

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ 11-06/20/2008.04
Одобрено: 42/5.10.09
11-6081/29.10.09

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Трансметил 500 mg/5 ml прах и разтворител за инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка бутилка с прах за инжекционен разтвор съдържа 949 mg адеметионин (*ademetionine*), еквивалентно на 500 mg йонно вещество.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен разтвор + ампула с разтворител

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на интрахепатална холестаза при прецирозни и цирозни състояния. Лечение на интрахепатална холестаза по време на бременност.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението може да започне с приложение на парентералната форма и пероралната форма и да продължи с пероралната форма на продукта.

Тъй като дефицит на витамин B12 и фолати може да понижи нивата на адеметионин се препоръчва те да се приемат рутинно като допълнение.

Адеметионин лиофилизиран прах и разтворител се предлагат във флакони 500 mg/5 ml за интравенозни и мускулни инжекции. Лيوфилизираният прах трябва да се разтваря с приложения разтворител непосредствено преди приложение.

Адеметионин не трябва да се смесва с алкални или съдържащи калциеви йони разтвори. Ако лиофилизираният прах е с друг цвят, различен от бял (нарушаване целостта на флакона или излагане на висока температура), продуктът не трябва да се прилага.

Интравенозната форма на адеметионин трябва да се прилага бавно интравенозно.

Интрахепатална холестаза

Препоръчаната дневна доза за симптоматично облекчаване на холестаза и хронично чернодробно заболяване, независимо от етиологията, е 500-1000 mg при интравенозно и/или мускулно приложение и 1000-1500 mg при перорален прием.

Начално лечение – 1 до 2 флакона дневно (екв. на 500-1000 mg дневно) интравенозно или мускулно за 2 седмици.

Поддържащо лечение - 1000-1500 mg дневно, приети перорално.

Пациенти в напреднала възраст

Клиничните проучвания на адеметионин не съдържат достатъчен брой лица над 65 годишна възраст, за да се определи дали те отговарят различно от по-млади лица. Докладваният клиничен опит не идентифицира разлики в отговорите при възрастни и млади лица. Най-общо, подборът на доза при възрастен пациент трябва да става внимателно, като обикновено трябва да се започне от ниските дози с оглед на по-голямата честота на понижаване на чернодробната, бъбречната или сърдечната функции, съпътстващо заболяване или друга терапия.



Деца

Не са установени ефективността и безопасността на адеметионин при деца.

Чернодробно увреждане

Фармакокинетичните параметри при здрави доброволци и пациенти с хронични чернодробни заболявания са подобни.

Бъбречно увреждане

Не са провеждани изследвания при пациенти с бъбречно увреждане. По тази причина се препоръчва приложението на продукта да става с повишено внимание.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

При прециrozни и цирозни състояния с повишени нива на амоняк в кръвта пероралното лечение трябва да се осъществява под наблюдението на лекар при проследяване нивата на амоняк на пациента.

Прахът за инжекционния разтвор трябва да се смеси със съответния разтворител непосредствено преди приложението.

Интравенозното инжектиране трябва да се извършва много бавно..

Ако прахът за инжекционен разтвор се оцвети в друг цвят, различен от бял, което може да се дължи на микроскопично нарушаване целостта на опаковката и съответно замърсяване или излагане на висока температура, е необходимо връщане на цялата опаковка и замяната ѝ с друга.

При някои пациенти може да се появи замайване при приложението на адеметионин. Пациентите трябва да бъдат съветвани да не шофират и работят с машини по време на лечението докато не се уверят, че продуктът не повлиява тяхната способност да извършват тези активности.

Адеметионин не се препоръчва при пациенти с биполарна болест. Съществуват съобщения за преминаване от депресия в хипомания или мания по време на лечение с адеметионин.

Съществува едно съобщение в литературата за серотонинов синдром при пациент, приемал адеметионин и кломипрамин. Въпреки че се приема потенциално взаимодействие, препоръчва се повишено внимание при комбинирано приемане на адеметионин със селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI), трициклични антидепресанти (като кломипрамин) и лекарства, отпускани без рецепта, съдържащи триптофан.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Няма данни за взаимодействия.

Съществува едно съобщение в литературата за серотонинов синдром при пациент, приемал адеметионин и кломипрамин. Въпреки че се приема потенциално взаимодействие, препоръчва се повишено внимание при комбинирано приемане на адеметионин със селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина.



(SSRI), трициклични антидепресанти (като кломипрамин) и лекарства, отпускани без рецепта, съдържащи триптофан.

4.6 Бременност и кърмене

Приложението на високи дози адеметионин при жени в последните три месеца на бременността не е довело до нежелани реакции. Препоръчва се продуктът да се прилага в първите три месеца на бременността само ако това е абсолютно необходимо.

