

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

МЕТАМАКС
(МЕТАМАХ)

Склад:

діюча речовина: meldonium;

1 капсула містить 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрату 250 мг;

допоміжні речовини: крохмаль картопляний, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат;

тверді желатинові капсули: желатин, титану діоксид (Е 171).

Лікарська форма. Капсули.

Основні фізико-хімічні властивості: тверді желатинові капсули з кришечкою та корпусом білого кольору, що містять порошок білого або білого з жовтим відтінком кольору зі слабким запахом.

Фармакотерапевтична група.

Інші кардіологічні препарати. Мельдоній. Код АТХ C01E B22.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрат – структурний аналог γ-бутиробетаїну, який покращує метаболізм та енергозабезпечення клітин.

Лікарський засіб пригнічує активність γ-бутиробетаїнгідроксилази, знижує вміст вільного карнітину, знижує карнітинзалежне окислювання жирних кислот. В умовах ішемії відновлює рівновагу процесів доставки кисню і його споживання в клітинах, попереджує порушення транспортування аденозинтрифосфату (АТФ), одночасно з цим активує гліколіз, що відбувається без додаткового споживання кисню. У результаті зниження концентрації карнітину посилено синтезується γ-бутиробетаїн, для якого характерні вазодилаторні властивості.

Механізм дії мельдонію визначає широкий спектр його фармакологічних ефектів. Він підвищує працездатність, зменшує симптоми психічного і фізичного перевантаження. При серцевій недостатності підвищує скорочення міокарда, толерантність до фізичних навантажень, знижує частоту нападів стенокардії. При гострих і хронічних ішемічних порушеннях мозкового кровообігу мельдоній поліпшує циркуляцію крові в осередку ішемії, сприяючи перерозподілу мозкового кровообігу на користь ішемізованої ділянки.

Мельдонію властива також тонізуюча дія на центральну нервову систему, він усуває функціональні порушення соматичної і вегетативної нервової системи, у тому числі при абстинентному синдромі у хворих на хронічний алкоголізм. Лікарський засіб також має позитивний вплив на дистрофічно змінені судини сітківки та на клітинний імунітет.

Фармакокінетика.

Після перорального прийому лікарський засіб швидко всмоктується зі шлунково-кишкового тракту. Його біодоступність становить 78 %. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 1–2 години після прийому. Метаболізується в організмі з утворенням двох основних метаболітів, які виводяться нирками. Період напіввиведення становить 3–6 годин.

Клінічні характеристики.

Показання.

У складі комплексної терапії таких випадків:

- 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 будь-якого з компонентів лікарського засобу.
- Підвищення внутрішньочерепного тиску (при порушенні венозного відтоку, внутрішньочерепних пухлинах).
- Органічні ураження центральної нервової системи.
- Тяжкі порушення функції печінки та/або нирок, 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.

Лікарський засіб можна комбінувати з *антиангіральними засобами, антикоагулянтами та антиагрегантами, антиаритмічними засобами, серцевими глікозидами, діуретичними засобами* та іншими препаратами.

Метамакс може потенціювати дію *нітрогліцерину, ніфедипіну, β -адреноблокаторів, антигіпертензивних засобів і периферичних вазодилаторів* та спричиняти розвиток помірної тахікардії, артеріальної гіпотензії (слід бути обережними при застосуванні цієї комбінації).

При одночасному застосуванні Метамакс посилює дію *антиангіральних засобів, деяких гіпотензивних препаратів, серцевих глікозидів*.

Не застосовувати одночасно з іншими лікарськими засобами, що містять *мельдоній* (ризик розвитку побічних реакцій).

У результаті одночасного застосування *препаратів заліза* і *мельдонію* у пацієнтів з анемією, спричиненою дефіцитом заліза, поліпшувався склад жирних кислот у червоних кров'яних клітинах.

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

Мельдоній допомагає усунути патологічні зміни серця, викликані *азидотимідином (АЗТ)*, і опосередковано впливає на реакції окислювального стресу, спричинені АЗТ, що призводять до дисфункції мітохондрій. Застосування *мельдонію* в комбінації з АЗТ або іншими *препаратами для лікування СНІДу* має позитивний вплив при лікуванні синдрому набутого імунodefіциту.

Під час судом, спричинених *пентілентетразолом*, встановлено виражену протисудомну дію *мельдонію*. У свою чергу, при застосуванні перед терапією *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, що виникає при застосуванні *мельдонію*, може посилити кардіотоксичність, спричинену *іфосфамідом*.

Мельдоній має захисну дію у разі кардіотоксичності, спричиненої *індинавіром*, і нейротоксичності, спричиненої *ефавірензом*.

