

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Метонат®

(METONAT)

Склад:

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

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

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

до складу оболонки капсули входять: желатин, титану діоксид (E 171).

Лікарська форма. Капсули.

Основні фізико-хімічні властивості: тверді желатинові капсули білого кольору, що містять білий або білий з жовтуватим відтінком кристалічний порошок зі специфічним запахом.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що впливають на серцево-судинну систему. Інші кардіологічні препарати. Код АТХ С01Е В22.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Метонат (3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрат) 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.

Метонат (3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрат), оборотно інгібуючи гамма-бутиробетаїнгідроксилазу, знижує біосинтез карнітину і тому перешкоджає транспортуванню довголанцюгових жирних кислот через оболонки клітин, таким чином перешкоджаючи накопиченню у клітинах сильного детергента – активованих форм неокислених жирних кислот. Таким чином, попереджається ушкодження клітинних мембран.

При зменшенні концентрації карнітину в умовах ішемії затримується бета-оксидация 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.

З свого боку, 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 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрату біосинтез карнітину знову посилюється та у клітинах поступово збільшується кількість жирних кислот.

Вважається, що в основі ефективності дії 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрату 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 переносу 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, перетворюється на 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.

Метонат (3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрат), як зазначено раніше, є структурним аналогом ГББ та може виконувати функції «медіатора». На протигагу цьому ГББ-гідроксилаза «не впізнає» 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрат, тому концентрація карнітину не збільшується, а зменшується. Таким чином, 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрат як сам, замінюючи «медіатор», так 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 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрат позитивно впливає на скоротливу активність міокарда, йому притаманна міокардіопротекторна дія (у т.ч. проти катехоламінів та алкоголю), він здатний запобігати порушенням ритму серця, зменшувати зону інфаркту міокарда.

Ішемічна хвороба серця (стабільна стенокардія навантаження).

Аналіз клінічних даних про курсове застосування 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрату 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, менша дія спостерігається у пацієнтів із суправентрикулярними екстрасистолами.

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

3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрат сприятливо впливає на атеросклеротичні процеси в коронарних і периферичних судинах, зменшуючи загальний рівень холестерину в сироватці крові та індекс атерогенності.

Хронічна серцева недостатність.

У відносно багатьох клінічних дослідженнях аналізувалася роль 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрату при лікуванні хронічної серцевої недостатності у результаті ІХС та відзначена його здатність збільшувати толерантність до фізичного навантаження, а також до об'єму виконаної роботи пацієнтами із серцевою недостатністю.

У ході досліджень перевірена ефективність 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрату у випадку серцевої недостатності NYHA I-III функціонального класу середнього ступеня тяжкості. Під впливом терапії 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідратом 59-78 % пацієнтів, у яких на початку була діагностована серцева недостатність II функціонального класу, були включені до групи I функціонального класу. Встановлено, що застосування 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрату покращує інотропну функцію міокарда та збільшує толерантність до фізичного навантаження, покращує якість життя пацієнтів, не спричиняючи тяжких побічних ефектів. Проте зазначено, що 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрат може спричинити незначну гіпотензію.

У разі тяжкої серцевої недостатності 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрат слід застосовувати в комбінації з іншими традиційними засобами терапії серцевої недостатності.

Вплив на ЦНС.

В експериментах на тваринах встановлені антигіпоксична дія 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрату та дія, що сприяє мозковому кровообігу. 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрат оптимізує перерозподіл об'єму мозкового кровообігу на користь ішемічних осередків, підвищує міцність нейронів в умовах гіпоксії.

3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрату притаманна стимулююча дія на ЦНС – підвищення рухомої активності та фізичної витривалості, стимуляція поведінкових реакцій, а також антистресорна дія – стимуляція симпатoadреналової системи, накопичення катехоламінів у головному мозку і надниркових залозах, захист внутрішніх органів проти змін, спричинених стресом.

Ефективність при неврологічних захворюваннях.

Доведено, що метонат (3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрат) є ефективним засобом у комплексній терапії гострих і хронічних порушень мозкового кровообігу

(ішемічний інсульт, хронічна недостатність мозкового кровообігу). 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрат нормалізує тонус і опірність капілярів та артеріол головного мозку, відновлює їх реактивність.

Вивчено 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 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрату свідчать про його дозозалежну позитивну дію на фізичну витривалість і відновлення функціональної незалежності в 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 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрат покращує реконвалесцентну якість життя (головним чином за рахунок оновлення фізичної функції організму), також він сприяє усуненню психічних порушень.

3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрату притаманний позитивний вплив на функцію нервової системи – зменшення порушень у пацієнтів з неврологічним дефіцитом у період одужання.

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

Фармакокінетика.

Всмоктування

Після разової пероральної дози максимальна концентрація у плазмі крові (C_{max}) становить 2,23-2,43 мкг/мл, а після застосування повторних доз – 2,77 мкг/мл. Час досягнення максимальної концентрації у плазмі крові (t_{max}) становить 1-3 години. Біодоступність при пероральному введенні становить 78 %. Їжа трохи затримує всмоктування.