Не съществуват подходящи и добре контролирани проучвания при кърмачки. Адеметионин трябва да се прилага в периода на кърменето само ако потенциалната полза за майката надвишава риска за новороденото.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

При някои пациенти може да се появи замайване при приложението на адеметионин. Пациентите трябва да бъдат съветвани да не шофират и работят с машини по време на лечението докато не се уверят, че продуктът не повлиява тяхната способност да извършват тези активности.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежелани реакции по време на клинични изпитвания

Адеметионин е изследван при 2434 пациенти, 1983 от които са приемали адеметионин за чернодробно заболяване и 817 – за депресия, в контролирани и отворени двегодишни проучвания.

Таблицата се базира на 1667 пациенти в 22 клинични проучвания, лекувани с адеметионин, от които 121 (7,2%) са получили общо 188 нежелани реакции. Гадене, коремна болка и диария са най-често докладваните нежелани реакции. Причинно-следствената връзка не винаги е била установима.

Системно-органна класификация	Преференциален термин
Инфекции и инфестации	Инфекции на пикочните пътища
Психични нарушения	Объркване Безсъние
Нарушения на нервната система	Замайване Главоболие Парестезии
Сърдечни нарушения	Сърдечно-съдови нарушения
Съдови нарушения	Горещи вълни Повърхностен флебит
Стомашно-чревни нарушения	Раздуване на червата Коремна болка Диария Сухота в устата Диспепсия Езофагит Флатуленция Болка Гастроинтестинални нарушения Гастроинтестинално кървене Гадене



	<i>повръщане</i>
<i>Жлъчно-чернодробни нарушения</i>	<i>Жлъчна колика Чернодробна цироза</i>
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	<i>Хиперхидроза Пруритус Кожни реакции</i>
<i>Мускуло-скелетни и нарушения на съединителната тъкан</i>	<i>Артралгия Мускулни спазми</i>
<i>Общи нарушения и реакции на мястото на приложение</i>	<i>Астения Тръпки Реакции на мястото на инжектирането Грипоподобно заболяване Неразположение Периферни отоци Пирексия</i>

Реакции от постмаркетинговото наблюдение или клинични изпитвания фаза IV

<i>Нарушения на имунната система</i>	<i>Анафилактична реакция</i>
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	<i>Реакция на мястото на инжектирането (много рядко с кожна некроза)</i>

4.9 Предозиране

Случаите на предозиране с адеметионин са редки. Лекарите трябва да се свързват с клиниките по токсикология по места. Най-общо, пациентите трябва да бъдат наблюдавани и да им се прилагат поддържащи мерки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични данни

S-аденозил метионин (адеметионин) е естествена аминокиселина, намираща се във всички тъкани и течности на тялото. Тя действа първично като коензим и пренасянето на метилови групи (трансметилиране) е есенциален метаболитен процес при хора и животни. Пренасянето на метилови групи е основно за образуването на фосфолипидната част на клетъчната мембрана и допринася за флуидността на мембраната. Адеметионин може да преминава кръвно-мозъчната бариера и медираното от него трансметилиране е критично при формиране на невротрансмитерите в ЦНС, вкл. на катехоламините (допамин, норадреналин, адреналин), серотонин, мелатонин и хистамин.

Адеметионинът е прекурсор във формирането на сулфурираните съединения (цистеин, таурин, глутатион, CoA) чрез трансулфориране. Глутатионът е най-мощният антиоксидант в черния дроб и е много важен в чернодробната детоксикация. Адеметионин повишава чернодробните нива на глутатион при пациенти с алкохолна и не-алкохолна чернодробна болест. Фолатите и витамин B12 са есенциални в метаболизма и складирането на адеметионин.

5.2 Фармакокинетични данни

Резорбция

При хора, след интравенозно приложение, фармакокинетичният профил на адеметионин е биекспоненциален и е съставен от бърза фаза на разпределение в тъканите и крайна елиминационна фаза, характеризизираща се с полуживот от около



1,5 часа. При интрамускулно приложение, резорбцията на адеметионин е практически пълна (96%); максималните плазмени концентрации се достигат след 45 минути.

Разпределение

Докладвани са обеми на разпределение от 0,41 и 0,44 L/kg за дози адеметионин от 100 mg и 500 mg. Свързването с плазмените протеини е незначително – под 5%.

Метаболизъм

Реакциите на продуциране, изразходване и регенериране на адеметионина се наричат адеметионинов цикъл. На първата крачка на този цикъл, адеметионин-зависими метилази използват адеметионина като субстрат и продуцират S-аденозил хомоцистеин. Той се хидролизира до хомоцистеин и аденозин от S-аденозил-хомоцистеин хидролаза. След това той се рециклира обратно до метионин с пренасяне на метилова група от 5-метилтетрахидрофолат. Най-накрая, метионинът може да бъде конвертиран обратно на адеметионин, завършвайки цикъла.

Екскреция

Екскрецията на неметаболизирания адеметионин при хора се разделя между урината (15,5±1,5%) и фекалиите (23,5±3,5%).

