

=

---

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

---

### 1. **DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

SAMYR 400 mg/5ml polvere e solvente per soluzione iniettabile

SAMYR 400 mg compresse gastroresistenti

### 2. **COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

#### • **SAMYR 400 mg/5ml polvere e solvente per soluzione iniettabile**

Un flaconcino di polvere contiene:

Principio attivo:

Ademetionina (Solfo-Adenosil-L-Metionina) 1,4-butandisolfonato 760 mg pari a ione 400 mg

Eccipienti con effetti noti: sodio idrossido

#### • **SAMYR 400 mg compresse gastroresistenti**

Una compressa gastroresistente contiene:

Principio attivo:

Ademetionina (Solfo-Adenosil-L-Metionina) 1,4-butandisolfonato 760 mg pari a ione 400 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. **FORMA FARMACEUTICA**

Polvere e solvente per soluzione iniettabile

- Polvere liofilizzata da bianca a giallastra
- Solvente: soluzione chiara da incolore a gialla

Compressa gastroresistente, ovale da bianca a giallastra.

### 4. **INFORMAZIONI CLINICHE**

#### 4.1 **Indicazioni terapeutiche**

Sindromi depressive.

#### 4.2 **Posologia e modo di somministrazione**

Il trattamento può essere iniziato attraverso somministrazione parenterale e continuato per via orale oppure si può iniziare per via orale.

Posologia

**Flaconcini:** 1 flaconcino al giorno per cicli di 15-20 giorni, per via endovenosa o intramuscolare (equivalente a 400 mg/die).

**Compresse:** 2 - 3 compresse al di secondo prescrizione medica (equivalente a 800-1200 mg/die).

La terapia può essere iniziata per via parenterale (un flaconcino al giorno per via endovenosa o intramuscolare per 15 - 20 giorni) e proseguita per via orale (2 - 3 compresse al giorno).

**Popolazione pediatrica:** La sicurezza e l'efficacia di ademetionina nei bambini non è stata stabilita.

### **Anziani**

La selezione della dose per un paziente anziano deve essere fatta con cautela, di solito iniziando dalla dose più bassa all'interno del range terapeutico, e considerando la più alta frequenza di riduzione della funzionalità epatica, renale o cardiaca, di malattie concomitanti oppure di altre terapie farmacologiche.

### **Pazienti con compromissione renale.**

Sono presenti dati clinici limitati in pazienti affetti da alterazioni della funzionalità renale. Perciò si raccomanda cautela quando si somministra ademetionina a tali pazienti.

### **Modo di somministrazione**

#### ***Polvere e solvente per soluzione iniettabile***

La polvere liofilizzata deve essere dissolta usando il relativo solvente al momento dell'uso, la porzione non utilizzata deve essere scartata.

Ademetionina non deve essere mescolata con soluzioni alcaline o soluzioni contenenti ioni calcio. Se la polvere di liofilizzato appare diversa dal colore bianco/giallastro (a causa di una lesione della fiala oppure a causa della esposizione al calore), il prodotto non deve essere utilizzato.

La somministrazione per via endovenosa di ademetionina polvere e solvente per soluzione iniettabile deve essere praticata lentamente.

### **Compresse**

Le compresse di ademetionina devono essere deglutite intere e non masticate. Per un migliore assorbimento della sostanza attiva e per un effetto terapeutico completo, le compresse di ademetionina non devono essere assunte ai pasti. Le compresse di ademetionina devono essere estratte dal blister immediatamente prima dell'uso. Se le compresse appaiono diverse dal colore bianco/giallastro (a causa della presenza di fori nell' involucri in alluminio), si raccomanda di non utilizzare il prodotto.

#### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Pazienti affetti da difetti genetici che influenzano il ciclo della metionina e/o causano omocistinuria e/o iperomocisteinemia (es. deficit della cistationina beta-sintetasi, difetti del metabolismo della vitamina B12).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

L'iniezione per via endovenosa va praticata lentamente (vedere paragrafo 4.2). I livelli di ammonio devono essere monitorati in pazienti con stati precirrotici e cirrotici o di iperammoniemia dopo somministrazione orale di ademetionina. Poichè deficit di vitamina B12 e folato possono diminuire i livelli di ademetionina, i pazienti a rischio (affetti da anemia, da patologie epatiche, in gravidanza o in caso di potenziali deficit vitaminici dovuti ad altre patologie o ad abitudini alimentari come ad esempio i vegetariani) dovrebbero effettuare test del sangue routinariamente per controllare i livelli plasmatici. In caso si riscontrassero dei deficit, si raccomanda il trattamento con vitamina B12 e/o folato prima o in concomitanza con la somministrazione di ademetionina.

Alcuni pazienti possono mostrare casi di capogiri durante l'assunzione di ademetionina (vedere paragrafo 4.7).

#### ***Suicidio/Ideazione suicidaria***

La depressione è associata ad aumentato rischio di pensieri suicidari, autolesionismo e suicidio (suicidio/eventi correlati). Tale rischio persiste fino a che si verifichi una remissione specificativa. Poichè possono non verificarsi miglioramenti durante le prime settimane di trattamento o in quelle immediatamente successive, i pazienti devono essere attentamente controllati

fino ad avvenuto miglioramento. E' esperienza clinica in generale che il rischio di suicidio può aumentare nelle prime fasi del miglioramento.

Altre patologie psichiatriche per le quali Samyr è prescritto possono anche essere associate ad un aumento del rischio di comportamento suicidario. Inoltre, queste patologie possono essere associate al disturbo depressivo maggiore. Quando si trattano pazienti con disturbi depressivi maggiori si devono, pertanto, osservare precauzioni seguite durante il trattamento di pazienti con altre patologie psichiatriche.

Pazienti con anamnesi positiva per comportamento o pensieri suicidari, o che manifestano un grado significativo di ideazione suicidaria prima dell'inizio del trattamento, sono a rischio maggiore di ideazione suicidaria o di tentativi di suicidio, e devono essere attentamente controllati durante il trattamento. Una metanalisi degli studi clinici condotti con farmaci antidepressivi in confronto con placebo nella terapia di disturbi psichiatrici, ha mostrato un aumento del rischio di comportamento suicidario nella fascia di età inferiore a 25 anni dei pazienti trattati con antidepressivi rispetto al placebo.

