения функции почек

Пациентам с нарушениями функции почек, у которых повышается биодоступность, необходимо уменьшить дозу мельдония. Существует взаимодействие почечной реабсорбции мельдония или его метаболитов (например, 3-гидроксимельдония) и карнитина, в результате которой увеличивается почечный клиренс карнитина. Отсутствует прямое влияние мельдония, ГББ и комбинации мельдония/ГББ на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему.

Нарушения функции печени

Пациентам с нарушениями функции печени, у которых повышается биодоступность, необходимо уменьшить дозу мельдония. При исследованиях токсичности на крысах при применении мельдония в дозе более 100 мг/кг установлено окрашивание печени в желтый цвет и денатурация жиров. При гистопатологических исследованиях на животных после применения больших доз мельдония (400 мг/кг и 1600 мг/кг) установлено накопление липидов в клетках печени. Изменения показателей функции печени у людей после применения больших доз 400-800 мг не наблюдалось. Нельзя исключить возможную инфильтрацию жиров в клетки печени.

Показания к применению

В комплексной терапии следующих заболеваний:

- заболевания сердца и сосудистой системы: стабильная стенокардия нагрузки, хроническая сердечная недостаточность (NYHA I-III функциональный класс), кардиомиопатия, функциональные нарушения деятельности сердца и сосудистой системы;
- острые и хронические ишемические нарушения мозгового кровообращения;
- сниженная трудоспособность, физическое и психоэмоциональное перенапряжение;
- в период выздоровления после цереброваскулярных нарушений, травм головы и энцефалита.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к мельдонию и/или к какому-либо из вспомогательных веществ препарата;
- повышение внутричерепного давления (при нарушении венозного оттока, внутричерепных опухолях);
- тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность (нет достаточных данных о безопасности применения).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Мельдоний можно применять вместе с нитратами пролонгированного действия и другими антиангинальными средствами (стабильная стенокардия напряжения), сердечными гликозидами и диуретическими препаратами (сердечная недостаточность). Также его можно комбинировать с антикоагулянтами, антиагрегантами, антиаритмическими средствами и другими препаратами, улучшающими микроциркуляцию.

Мельдоний может усиливать действие препаратов, содержащих глицерил тринитрат, нифедипин, бета-адреноблокаторы, другие гипотензивные средства и периферические вазодилататоры.

В результате одновременного применения препаратов железа и мельдония у пациентов с анемией, вызванной дефицитом железа, улучшался состав жирных кислот в эритроцитах.

При применении мельдония в комбинации с оротовой кислотой для устранения повреждений, вызванных ишемией/реперфузией, наблюдается дополнительный фармакологический эффект.

Мельдоний помогает устранить патологические изменения сердца, вызванные азидотимидином (АЗТ), и опосредованно влияет на реакции окислительного стресса, вызванные АЗТ, которые приводят к дисфункции митохондрий. Применение мельдония в комбинации с азидотимидином или другими препаратами для лечения СПИДа имеет позитивное влияние при лечении приобретенного иммунодефицита (СПИД).

В тесте потери рефлекса равновесия, вызванной этанолом, мельдоний уменьшал длительность сна. Во время судорог, вызванных пентилентетразолом, установлено выраженное противосудорожное действие мельдония. В свою очередь, при применении перед терапией мельдонием альфа2-адреноблокатора йохимбина в дозе 2 мг/кг и ингибитора синтазы оксида

азота (COA) N-(G)-нитро-L-аргинина в дозе 10 мг/кг, полностью блокируется противосудорожное действие мельдония.

Передозировка мельдония может усилить кардиотоксичность, вызванную циклофосфамидом.

Дефицит карнитина, который образуется при применении мельдония, может усилить кардиотоксичность, вызванную ифосфамидом.

Мельдоний имеет защитное действие в случае кардиотоксичности, вызванной индинавиром, и нейротоксическое действие, вызванное эфавирензом.

Не применять вместе с другими препаратами, содержащими мельдоний, поскольку может увеличиваться риск возникновения побочных реакций.

Особые указания

Пациентам с нарушениями функции печени и/или почек легкой или средней степени в анамнезе при применении препарата необходимо придерживаться осторожности (следует проводить контроль функции печени и/или почек). Многолетний опыт лечения острого инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии в кардиологических отделениях показывает, что мельдоний не является препаратом первого ряда при остром коронарном синдроме.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность.

