

FICHA TÉCNICA

HEPTRAL®
50 mg
Ademetionina
Comprimido gastrorresistente

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Heptral® 500 mg Comprimido gastrorresistente

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido gastrorresistente contiene: 500 mg de Ademetionina (como 1,4 Butandisulfonato de Ademetionina). Excipientes c.s.p.

Para consultar la lista de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido gastrorresistente

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento de la colestasis intrahepática en estados precirróticos y cirróticos en adultos.
- Tratamiento de la colestasis intrahepática del embarazo.

4.2. Posología y forma de administración

Vía de administración: Oral

Se puede iniciar el tratamiento mediante administración parenteral y continuar por vía oral, o puede iniciarse por vía oral.

Posología

Tratamiento de inducción

La dosis recomendada es entre 10 y 25 mg/kg/día por vía oral. La dosis habitual al iniciar el tratamiento es igual a 800 mg/día; no se debe exceder la dosis diaria de 1600 mg/día.

Tratamiento de mantenimiento:

Administración oral: 800-1600 mg/día.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de ademetionina no ha sido establecida en niños.

Personas de edad avanzada

Los ensayos clínicos con ademetionina no han incluido un número suficiente de sujetos de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes. La experiencia clínica reportada no ha identificado diferencias en la respuesta entre pacientes ancianos y jóvenes.

En general, la selección de la dosis para un paciente de edad avanzada debe hacerse con precaución, comenzando con la dosis más baja dentro del rango terapéutico y considerando la frecuencia más alta de disminución de la función hepática, renal o cardíaca, enfermedades concomitantes u otras terapias farmacológicas.

Pacientes con insuficiencia renal

Hay datos clínicos limitados en pacientes con insuficiencia renal. Por lo tanto, se recomienda precaución al administrar ademetionina a estos pacientes.

Forma de administración

Los comprimidos de ademetionina deben tragarse enteros y no masticarse.

Para una mejor absorción del principio activo y para un efecto terapéutico completo, los comprimidos de ademetionina no deben tomarse con las comidas.

Los comprimidos de ademetionina deben retirarse del blíster inmediatamente antes de su uso.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en el apartado 6.1.

Pacientes afectados por defectos genéticos que influyen en el ciclo de la metionina y/o causan homocistinuria y/o hiperhomocisteinemia (p. ej. deficiencia de cistationina beta-sintasa, defectos en el metabolismo de la vitamina B12).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se deben controlar los niveles de amonio en pacientes con estados hiperamonémicos precirróticos y cirróticos después de la administración oral de ademetionina.

Dado que los déficits de vitamina B12 y folato pueden disminuir los niveles de ademetionina, los pacientes de riesgo (que padecen anemia, enfermedades hepáticas, embarazadas o en caso de posibles déficits vitamínicos debido a otras patologías o hábitos alimentarios como los veganos) deben realizarse análisis de sangre de forma rutinaria para controlar el plasma. niveles. Si se encuentran deficiencias, se recomienda el tratamiento con vitamina B12 y/o folato antes o de forma concomitante con la administración de ademetionina (ver sección 5.2).

Se han notificado casos de ansiedad transitoria o exacerbación de estados de ansiedad en pacientes tratados con ademetionina. En la mayoría de los casos no fue necesario interrumpir el tratamiento. En algunos casos, los estados de ansiedad se resolvieron reduciendo la dosis o interrumpiendo la terapia.

Suicidio/ideación suicida (en pacientes con síndromes depresivos)

La depresión se asocia con un mayor riesgo de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio (suicidio/eventos relacionados). Este riesgo persiste hasta que se produce una remisión específica. Dado que es posible que no se produzcan mejoras durante la primera semana o las inmediatamente siguientes de tratamiento, se debe controlar cuidadosamente a los pacientes hasta que se produzca una mejoría. Según la experiencia clínica general, el riesgo de suicidio puede aumentar en las primeras etapas de la recuperación.

Otras afecciones psiquiátricas para las que se prescribe ademetionina también pueden estar asociadas con un mayor riesgo de conducta suicida. Además, estas patologías pueden estar asociadas con el trastorno depresivo mayor. Por lo tanto, en el tratamiento de pacientes con trastornos depresivos mayores se deben observar las precauciones que se siguen en el tratamiento de pacientes con otras patologías psiquiátricas. Los pacientes con antecedentes de comportamiento o pensamientos suicidas, o que presentan un grado significativo de ideación suicida antes de comenzar el tratamiento, tienen un mayor riesgo de ideación suicida o intentos de suicidio y deben ser monitoreados cuidadosamente durante el tratamiento.