La terapia farmacologica con antidepressivi deve essere sempre associata ad una stretta sorveglianza dei pazienti, in particolare di quelli ad alto rischio, specialmente nelle fasi iniziali del trattamento e dopo cambiamenti di dose. I pazienti (o chi si prende cura di loro) dovrebbero essere avvertiti della necessità di monitorare e di riportare immediatamente al proprio medico curante qualsiasi peggioramento del quadro clinico, l'insorgenza di comportamento o pensieri suicidari o di cambiamenti comportamentali.

È sconsigliata l'assunzione in pazienti con malattia bipolare. Sono stati riportati casi di passaggio dalla depressione all'ipomania o alla mania quando in trattamento con Ademetionina.

In letteratura è stato riportato un solo caso di sindrome serotoninergica in pazienti che assumono ademetionina e clomipramina. Sebbene si supponga che l'interazione sia potenziale, si raccomanda cautela quando si somministra ademetionina in concomitanza con gli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI), antidepressivi triciclici (come la clomipramina) e medicinali e fito integratori a base di triptofano (vedere paragrafo 4.5).

L'efficacia di ademetionina nel trattamento della depressione è stata studiata attraverso studi clinici a breve termine (durata di 3-6 settimane). L'efficacia di ademetionina nel trattamento della depressione per periodi più lunghi non è nota. I pazienti devono essere incoraggiati ad informare i propri medici se i loro

sintomi non si riducono oppure peggiorano durante il trattamento a base di ademetonina.

I pazienti affetti da depressione sono a rischio di suicidio e di altri eventi seri pertanto devono ricevere un supporto psichiatrico continuo durante la terapia a base di ademetonina per assicurare che i sintomi della depressione siano adeguatamente considerati e trattati.

In pazienti in trattamento con ademetonina sono stati riportati casi di ansia transiente oppure di esacerbazione di stati di ansia. Nella maggior parte dei casi, non è stato necessario interrompere il trattamento. In pochi casi, gli stati d'ansia si sono risolti riducendo il dosaggio oppure interrompendo la terapia.

#### *Anziani*

Gli studi clinici condotti con ademetonina non hanno arruolato un numero sufficiente di soggetti aventi età pari a 65 anni e superiore, tale da determinare se rispondono in modo differente dai soggetti giovani. L'esperienza clinica riportata non ha identificato differenze di risposta tra pazienti anziani e giovani (vedere paragrafo 4.2).

*Popolazione pediatrica:* vedere paragrafo 4.2.

#### **Interferenza con il saggio immunologico per la omocisteina**

Ademetonina interferisce con i saggi immunologici per la omocisteina, in pazienti in trattamento con ademetonina il saggio può mostrare livelli elevati falsati di omocisteina plasmatica. Pertanto, in pazienti in trattamento con ademetonina, si raccomanda di utilizzare saggi non immunologici per misurare i livelli plasmatici di omocisteina.

#### **Informazioni importanti su alcuni eccipienti**

Samyr 400 mg/5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile contiene meno di 1 mmol di sodio per fiala, cioè è praticamente "senza sodio".

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

È stata riportata sindrome serotoninergica in pazienti che assumono ademetonina e clomipramina. Pertanto si raccomanda cautela quando si somministra ademetonina in concomitanza con gli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI), antidepressivi triciclici (come la clomipramina) e medicinali e fito integratori a base di triptofano (vedere paragrafo 4.4).

#### **4.6 Gravidanza e allattamento**

Quando richiesto da particolari condizioni cliniche (colestasi, vomito gravidico), può essere impiegato con tranquillità in corso di gravidanza senza conseguenze indesiderate per la madre ed il feto.

### **Gravidanza**

L'assunzione di elevati terapeutici di ademetonina in donne durante gli ultimi mesi di gravidanza non ha comportato alcun evento avverso. È consigliabile somministrare ademetonina nei primi tre mesi di gravidanza solo se assolutamente necessario.

### **Allattamento**

Ademetonina deve essere assunta durante l'allattamento solo se il potenziale beneficio giustifica il potenziale rischio per il neonato.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Durante il trattamento con ademetonina, in alcuni pazienti si sono verificati casi di capogiro. Durante il trattamento si consiglia di non guidare o di usare macchinari fino a quando non si è ragionevolmente certi che la terapia a base di ademetonina non influisce sulla capacità di guidare e di svolgere tali attività.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Non sono stati segnalati casi di assuefazione o di farmaco-dipendenza. Raramente, e in soggetti particolarmente sensibili, il SAMYR può provocare disturbi del ritmo sonno-veglia.

Data l'acidità del pH a cui, per ragioni di stabilità, è mantenuto il principio attivo nelle compresse, da parte di alcuni pazienti sono stati segnalati, dopo somministrazione del prodotto per via orale, pirosi e senso di peso epigastrico.

*In pazienti con sindrome depressiva è stato riportato ideazione/comportamento suicidario (vedere il paragrafo 4.4).*

Durante gli studi clinici, più di 2100 pazienti sono stati esposti ad ademetonina.

Gli eventi maggiormente riportati durante il trattamento con ademetonina sono stati; cefalea, diarrea e nausea.

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati, con le frequenze di seguito indicate, sia durante studi clinici con ademetonina (n= 2115) che a seguito di segnalazioni spontanee.

Le reazioni avverse sono elencate per classe di sistema di organi e le frequenze sono definite utilizzando la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1000$ ;  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ) molto rara ( $< 1/10000$ ), non nota (la frequenza non può essere stabilita sulla base dei dati disponibili)

Classe di sistema di organi	Frequenza	Reazione avversa
Patologie gastrointestinali	Comune	Dolore addominale, diarrea, nausea
	Non comune	Secchezza delle fauci, dispepsia, flatulenza, dolore gastrointestinale, emorragia gastrointestinale, disturbo gastrointestinale, vomito.
	Rara	Distensione addominale, esofagite
Patologie epatobiliari	Rara	Colica biliare
	Non nota	Cirrosi epatica
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non comune	Astenia, edema, piressia, brividi*, reazioni in sede di somministrazione*, necrosi al sito di iniezione*
	Rara	Malessere
	Non nota	Sintomi simil-influenzali
Disturbi del sistema Immunitario	Non comune	Ipersensibilità, reazione anafilattoide o reazione anafilattica (es. vampate, dispnea, broncospasmo, dolore alla schiena, oppressione al petto, alterazione della pressione arteriosa (ipotensione, ipertensione) o della frequenza cardiaca (tachicardia, bradicardia)*
Infezioni ed Infestazioni	Non comune	Infezione delle vie urinarie
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	Artralgia, spasmi muscolari
Patologie del Sistema nervoso	Comune	Cefalea,
	Non comune	Capogiri, parestesia

