

Souhrn údajů o přípravku

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Transmetil 500 mg enterosolventní tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna enterosolventní tableta obsahuje ademetionini busilas 949 mg, což odpovídá ademetioninum 500 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Enterosolventní tableta

Popis přípravku: bílé až nažloutlé oválné konvexní potahované tablety

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek se užívá u dospělých k léčbě:

- intrahepatální cholestázy u pre-cirhotických a cirhotických stavů
- intrahepatální cholestázy v těhotenství

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Léčbu lze zahájit parenterálním podáním přípravku a přejít na perorální užívání, nebo se léčba zahajuje přímo perorálním podáním přípravku.

Dospělí

Zahajovací léčba: Úvodní dávka při léčbě cholestázy bez ohledu na etiologii, je 7-14 mg/kg/den, což odpovídá přibližně 1-2 injekcím přípravku Transmetil 500 mg denně podávaným intravenózně či intramuskulárně po dobu 2 týdnů.

Léčbu je možné zahájit i podáním perorální formy přípravku v dávce 1-2 tablety přípravku Transmetil 500 mg enterosolventní tablety denně.

Celková denní dávka by při zahajovací léčbě neměla překročit 1000 mg.

Udržovací léčba: Doporučovaná denní dávka je 10-25 mg na kg tělesné hmotnosti, tj. 1000–1500 mg, což odpovídá 2-3 tabletám denně v jedné nebo dvou denních dávkách (ráno a večer).

Celková denní dávka by při udržovací léčbě neměla překročit 1500 mg.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost ademetioninu u dětí a dospívajících nebyla stanovena.

Starší populace

Jelikož do klinických studií s ademetioninem nebyl zahrnut dostatečný počet subjektů ve věku 65 let a vyšším, není možné určit, zda tito pacienti odpovídají na léčbu odlišně od mladších subjektů. Ve zveřejněných údajích získaných z klinických studií nebyl zaznamenán rozdíl v odpovědi na léčbu mezi starší a mladší skupinou pacientů. Při určování dávky u starších pacientů je zpravidla zapotřebí opatrnosti, obvykle se začíná dávkou na spodní hranici dávkovacího rozmezí z důvodu vyšší frekvence snížené hepatální, renální či kardiální funkce a přítomnosti doprovodných onemocnění či současné léčby jinými přípravky.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poškozením renálních funkcí jsou dostupná pouze omezená klinická data. Z tohoto důvodu se při podávání ademetioninu těmto pacientům doporučuje opatrnost.

Porucha funkce jater

Farmakokinetické parametry jsou u zdravých dobrovolníků a pacientů s chronickým onemocněním jater podobné.

Způsob podání

Tablety se mají polykat celé, nerozkousané. Pro lepší vstřebávání léčivé látky a lepší celkový léčebný účinek se doporučuje užívat tablety ademetioninu bez jídla. Tablety je třeba vyjmout z blistru bezprostředně před užitím. Dojde-li v důsledku narušení obalu ke změně barvy tablet na jinou než bílou až nažloutlou, nedoporučuje se přípravek užívat.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Pacienti s genetickou poruchou methioninového cyklu a/ nebo genetickou poruchou způsobující homocysteinurii a/nebo hyperhomocysteinémii (např. deficit cystathion-beta syntázy, porucha metabolismu vitamínu B12).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

U pacientů s pre-cirhotickým stadiem onemocnění jater a pacientů s cirhózou by měly být sledovány hladiny amoniaku z důvodu vyloučení rizika hyperamonemie při perorálním užívání ademetioninu.

Jelikož nedostatek vitamínu B12 a folátu může snížit hladinu ademetioninu, měly by být u rizikových pacientů (těhotné ženy, pacienti, kteří trpí anemií, mají onemocnění jater nebo potenciální vitaminový deficit způsobený jiným onemocněním či způsobem stravování, jako je veganství) rutinně sledovány plasmatické koncentrace a pokud je zjištěn jejich nedostatek, doporučuje se doplnit podávání ademetioninu vitamínem B12 a/nebo foláty anebo podávat tyto vitamíny současně s ademetioninem (viz bod 5.1).