Un metaanálisis de ensayos clínicos realizados con fármacos antidepresivos en comparación con placebo en el tratamiento de trastornos psiquiátricos mostró un mayor riesgo de comportamiento suicida en el grupo de pacientes menores de 25 años tratados con antidepresivos en comparación con placebo.

La terapia farmacológica con antidepresivos siempre debe ir asociada a una estrecha vigilancia de los pacientes, en particular de aquellos con alto riesgo, especialmente en las fases iniciales del tratamiento y después de cambios de dosis. Se debe advertir a los pacientes (o a sus cuidadores) de la necesidad de vigilar e informar

inmediatamente a su médico de cualquier empeoramiento del cuadro clínico, aparición de conductas o pensamientos suicidas o cambios de comportamiento.

No se recomienda su administración en pacientes con enfermedad bipolar. Se han notificado casos de transición de depresión a hipomanía o manía durante el tratamiento con ademetionina.

Sólo se ha informado en la literatura un caso de síndrome serotoninérgico en pacientes que tomaron ademetionina y clomipramina.

Aunque se supone que la interacción es potencial, se recomienda precaución al administrar ademetionina concomitantemente con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), antidepresivos tricíclicos (como clomipramina) y medicamentos y fitosuplementos a base de triptófano (ver párrafo 4.5).

Los pacientes con depresión corren riesgo de suicidio y otros eventos graves y deben recibir apoyo psiquiátrico continuo durante el tratamiento con ademetionina para garantizar que los síntomas de depresión se aborden y traten adecuadamente.

Interferencia con el inmunoensayo de homocisteína.

La ademetionina interfiere con los ensayos inmunológicos de homocisteína; en pacientes tratados con ademetionina, el ensayo puede mostrar niveles falsamente elevados de homocisteína en plasma. Por lo tanto, en pacientes que reciben ademetionina, se recomienda utilizar no inmunoensayos para medir los niveles plasmáticos de homocisteína.

Información importante sobre algunos excipientes

Los comprimidos gastroresistentes de Hepral® 500 mg contienen menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por comprimido, es decir, esencialmente “exentos de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se ha informado síndrome serotoninérgico en pacientes que toman ademetionina y clomipramina. Por lo tanto, se recomienda precaución al administrar ademetionina de forma concomitante con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), antidepresivos tricíclicos (como clomipramina) y medicamentos y fitosuplementos a base de triptófano (ver sección 4.4).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Durante los estudios clínicos, no se observaron reacciones adversas en mujeres tratadas con ademetionina en dosis terapéuticas en los últimos tres meses de embarazo.

Se aconseja administrar Ademetionina en los primeros tres meses de embarazo sólo si es absolutamente necesario.

Lactancia

La ademetionina debe tomarse durante la lactancia sólo si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo potencial para el recién nacido.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Durante el tratamiento con ademetionina, en algunos pacientes se han producido casos de mareos. Por lo tanto, se le recomienda no conducir ni utilizar maquinaria hasta que esté razonablemente seguro de que el tratamiento con ademetionina no afectará su capacidad para conducir y realizar dichas actividades.

4.8. Reacciones adversas

No se han reportado casos de adicción o drogodependencia. En raras ocasiones, en sujetos especialmente sensibles, Ademetionina puede provocar alteraciones en el ritmo sueño-vigilia.

Dada la acidez del pH al que, por razones de estabilidad, se mantiene el principio activo en los comprimidos, algunos pacientes han comunicado, tras la administración oral del producto, acidez de estómago y sensación de pesadez epigástrica.

Se han notificado ideas/comportamientos suicidas en pacientes con síndrome depresivo (ver sección 4.4). Durante los ensayos clínicos, más de 2100 pacientes estuvieron expuestos a la ademetionina.

Los acontecimientos más notificados durante el tratamiento con ademetionina fueron dolor de cabeza, diarrea y náuseas.

