

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 діоксиджолоїдний 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 порошок зі специфічним запахом.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що впливають на серцево-судинну систему. Інші кардіологічні препарати. Код АТХ C01E B22.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Метонат (3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрат) є попередником карнітину, структурним аналогом гамма-бутиробетайну (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-триметилгідразиній) пропіонату дигідрат) оборотно інгібуючи гамма-бутиробетайнгідроксилазу, зменшує біосинтез карнітину і тому перешкоджає транспортуванню довголанцюгових жирних кислот через оболонки клітин, таким чином перешкоджаючи накопиченню в 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 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 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.

Висунута гіпотеза про те, що в організмі існує система перенесення 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 у печінку, нирки та яєчники, де перетворюється в 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 противагу цьому ГББ-гідроксилаза «не впізнає» (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 (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 (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 (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 (2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрат може спричинити незначну гіпотензію.

У разі тяжкої серцевої недостатності (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. Препарат оптимізує перерозподіл об'єму мозкового кровообігу на користь ішемічних осередків, підвищує міцність нейронів в умовах гіпоксії.

Препарату 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 артерій 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 дигідрату покращує реконвалесцентну якість життя (головним чином за рахунок оновлення фізичної функції організму), до того ж, він усуває психологічні порушення.

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

Біотрансформація

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

Виведення

У виведенні 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрату 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-триметилгідразиній) 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-триметилгідразиній) пропіонату дигідрату

Порушення функції нирок

Пацієнтам з порушеннями функції нирок, у яких підвищується біодоступність, слід зменшувати дозу 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрату. Існує взаємодія ниркової реабсорбції 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрату або його метаболітів (наприклад, 3-гідроксимельдонію) і карнітину, в результаті якого збільшується нирковий кліренс карнітину. Відсутній прямий вплив 3-(2,2,2-триметилгідразиній) 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-триметилгідразиній) пропіонату дигідрату. При дослідженні токсичності на щурах при застосуванні 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрату дозі більше 100 мг/кг встановлено забарвлення печінки в жовтий колір і денатурація жирів. При 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 можливу інфільтрацію жирів клітини печінки.

Діти

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

Клінічні характеристики.

Показання.

У комплексній терапії у наступних 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-триметилгідразиній) 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 і 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 гліцерилтри нітрат, ніфедипін, бета-адреноблокатори та інші гіпотензивні засоби і периферичні вазодилататори.

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

При застосуванні 3-(2,2,2-триметилгідразиній) 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 азидотимідом (АЗТ), і опосередковано впливає на реакції окислювального стресу, спричинені АЗТ, які приводять до дисфункції мітохондрій. Застосування 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрату в комбінації з азидотимідом або іншими препаратами для лікування СНІДу має позитивний вплив при лікуванні набутого імунodefіциту (СНІДУ тесті втрати рефлексу рівноваги, спричиненої етанолом, 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрат зменшував тривалість сну. Під час судом спричинених пентілететразолом, встановлена виражена протисудомна дія 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрату. У свою чергу, при застосуванні перед терапією 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідратом альфа₂-адреноблокатора його біофармацевтична дія 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-триметилгідразиній) пропіонату дигідрату.

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

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

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

Не застосовувати капсули метонату (3-(2,2,2-триметилгідразиній) 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 дигідратне 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-триметилгідразиній) 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 дигідрату) у період вагітності протипоказаний.

Годування груддю. Доступні дані на тваринах свідчать про проникнення 3-(2,2,2-триметилгідразиній) 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 дигідрату) 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 в 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 функцій печінки та/або нирок може виникнути необхідність у зменшенні дози 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрату

Пацієнти з порушеннями функцій 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-триметилгідразиній) пропіонату дигідрату

Пацієнти з порушеннями функцій печінки

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

Діти.

Відсутні дані про безпеку та ефективність застосування метонату дітям, тому застосування препарату цієї категорії пацієнтів протипоказане.

Передозування.

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

При зниженому артеріальному тиску можливі 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 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрату у зв'язку з вираженим зв'язуванням з білками крові.

Побічні реакції.

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, серцебиття, тахікардія/синусова тахікардія, фібриляція передсердь, аритмія, відчуття дискомфорту у грудях/болі 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, болі в животі, сухість у роті або гіперсалівація.

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

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

З боку нирок та сечовивідної 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.

Термін придатності.

4 роки.

Умови зберігання.

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

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 капсул у блистері, по 5 блистерів у пачці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник. ПАТ «Монфарм».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Україна, 19100, Черкаська обл., м. Монастирище, вул. Заводська, 8.

Заявник. ТОВ «Фармацевтична компанія «Салютаріс».

Місцезнаходження заявника. 01042, м. Київ, бульвар Дружби народів, 9.