

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	GEPTALNAN
<b>Forma farmacéutica:</b>	Comprimido entérico
<b>Fortaleza:</b>	500,0 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 3 blísteres OPA-AL-PVC/AL con 7 comprimidos entéricos cada uno.
<b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>	EMPRESA UNITARIA DE PRODUCCIÓN REPUBLICANA "ACADEMPHARM", Minks, República de Belarús.
<b>Fabricante (es) del producto, ciudad (es), país (es):</b>	EMPRESA UNITARIA DE PRODUCCIÓN REPUBLICANA "ACADEMPHARM", Minks, República de Belarús. Producto terminado.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	026-25D3
<b>Fecha de Inscripción:</b>	4 de abril de 2025.
<b>Composición:</b>	
Cada comprimido entérico contiene:	
Ademetionina	500,0 mg
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 25 °C. Protéjase de la luz y la humedad.

### Indicaciones terapéuticas:

El medicamento está indicado para el tratamiento de adultos con:

Colestasis intrahepática en condiciones precirróticas y cirróticas;

Colestasis intrahepática durante el embarazo;

Síntomas de depresión.

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la ademetionina o a cualquier otro componente del medicamento;

Trastornos genéticos que afectan al ciclo de la metionina y/o causan homocisteinuria y/o hiperhomocisteinemia (por ejemplo, deficiencia de cistationina beta-sintetasa, alteración del metabolismo de la vitamina B12).

### Precauciones:

Ver Precauciones.

### Advertencias especiales y precauciones de uso:

Cuando la ademetionina se toma por vía oral, se deben monitorizar los niveles plasmáticos de nitrógeno en pacientes con cirrosis y un estado precirrótico con hiperazotemia. Debido a que la deficiencia de vitamina B12 y ácido fólico puede conducir a una disminución de las concentraciones de ademetionina, se deben realizar análisis de sangre de rutina en pacientes con riesgo (con anemia, enfermedad hepática, embarazo, probabilidad de deficiencia de vitaminas, debido a otras condiciones médicas o dieta, por ejemplo, vegetarianos). Si se encuentra una insuficiencia, se recomienda tomar cianocobalamina y ácido fólico antes de iniciar el tratamiento con ademetionina o tomarlo concomitantemente con ademetionina.

En algunos pacientes, se pueden notar mareos al usar ademetionina. Se debe informar a los pacientes de la necesidad de abstenerse de conducir o manejar maquinaria durante el tratamiento con el fármaco, hasta que se pueda demostrar razonablemente que el tratamiento con ademetionina no afecta a su capacidad para realizar tales actividades.

Riesgo de suicidio (en pacientes con síntomas de depresión)

La depresión se asocia con un mayor riesgo de pensamientos suicidas y suicidio. Este riesgo persiste hasta una remisión estable. La mejoría puede ocurrir después de unas semanas de tratamiento para la depresión. Los pacientes deben ser observados de cerca hasta que se desarrolle una mejoría. Sobre la base de la experiencia clínica disponible, el riesgo de suicidio puede aumentar en las primeras etapas del tratamiento.

Los pacientes con antecedentes de comportamiento suicida o aquellos que tienen ideación suicida antes del tratamiento deben ser monitoreados continuamente durante el tratamiento. Un metaanálisis de ensayos clínicos sobre el tratamiento de trastornos mentales encontró que el uso de antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años se asocia con un mayor riesgo de comportamiento suicida. Al recetar antidepresivos, es necesario un seguimiento estrecho de los pacientes, especialmente en las etapas iniciales del tratamiento y después de los cambios de dosis. Se debe advertir a los pacientes (así como a los cuidadores) sobre la necesidad de un seguimiento constante y la necesidad de informar inmediatamente al médico tratante si sus síntomas de depresión no mejoran o empeoran durante el tratamiento con ademetionina, así como en caso de cambios en el comportamiento, la aparición de pensamientos suicidas.

No se recomienda el uso de ademetionina en pacientes con trastorno bipolar.

Se han reportado casos de pacientes que desarrollan una transición de la depresión a la hipomanía o manía durante el tratamiento con ademetionina.

Existe una publicación bibliográfica sobre el síndrome serotoninérgico en un paciente que toma ademetionina y clomipramina. Aunque una posible interacción es hipotética, se recomienda precaución al administrar ademetionina concomitantemente con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos (como clomipramina), hierbas y medicamentos que contienen triptófano (ver sección "Interacciones con otros medicamentos" medios").

