

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

Метонат[®]
(METONAT)

Склад:

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

5 мл розчину (1 ампула) містять 500 мг метонату (3-(2,2,2-триметилгідразинію) пропіонату дигідрат);

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 C01E B22.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Метонат (3-(2,2,2-триметилгідразинію) пропіонату дигідрат) є попередником карнітину, структурним аналогом гамма-бутиробетаїну (ГББ), у якого один атом вуглецю заміщений на атом азоту. Його дію на організм можна пояснити двояко.

1. Вплив на біосинтез карнітину

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

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

кислот та оптимізується споживання кисню у клітинах, стимулюється окиснення глюкози та відновлюється транспортування АТФ від місць його біосинтезу (мітохондрії) до місць споживання (цитозоль). По суті, клітини забезпечуються поживними речовинами та киснем, а також оптимізується споживання цих речовин.

Зі 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 метонату біосинтез карнітину знову посилюється і у клітинах поступово збільшується кількість жирних кислот.

Вважається, що основою ефективності дії метонату 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.

Метонат, як зазначено раніше, є структурним аналогом ГББ та може виконувати функції «медіатора». На противагу цьому, ГББ-гідроксилаза «не впізнає» метонат, тому концентрація карнітину не збільшується, а зменшується. Таким чином, метонат, замінюючи «медіатор» і сприяючи приросту концентрації ГББ, призводить до розвитку відповідної реакції організму. У результаті зростає загальна метаболічна активність також у інших системах, наприклад у центральній нервовій системі (ЦНС).

Вплив на серцево-судинну систему

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

Ішемічна хвороба серця (ІХС) (стабільна стенокардія навантаження)

Аналіз клінічних даних про курсове застосування метонату при лікуванні стабільної стенокардії навантаження показав, що препарат зменшує частоту та інтенсивність нападів стенокардії, а також кількість гліцерилтринітрату, що застосовується. Препарат чинить виражену антиаритмічну дію у хворих з ІХС та шлуночковими екстрасистолами, менша дія спостерігається у пацієнтів зі суправентрикулярними екстрасистолами.

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

Метонат® 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 метонату при лікуванні хронічної серцевої недостатності у результаті ІХС та відзначена його здатність збільшувати толерантність до фізичного навантаження, а також об'єму виконаної роботи пацієнтами зі серцевою недостатністю.

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

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

Вплив на ЦНС

В експериментах на тваринах встановлено антигіпоксичну дію метонату 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 симпатoadреналової системи, накопичення катехоламінів у головному мозку та надниркових залозах, захист внутрішніх органів від змін, які спричинені стресом.

Ефективність при неврологічних захворюваннях

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

Вивчено вплив метонату 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 метонату 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 метонат покращує реконвалесцентну якість життя (головним чином за рахунок оновлення фізичної функції організму), до того ж він усуває психологічні порушення.

Метонату притаманний позитивний вплив на функцію нервової системи зменшувати порушення 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.

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

Всмоктування

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

При внутрішньовенному введенні площа під кривою «концентрація-час» (AUC) після одноразового та повторного введення доз метонату відрізняється, що свідчить про можливе накопичення метонату у плазмі крові.

Розподіл

Метонат із кровотоку швидко розподіляється у тканинах із високою серцевою афінністю. Метонат та його метаболіти частково проходять крізь плацентарний бар'єр. У дослідженнях на тваринах встановлено, що метонат проникає у молоко матері.

Біотрансформація

У дослідженнях метаболізму на експериментальних тваринах встановлено, що метонат головним чином метабілізується у печінці.

Виведення

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

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку

Пацієнтам літнього віку із порушеннями функції печінки та нирок, у яких підвищується біодоступність, необхідно зменшувати дозу метонату.

Порушення функції нирок

Пацієнтам із порушеннями функції нирок, у яких підвищується біодоступність, необхідно зменшити дозу метонату. Існує взаємодія ниркової реабсорбції метонату або його метаболітів (наприклад, 3-гідроксимельдонію) та карнітину, в результаті якої збільшується нирковий кліренс карнітину. Відсутній прямий вплив метонату, ГББ та комбінації метонат/ГББ на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему.

Порушення функції печінки

Пацієнтам із порушеннями функції печінки, у яких підвищується біодоступність, необхідно зменшити дозу метонату. При дослідженнях токсичності на щурах при застосуванні метонату в дозі більше 100 мг/кг встановлено забарвлення печінки у жовтий колір та денатурацію жирів. При гістопатологічних дослідженнях на тваринах після застосування великих доз метонату (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 спостерігалось. Не можна виключити можливу інфільтрацію жирів у клітини печінки.

Діти

Немає даних про безпеку та ефективність застосування Метонату® дітям віком до 18 років, тому застосування препарату такій 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 Метонату® та/або до будь-якої з допоміжних речовин 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 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.

Метонат може підсилювати дію препаратів, які містять гліцерилтринітрат, ніфедипін, бета-адреноблокатори та інші гіпотензивні засоби та периферичні вазодилататори.