Особливості застосування.

Метамакс не є лікарським засобом першого ряду в терапії гострого коронарного синдрому. Якщо у пацієнта є легкі або середньої тяжкості порушення функції печінки та/або нирок в анамнезі, при застосуванні лікарського засобу необхідно дотримуватися обережності (слід проводити контроль функції печінки та/або нирок). Лікарський засіб слід застосовувати в першій половині дня.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Безпека застосування лікарського засобу у період вагітності не доведена. Для уникнення можливого несприятливого впливу на плід під час вагітності Метамакс не слід призначати.

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.

Враховуючи можливість розвитку побічних реакцій (зниження артеріального тиску, тахікардія), при прийомі лікарського засобу слід уникати керування автотранспортними засобами та роботи з іншими механізмами, яка вимагає підвищеної уваги та швидкості реакції.

Спосіб застосування та дози.

Призначати дорослим перорально. Капсули ковтати цілими, запиваючи водою. Лікарський засіб застосовують незалежно від прийому їжі. У зв'язку з можливим стимулюючим ефектом лікарський засіб слід застосовувати в першій половині дня.

Дорослі.

Серцево-судинні захворювання, порушення мозкового кровообігу.

Доза становить 500 – 1000 мг на добу. Добову дозу можна застосовувати всю одразу або розподілити на 2 прийоми. Максимальна добова доза становить 1000 мг.

Знижена працездатність, перенапруження та період одужання.

Доза становить 500 мг на добу. Добову дозу можна застосовувати всю одразу або розділити на дві разові дози. Максимальна добова доза становить 500 мг.

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 лікарський засіб 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.

Немає даних про безпеку та ефективність застосування мельдонію для дітей і підлітків у віці до 18 років, тому застосування цього лікарського засобу дітям і підліткам протипоказане.

Передозування.

Випадки передозування невідомі. Лікарський засіб малотоксичний та не викликає загрозливих побічних ефектів. При зниженому кров'яному тиску можливі головні болі, запаморочення, тахікардія, загальна слабкість.

Лікування: симптоматичне. У випадках тяжкого передозування необхідно контролювати функції нирок та печінки. Гемодіаліз не має суттєвого значення при передозуванні мельдонію внаслідок вираженого зв'язування з білками.

Побічні реакції.

Побічні ефекти класифіковано за системами органів та частотою виникнення згідно з MedDRA: часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $\leq 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$, $\leq 1/1000$), дуже рідко ($\leq 1/10000$).

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: часто – інфекції дихальних шляхів; рідко – запалення горла, кашель, диспное, апное.

З боку шлунково-кишкового тракту: часто – диспепсія*; рідко – дисгевзія (металевий присмак у роті), втрата апетиту, нудота, блювання, метеоризм, діарея, болі в животі, сухість у роті або гіперсалівація.

З боку нирок та сечовидільної системи: рідко – полікіурія.

З боку нервової системи: часто – головні болі*; рідко – парестезії, тремор, гіпестезія, шум у вухах, запаморочення, порушення ходи, переднепритомний стан, непритомність.

З боку психіки: рідко – збудження, відчуття страху, нав'язливі думки, порушення сну.

З боку серцево-судинної системи: рідко – серцебиття, тахікардія/синусова тахікардія, фібриляція передсердь, аритмія, відчуття дискомфорту в грудях/болі в грудях, підвищення/зниження кров'яного тиску, гіпертензивний криз, гіперемія, блідість шкірних покривів.

З боку імунної системи: часто – алергічні реакції*; рідко – гіперчутливість, включаючи алергічний дерматит, кропив'янку, ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: рідко – висипання, загальні макульозні/папульозні висипання, свербіж.

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: рідко – болі в спині, м'язова слабкість, м'язові спазми.

Загальні розлади та реакції у місці введення: рідко – загальна слабкість, озноб, астенія, набряк обличчя, набряк ніг, відчуття жару, відчуття холоду, холодний піт.

Лабораторні показники: часто – дисліпідемія, підвищення рівня С-реактивного білка; рідко – відхилення в електрокардіограмі (ЕКГ), еозинофілія*.

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

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення «користь/ризик» для відповідного лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 капсул у контурній чарунковій упаковці; по 4 контурні чарункові упаковки в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

**ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства**

**МЕТАМАКС
(МЕТАМАХ)**

Состав:

действующее вещество: meldonium;

1 капсула содержит 3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата дигидрата 250 мг;

вспомогательные вещества: крахмал картофельный, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат;
твердые желатиновые капсулы: желатин, титана диоксид (Е 171).

Лекарственная форма. Капсулы.

