

## 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 прециrozни и цирозни състояния. Лечение на интрахепатална холестаза по време на бременност.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Начално лечение: 5 до 12 mg/kg дневно за интрамускулно или интравенозно инжекционно приложение през първите две седмици от лечението (еквивалентно на 300 до 800 mg дневно).

Поддържащо лечение: 10 до 25 mg/kg дневно, приети перорално (еквивалентно на 800 mg до 1600 mg дневно).

#### 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.

#### 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Няма данни за взаимодействия.

#### 4.6 Бременност и кърмене

Не се препоръчва прилагането на Трансметил през първите три месеца на бременността.

Няма данни за приложение на продукта в периода на кърменето.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към РУ

3594, 24.11.08

25/28.10.08

949 mg адеметионин.



Този лекарствен продукт не повлиява способността за шофиране или работа с машини.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Няма съобщения за значими нежелани ефекти при продължително приложение на Трансметил, както и при приложението на високи дози от продукта. Не са наблюдавани случаи на привикване или лекарствена зависимост. В редки случаи, само при свръхчувствителни пациенти, Трансметил може да доведе до появата на нарушение на ритъма сън-събуждане. В тези случаи може да бъде от полза употребата на сънотворни средства, приемани вечер.

#### **4.9 Предозиране**

Няма съобщения за случаи на предозиране.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

#### **5.1 Фармакодинамични данни**

Адеметионин е физиологична молекула, повсеместно разпространена в телесните тъкани и течности. Тя играе ключова роля във важни биологични процеси – реакции на трансметиране, където осигурява метилови групи и реакции на трассулфуриране като прекурсор на физиологични сулфхидрилни съединения (цистеин, таурин, глутатион, CoA, и др.). В черния дроб адеметионин регулира пропускливостта на клетъчните мембрани на хепатоцитите чрез метилиране на мембранните фосфолипиди, а чрез метаболитния път на трансулфуриране подпомага синтеза на всички продукти, съдържащи серни групи и участващи в процеса на дезинтоксикация. Тези реакции подпомагат поддържането на механизмите, предотвратяващи появата на холестаза при нормална интрахепатална бионаличност на адеметионин.

При чернодробна цироза е установено значително понижение на синтеза на адеметионин в черния дроб поради драстична загуба (-50%) на активността на ензима адеметионин-синтетаза, участващ в превръщането на метионин (есенциална сяра-съдържаща аминокиселина) в адеметионин. Това блокиране на метаболизма, предизвикващо намалено превръщане на метионин в адеметионин, води до недостатъчност на физиологичните процеси, които предотвратяват холестазата. То предизвиква намаление на плазмения клирънс на внасяния с храната метионин при пациенти с цироза и намалена бионаличност на метаболитните продукти цистеин, глутатион и таурин. Освен това, подобно блокиране на метаболизма води до повишаване нивата на метионин в кръвта с последващ риск от енцефалопатия. Приложението на адеметионин, предотвратяващо инхибирането на ензима адеметионин-синтетаза, повишава синтеза на сулфхидрилни продукти без повишаване нивата на метионин в кръвта. Ето защо, прилагането на адеметионин при пациенти с цироза е рядък пример, при който ендогенните нива на дадено есенциално вещество, чиято бионаличност е била нарушена в резултат на чернодробно заболяване, могат да бъдат възстановени.

#### **Интрахепатална холестаза**

Интрахепаталната холестаза е възможно усложнение при хроничната или остра чернодробна недостатъчност, възникващо независимо от нейната етиология. Това нарушение се дължи на понижената жлъчна секреция на хепатоцитите с последващо натрупване в кръвта на вещества, които нормално се елиминират с жлъчката - билирубин, жлъчни соли, ензими.

От клинична гледна точка интрахепаталната холестаза се характеризира с появата на определени симптоми като жълтеница и/или сърбеж, а биохимичната картина показва



повишени кръвни нива на жлъчните компоненти (общ и свързан билирубин, общи жлъчни соли), наред с повишаване нивата на каналикуларните ензими (алкална фосфатаза и  $\gamma$ -глутамилтранспептидаза).