Disturbi psichiatrici	Comune	Ansia, Insonnia
	Non comune	Agitazione, stato confusionale
	Rara	Ideazione/comportamento suicidario (vedere il paragrafo 4.4).
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	Edema della laringe *
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Prurito
	Non comune	Iperidrosi, Angioedema* reazioni allergiche cutanee (i.e. rash, prurito, orticaria, eritema)*
Patologie cardiache	Non nota	Disturbi cardiovascolari
Patologie vascolari	Non comune	Vampate, ipotensione, flebite

\*Agli effetti indesiderati provenienti da segnalazioni spontanee, che non sono stati osservati durante gli studi clinici, è stata attribuita una frequenza pari a “non comune”, in base al fatto che la stima del limite superiore del 95% dell’intervallo di confidenza non è superiore a 3/X dove X=2115 (numero totale dei soggetti arruolati negli studi clinici).

#### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l’autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all’indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

#### **4.9 Sovradosaggio**

Casi di sovradosaggio con ademetonina sembrano essere rari. Il medico deve contattare i centri antiveneno locali. In generale i pazienti devono essere monitorati e deve essere fornita loro terapia di supporto.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**



## 5.1 Proprietà farmacodinamiche

**Categoria farmacoterapeutica: Altri farmaci dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo, Aminoacidi e derivati; codice ATC: A16AA02**

### **Meccanismo di azione ed effetti farmacodinamici**

La S-Adenosil L-metionina (Ademetionina) è un amminoacido fisiologicamente presente a distribuzione pressoché ubiquitaria nei tessuti e nei fluidi dell'organismo, dove interviene in importanti processi biologici negli uomini e negli animali principalmente come coenzima e come donatore di metili (reazioni di transmetilazione). La Transmetilazione è inoltre essenziale nello sviluppo del doppio strato fosfolipidico delle membrane cellulari e contribuisce alla fluidità delle membrane. L'Ademetionina può penetrare la barriera ematoencefalica e la transmetilazione ademetionina mediata è critica nella formazione dei neurotrasmettitori nel sistema nervoso centrale incluse le catecolamine (dopamina, noradrenalina, adrenalina), serotonina, melatonina e istamina. L'ademetionina è anche precursore dei composti solforati fisiologici (cisteina, taurina, glutatione, CoA, ecc.) nelle reazioni di transulfurazione. Il Glutatione, il più potente antiossidante nel fegato è importante nella detossificazione epatica. L'Ademetionina aumenta i livelli epatici di glutatione in pazienti affetti da malattie epatiche causate da alcol e non. Sia il folato che la vitamina B12 sono co-fattori essenziali nel metabolismo e nel ripristino dell'Ademetionina.

Il trasferimento del gruppo metilico (transmetilazione) dalla Ademetionina a molecole biologiche come ormoni, neurotrasmettitori, acidi nucleici, proteine, fosfolipidi costituisce una tappa fondamentale nei processi metabolici dell'organismo.

Nell'infanzia e nell'adolescenza i livelli di Ademetionina sono elevati, nell'adulto essi decrescono in maniera apprezzabile e si riducono ulteriormente nell'anziano.

In soggetti depressi è stata dimostrata una carenza di Ademetionina nel liquido cerebrospinale.

Dati sperimentali ottenuti nell'animale e nell'uomo hanno dimostrato che l'Ademetionina è in grado di superare la barriera ematoencefalica e pertanto produrre un aumento dei livelli cerebrali e liquorali del composto.

Un aumento delle concentrazioni di Ademetionina è in grado di influenzare pertanto i processi di transmetilazione che assumono particolare importanza a livello cerebrale in quanto intervengono nel metabolismo dei neurotrasmettitori

catecolaminici (dopamina, noradrenalina, adrenalina), indolaminici (serotonina e melatonina) ed imidazolici (istamina).

Un trattamento con Ademetionina è in grado di aumentare il turnover di alcuni neurotrasmettitori quali serotonina e noradrenalina.

Un'altra importante azione farmacologica dell'Ademetionina è svolta a livello delle membrane neuronali dove una corretta metilazione dei fosfolipidi è alla base di una corretta fluidità delle membrane stesse.

Quando vi è una diminuita fluidità delle membrane anche l'attività  $\beta$ -recettoriale è diminuita come ad esempio nei processi di invecchiamento; in questi casi dati sperimentali hanno dimostrato che un trattamento cronico con Ademetionina è in grado di ripristinare una corretta metilazione dei fosfolipidi e una corretta funzionalità recettoriale.

Da un'analisi dei dati della letteratura e dalla metaanalisi degli studi clinici è risultato che la Ademetionina è dotata di una marcata attività antidepressiva in pazienti affetti da differenti tipi di depressione (endogena uni- e bipolare, neurotica, disturbi distimici).

L'azione antidepressiva è rapida e si manifesta entro 5 - 7 giorni di trattamento in assenza di effetti collaterali, in particolare di tipo anticolinergico.

E' compatibile l'associazione con qualunque altro farmaco antidepressivo, in particolare triciclici ed inibitori delle monoaminossidasi.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### **Assorbimento**

Nell'uomo, dopo somministrazione endovenosa, il profilo farmacocinetico del SAMYR è di tipo bi-esponenziale ed è composto da una fase di distribuzione apparente rapida nei tessuti e da una fase di depurazione caratterizzata da un'emivita di circa 1,5 ore. Per via intramuscolare l'assorbimento del farmaco è praticamente completo (96%); i valori plasmatici massimi di Ademetionina si raggiungono dopo circa 45 minuti dalla somministrazione.