Основные физико-химические свойства: твердые желатиновые капсулы с крышечкой и корпусом белого цвета, содержащие порошок белого или белого с желтым оттенком цвета со слабым запахом.

Фармакотерапевтическая группа.

Другие кардиологические препараты. Мельдоний. Код АТХ С01Е В22.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата дигидрат – структурный аналог γ -бутиробетаина, который улучшает метаболизм и энергообеспечение клеток. Лекарственное средство подавляет активность γ -бутиробетаингидроксилазы, снижает содержание свободного карнитина, снижает карнитинзависимое окисление жирных кислот. В условиях ишемии восстанавливает равновесие процессов доставки кислорода и его потребления в клетках, предупреждает

нарушение транспортировки аденозинтрифосфата (АТФ), одновременно с этим активирует гликолиз, который происходит без дополнительного потребления кислорода. В результате снижения концентрации карнитина усиленно синтезируется γ -бутиробетаин, которому присущи вазодилаторные свойства.

Механизм действия мельдония определяет широкий спектр его фармакологических эффектов. Он повышает работоспособность, уменьшает симптомы психического и физического перенапряжения. При сердечной недостаточности повышает сокращение миокарда, толерантность к физическим нагрузкам, снижает частоту приступов стенокардии.

При острых и хронических ишемических нарушениях мозгового кровообращения мельдоний улучшает циркуляцию крови в очаге ишемии, способствуя перераспределению мозгового кровотока в пользу ишемизированного участка.

Для мельдония свойственно также тонизирующее действие на центральную нервную систему, он устраняет функциональные нарушения соматической и вегетативной нервной системы, в том числе при абстинентном синдроме у больных хроническим алкоголизмом. Лекарственное средство также оказывает положительное влияние на дистрофически измененные сосуды сетчатки и на клеточный иммунитет.

Фармакокинетика.

После перорального приема лекарственное средство быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Его биодоступность составляет 78 %. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1–2 часа после приема. Метаболизируется в организме с образованием двух основных метаболитов, которые выводятся почками. Период полувыведения составляет 3–6 часов.

Клинические характеристики.

Показания.

В составе комплексной терапии следующих случаев:

- 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;
- пониженная работоспособность, физические и психоэмоциональные перегрузки;
- в период выздоровления после cerebrovascularных нарушений, травм головы и энцефалита.

Противопоказания.

- Повышенная чувствительность к любому из компонентов лекарственного средства.
- Повышение внутричерепного давления (при нарушении венозного оттока, внутричерепных опухлях).
- Органические поражения центральной нервной системы.
- Тяжелые нарушения функции печени и/или почек, тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность (нет достаточных данных о безопасности применения).
- Период беременности и кормления грудью.
- Детский возраст (до 18 лет).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Лекарственное средство можно комбинировать с антиангинальными средствами, антикоагулянтами и антиагрегантами, антиаритмическими средствами, сердечными гликозидами, диуретиками и другими препаратами.

Метамакс может усиливать действие нитроглицерина, нифедипина, β -адреноблокаторов, антигипертензивных средств и периферических

вазодилаторов и вызвать развитие умеренной тахикардии, артериальной гипотензии (следует соблюдать осторожность при применении этой комбинации).

При одновременном применении Метамакс усиливает действие *антиангинальных средств, некоторых гипотензивных препаратов, сердечных гликозидов*. Не применять одновременно с другими лекарственными средствами, содержащими мельдоний (риск развития побочных реакций).

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

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, приводящие к дисфункции митохондрий. Применение мельдония в комбинации с АЗТ или другими *препаратами для лечения СПИДа* имеет положительное влияние при лечении синдрома приобретенного иммунодефицита.

Во время судорог, вызванных *пентилентетразолом*, установлено выраженное противосудорожное действие мельдония. В свою очередь, при применении перед терапией α_2 -*адреноблокатора* *йохимбина* в дозе 2 мг/кг и *ингибитора синтазы оксида азота (СОА) N-(G)-нитро-L-аргинина* в дозе 10 мг/кг полностью блокируется противосудорожное действие мельдония.

Передозировка мельдония может усилить кардиотоксичность, вызванную *циклофосфамидом*.

Дефицит карнитина, возникающий при применении мельдония, может усилить кардиотоксичность, вызванную *ифосфамидом*.

Мельдоний оказывает защитное действие при кардиотоксичности, вызванной *индинавиром*, и нейротоксичности, вызванной *эфавирензом*.

Особенности применения.

Метамакс не является лекарственным средством первого ряда при лечении острого коронарного синдрома.