Адеметионин, преодолявайки блокирането на метаболизма в резултат на понижената активност на ензима адеметионин-синтетаза, позволява възстановяването на физиологичните механизми, които предотвратяват появата на холестаза. Множество експериментални модели показват, че антихолестатичната активност на адеметионин се дължи на: 1) възстановяване на микрофлуидността на цитоплазмените мембрани чрез адеметионин-зависимия синтез на мембранните фосфолипиди (намаление на съотношението холестерол/фосфолипиди) и 2) преодоляване блокирането на механизма на транссулфуриране с последващ синтез на сулфхидрилни групи, които участват в процеса на ендогенна дезинтоксикация.

## **5.2 Фармакокинетични данни**

След интравенозно приложение при хора фармакокинетичният профил на адеметионин е от би-експоненциален тип, като се характеризира с бързо разпределение в тъканите и елиминиране, като времето на полуелиминиране е около 1,5 часа.

Около половината от приетата доза се екскретира с урината в непроменен вид. При интрамускулно приложение абсорбцията е почти пълна (96%), като максимални плазмени концентрации се достигат до 45 минути след приложението.

Свързването на адеметионин с плазмените протеини е пренебрежимо малко.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Стойностите на DL50 при плъхове след интравенозно приложение са 1071 mg/kg.

Токсикологичните изследвания не са показали наличието на каквито и да е значими промени в органите и системите. Няма данни за мутагенност или влияние върху репродуктивността при животни. При приложението по време на бременност не е установено влияние върху ембриогенезата и нормалното развитие на 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).