Розподіл

3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрат із кровотоку швидко розподіляється у тканинах. Об'єм розподілу становить $88,07 \pm 8,56$ л зв'язок з білками плазми крові становить 78 %. 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрат і його метаболіти частково проходять через плацентарний бар'єр.

Біотрансформація

При дослідженні метаболізму на експериментальних тваринах встановлено, що 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрат головним чином метаболізується у печінці.

Виведення

У виведенні 3-(2,2,2-триметилгідразинію) пропіонату дигідрату і його метаболітів з організму має значення ренальна екскреція. Після перорального застосування разової дози напівперіод раннього виведення ($t_{1/2}$) становить приблизно 3,5-4 години. При застосуванні повторних доз напівперіод виведення відрізняється. Ці результати свідчать про можливе накопичення 3-(2,2,2-триметилгідразинію) пропіонату дигідрату у плазмі крові.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку

Пацієнтам літнього віку з порушеннями функції печінки або нирок, у яких підвищується біодоступність, слід зменшувати дозу 3-(2,2,2-триметилгідразинію) пропіонату дигідрату.

Порушення функції нирок

Пацієнтам з порушеннями функції нирок, у яких підвищується біодоступність, слід зменшувати дозу 3-(2,2,2-триметилгідразинію) пропіонату дигідрату. Існує взаємодія ниркової реабсорбції 3-(2,2,2-триметилгідразинію) пропіонату дигідрату або його метаболітів (наприклад, 3-гідроксимельдонію) і карнітину, в результаті якого збільшується нирковий кліренс карнітину. Відсутній прямий вплив 3-(2,2,2-триметилгідразинію) пропіонату дигідрату, ГББ і комбінації 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрату/ГББ на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему.

Порушення функції печінки

Пацієнтам з порушеннями функції печінки, у яких підвищується біодоступність, слід зменшувати дозу 3-(2,2,2-триметилгідразинію) пропіонату дигідрату. Під час дослідження токсичності на щурах при застосуванні 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрату в дозі більше 100 мг/кг встановлено забарвлення печінки у жовтий колір і денатурація жирів. У гістопатологічних дослідженнях на тваринах після застосування великих доз 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрату (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 спостерігалось. Не можна виключити можливість інфільтрацію жирів у клітини печінки.

Діти

Немає даних про безпеку та ефективність застосування 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрату дітям віком до 18 років, тому застосування препарату такої категорії пацієнтів протипоказане.

Клінічні характеристики.

Показання.

У комплексній терапії у таких випадках:

- 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 3-(2,2,2-триметилгідразинію) пропіонату дигідрату та/або до будь-якої допоміжної речовини препарату;

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.

Метонат (3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрат) можна застосовувати разом з 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 поліпшують мікроциркуляцію. 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрат може посилювати дію препаратів, що містять гліцерилтринітрат, ніфедипін, бета-адреноблокатори та дію інших гіпотензивних засобів і периферичних вазодилаторів. **У пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю, що застосовують для зменшення проявів симптомів 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрат та лізиноприл, виявлена позитивна дія комбінованої терапії (вазодилатація головних артерій, покращення периферичного кровообігу та якості життя, зменшення психічного та фізичного стресу).**

У результаті одночасного застосування препаратів заліза і 3-(2,2,2-триметилгідразинію) пропіонату дигідрату у пацієнтів з анемією, спричиненою дефіцитом заліза, поліпшувався склад жирних кислот в еритроцитах.

При застосуванні 3-(2,2,2-триметилгідразинію) пропіонату дигідрату в комбінації з оротовою кислотою для усунення пошкоджень, спричинених ішемією/реперфузією, спостерігається додатковий фармакологічний ефект.

3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрат допомагає усунути патологічні зміни серця, спричинені азидотимідином (АЗТ), і опосередковано впливає на реакції окислювального стресу, спричинені АЗТ, які призводять до дисфункції мітохондрій. Застосування 3-(2,2,2-триметилгідразинію) пропіонату дигідрату в комбінації з АЗТ або з іншими препаратами для

лікування СНІДу має позитивний вплив при лікуванні СНІДу. У тесті втрати рефлексу рівноваги, спричиненої етанолом, 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрат зменшував тривалість сну. Під час судом, спричинених пентилентетразолом, встановлена виражена протисудомна дія 3-(2,2,2-триметилгідразинію) пропіонату дигідрату. У свою чергу, при застосуванні перед терапією 3-(2,2,2-триметилгідразинію) пропіонату дигідратом альфа₂-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 3-(2,2,2-триметилгідразинію) пропіонату дигідрату.

Передозування 3-(2,2,2-триметилгідразинію) пропіонату дигідрату може посилити кардіотоксичність, спричинену циклофосфамідом.

Дефіцит карнітину, що утворюється при застосуванні 3-(2,2,2-триметилгідразинію) пропіонату дигідрату, може посилити кардіотоксичність, спричинену іфосфамідом.

3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрат чинить захисну дію у разі кардіотоксичності, спричиненої індинавіром, і нейротоксичності, спричиненої ефавірензом.

Не застосовувати капсули метонату (3-(2,2,2-триметилгідразинію) пропіонату дигідрату) разом з іншими препаратами, що містять 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрат, оскільки може збільшитися ризик виникнення побічних реакцій.