Пол

В проучване върху здрави лица (4 мъже и 4 жени), наблюдаваните максимални плазмени концентрации са по-високи при жени (средно 150 ng/ml; от 75 до 150 ng/ml). Клиничното значение на докладваната разлика не е известно.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проведени са токсикологични изследвания при много животински видове (плъхове, мишки, кучета) от двата пола. Изследването на хроничната токсичност не идентифицира значими органични промени. Проведени са проучвания върху токсичността при единична и повторна доза, токсичната репродуктивност и мутагенност, които не демонстрират белези на токсични ефекти. При прилагане по време на бременност не са наблюдавани нежелани ефекти по отношение на растежа и развитието на ембриона и плода.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Флаконът с разтворителя съдържа:

- вода за инжекционен разтвор
- L-лизин
- натриев хидроксид

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с алкални разтвори или калций-съдържащи разтвори.

6.3 Срок на годност

3 (три) години.

Разтворен продуктът остава стабилен до 6 часа.



6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура до 30°C.

6.5 Данни за опаковката

Всяка кутия съдържа 5 стъклени бутилки, херметично затворени (с гумена запушалка, алуминиева обкатка и полипропиленова капачка) + 5 стъклени флакона, съдържащи 5 ml разтворител.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Отварянето на флакона с разтворителя се извършва чрез хващане на флакона с две ръце (фигура 1) и натиск с палеца върху горната част на флакона в областта на цветната точка (фигура 2).

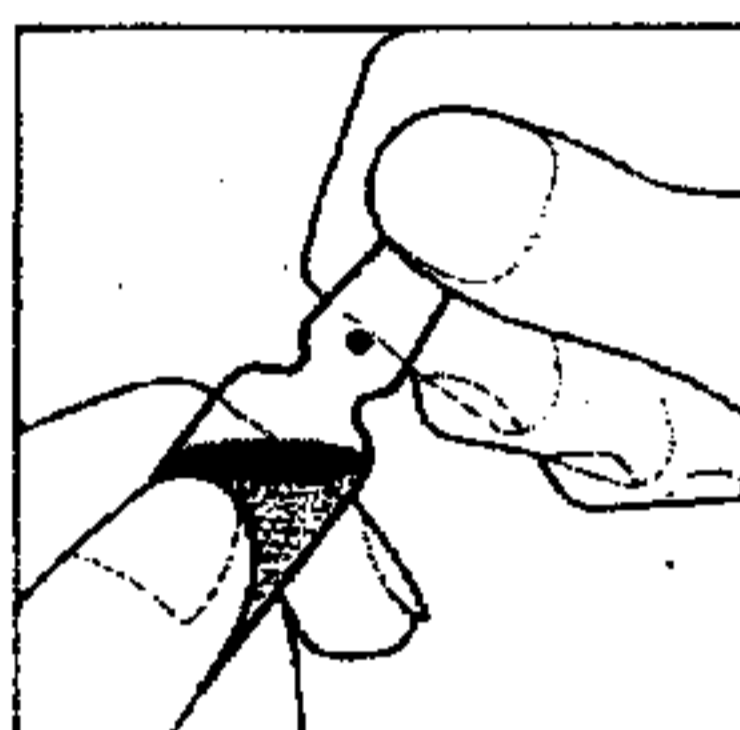


Figura 1

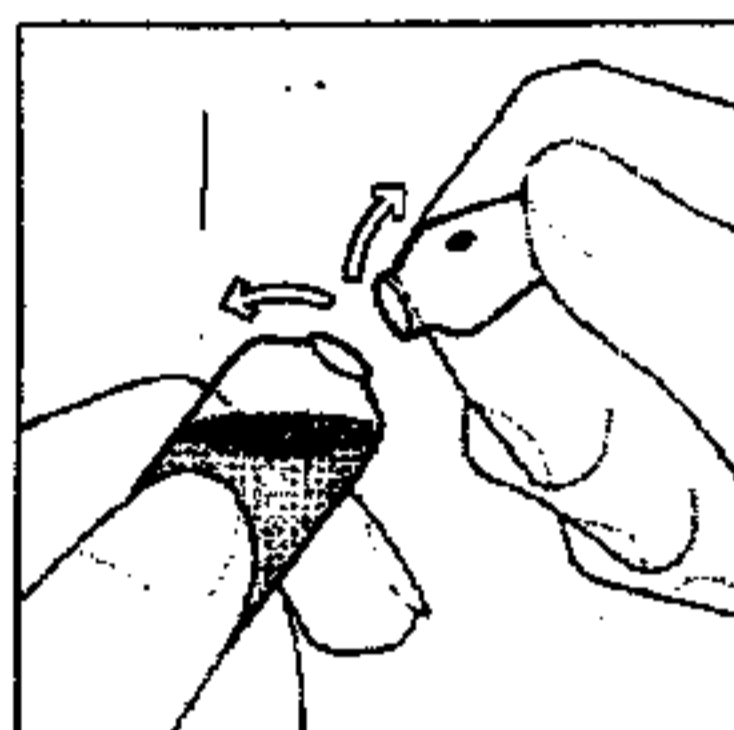


Figura 2

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Abbott GmbH & Co. KG

Max-Planck-Ring 2

65205 Wiesbaden,

Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

П-1348

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20.01.1999

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Октомври 2009 г.