Per via orale i picchi di concentrazione plasmatica sono raggiunti da 3 a 5 ore dopo l'ingestione di compresse gastroresistenti (400-1000 mg). La biodisponibilità orale è aumentata quando l'Ademetionina è somministrata in condizioni di digiuno. La concentrazione di picco plasmatico ottenuta dopo somministrazione delle compresse gastroresistenti è dose correlata con picco di concentrazioni plasmatiche di 0.5 a 1 mg/l raggiunto da 3 a 5 ore dopo una somministrazione singola compresa tra 400 mg fino a 1000 mg. Le concentrazioni plasmatiche diminuiscono fino a tornare a valori basali entro le 24 ore.

Il SAMYR si lega in modo trascurabile alle proteine plasmatiche e si distribuisce rapidamente nei tessuti e nelle cellule.

Il SAMYR somministrato per via orale viene assorbito dal tratto intestinale e induce incrementi significativi delle concentrazioni plasmatiche di Ademetionina.

E' stato inoltre confermato che l'Ademetionina somministrata viene utilizzata dall'organismo attraverso le vie metaboliche caratteristiche del prodotto endogeno (transmetilazione, transulfurazione, decarbossilazione, ecc.).

#### **Distribuzione**

Volumi di distribuzione di 0.41 e 0.44 l/kg sono stati riportati per dosaggi di 100 mg e 500 mg di Ademetionina rispettivamente. Il legame alle proteine plasmatiche è trascurabile essendo minore o uguale del 5%.

#### **Metabolismo**

Le reazioni che producono, consumano e rigenerano ademetionina prendono il nome di ciclo dell'Ademetionina. Nel primo passaggio di questo ciclo, una metilasi ademetionina dipendente utilizza ademetionina come substrato per produrre la S-adenosil omocisteina. La S-adenosil omocisteina è poi idrolizzata in omocisteina e adenosina dalla S-Adenosil omocisteina idrolasi. L'omocisteina è poi ritrasformata in metionina con il trasferimento di un gruppo metile dal 5-metiltetraidrofolato. Alla fine, la metionina può essere convertita ad ademetionina, completando il ciclo.

#### **Escrezione**

L'escrezione della Ademetionina non metabolizzata negli uomini è divisa tra escrezione urinaria ( $15.5 \pm 1.5$  %) ed escrezione fecale ( $23.5 \pm 3.5$  %).

**Disfunzione epatica:** i parametri farmacocinetici sono simili nei volontari sani e nei pazienti affetti da malattie epatiche croniche.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Sono stati eseguiti studi tossicologici, sia a dosi singole che ripetute, in specie animali multiple, inclusi topi, ratti, criceti e cani di entrambi i sessi per via orale e intravenosa.

Test di tossicità ripetuta hanno indicato che i reni sono gli organi bersaglio nei ratti e nei criceti e in misura minore nei cani. Probabilmente, nei ratti un ulteriore organo bersaglio sono i testicoli. Non sono state osservate ulteriori modifiche significative in altri organi.

Sono stati condotti studi di tossicità riproduttiva e di mutagenesi che non hanno dimostrato nessun altro segno rilevante di tossicità.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

- **SAMYR 400 mg/5ml polvere e solvente per soluzione iniettabile**

Una fiala di solvente da 5 ml contiene: acqua per preparazioni iniettabili, L-lisina, **sodio idrossido**.

- **SAMYR 400 mg compresse gastroresistenti**

Cellulosa microcristallina, magnesio stearato, polietilenglicole 6000, polimetacrilati, polisorbati, silice colloidale, silicone emulsionato, **sodio-amido glicolato**, talco, **sodio idrossido**.

### **6.2 Incompatibilità**

Il **SAMYR 400 mg/5ml polvere e solvente per soluzione iniettabile** non va miscelato con soluzioni alcaline o contenenti ioni di calcio.

#### **SAMYR compresse gastroresistenti**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

- **SAMYR 400 mg/5ml polvere e solvente per soluzione iniettabile:** 3 anni
- **SAMYR 400 mg compresse gastroresistenti:** 3 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Compresse gastroresistenti: questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Fiale e solvente: conservare a temperatura non superiore a 30° C.

Dal punto di vista chimico-fisico il prodotto ricostituito rimane stabile per 6 ore.

Dal punto di vista microbiologico il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. In caso contrario, le condizioni di conservazione (dopo ricostituzione) sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e comunque non devono superare le 24 ore ad una temperatura compresa tra 2 e 8 °C, a meno che la ricostituzione non avvenga in condizioni di asepsi controllata e validata.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

SAMYR compresse gastroresistenti

- Astuccio contenente 2 blister (alluminio/alluminio) da 10 compresse gastroresistenti da 400 mg

SAMYR polvere e solvente per soluzione iniettabile

- Astuccio contenente 5 flaconcini di vetro a chiusura ermetica (tappo di gomma e ghiera in alluminio con coperchio in polipropilene) da 400 mg + 5 fiale di vetro contenenti 5 ml di solvente.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Modalità di apertura della fiala di solvente:

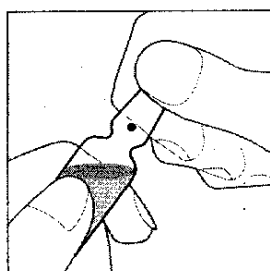


Figura 1

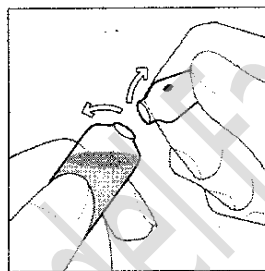


Figura 2

INDICAZIONI PER L'APERTURA:

- posizionare la fiala come indicato nella figura 1;
- esercitare una pressione con il pollice posto sopra il **punto colorato** come indicato nella figura 2.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BGP Products S.r.l.-Viale Giorgio Ribotta 11, 00144 Roma (RM)

## 8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- SAMYR "400mg/5ml polvere e solvente per soluzione iniettabile" 5 flaconcini polvere + 5 fiale solvente da 5ml - A.I.C.: n. 022865176
- SAMYR 400 mg compresse gastroresistenti 20 compresse gastroresistenti da 400 mg - A.I.C.: n. 022865188

## 9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Prima autorizzazione: 28.04.1993

Data del rinnovo più recente: 01.06.2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Determinazione AIFA del