Для оценки влияния мельдония на беременность, развитие эмбриона/плода, роды и послеродовое развитие исследований на животных недостаточно. Потенциальный риск для людей неизвестен, поэтому мельдоний в период беременности протипоказан.

Кормление грудью.

Доступные данные на животных свидетельствуют о проникновении мельдония в молоко матери. Неизвестно, проникает ли мельдоний в грудное молоко человека. Нельзя исключить риск для новорожденных/младенцев, поэтому в период кормления грудью мельдоний противопоказан.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами

Исследований для оценки влияния на способность управлять транспортом и обслуживать механизмы не проводили.

Способ применения и дозы

Применять внутривенно. В связи с возможным возбуждающим эффектом препарат рекомендуется применять в первой половине дня.

Взрослые

Заболевания сердца и сосудистой системы; нарушения мозгового кровообращения

Доза составляет 500-1000 мг (5-10 мл) в сутки, дозу вводить за 1 раз или разделив ее на 2 дозы.

Максимальная суточная доза составляет 1000 мг.

Сниженная трудоспособность, физическое и психоэмоциональное перенапряжение и период выздоровления после цереброваскулярных нарушений, травм головы и энцефалита

Доза составляет 500 мг (5 мл) в сутки. Максимальная суточная доза составляет 500 мг.

Длительность курса лечения – 4-6 недель. Курс лечения можно повторять 2-3 раза в год.

Пациенты пожилого возраста

Пациентам пожилого возраста с нарушениями функций печени и/или почек возможно уменьшение дозы мельдония.

Пациенты с нарушениями функций почек

Поскольку препарат выводится организмом через почки, пациентам с нарушениями функций почек от легкой до средней степени следует применять меньшую дозу мельдония.

Пациенты с нарушениями функций печени

Пациентам с нарушениями функций печени от легкой до средней степени следует применять меньшую дозу мельдония.

Дети

Отсутствуют данные о безопасности и эффективности применения мельдония детям, поэтому применение препарата этой категории пациентов протипоказано.

Передозировка

Не сообщалось о случаях передозировки мельдония. Препарат малотоксичный и не вызывает угрожающих побочных эффектов.

При сниженном артериальном давлении возможны головные боли, головокружение, тахикардия, общая слабость. Лечение симптоматическое.

В случае тяжелой передозировки необходимо контролировать функции печени и почек.

Гемодиализ не имеет существенного значения при передозировке мельдония в связи с выраженным связыванием с белками крови.

Побочные действия

Со стороны иммунной системы: аллергические реакции; повышенная чувствительность, включая аллергический дерматит; крапивница; ангионевротический отек; анафилактические реакции вплоть до шока.

Со стороны психики: возбуждение, чувство страха, навязчивые мысли, нарушение сна.

Со стороны нервной системы: головная боль, парестезии, тремор, гипестезия, шум в ушах, вертиго, головокружение, нарушение походки, предобморочное состояние, потеря сознания.

Со стороны сердца: изменение ритма сердца, сердцебиение, тахикардия/синусовая тахикардия, фибрилляция предсердий, аритмия, ощущение дискомфорта в груди/боль в груди.

Со стороны сосудистой системы: повышение/снижение артериального давления, гипертензивный криз, гиперемия, бледность.

Со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения: инфекции дыхательных путей, воспаление горла, кашель, диспноэ, апноэ.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: диспепсия, дисгевзия (металлический привкус во рту), потеря аппетита, тошнота, рвота, метеоризм, диарея, боль в животе, сухость во рту или гиперсаливация.

Со стороны кожи и подкожной ткани: сыпь, общая/макулезная/папулезная сыпь, зуд.

Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: боль в спине, мышечная слабость, мышечные спазмы.

Со стороны почек и мочевыделительной системы: поллакиурия.

Общие нарушения и реакции в месте введения: озноб, астения, отек, отек лица, отек ног, ощущение жара, ощущение холода, холодный пот, реакции в месте введения, включая боль в месте введения.

Исследования: дислипидемия, повышение уровня С-реактивного белка, отклонения в электрокардиограмме (ЭКГ), ускорение работы сердца, эозинофилия.

Форма выпуска и упаковка

По 5 мл в ампуле. По 10 ампул в пачке.

По 5 мл в ампуле. По 5 ампул в блистере.

По 2 блистера в пачке.

Срок годности

2 года.

Не применять препарат после окончания срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

По рецепту.

Производитель.

ПАО «Фармак».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности. Украина, 04080, г. Киев, ул. Фрунзе, 74.

Дата последнего пересмотра. 04.05.2016.