La eficacia de la ademetionina para el tratamiento de la depresión se ha demostrado en estudios clínicos a corto plazo (3-6 semanas de duración). Se desconoce la eficacia de la ademetionina en el tratamiento de la depresión durante un período de tiempo más largo. Hay muchos medicamentos disponibles para tratar la depresión, y los pacientes deben consultar con su proveedor de atención médica para determinar la mejor terapia. Los pacientes deben ser conscientes de la necesidad de informar a su médico si sus síntomas de depresión no mejoran o empeoran durante el tratamiento con ademetionina.

Los pacientes con depresión tienen un mayor riesgo de suicidio y otros eventos adversos graves, por lo tanto, durante el tratamiento con ademetionina, dichos pacientes deben estar bajo la supervisión constante de un psiquiatra para una evaluación y manejo adecuados de los síntomas de la depresión.

Se han reportado casos de aparición repentina o aumento de la ansiedad en pacientes tratados con ademetonina. En la mayoría de los casos, no fue necesaria la interrupción de la terapia. En casos aislados, la ansiedad desapareció después de reducir la dosis del fármaco o suspender la terapia.

Influencia en los resultados de la determinación de homocisteína por métodos inmunológicos

En el caso de la administración de ademetonina, se puede observar un falso aumento de los niveles plasmáticos de homocisteína, ya que la ademetonina afecta a los resultados de la determinación de homocisteína por inmunoensayo. Así, en pacientes tratados con ademetonina se recomienda el uso de métodos no inmunológicos para determinar los niveles plasmáticos de homocisteína.

### Efectos indeseables:

Resumen del perfil de seguridad

Se han reportado casos de adicción o drogodependencia. En raras ocasiones, principalmente en pacientes especialmente sensibles, la ademetonina puede causar alteraciones del ritmo sueño-vigilia.

Se han descrito casos de ideación/conducta suicida en pacientes con síndrome depresivo.

Durante los ensayos clínicos, más de 2,100 pacientes tomaron ademetonina. Las reacciones adversas más frecuentes durante el tratamiento con ademetonina fueron cefalea, diarrea y náuseas.

Lista de reacciones adversas

La tabla muestra las reacciones adversas con frecuencia detectadas tanto durante los ensayos clínicos de ademetonina (n=2115) como a partir de los resultados del uso post-comercialización (informes "espontáneos"). Las reacciones adversas se presentan según las clases de sistemas de órganos y la frecuencia de aparición: frecuentes ( $\geq 1/100$ , pero  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ , pero  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10000$ , pero  $< 1/1000$ ), muy raras ( $< 1/10000$ ), desconocidas (la frecuencia no puede determinarse a partir de los datos disponibles).

Clase de órgano-sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	infrecuentemente	infecciones del tracto urinario
Trastornos mentales	frecuentemente	ansiedad, insomnio
	infrecuentemente	agitación, confusión
	raramente	Ideación suicida/comportamiento suicida (ver sección Advertencias y Precauciones)
Trastornos del sistema nervioso	frecuentemente	jaqueca
	infrecuentemente	mareos, parestesia
Trastornos cardíacos	Desconocido	Trastornos cardiovasculares
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	infrecuentemente	edema laríngeo*
Trastornos vasculares	infrecuentemente	"sofocos", hipotensión arterial, flebitis
Trastornos gastrointestinales	frecuentemente	dolor abdominal, diarrea, náuseas

	infrecuentemente	boca seca, dispepsia, flatulencia, vómitos, dolor gastrointestinal, trastornos gastrointestinales, sangrado gastrointestinal
	raramente	hinchazón, esofagitis
Trastornos del hígado y de las vías biliares	raramente	Cólico hepático
	Desconocido	cirrosis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	frecuentemente	picazón en la piel
	infrecuentemente	hiperhidrosis, angioedema*, reacciones alérgicas en la piel (p. ej., erupción cutánea, prurito, urticaria, eritema)*
Trastornos musculares, esqueléticos y del tejido conectivo	infrecuentemente	artralgia, espasmos musculares
Trastornos del sistema inmunitario	infrecuentemente	reacciones de hipersensibilidad, reacciones anafilactoides o anafilácticas (por ejemplo, enrojecimiento de la piel, disnea, broncoespasmo, dolor de espalda, malestar en el pecho, cambios en la presión arterial (hipotensión, hipertensión) o cambios en la frecuencia cardíaca (taquicardia, bradicardia)*
Trastornos generales y reacciones en el lugar de la inyección	infrecuentemente	astenia, edema, escalofríos*, fiebre
	raramente	malestar
	Desconocido	Síntomas de la gripe