Agenzia Italiana del Farmaco

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

---

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

SAMYR 100 mg/5ml polvere e solvente per soluzione iniettabile

SAMYR 200 mg/5ml polvere e solvente per soluzione iniettabile

SAMYR 200 mg compresse gastroresistenti

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

#### **• SAMYR 100 mg/5ml polvere e solvente per soluzione iniettabile**

Un flaconcino di polvere contiene:

Principio attivo:

Ademetionina (Solfo-Adenosil-L-Metionina) solfato p-toluensolfonato 192 mg  
pari a ione 100 mg

Eccipienti con effetti noti: sodio idrossido

#### **• SAMYR 200 mg/5ml polvere e solvente per soluzione iniettabile**

Un flaconcino di polvere contiene:

Principio attivo:

Ademetionina 1,4-butandisolfonato 380 mg pari a ione 200 mg

Eccipienti con effetti noti: sodio idrossido

#### **• SAMYR 200 mg compresse gastroresistenti**

Una compressa gastroresistente contiene:

Principio attivo:

Ademetionina 1,4-butandisolfonato 380 mg pari a ione 200 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Polvere e solvente per soluzione iniettabile

- Polvere liofilizzata da bianca a giallastra
- Solvente: soluzione chiara da incolore a gialla

Compresa gastroresistente rotonda, gialla .

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Sindromi depressive.

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento può essere iniziato attraverso somministrazione parenterale e continuato per via orale oppure si può iniziare per via orale.

### Posologia

**Flaconcini:** 1-2 flaconcini al dì per cicli di 15-20 giorni, per via endovenosa o intramuscolare (equivalente a 100-200 mg/die o equivalente a 200-400mg/die).

**Compresse:** Terapia di attacco: 400 mg 2-3 volte al dì per 15-30 giorni (equivalente a 800-1200 mg/die).

Terapia di mantenimento: 200 mg 2-3 volte al dì secondo prescrizione medica.

### **Popolazione pediatrica**

La sicurezza e l'efficacia di ademetionina nei bambini non è stata stabilita.

### **Anziani**

La selezione della dose per un paziente anziano deve essere fatta con cautela, di solito iniziando dalla dose più bassa all'interno del range terapeutico, e considerando la più alta frequenza di riduzione della funzionalità epatica, renale o cardiaca, di malattie concomitanti oppure di altre terapie farmacologiche.

### **Pazienti con compromissione renale.**

Sono presenti dati clinici limitati in pazienti affetti da alterazioni della funzionalità renale. Perciò si raccomanda cautela quando si somministra ademetionina a tali pazienti.

### **Modo di somministrazione**

#### ***Polvere e solvente per soluzione iniettabile***

La polvere liofilizzata deve essere dissolta usando il relativo solvente al momento dell'uso, la porzione non utilizzata deve essere scartata.

Ademetionina non deve essere mescolata con soluzioni alcaline o soluzioni contenenti ioni calcio. Se la polvere di liofilizzato appare diversa dal colore



bianco/giallastro (a causa di una lesione della fiala oppure a causa della esposizione al calore), il prodotto non deve essere utilizzato.

La somministrazione per via endovenosa di ademetionina polvere e solvente per soluzione iniettabile deve essere praticata lentamente.

### **Compresse**

Le compresse di ademetionina devono essere deglutite intere e non masticate. Per un migliore assorbimento della sostanza attiva e per un effetto terapeutico completo, le compresse di ademetionina non devono essere assunte ai pasti. Le compresse di ademetionina devono essere estratte dal blister immediatamente prima dell'uso. Se le compresse appaiono di colore brunastro (a causa della presenza di fori nell' involucro in alluminio), si raccomanda di non utilizzare il prodotto.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Pazienti affetti da difetti genetici che influenzano il ciclo della metionina e/o causano omocistinuria e/o iperomocisteinemia (es. deficit della cistationina beta-sintetasi, difetti del metabolismo della vitamina B12).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

L'iniezione per via endovenosa va praticata lentamente (vedere paragrafo 4.2).

I livelli di ammoniaca devono essere monitorati in pazienti con stati precirrotici e cirrotici o di iperammoniemia dopo somministrazione orale di ademetionina.

Poichè deficit di vitamina B12 e folato possono diminuire i livelli di ademetionina, i pazienti a rischio (affetti da anemia, da patologie epatiche, in gravidanza o in caso di potenziali deficit vitaminici dovuti ad altre patologie o ad abitudini alimentari come ad esempio i veganiani) dovrebbero effettuare test del sangue routinariamente per controllare i livelli plasmatici. In caso si riscontrassero dei deficit, si raccomanda il trattamento con vitamina B12 e/o folato prima o in concomitanza con la somministrazione di ademetionina.

Alcuni pazienti possono mostrare casi di capogiri durante l'assunzione di ademetionina. (vedere paragrafo 4.7).

### *Suicidio/Ideazione suicidaria*

La depressione è associata ad aumentato rischio di pensieri suicidari, autolesionismo e suicidio (suicidio/eventi correlati). Tale rischio persiste fino a che si verifichi una remissione specificativa. Poichè possono non verificarsi miglioramenti durante le prime settimane di trattamento o in quelle immediatamente successive, i pazienti devono essere attentamente controllati fino ad avvenuto miglioramento. E' esperienza clinica in generale che il rischio di suicidio può aumentare nelle prime fasi del miglioramento.

Altre patologie psichiatriche per le quali Samyr è prescritto possono anche essere associate ad un aumento del rischio di comportamento suicidario. Inoltre, queste patologie possono essere associate al disturbo depressivo maggiore. Quando si trattano pazienti con disturbi depressivi maggiori si devono, pertanto, osservare precauzioni seguite durante il trattamento di pazienti con altre patologie psichiatriche.

Pazienti con anamnesi positiva per comportamento o pensieri suicidari, o che manifestano un grado significativo di ideazione suicidaria prima dell'inizio del trattamento, sono a rischio maggiore di ideazione suicidaria o di tentativi di suicidio, e devono essere attentamente controllati durante il trattamento. Una metanalisi degli studi clinici condotti con farmaci antidepressivi in confronto con placebo nella terapia di disturbi psichiatrici, ha mostrato un aumento del rischio di comportamento suicidario nella fascia di età inferiore a 25 anni dei pazienti trattati con antidepressivi rispetto al placebo.