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

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

Метонат допомагає усунути патологічні зміни серця, спричинені азидотимідином, та опосередковано впливає на реакції окисного стресу, спричинених азидотимідином, які призводять до дисфункції мітохондрій. Застосування метонату в комбінації з азидотимідином або іншими препаратами для лікування синдрому набутого імунodefіциту (СНІДу) має позитивний вплив при лікуванні СНІДу.

У тесті втрати рефлексу рівноваги, спричиненої етанолом, метонат зменшував тривалість сну. Під час судом, спричинених пентилентетразолом, встановлено виражену протисудомну дію метонату. Зі свого боку, при застосуванні перед терапією метонатом альфа₂-адреноблокатора йохімбіну в дозі 2 мг/кг та інгібітора синтази оксиду азоту (COA) N-(G)-нітро-L-аргініну в дозі 10 мг/кг повністю блокується протисудомна дія метонату.

Передозування метонату може посилити кардіотоксичність, спричинену циклофосфамідом.

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

Метонат чинить захисну дію у випадку кардіотоксичності, спричиненої індинавіром, та нейротоксичну дію, спричинену ефавірензом.

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

Особливості застосування.

Пацієнтам із порушеннями функції печінки легкої та середньої тяжкості та/або нирок 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 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 метонату на вагітність, розвиток ембріона/плода, пологи та післяпологовий розвиток досліджень на тваринах недостатньо. Потенційний ризик для людей невідомий, тому метонат у період вагітності протипоказаний.

Період годування груддю

Доступні дані на тваринах свідчать про проникнення метонату в молоко матері. Невідомо, чи проникає метонат у грудне молоко людини. Не можна виключити ризик для новонароджених/немовлят, тому в період годування груддю метонат 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 препарату 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), її вводять у вену за один раз або ділять на два прийоми. Тривалість лікування зазвичай становить 10-14 днів, після чого лікування продовжують 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 знадобитися зменшення дози метонату.

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 метонату.

Пацієнти з порушеннями функції печінки

Пацієнтам із порушеннями функції печінки від легкого до середнього ступеня тяжкості слід застосовувати меншу дозу метонату.

Діти.

Відсутні дані про безпеку та ефективність застосування метонату (3-(2,2,2-триметилгідразинію) пропіонату дигідрат) дітям віком до 18 років, тому застосування метонату цій категорії пацієнтів протипоказане.

Передозування.

Не повідомлялося про випадки передозування метонату. Препарат малотоксичний та не спричиняє загрозливих побічних ефектів.

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

У разі важкого передозування необхідно контролювати функції печінки та нирок.

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

Побічні реакції.

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

Побічні реакції, які спостерігалися у клінічних дослідженнях та у постмаркетинговому періоді:

З боку імунної системи	
Часто	Алергічні реакції*
Рідко	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	Головний біль*
Рідко	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/біль у грудях
З боку кровоносної системи	
Рідко	Підвищення/зниження артеріального тиску, гіпертензивний криз, гіперемія, блідість
З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння	
Часто	Інфекції дихальних шляхів
Рідко	Запалення у горлі, кашель, диспное, апное
З боку шлунково-кишкового тракту	
Часто	Диспепсія*
Рідко	Дистевзія (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 та <u>супутньої</u> системи	
Рідко	Біль у спині, м'язова слабкість, м'язові спазми
З боку нирок та сечовидільної системи	
Рідко	Поллакіурія
Загальні порушення та реакції у місці введення	
Рідко	Загальна слабкість, озноб, астения, набряк, набряк обличчя, набряк ніг, відчуття жару, відчуття холоду, холодний піт, реакції в місці введення, включаючи біль у місці введення
Дослідження	
Часто	Дисліпідемія, підвищення рівня С-реактивного білка
Рідко	Відхилення в електрокардіограмі (ЕКГ), прискорення роботи серця, еозинофілія*

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

Термін придатності.

4 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С у недоступному для дітей місці.

Не заморожувати.

Несумісність. Розчин Метонату® не слід змішувати в одному шприці з іншими препаратами.

Упаковка.

По 5 мл в ампулах, по 5 ампул у блістері односторонньому, по 2 блістери у пачці картонній.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ПрАТ «Лекхім-Харків» (відповідальний за виробництво, первинне та вторинне пакування, контроль та випробування серії, не включаючи випуск серії)

ТОВ «ФК «САЛЮТАРИС» (відповідальний за випуск серії, не включаючи контроль та випробування серії)

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

ПрАТ «Лекхім-Харків»: Україна, 61115, Харківська обл., місто Харків, вулиця Северина Потоцького, будинок 36.

ТОВ «ФК «САЛЮТАРИС»: Україна, 04071, м. Київ, вул. Верхній Вал, 66-Б.

Заявник.

ТОВ «ФК «САЛЮТАРІС».

Місцезнаходження заявника.

Україна, 57453, Миколаївська обл., Миколаївський р-н, село Коблеве, вул. Одеська, будинок 4.