\* Las reacciones adversas identificadas con ademetonina posterior a la comercialización (informes "espontáneos") no observadas en los ensayos clínicos se clasificaron como reacciones adversas con una incidencia de "poco frecuentes" sobre la base de que el límite superior del 95% del intervalo de confianza de la evaluación de la ocurrencia no supera  $3/X$ , donde  $X = 2115$  (número total de pacientes que participan en los ensayos clínicos).

#### **Posología y modo de administración:**

Dosificación

Colestasis intrahepática

Terapia inicial:

La dosis recomendada es de 10-25 mg/kg/día. La dosis inicial habitual es de 1000 mg/día (2 comprimidos), la dosis diaria total no debe superar los 1500 mg (3 comprimidos).

Terapia de apoyo:

La dosis diaria es de 1000-1500 mg (2-3 comprimidos).

La duración de la terapia depende de la gravedad y el curso de la enfermedad y es determinada por el médico individualmente.

Tratamiento de los síntomas de la depresión

Terapia inicial:

La dosis diaria recomendada es de 1000 mg (2 comprimidos).

Terapia de apoyo:

La dosis diaria recomendada es de 500 mg (1 comprimido).

La duración de la terapia depende de la gravedad y el curso de la enfermedad y es determinada por el médico individualmente.

Grupos especiales de pacientes

Uso en niños

No se ha establecido la eficacia y seguridad de la ademetonina en niños (menores de 18 años).

Uso en pacientes de edad avanzada

Los estudios clínicos de ademetonina no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años o más para determinar posibles diferencias en la eficacia del fármaco en pacientes en este grupo de edad y en pacientes más jóvenes.

La experiencia clínica con el fármaco no ha revelado diferencias en su eficacia en pacientes ancianos y jóvenes. En general, dada la alta probabilidad de insuficiencia hepática, renal o cardíaca, otras patologías concomitantes o tratamiento concomitante con otros fármacos, la dosis del fármaco en pacientes de edad avanzada debe seleccionarse con precaución, comenzando el fármaco desde el extremo inferior del rango de dosis.

Uso en pacientes con insuficiencia renal

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal y, por lo tanto, se recomienda precaución al usar ademetonina en dichos pacientes.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

Los parámetros farmacocinéticos de la ademetonina son similares en voluntarios sanos y en pacientes con enfermedad hepática crónica.

Forma de administración

Los comprimidos de ademetonina deben tragarse enteros, sin masticar, y lavarse con suficiente agua. Para una mejor absorción del principio activo y para lograr el máximo efecto terapéutico, los comprimidos no deben tomarse con alimentos.

Los comprimidos de ademetonina deben retirarse del blíster inmediatamente antes de la ingestión. Si los comprimidos tienen un color distinto al blanco o casi blanco (debido a las fugas en el envase), no se recomienda utilizar el medicamento.

#### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

Se ha reportado el desarrollo del síndrome serotoninérgico en un paciente que toma ademetonina y clomipramina. Por lo tanto, aunque una posible interacción es hipotética, se recomienda precaución cuando la ademetonina se administra conjuntamente con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos (como la clomipramina), hierbas y medicamentos que contienen triptófano.

#### **Uso en Embarazo y lactancia:**

Embarazo

El uso de dosis terapéuticas de ademetonina en mujeres en el último trimestre del embarazo no condujo al desarrollo de ningún efecto adverso. El uso de ademetonina en el primer trimestre del embarazo está permitido solo si es absolutamente necesario.

Lactancia

El uso de ademetionina durante la lactancia materna solo está permitido si el beneficio esperado para la madre supera el riesgo potencial para el niño.

**Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

En algunos pacientes, se pueden notar mareos al usar ademetionina. Se debe informar a los pacientes de la necesidad de abstenerse de conducir vehículos o manejar maquinaria durante el tratamiento con el fármaco, hasta que se pueda demostrar razonablemente que el tratamiento con ademetionina no afecta a su capacidad para realizar tales actividades.