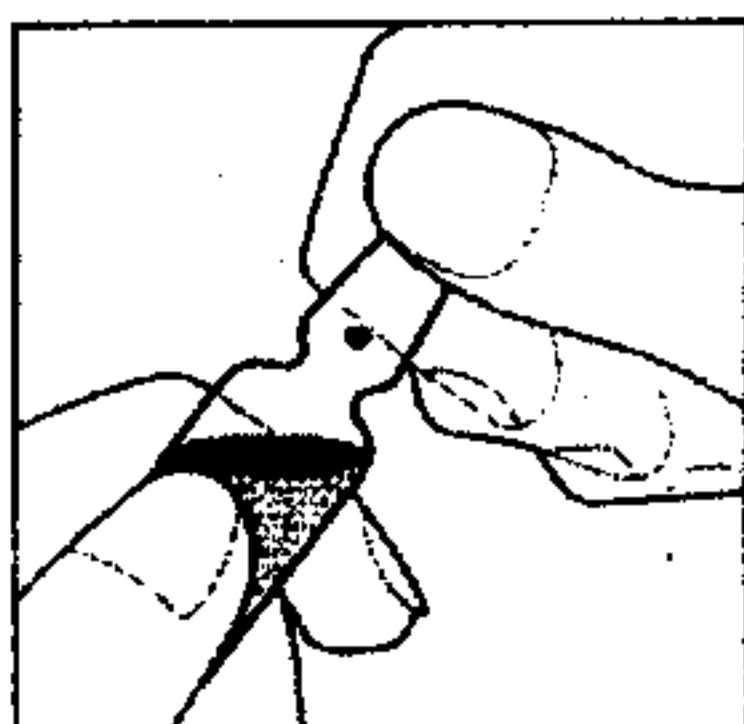


Figura 1

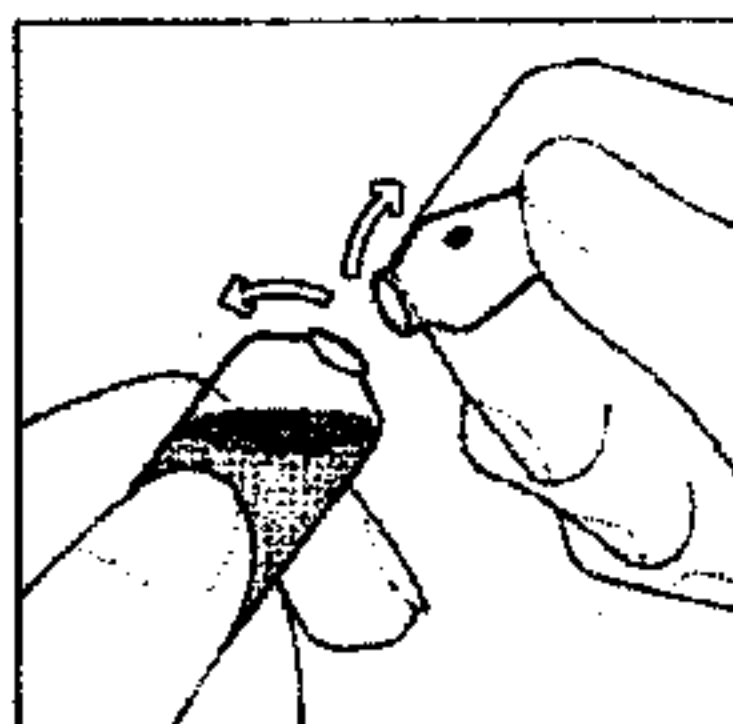


Figura 2

#### **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**

Август 2008 г.



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).

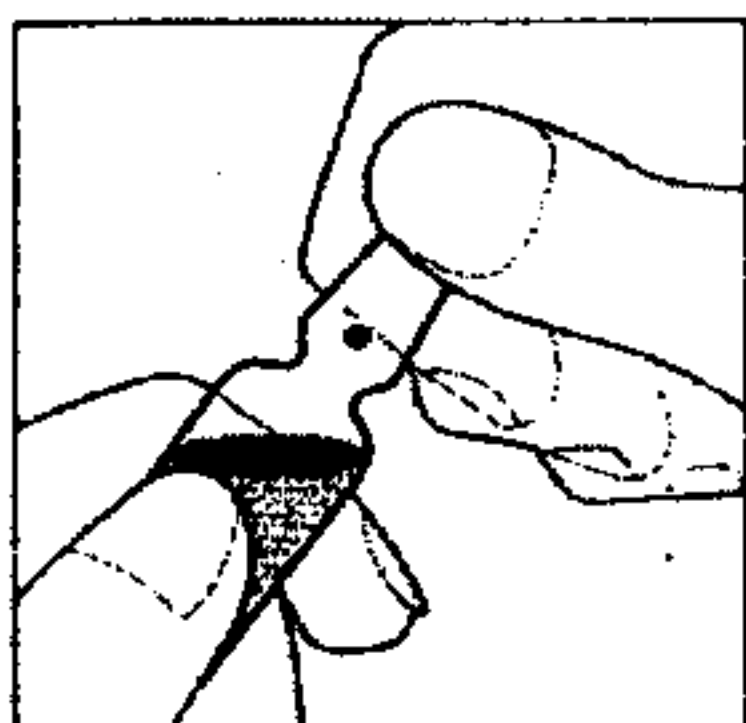


Figura 1

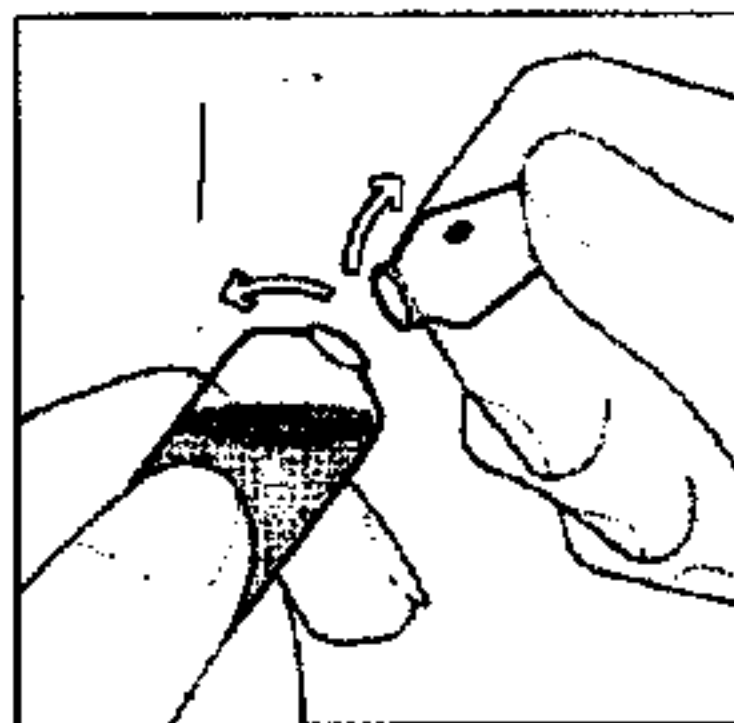


Figura 2

#### **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 2008 г.