La terapia farmacologica con antidepressivi deve essere sempre associata ad una stretta sorveglianza dei pazienti, in particolare di quelli ad alto rischio, specialmente nelle fasi iniziali del trattamento e dopo cambiamenti di dose. I pazienti (o chi si prende cura di loro) dovrebbero essere avvertiti della necessità di monitorare e di riportare immediatamente al proprio medico curante qualsiasi peggioramento del quadro clinico, l'insorgenza di comportamento o pensieri suicidari o di cambiamenti comportamentali.

È sconsigliata l'assunzione in pazienti con malattia bipolare. Sono stati riportati casi di passaggio dalla depressione all'ipomania o alla mania, quando in trattamento con Ademetionina.

In letteratura è stato riportato un solo caso di sindrome serotoninica in pazienti che assumono ademetionina e clomipramina. Sebbene si supponga che l'interazione sia potenziale, si raccomanda cautela quando si somministra ademetionina in concomitanza con gli inibitori selettivi del reuptake della

serotonina (SSRI), antidepressivi triciclici (come la clomipramina) e medicinali e fito integratori a base di triptofano (vedere paragrafo 4.5).

L'efficacia di ademetionina nel trattamento della depressione è stata studiata attraverso studi clinici a breve termine (durata di 3-6 settimane). L'efficacia di ademetionina nel trattamento della depressione per periodi più lunghi non è nota. I pazienti devono essere incoraggiati ad informare i propri medici se i loro sintomi non si riducono oppure peggiorano durante il trattamento a base di ademetionina. I pazienti affetti da depressione sono a rischio di suicidio e di altri eventi seri pertanto devono ricevere un supporto psichiatrico continuo durante la terapia a base di ademetionina per assicurare che i sintomi della depressione siano adeguatamente considerati e trattati.

In pazienti in trattamento con ademetionina sono stati riportati casi di ansia transiente oppure di esacerbazione di stati di ansia. Nella maggior parte dei casi, non è stato necessario interrompere il trattamento. In pochi casi, gli stati d'ansia si sono risolti riducendo il dosaggio oppure interrompendo la terapia.

#### *Anziani*

Gli studi clinici condotti con ademetionina non hanno arruolato un numero sufficiente di soggetti aventi età pari a 65 anni e superiore, tale da determinare se rispondono in modo differente dai soggetti giovani. L'esperienza clinica riportata non ha identificato differenze di risposta tra pazienti anziani e giovani (vedere paragrafo 4.2).

*Popolazione pediatrica:* vedere paragrafo 4.2.

#### **Interferenza con il saggio immunologico per la omocisteina**

Ademetionina interferisce con i saggi immunologici per la omocisteina, in pazienti in trattamento con ademetionina il saggio può mostrare livelli elevati falsati di omocisteina plasmatica. Pertanto, in pazienti in trattamento con ademetionina, si raccomanda di utilizzare saggi non immunologici per misurare i livelli plasmatici di omocisteina.

#### **Informazioni importanti su alcuni eccipienti**

Samyr 100 mg/5ml polvere e solvente per soluzione iniettabile contiene meno di 1 mmol di sodio per fiala, cioè è praticamente "senza sodio".

Samyr 200 mg/5ml polvere e solvente per soluzione iniettabile contiene meno di 1 mmol di sodio per fiala, cioè è praticamente "senza sodio".

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

È stata riportata sindrome serotoninergica in pazienti che assumono ademetionina e clomipramina. Pertanto, si raccomanda cautela quando si somministra ademetionina in concomitanza con gli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI), antidepressivi triciclici (come la clomipramina) e medicinali e fito integratori a base di triptofano (vedere paragrafo 4.4).

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

Quando richiesto da particolari condizioni cliniche (colestasi, vomito gravidico), può essere impiegato con tranquillità in corso di gravidanza senza conseguenze indesiderate per la madre ed il feto.

##### **Gravidanza**

L'assunzione di dosaggi terapeutici di ademetionina in donne durante gli ultimi mesi di gravidanza non ha comportato alcun evento avverso. È consigliabile somministrare ademetionina nei primi tre mesi di gravidanza solo se assolutamente necessario.

##### **Allattamento**

Ademetionina deve essere assunta durante l'allattamento solo se il potenziale beneficio giustifica il potenziale rischio per il neonato.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Durante il trattamento con ademetionina, in alcuni pazienti si sono verificati casi di capogiro. Durante il trattamento si consiglia di non guidare o di usare macchinari fino a quando non si è ragionevolmente certi che la terapia a base di ademetionina non influisce sulla capacità di guidare e di svolgere tali attività.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Non sono stati segnalati casi di assuefazione o di farmaco-dipendenza. Raramente, e in soggetti particolarmente sensibili, il SAMYR può provocare disturbi del ritmo sonno-veglia.

Data l'acidità del pH a cui, per ragioni di stabilità, è mantenuto il principio attivo nelle compresse, da parte di alcuni pazienti sono stati segnalati, dopo somministrazione del prodotto per via orale, pirosi e senso di peso epigastrico.

*In pazienti con sindrome depressiva è stato riportato ideazione/comportamento suicidario (vedere il paragrafo 4.4).*

Durante gli studi clinici, più di 2100 pazienti sono stati esposti ad ademetionina.

Gli eventi maggiormente riportati durante il trattamento con ademetonina sono stati; cefalea, diarrea e nausea.

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati, con le frequenze di seguito indicate, sia durante studi clinici con ademetonina (n= 2115) che a seguito di segnalazioni spontanee.