Ademetionin není doporučován pro užití u pacientů s bipolární poruchou. U těchto pacientů byly při léčbě ademetioninem hlášeny případy přechodu z deprese k hypománii či mánii. Byl hlášen případ serotoninového syndromu u pacienta léčeného současně ademetioninem a klomipraminem. Z tohoto důvodu se i při předpokládané potenciální interakci doporučuje opatrnost při současném užívání selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), tricyklických antidepresiv (jako je klomipramin), volně prodejných přípravků a rostlinných doplňků stravy obsahujících tryptofan (viz bod 4.5).

U pacientů léčených ademetioninem byly hlášeny případy přechodné úzkosti nebo jejího zhoršení. Ve většině případů nebylo potřeba léčbu ademetioninem přerušit. V několika případech došlo k vymizení úzkosti až po snížení dávky nebo přerušení léčby.

Možnost ovlivnění imunologické zkoušky k určení hladiny homocysteinu

Ademetionin ovlivňuje imunologické zkoušky k určení hladiny homocysteinu, pacienti užívající ademetionin tedy mohou vykazovat falešné výsledky zvýšených hladin homocysteinu v plasmě.

Z tohoto důvodu se u pacientů léčených ademethioninem doporučuje k určení hladin homocysteinu v plasmě užívat neimunologické metody.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné enterosolventní tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Byl hlášen případ serotoninového syndromu u pacienta léčeného současně ademethioninem a klomipraminem. Z tohoto důvodu se i při předpokládané potenciální interakci doporučuje opatrnost při současném užívání selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), tricyklických antidepresiv (jako je klopramin), volně prodejných přípravků a rostlinných doplňků stravy obsahujících tryptofan (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

V klinických studiích nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky u žen léčených ademethioninem v posledních třech měsících těhotenství. V prvním a druhém trimestru je doporučeno podávat ademethionin pouze pokud je to naprosto nezbytné.

Kojení

Ademethionin může být během kojení užíván, pouze pokud potenciální přínos léčby převáží možné riziko pro dítě.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

U některých pacientů se mohou při užívání ademethioninu objevit závratě.

Pacienti by měli být upozorněni, aby se po dobu léčby vyvarovali řízení vozidel a obsluhování strojů, dokud si nejsou v rozumné míře jisti, že léčba ademethioninem u nich nemá vliv na schopnost tyto aktivity vykonávat.

4.8 Nežádoucí účinky

V klinických studiích bylo ademethioninu vystaveno více než 2100 pacientů. Nejčastěji hlášenými příhodami při léčbě s ademethioninem byla bolest hlavy, průjem a nauzea.

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány s frekvencemi uvedenými níže během klinických studií s ademethioninem (n=2115) a ze spontánních hlášení.

Nežádoucí účinky jsou definované podle tříd orgánových systémů. Jsou používány následující frekvenční skupiny: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$).

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Gastrointestinální poruchy	časté	bolesti břicha, průjem, nauzea
	méně časté	sucho v ústech, dyspepsie, flatulence, gastrointestinální bolesti, gastrointestinální poruchy, gastrointestinální krvácení, zvracení
	vzácné	distenze břicha, ezofagitida
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	méně časté	astenie, edém, pyrexie, zimnice*
	vzácné	malátnost

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy imunitního systému	méně časté	hypersenzitivita, anafylaktoidní reakce nebo anafylaktické reakce (např. návaly horka, dyspnoe, bronchospasmus, bolest zad, nepříjemné pocity na hrudi, kolísání krevního tlaku (hypotenze, hypertenze) nebo pulzu (tachykardie, bradykardie)*)
Infekce a infestace	méně časté	infekce močových cest
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	méně časté	artralgie, svalové křeče
Poruchy nervového systému	časté	bolest hlavy
	méně časté	závratě, parestézie, dysgeuzie*
Psychiatrické poruchy	časté	úzkost, nespavost
	méně časté	agitace, stav zmatenosti
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	méně časté	laryngeální edém*
Poruchy kůže a podkožní tkáně	časté	pruritus
	méně časté	hyperhidróza, angioedém*, alergické kožní reakce (např. vyrážka, svědění, kopřivka, erytém)*
Cévní poruchy	méně časté	návaly horka, hypotenze, flebitida

*Nežádoucí účinky ze spontánních hlášení, které nebyly pozorovány v klinických studiích, jimž byla přiřazena frekvence „méně časté“. Toto přiřazení bylo učiněno na základě skutečnosti, že horní limit 95% konfidenčního intervalu frekvence není vyšší jak 3/X, kde X=2115 (celkový počet subjektů pozorovaných v klinických studiích).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Zdá se, že případy předávkování ademetioninem jsou vzácné. V případě potřeby by lékaři měli kontaktovat nejbližší regionální toxikologické centrum. Všeobecně lze říci, že by pacienti měli být sledováni a měla by jim být poskytnuta podpůrná léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Farmakoterapeutická skupina: aminokyseliny a jejich deriváty