Se observaron los siguientes efectos secundarios, con las frecuencias indicadas a continuación, tanto durante los ensayos clínicos con ademetionina (n= 2115) como después de informes espontáneos.

Las reacciones adversas se enumeran por clasificación de órganos y sistemas y las frecuencias se definen utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$; $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles)

Clase de sistema de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos gastrointestinales	Común	Dolores abdominales, diarrea, náuseas
	Poco común	Boca seca, dispepsia, flatulencia, dolor gastrointestinal, hemorragia gastrointestinal, trastorno gastrointestinal, vómitos.
	Raro	Distensión abdominal, esofagitis.
Trastornos hepatobiliares	Raro	Cólico biliar
	No conocida	Cirrosis hepática
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco común	Astenia, edema, pirexia, escalofríos*, reacciones en el sitio de administración*, necrosis en el lugar de la inyección*.
	Común	Malestar
	No conocida	Síntomas parecidos a la gripe
Alteraciones del Sistema Inmune	Poco común	Hipersensibilidad, reacción anafiláctica o reacción anafiláctica (por ejemplo, enrojecimiento, disnea, broncoespasmo, dolor de espalda, dolor de pecho, opresión en el pecho, alteración de la presión arterial (hipotensión, hipertensión) o frecuencia cardíaca (taquicardia, bradicardia)*.
Infecciones e infestaciones	Poco común	Infección de las vías urinarias

Trastorno del sistema musculoesquelético y tejido conectivo	Poco común	Artralgia, espasmos musculares.
Trastorno del sistema nervioso	Común	Cefalea
	Poco común	Mareos, parestesia, disgeusia*
Desórdenes psiquiátricos	Común	Ansiedad, insomnio
	Poco común	Agitación, estado de confusión.
	Rara	Ideación/comportamiento suicidio (ver sección 4.4).
Trastornos respiratorios, torácico y mediastínico	Poco común	Edema de la laringe*.
Trastorno de la piel y del tejido subcutáneo.	Común	Prurito
	Poco común	Hiperhidrosis, angioedema* Reacciones alérgicas de la piel (por ejemplo, erupción cutánea, picazón, urticaria, eritema)*.
Trastornos cardíacos	No conocido	Desordenes cardiovasculares
Patologías vasculares	Poco común	Enrojecimiento, hipotensión, flebitis.

*A los efectos indeseables de informes espontáneos, que no se observaron durante los ensayos clínicos, se les asignó una frecuencia de "poco común", basándose en el hecho de que la estimación del límite superior del intervalo de confianza del 95% no es mayor que 3/X donde X=2115 (número total de sujetos inscritos en ensayos clínicos).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del correo pv.peru@abbott.com.

4.9. Sobredosis

En caso de sobredosis de ademetionina, el médico debe comunicarse con los centros locales de control de intoxicaciones. En general, los pacientes deben ser monitoreados y recibir terapia de apoyo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Categoría farmacoterapéutica: Otros fármacos gastrointestinales y metabólicos, Aminoácidos y derivados.

Código ATC: A16AA02

La ademetionina o S-adenosil L-metionina, es un derivado del aminoácido metionina.

Debido a su inestabilidad estructural, para ser utilizada como medicamento oral, la ademetionina debe estabilizarse en forma de sal.

El principio activo es la sal 1,4-butanodisulfonato de ademetionina (ademetionina SD4).

5.1. Mecanismo de acción y propiedades farmacodinámicas

La S-adenosil L-metionina (ademetionina) es un aminoácido presente de forma natural en todos los tejidos y fluidos del cuerpo. Interviene en importantes procesos biológicos en humanos y animales principalmente como coenzima y como donador de grupos metilo (reacciones de transmetilación). La transmetilación también es esencial en el desarrollo de la bicapa de fosfolípidos de las membranas celulares y contribuye a la fluidez de las membranas. La ademetionina puede atravesar la barrera hematoencefálica y la transmetilación mediada por la ademetionina es