**Sobredosis:**

Es poco probable que se produzca una sobredosis de ademetionina. En caso de sobredosis, se recomienda el seguimiento del estado del paciente y el tratamiento sintomático.

**Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: A16AA02.

Grupo farmacoterapéutico: A: Tracto alimentario y metabolismo, A16: Otros productos para el tracto alimentario y el metabolismo, A16A: Otros productos para el tracto alimentario y el metabolismo, A16AA: Aminoácido y derivado.

**Mecanismo de acción**

La S-adenosil-L-metionina (ademetionina) es un aminoácido de origen natural que está presente en casi todos los tejidos y fluidos del organismo. La ademetionina interviene principalmente como donante de coenzima y metilo en las reacciones de transmetilación, el proceso metabólico más importante en humanos y animales. El proceso de transferencia de grupos metilo también es importante para la formación de la bicapa de fosfolípidos de las membranas celulares y contribuye a la plasticidad de la membrana. La ademetionina puede atravesar la barrera hematoencefálica, y la transmetilación mediada por ademetionina desempeña un papel fundamental en la formación de neurotransmisores en el sistema nervioso central, incluidas las catecolaminas (dopamina, norepinefrina, epinefrina), serotonina, melatonina e histamina.

La ademetionina también es un precursor en la formación de compuestos sulfatados fisiológicamente activos (cisteína, taurina, glutatión, coenzima A, etc.) en las reacciones de transulfuración. El glutatión, el antioxidante más activo del hígado, desempeña un papel importante en los procesos de desintoxicación. La ademetionina aumenta los niveles de glutatión en el hígado en pacientes con enfermedades alcohólicas y no alcohólicas. Sustancias como el ácido fólico y la vitamina B12 desempeñan un papel importante en el metabolismo y la reposición de las reservas de ademetionina.

**Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

**Absorción**

Después de la administración oral en forma de comprimidos con recubrimiento entérico, la concentración plasmática máxima depende de la dosis de 0,5 a 1 mg/L de 3 a 5 horas después de una dosis única de 400 a 1000 mg. La biodisponibilidad del fármaco aumenta cuando se toma con el estómago vacío.

**Distribución**

El volumen de distribución fue de 0,41 y 0,44 l/kg con ademetionina a dosis de 100 mg y 500 mg, respectivamente. El grado de unión a las proteínas plasmáticas es insignificante y asciende al  $\leq 5\%$ .

**Biotransformación**

Las reacciones de síntesis, utilización y resíntesis de la ademetionina se denominan ciclo de la ademetionina. En el primer paso de este ciclo, la ademetionina actúa como sustrato para

las metilosas dependientes de ademetionina que forman la S-adenosilhomocisteína. La homocisteína de S-adenosil se hidroliza a homocisteína y adenosina bajo la acción de la homocisteína hidrosa de S-adenosilo. Luego, la homocisteína se convierte de nuevo en metionina mediante la transferencia de un grupo metilo de 5-metiltetrahidrofolato. Finalmente, la metionina se convierte de nuevo en ademetionina, completando el ciclo.

#### Eliminación

En estudios sobre la eliminación de sustancias radiomarcadas con administración oral de ademetionina radiomarcada (metil<sup>14</sup>C), en voluntarios sanos, la excreción urinaria de la sustancia radiactiva fue del  $15,5 \pm 1,5\%$  después de 48 horas, la excreción en las heces fue del  $23,5 \pm 3,5\%$  después de 72 horas.

#### Datos preclínicos de seguridad

En estudios toxicológicos en una variedad de especies de animales de laboratorio, incluyendo ratones, ratas, hámster y perros de ambos sexos, se han estudiado dosis únicas y múltiples de ademetionina por vía oral, subcutánea, intravenosa e intramuscular.

En el estudio de la toxicidad crónica, se encontró que los riñones son el órgano diana en ratas, hámster y, en mucha menor medida, en perros. Quizás los testículos son otro órgano diana en las ratas. No se observaron otros cambios significativos en los órganos. Los estudios de toxicidad por dosis únicas, toxicidad por dosis repetidas a las 104 semanas, toxicidad reproductiva y mutagenicidad no revelaron ninguna otra evidencia discernible de efectos tóxicos.

#### **Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 4 de abril de 2025.