

## 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 (Е 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 С01Е В22.

#### **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 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-бутиробетайнгідроксилазу, 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-синтаза, 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 противагу 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 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 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 спостерігалося. Не можна виключити можливу 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 такій 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 вазодилататорів. **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 азидотимідом (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 альфа<sub>2</sub>-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 індивавіром, 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, запаморочення, тахікардія, загальна слабкість. Лікування симптоматичне.

У разі тяжкого 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 сугубної 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-триметилгідразинію) 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».***

#### ***Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження його діяльності.***

Україна, 19161, Черкаська обл., Уманський р-н, село Аврамівка, вул. Заводська, 8.

#### ***Заявник. ТОВ «Фармацевтична компанія «Салютаріс».***

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

#### ***Дата останнього перегляду.***