ATC kód: A16AA02

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Mechanismus účinku a farmakodynamické efekty

S-adenosyl-L-methionin (ademetionin) je molekula přítomná fyziologicky téměř ve všech tělesných tkáních a tekutinách. Primární funkce ademetioninu je koenzym a dárce methylových skupin (transmethylace) což je nepostradatelný metabolický proces, probíhající u lidí i zvířat.

Přenos methylových skupin je také zásadní pro tvorbu fosfolipidové dvouvrstvy buněčných membrán a přispívá k jejich pružnosti.

Ademetionin proniká hematoencefalickou bariérou a ademetioninem zprostředkovaná transmetylace je nezbytná při tvorbě neurotransmiterů včetně katecholaminů (dopamin, noradrenalin, adrenalin) a serotoninu, melatoninu a histaminu v centrálním nervovém systému.

Ademetionin je také prekursor při tvorbě fyziologických sloučenin obsahujících síru (cystein, taurin, glutathion, koenzym A aj.) - transsulfurací. Glutathion, nejsilnější z jaterních antioxidantů, je důležitý při detoxikaci jater. Ademetionin zvyšuje hladiny glutathionu v játrech u pacientů s alkoholickým i nealkoholickým postižením jater. Pro metabolismus a doplnění zásob ademetioninu jsou nezbytné také další složky výživy, foláty a vitamin B12.

Klinická účinnost

Intrahepatální cholestáza

Zkušenosti s perorálním a parenterálním podáváním ademetioninu nashromážděné v průběhu více než 20 let ukázaly, že tento léčivý přípravek je účinný v léčbě intrahepatální cholestázy při jaterních onemocněních a v těhotenství a při jiných chronických poruchách jater. Použití ademetioninu bylo studováno u pacientů s chronickými onemocněními jater, která ovlivňují intrahepatální cholestázu, včetně primární biliární cirhózy, lékového poškození jater, virové hepatitidy, cholestázy vzniklé v důsledku celkové parenterální výživy, alkoholického poškození jater i nealkoholického ztučnění jater (NAFLD).

Až do současnosti bylo více než 2700 pacientů postižených intrahepatální cholestázou a/nebo chronickým onemocněním jater zahrnuto do klinických studií s ademetioninem a 1983 z nich bylo touto látkou léčeno. Ve většině těchto studií byl ademetionin porovnáván s placebem z důvodu v té době prakticky úplné absence alternativní léčby. U téměř 90 % případů byla cholestáza spojená s chronickým onemocněním jater. Zbývající pacienti trpěli alkoholickým postižením jater, akutní a chronickou hepatitidou nebo intrahepatální cholestázou v těhotenství. Parametry účinnosti stanovené pro tyto klinické studie zahrnovaly hlavní subjektivní symptomy cholestázy (svědění, žloutenka, únava, návrat k celkovému pocitu zdraví) a biochemické ukazatele cholestázy a poškození jater, jako je celkový a konjugovaný bilirubin, alkalická fosfatáza, žlučové soli, transaminázy, gama-glutamyltransferáza. Léčba ademetioninem podaným intravenózně, intramuskulárně nebo perorálně, zlepšila průběh intrahepatální cholestázy způsobené chronickým onemocněním jater či těhotenstvím a alkoholovou cirhózou. Účinek intravenózní a intramuskulární léčby je viditelný po 1-2 týdnech léčby, zatímco perorální léčba je vhodná pro udržovací léčbu.

V jedné dlouhodobé, dvojitě-zaslepené, placebem kontrolované studii u 123 mužů a žen s alkoholickou cirhózou jater, bylo zjištěno, že ademetionin v dávce 1200 mg/den, podávaný po dobu 2 let, může zlepšit délku přežití a oddálit nutnost transplantace jater účinněji než placebo. Celková mortalita/počet transplantací jater na konci studie poklesl(a) z 30% ve skupině kontrolované placebem na 16% ve skupině s ademetioninem, ačkoliv rozdíl nebyl statisticky významný. Dlouhodobá léčba ademetioninem snížila celkovou mortalitu/počet transplantací jater zejména u pacientů s méně rozvinutým onemocněním jater.