fundamental en la formación de neurotransmisores en el sistema nervioso central, incluidas las catecolaminas (dopamina, norepinefrina, epinefrina), serotonina, melatonina e histamina. La ademetonina es también precursora de compuestos fisiológicos de azufre (cisteína, taurina, glutatión, CoA, etc.) en reacciones de transsulfuración. El glutatión, el antioxidante más poderoso del hígado, es importante en la desintoxicación del hígado. La ademetonina aumenta los niveles de glutatión hepático en pacientes con enfermedad hepática no alcohólica e inducida por el alcohol. Tanto el folato como la vitamina B12 son cofactores esenciales en el metabolismo y la restauración de la ademetonina. En el hígado, la ademetonina regula, a través de la metilación de los fosfolípidos de membrana, la fluidez de las membranas de los hepatocitos, mientras que, a través de la vía metabólica de la sulfuración, favorece la síntesis de productos azufrados implicados en los procesos de desintoxicación. Estos fenómenos contribuyen a mantener operativos los mecanismos que previenen la colestasis, siempre que la biodisponibilidad de la ademetonina intrahepática sea normal.

En la cirrosis hepática, se ha demostrado una reducción significativa en la síntesis de ademetonina en el hígado, debido a una caída dramática en la actividad (-50%) de la enzima ademetonina-sintetasa, que preside la conversión de metionina (aminoácido azufrado esencial) a ademetonina.

Este bloqueo metabólico, que produce una conversión reducida de metionina en ademetonina, hace que los procesos fisiológicos destinados a prevenir la colestasis sean insuficientes y es la causa tanto de la disminución del aclaramiento plasmático de la metionina dietética en pacientes cirróticos como de la menor disponibilidad de sus productos metabólicos, en particular cisteína, glutatión y taurina. Además, este bloqueo metabólico produce hipermetioninemia con el consiguiente riesgo de encefalopatía. De hecho, está demostrado que la acumulación de metionina en el organismo provoca un aumento de los niveles plasmáticos de sus productos de degradación (mercaptanos y metanotiol), que desempeñan un papel decisivo en la patogénesis de la encefalopatía hepática. La administración de ademetonina, superando el bloqueo de la enzima ademetonina sintetasa, es capaz de aumentar la síntesis de compuestos tiol sin provocar ningún aumento en los niveles circulantes de metionina. Por lo tanto, la suplementación con ademetonina en pacientes cirróticos constituye un raro ejemplo de restauración de los niveles endógenos de un compuesto esencial cuya biodisponibilidad se ha visto comprometida por una enfermedad hepática.

Colestasis intrahepática

La colestasis intrahepática es una posible complicación de las enfermedades hepáticas agudas y crónicas y puede ocurrir independientemente de su etiología. Esta condición morbosa consiste en una disminución de la secreción de bilis por parte del hepatocito, lo que resulta en la acumulación en la sangre de sustancias normalmente eliminadas con la bilis, especialmente bilirrubina, sales biliares y enzimas.

Clínicamente, la colestasis intrahepática se manifiesta con síntomas como ictericia y/o prurito, mientras que su cuadro bioquímico se caracteriza por el aumento en sangre de los componentes biliares (principalmente bilirrubina total y conjugada, sales biliares totales) y de enzimas canaliculares (fosfatasa alcalina y γ -glutamyl transpeptidasa).

La administración de ademetonina, superando el bloqueo metabólico debido a la actividad reducida de la enzima ademetonina sintetasa, permite restaurar los mecanismos fisiológicos que previenen la aparición de colestasis. De hecho, en diversos modelos experimentales se ha demostrado que la actividad anticolestática de la ademetonina puede atribuirse a: 1) la restauración de la microfluidez de las membranas citoplasmáticas mediante la síntesis de fosfolípidos de membrana dependiente de ademetonina (disminución del colesterol/ relación de fosfolípidos) y 2) superar el bloqueo metabólico de la transsulfuración con la consiguiente síntesis de los grupos tiol implicados en los procesos de desintoxicación endógena.

El uso de ademetonina ha sido estudiado en pacientes con colestasis intrahepática asociada en casi el 90% de los casos a enfermedades hepáticas crónicas, como hepatitis, cirrosis, cirrosis biliar primaria. Los pacientes restantes padecían hepatopatía alcohólica, hepatitis aguda y crónica o colestasis del embarazo. En la mayoría de los estudios, la ademetonina se comparó con un placebo. Los parámetros de eficacia considerados en los estudios clínicos incluyeron los principales síntomas subjetivos de la colestasis (prurito, ictericia, astenia, bienestar global) y marcadores bioquímicos de colestasis y daño hepático, como bilirrubina total y conjugada, fosfatasa alcalina,

transaminasas, γ - glutamiltransferasa, tiempo de protrombina y ácidos biliares séricos. Tratamiento con ademetonina administrada por vía IV, IM u oral, colestasis intrahepática mejorada causada por enfermedad hepática crónica o embarazo y cirrosis alcohólica.