Особливості застосування.

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

Багаторічний досвід лікування гострого інфаркту міокарда та нестабільної стенокардії у кардіологічних відділеннях показує, що 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрат не є препаратом першого ряду при гострому коронарному синдромі.

Через можливий розвиток збуджувального ефекту препарат рекомендується застосовувати в першій половині дня.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Для оцінки впливу 3-(2,2,2-триметилгідразинію) пропіонату дигідрату на вагітність, розвиток ембріона/плода, пологи та післяпологовий розвиток досліджень на тваринах недостатньо. Потенційний ризик для людей невідомий, тому метонат (3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрат) у період вагітності протипоказаний.

Період годування груддю. Доступні дані на тваринах свідчать про проникнення 3-(2,2,2-триметилгідразинію) пропіонату дигідрату в молоко матері. Невідомо, чи проникає 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрат у грудне молоко людини. Не можна виключити ризик для новонароджених/немовлят, тому у період годування груддю метонат (3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрат) 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.

Для застосування внутрішньо. У зв'язку з можливим збуджувальним ефектом препарат рекомендується застосовувати у першій половині дня.

Дорослі

Захворювання серця і судинної системи, 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 функції печінки та/або нирок може виникнути необхідність у зменшенні дози 3-(2,2,2-триметилгідразинію) пропіонату дигідрату.

Пацієнти з порушеннями функції нирок

Оскільки препарат виводиться з організму через нирки, пацієнтам з порушеннями функцій нирок від легкого до середнього ступеня тяжкості слід застосовувати меншу дозу 3-(2,2,2-триметилгідразинію) пропіонату дигідрату.

Пацієнти з порушеннями функції печінки

Пацієнтам з порушеннями функції печінки від легкого до середнього ступеня тяжкості слід застосовувати меншу дозу 3-(2,2,2-триметилгідразинію) пропіонату дигідрату.

Діти.

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

Передозування.

Не повідомлялося про випадки передозування метонату (3-(2,2,2-триметилгідразинію) пропіонату дигідрату). Препарат малотоксичний та не спричиняє загрозливих побічних ефектів.

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

У разі важкого передозування необхідно контролювати функції печінки та нирок.

Гемодіаліз не має суттєвого значення при передозуванні 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрату у зв'язку з вираженим зв'язуванням з білками крові.

Побічні реакції.

Метонат (3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонат дигідрат) зазвичай переноситься добре.

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

Побічні реакції, які спостерігалися у клінічних дослідженнях та у постреєстраційний період:

З боку імунної системи: алергічні реакції; підвищена чутливість, включаючи алергічний дерматит; кропив'янка; ангіоневротичний набряк; анафілактичні реакції до шоку.

З боку психіки: збудження, почуття страху, нав'язливі думки, порушення сну.

З боку нервової системи: головний біль, парестезії, тремор, гіпестезія, шум у вухах, вертиго, запаморочення, порушення ходи, переднепритомний стан, непритомність.

З боку серця: зміна ритму серця, відчуття серцебиття, тахікардія/синусова тахікардія, фібриляція передсердь, аритмія, відчуття дискомфорту у грудях/біль у грудях.

З боку кровоносної системи: підвищення/зниження артеріального тиску, гіпертензивний криз, гіперемія, блідість шкірних покривів.

З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння: інфекції дихальних шляхів, запалення у горлі, кашель, диспное, апное.

З боку шлунково-кишкового тракту: диспепсія, дисгевзія (металевий смак у роті), втрата апетиту, нудота, блювання, метеоризм, діарея, біль у животі, сухість у роті або гіперсалівація.

З боку шкіри та підшкірної тканини: висипання, загальні/макульозні/папульозні висипання, свербіж.

З боку скелетно-м'язової та супутньої системи: біль у спині, м'язова слабкість, м'язові спазми.

З боку нирок та сечовидільної системи: поллакіурія.

Загальні порушення і реакції у місці введення: загальна слабкість, озноб, астенія, набряк,

набряк обличчя, набряк ніг, відчуття жару, відчуття холоду, холодний піт.

Дослідження: дисліпідемія, підвищення рівня С-реактивного білка, відхилення в електрокардіограмі (ЕКГ), прискорення роботи серця, еозинофілія.

У зв'язку зі застосуванням 3-(2,2,2-триметилгідрозинію) пропіонату дигідрату повідомлялось про біль у верхній частині живота та мігрень.

Термін придатності.

4 роки.

Умови зберігання.

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

Зберігти в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 капсул у блістері, по 5 блістерів у пачці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник. ПАТ «Монфарм».

ПрАТ «Технолог».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження його діяльності.

ПАТ «Монфарм»: Україна, 19161, Черкаська обл., Уманський р-н, село Аврамівка, вул. Заводська, 8.

ПрАТ «Технолог»: Україна, 20300, Черкаська обл., місто Умань, вулиця Стара прорізна, будинок 8.

Заявник. ТОВ «ФК «САЛЮТАРИС».

Місцезнаходження заявника. Україна, 01042, місто Київ, б. Міхновського Миколи, будинок 9.