Le reazioni avverse sono elencate per classe di sistema di organi e le frequenze sono definite utilizzando la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1000$ ;  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ) molto rara ( $< 1/10000$ ), non nota (la frequenza non può essere stabilita sulla base dei dati disponibili)

Classe di sistema di organi	Frequenza	Reazione avversa
Patologie gastrointestinali	Comune	Dolore addominale, diarrea, nausea
	Non comune	Secchezza delle fauci, dispepsia, flatulenza, dolore gastrointestinale, emorragia gastrointestinale, disturbo gastrointestinale, vomito.
	Rara	Distensione addominale, esofagite
Patologie epatobiliari	Rara	Colica biliare
	Non nota	Cirrosi epatica
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non comune	Astenia, edema, piressia, brividi*, reazioni in sede di somministrazione*, necrosi al sito di iniezione*
	Rara	Malessere
	Non nota	Sintomi simil-influenzali
Disturbi del sistema Immunitario	Non comune	Ipersensibilità, reazione anafilattoide o reazione anafilattica (es. vampate, dispnea, broncospasmo, dolore alla schiena, oppressione al petto, alterazione della pressione

		arteriosa (ipotensione, ipertensione) o della frequenza cardiaca (tachicardia, bradicardia)*
Infezioni ed Infestazioni	Non comune	Infezione delle vie urinarie
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	Artralgia, spasmi muscolari
Patologie del Sistema nervoso	Comune	Cefalea,
	Non comune	Capogiri, parestesia
Disturbi psichiatrici	Comune	Ansia, Insonnia
	Non comune	Agitazione, stato confusionale
	Rara	Ideazione/comportamento suicidario (vedere il paragrafo 4.4).
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	Edema della laringe *
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Prurito
	Non comune	Iperidrosi, Angioedema* reazioni allergiche cutanee (i.e. rash, prurito, orticaria, eritema)*
Patologie cardiache	Non nota	Disturbi cardiovascolari
Patologie vascolari	Non comune	Vampate, ipotensione, flebite

\*Agli effetti indesiderati provenienti da segnalazioni spontanee, che non sono stati osservati durante gli studi clinici, è stata attribuita una frequenza pari a “non comune”, in base al fatto che la stima del limite superiore del 95% dell’intervallo di confidenza non è superiore a 3/X dove X=2115 (numero totale dei soggetti arruolati negli studi clinici).

### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l’autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è

richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

#### **4.9 Sovradosaggio**

Casi di sovradosaggio con ademetionina sembrano essere rari. Il medico deve contattare i centri antiveleno locali. In generale i pazienti devono essere monitorati e deve essere fornita loro terapia di supporto.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

**Categoria farmacoterapeutica: Altri farmaci dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo, Aminoacidi e derivati; codice ATC: A16AA02**

#### **Meccanismo di azione ed effetti farmacodinamici**

La S-Adenosil L-metionina (Ademetionina) è un amminoacido fisiologicamente presente a distribuzione pressoché ubiquitaria nei tessuti e nei fluidi dell'organismo, dove interviene in importanti processi biologici negli uomini e negli animali

principalmente come coenzima e come donatore di metili (reazioni di transmetilazione). La Transmetilazione è inoltre essenziale nello sviluppo del doppio strato fosfolipidico delle membrane cellulari e contribuisce alla fluidità delle membrane. L'Ademetionina può penetrare la barriera emato encefalica e la transmetilazione ademetionina mediata è critica nella formazione dei neurotrasmettitori nel sistema nervoso centrale incluse le catecolamine (dopamina, noradrenalina, adrenalina), serotonina, melatonina e istamina. L'ademetionina è anche precursore dei composti solforati fisiologici (cisteina, taurina, glutatione, CoA, ecc.) nelle reazioni di transulfurazione. Il Glutatione, il più potente antiossidante nel fegato, è importante nella detossificazione epatica. L'Ademetionina aumenta i livelli epatici di glutatione in pazienti affetti da malattie epatiche causate da alcol e non. Sia il folato che la vitamina B12 sono co-fattori essenziali nel metabolismo e nel ripristino dell'Ademetionina.

Il trasferimento del gruppo metilico (transmetilazione) dall'Ademetionina a molecole biologiche come ormoni, neurotrasmettitori, acidi nucleici, proteine, fosfolipidi costituisce una tappa fondamentale nei processi metabolici dell'organismo.

Nell'infanzia e nell'adolescenza i livelli di Ademetionina sono elevati, nell'adulto essi decrescono in maniera apprezzabile e si riducono ulteriormente nella terza età.

I processi di transmetilazione assumono particolare valore a livello cerebrale in quanto intervengono nel metabolismo dei neurotrasmettitori catecolaminici (dopamina, noradrenalina, adrenalina), indolaminici (serotonina e melatonina) ed imidazolici (istamina).

L'Ademetionina esogena supera la barriera ematoencefalica, incrementa la concentrazione di Ademetionina liquorale ed aumenta nel cervello il turnover di serotonina e noradrenalina.

Inoltre il trattamento cronico con Ademetionina consente di prevenire la riduzione della metilazione dei fosfolipidi che si verifica durante la senescenza; di conseguenza viene conservata la fluidità delle membrane sinaptosomiali e l'efficienza dei recettori  $\beta$ -adrenergici. Questi dati hanno suggerito l'impiego dell'Ademetionina nelle sindromi depressive, caratterizzate da un ridotto turnover di serotonina e/o noradrenalina e da una inadeguata sensibilità  $\beta$ -recettoriale.

I risultati clinici dimostrano che il SAMYR esplica una spiccata attività antidepressiva e che l'azione farmacologica è rapida, entro 2-6 giorni, e priva di effetti collaterali indesiderati.

E' compatibile l'associazione con qualunque altro farmaco antidepressivo, in particolare triciclici ed inibitori delle monoaminossidasi.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### **Assorbimento**

Nell'uomo, dopo somministrazione endovenosa, il profilo farmacocinetico del SAMYR è di tipo bi-esponenziale ed è composto da una fase di distribuzione apparente rapida nei tessuti e da una fase di depurazione caratterizzata da un'emivita di circa 80 minuti. Per via intramuscolare l'assorbimento del farmaco è praticamente completo (93%); i valori plasmatici massimi di Ademetionina si raggiungono dopo circa 30-45 minuti dalla somministrazione ed il prodotto ha una emivita simile a quella osservata con la via endovenosa.

Per via orale i picchi di concentrazione plasmatica sono raggiunti da 3 a 5 ore dopo l'ingestione di compresse gastroresistenti (400-1000 mg). La biodisponibilità orale è aumentata quando l'Ademetionina è somministrata in condizioni di digiuno. La concentrazione di picco plasmatico ottenuta dopo somministrazione delle compresse gastroresistenti è dose correlata con picco di concentrazioni



plasmatiche di 0.5 a 1 mg/l raggiunto da 3 a 5 ore dopo una somministrazione singola compresa tra 400 mg fino a 1000 mg. Le concentrazioni plasmatiche diminuiscono fino alla linea di base entro le 24 ore.