Colestasis intrahepática embarazada

La eficacia del tratamiento con ademetonina (frente a placebo o control activo) se evaluó en 7 estudios clínicos que incluyeron 264 mujeres con colestasis intrahepática del embarazo.

El tratamiento con ademetonina administrada por vía intravenosa, intramuscular u oral dio como resultado una mejoría del prurito y de los parámetros bioquímicos.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

En humanos, después de la administración intravenosa, el perfil farmacocinético de Ademetonina es biexponencial y se compone de una fase aparente de rápida distribución en los tejidos y una fase de purificación caracterizada por una vida media de aproximadamente 1,5 horas.

Por vía intramuscular la absorción del fármaco es prácticamente completa (96%); Los valores plasmáticos máximos de ademetonina se alcanzan aproximadamente 45 minutos después de la administración.

La biodisponibilidad oral aumenta cuando la ademetonina se administra en ayunas. La concentración plasmática máxima obtenida después de la administración de comprimidos gastroresistentes se correlaciona con las concentraciones plasmáticas máximas de 0,5 a 1 mg/l, alcanzadas de 3 a 5 horas después de una administración única, que van desde 400 mg hasta 1000 mg. Las concentraciones plasmáticas disminuyen hasta volver a los valores basales. en 24 horas.

Distribución

Se han informado volúmenes de distribución de 0,41 y 0,44 l/kg para dosis de 100 mg y 500 mg de ademetonina respectivamente. La unión a proteínas plasmáticas es insignificante siendo menor o igual al 5%.

Metabolismo

Las reacciones que producen, consumen y regeneran la ademetonina se denominan ciclo de la ademetonina. En el primer paso de este ciclo, una metilasa dependiente de ademetonina utiliza ademetonina como sustrato para producir Sadenosil homocisteína. Luego, la S-adenosil homocisteína se hidroliza a homocisteína y adenosina mediante la S-adenosil homocisteína hidrolasa. Luego, la homocisteína se transforma nuevamente en metionina con la transferencia de un grupo metilo del 5-metiltetrahidrofolato. Con el tiempo, la metionina se puede convertir en ademetonina, completando el ciclo.

Excreción

En un estudio en el que se administró por vía oral ademetonina radiactiva (grupo metilo ^{14}C) a 3 voluntarios sanos, la excreción urinaria de radiactividad fue del $15,5 \pm 1,5$ % después de 48 horas y la excreción fecal fue igual al $23,5 \pm 3,5$ % después de 72 horas, quedando aproximadamente el 60 % incorporados en acumulaciones estables.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Se han realizado estudios toxicológicos tanto en dosis únicas como repetidas en múltiples especies animales, incluidos ratones, ratas, hámsteres y perros de ambos sexos por vía oral e intravenosa. Repetidas pruebas de toxicidad han indicado que los riñones son los órganos diana en ratas y hámsteres y, en menor medida, en perros. Probablemente, en las ratas un órgano diana adicional sean los testículos. No se observaron más cambios significativos en otros órganos.

Se realizaron estudios de toxicidad reproductiva y mutagenicidad y no demostraron ningún otro signo relevante de toxicidad.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Sílice coloidal anhidro, celulosa microcristalina, almidón glicolato sódico (tipo A), estearato de magnesio, ácido metacrílico - acrilato de etilo (1:1), macrogol 6000, polisorbato 80, emulsión de simeticona (30%), hidróxido de sodio, talco.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Período de validez

No consumir después de la fecha de vencimiento indicado en el envase.

6.4. Condiciones de almacenamiento

Mantener fuera del alcance de los niños.

No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado.

Conservar en su empaque original.

Consérvese a temperatura no mayor a 30 °C.

6.5. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado o de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2024

(Italia: TRANSMETIL 500 mg comprimido gastrorresistente – Fecha de revisión: Julio 2023)

FARMINDUSTRIA S.A.

Teléfono 221-2100

pv.peru@abbott.com