Если у пациента имеются легкие нарушения или средней тяжести нарушения функции печени и/или почек в анамнезе, при применении лекарственного средства необходимо соблюдать осторожность (следует проводить контроль функции печени и/или почек). Лекарственное средство следует применять в первой половине дня.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность. Безопасность применения лекарственного средства в период беременности не доказана. Во избежание возможного неблагоприятного влияния на плод во время беременности Метамакс не следует назначать.

Кормление грудью. Доступные данные исследований 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.

Учитывая возможность развития побочных реакций (снижение артериального давления, тахикардия), при приеме лекарственного средства следует избегать управления автотранспортными средствами и работы с другими механизмами, которая требует повышенного внимания и скорости реакции.

Способ применения и дозы.

Назначать взрослым перорально. Капсулы глотать целиком, запивая водой. Лекарственное средство применяют независимо от приема пищи. В связи с возможным стимулирующим эффектом лекарственное средство следует применять в первой половине дня.

Взрослые.

Сердечно-сосудистые заболевания, нарушения мозгового кровообращения.

Доза составляет 500 – 1000 мг в сутки. Суточную дозу можно применять всю сразу или разделить на 2 приема. Максимальная суточная доза составляет 1000 мг.

Сниженная работоспособность, перенапряжение и период выздоровления.

Доза составляет 500 мг в сутки. Суточную дозу можно применять всю сразу или разделить на две разовые дозы. Максимальная суточная доза составляет 500 мг.

Продолжительность курса лечения составляет 4 – 6 недель.

Курс лечения можно повторить 2 – 3 раза в год.

Пациенты пожилого возраста.

Для пациентов пожилого возраста с нарушениями функции печени и/или почек может возникнуть необходимость в уменьшении дозы мельдония.

Пациенты с нарушениями функции почек.

Поскольку препарат выводится из организма почками, пациентам с нарушениями функции почек легкой и средней степени тяжести следует применять меньшую дозу мельдония.

Пациенты с нарушениями функции печени.

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

Дети.

Нет данных о безопасности и эффективности применения мельдония для детей и подростков в возрасте до 18 лет, поэтому применение этого лекарственного средства детям и подросткам противопоказано.

Передозировка.

Случаи передозировки неизвестны. Лекарственное средство малотоксично и не вызывает угрожающих побочных эффектов. При пониженном кровяном давлении возможны головные боли, головокружение, тахикардия, общая слабость.

Лечение: симптоматическое. В случаях тяжелой передозировки необходимо контролировать функции почек и печени. Гемодиализ не имеет существенного значения при передозировке мельдония вследствие выраженного связывания с белками.

Побочные реакции.

Побочные эффекты классифицированы по системам органов и частоте возникновения согласно MedDRA: часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $\leq 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $\leq 1/1000$), очень редко ($\leq 1/10000$).

Со стороны респираторной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – инфекции дыхательных путей; редко – воспаление горла, кашель, одышка, апноэ.

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

Со стороны почек и мочевыделительной системы: редко – поллакиурия.

Со стороны нервной системы: часто – головная боль*; редко – парестезии, тремор, гипестезия, шум в ушах, головокружение, нарушения походки, предобморочное состояние, обморок.

Со стороны психики: редко – возбуждение, чувство страха, навязчивые мысли, нарушения сна.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко – сердцебиение, тахикардия/синусовая тахикардия, фибрилляция предсердий, аритмия, ощущение дискомфорта в груди/боли в груди, повышение/понижение кровяного давления, гипертонический криз, гиперемия, бледность кожных покровов.

Со стороны иммунной системы: часто – аллергические реакции*, редко – гиперчувствительность, включая аллергический дерматит, крапивницу, ангионевротический отек, анафилактический шок.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: редко – сыпь, общие макулезные/папулезные высыпания, зуд.

Со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани: редко – боли в спине, мышечная слабость, мышечные спазмы.

Общие нарушения и реакции в месте введения: редко – общая слабость, озноб, астения, отек лица, отек ног, ощущение жара, ощущение холода, холодный пот.

Лабораторные показатели: часто – дислипидемия, повышение уровня С-реактивного белка;

редко – отклонения в электрокардиограмме (ЭКГ), эозинофилия*.

*Побочные эффекты, наблюдавшиеся в ранее проведенных неконтролируемых клинических испытаниях.

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях.

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства является важной процедурой. Это позволяет продолжать мониторинг соотношения «польза/риск» для соответствующего лекарственного средства. Медицинским работникам необходимо сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях через национальную систему сообщений.

Срок годности. 2 года.

Условия хранения.

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 10 капсул в контурной ячейковой упаковке; по 4 контурные ячейковые упаковки в пачке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель. ЧАО «Фармацевтическая фирма «Дарница».

Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности.

Украина, 02093, г. Киев, ул. Бориспольская, 13.