Intrahepatální cholestáza v těhotenství

Účinnost léčby ademetioninem byla hodnocena v 7 klinických studiích zahrnujících 264 žen s intrahepatální cholestázou v těhotenství. Z těchto žen bylo 156 léčeno ademetioninem, 21 užívalo placebo a 60 z nich aktivní kontrolu (kyselinu ursodeoxycholovou) a 27 ademetionin spolu s kyselinou ursodeoxycholovou. Léčba ademetioninem podaným intravenózně, intramuskulárně nebo perorálně byla účinná v léčbě intrahepatální cholestázy v těhotenství při zlepšení pruritu a biochemických parametrů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

U lidí je po intravenózním podání farmakokinetický profil ademetoninu bi-exponenciální, skládá se z rychle patrné distribuční fáze, kdy přechází do tkání a terminální eliminační fáze, charakterizované poločasem o délce přibližně 1,5 hodiny. Pokud je podán intramuskulárně, je absorpce ademetoninu prakticky kompletní (96%), maximální plasmatické koncentrace ademetoninu jsou dosaženy po přibližně 45 minutách. Vrcholové plasmatické koncentrace dosažené po perorálním užití potahovaných tablet závisí na dávce, jejich hodnoty se pohybují v rozmezí 0,5 až 1 mg/l a je jich dosaženo v rozmezí 3 až 5 hodin po podání jednorázových dávek v rozsahu od 400 mg do 1000 mg. Plasmatické koncentrace klesají k výchozím hodnotám v průběhu 24 hodin. Biologická dostupnost při perorálním podání se zvýší, pokud je ademetonin podáván nalačno.

Distribuce

Distribuční objemy, které byly hlášeny po podání ademetoninu v dávce 500 mg, činily 0,41 l/kg a po podání dávky 1000 mg dosahovaly 0,44 l/kg. Vazba na plasmatické proteiny je zanedbatelná, pohybovala se v rozmezí $\leq 5\%$.

Metabolismus

Reakce, které produkují, spotřebovávají a obnovují ademetonin, se nazývají ademetoninový cyklus. V prvním kroku tohoto cyklu ademetonin využívající methylázy zpracovávají ademetonin jako svůj substrát a produkují S-adenosyl-homocystein. S-adenosyl-homocystein je pak hydrolyzován na homocystein a adenosin pomocí S-adenosin-homocystein hydrolázy. Homocystein je poté zpětně recyklován na methionin s přenosem methylové skupiny z 5-methyltetrahydrofolátu. V konečné fázi může být methionin přeměněn zpět na ademetonin, čímž se cyklus uzavírá.

Exkrece

Vylučování nemetabolizovaného ademetoninu probíhá u lidí zčásti jako vylučování močí ($15,5 \pm 1,5\%$) po 48 hodinách a zčásti stolicí ($23,5 \pm 3,5\%$) po 72 hodinách.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxikologické studie jednorázových i opakovaných dávek byly provedeny na několika zvířecích druzích (včetně potkanů, myší, křečků a psů) obou pohlaví perorální, intravenózní a intramuskulární cestou. Toxicita opakovaných dávek naznačovala, že ledviny jsou cílovým orgánem u potkanů a křečků a v mnohem menším rozsahu i u psů. Je možné, že u potkanů jsou dalším cílovým orgánem varlata. Žádné další významné změny na tělesných orgánech nebyly pozorovány. Studie toxicity jednorázové dávky, opakovaných dávek po dobu 104 týdnů, reprodukční toxicity a studie mutagenity, jež byly provedeny, neprokázaly žádné další známky toxických účinků.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam všech pomocných látek

Jádro:

koloidní bezvodý oxid křemičitý
mikrokrytalická celulóza
sodná sůl karboxymethylškrobu
magnesium-stearát

Enterosolventní potah:

metakrylátový kopolymer typ A
makrogol 6000
mastek

simetikonová emulze 30%
polysorbát
hydroxid sodný

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PA/Al/PVC-Al blistr, krabička
10 a 30 enterosolventních tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Do 31. 12. 2022:
Mylan IRE Healthcare Limited
Unit 35/36, Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13, Irsko

Od 1. 1. 2023:
Viatris Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
Dublin, Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

80/056/98-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13. 5. 1998
Datum posledního prodloužení registrace: 20. 1. 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

18. 8. 2022