Il SAMYR si lega solo scarsamente alle proteine plasmatiche (5%) e si distribuisce rapidamente nei tessuti e nelle cellule.

Il SAMYR somministrato per via orale viene assorbito dal tratto intestinale e induce incrementi significativi delle concentrazioni plasmatiche di Solfo-Adenosil-L-Metionina.

La maggior parte del farmaco si inserisce nelle vie metaboliche caratteristiche della Ademetionina (transmetilazione, transulfurazione, decarbossilazione, ecc.); la restante quota di farmaco viene escreta immodificata nelle urine.

La quota restante viene assorbita e si inserisce nelle vie metaboliche caratteristiche della Ademetionina. L'escrezione urinaria avviene principalmente sotto forma di metaboliti ed ammonta al 15% della dose nelle 48 ore successive alla somministrazione.

#### **Distribuzione**

Volumi di distribuzione di 0.41 e 0.44 l/kg sono stati riportati per dosaggi di 100 mg e 500 mg di Ademetionina rispettivamente. Il legame alle proteine plasmatiche è sottovalutabile essendo minore o uguale del 5%.

#### **Metabolismo**

Le reazioni che producono, consumano e rigenerano ademetionina prendono il nome di ciclo dell'Ademetionina. Nel primo passaggio di questo ciclo, una metilasi ademetionina dipendente utilizza ademetionina come substrato per produrre la S-adenosil omocisteina. La S-adenosil omocisteina è poi idrolizzata in omocisteina e adenosina dalla S-Adenosil omocisteina idrolasi. L'omocisteina è poi ritrasformata in metionina con il trasferimento di un gruppo metile dal 5-metiltetraidrolato. Alla fine, la metionina può essere convertita ad ademetionina, completando il ciclo.

#### **Escrezione**

L'escrezione della Ademetionina non metabolizzata negli uomini è divisa tra escrezione urinaria ( $15.5 \pm 1.5$  %) ed escrezione fecale ( $23.5 \pm 3.5$  %).

**Disfunzione epatica:** i parametri farmacocinetici sono simili nei volontari sani e nei pazienti affetti da malattie epatiche croniche.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Sono stati eseguiti studi tossicologici sia a dosi singole che ripetute in specie animali multiple, inclusi topi, ratti, criceti e cani di entrambi i sessi per via orale e intravenosa.

Test di tossicità ripetuta hanno indicato che i reni sono gli organi bersaglio nei ratti e nei criceti e in misura minore nei cani. Probabilmente, nei ratti un ulteriore organo bersaglio sono i testicoli. Non sono state osservate ulteriori modifiche significative in altri organi.

Sono stati condotti studi di tossicità riproduttiva e di mutagenesi che non hanno dimostrato nessun altro segno rilevante di tossicità.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

- **SAMYR 100 mg/5ml polvere e solvente per soluzione iniettabile**

Un flaconcino di polvere 100 mg contiene: Mannitolo. Una fiala di solvente da 5 ml contiene: acqua per preparazioni iniettabili, L-lisina, **sodio idrossido**

- **SAMYR 200 mg/5ml polvere e solvente per soluzione iniettabile**

Un flaconcino di polvere 100 mg contiene: Mannitolo. Una fiala di solvente da 5 ml contiene: acqua per preparazioni iniettabili, L-lisina, **sodio idrossido**

- **SAMYR 200 mg compresse gastroresistenti**

Silice colloidale, cellulosa microcristallina, **sodio amido glicolato**, magnesio stearato, copolimero acido metacrilico, polietilenglicole 6000, simeticone, polisorbato 80, **sodio idrossido**, talco, ossido di ferro.

### **6.2 Incompatibilità**

Il **SAMYR 100 mg/5ml e 200 mg/5ml polvere e solvente per soluzione iniettabile** non va miscelato con soluzioni alcaline o contenenti ioni di calcio.

**SAMYR compresse gastroresistenti**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

- **SAMYR 100 mg/5ml e 200 mg/5ml polvere e solvente per soluzione iniettabile: 3 anni**
- **SAMYR 200 mg compresse gastroresistenti: 3 anni**

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Compresse gastroresistenti: questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Fiale e solvente: conservare a temperatura non superiore a 30° C.

Dal punto di vista chimico-fisico il prodotto ricostituito rimane stabile per 6 ore.

Dal punto di vista microbiologico il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. In caso contrario, le condizioni di conservazione (dopo ricostituzione) sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e comunque non devono superare le 24 ore ad una temperatura compresa tra 2 e 8 °C, a meno che la ricostituzione non avvenga in condizioni di asepsi controllata e validata.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

SAMYR 100 mg/5ml polvere e solvente per soluzione iniettabile

- Astuccio contenente 5 flaconcini di vetro a chiusura ermetica (tappo di gomma e ghiera metallica in alluminio) da 100 mg + 5 fiale di vetro contenenti 5 ml di solvente.

SAMYR 200 mg/5ml polvere e solvente per soluzione iniettabile

- Astuccio contenente 5 flaconcini di vetro a chiusura ermetica (tappo di gomma e ghiera metallica in alluminio) da 200 mg + 5 fiale di vetro contenenti 5 ml di solvente.

SAMYR 200 mg compresse gastroresistenti

- Astuccio contenente 2 blister (alluminio/alluminio) da 10 compresse gastroresistenti da 200 mg.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Modalità di apertura della fiala di solvente:

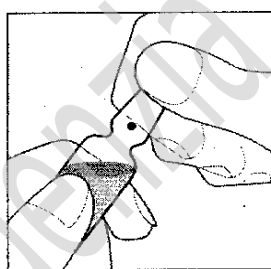


Figura 1

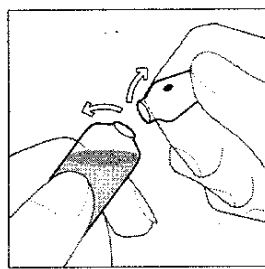


Figura 2

INDICAZIONI PER L'APERTURA:

- posizionare la fiala come indicato nella figura 1;
- esercitare una pressione con il pollice posto sopra il **punto colorato** come indicato nella figura 2.
- Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

BGP Products S.r.l. – Viale Giorgio Ribotta 11, 00144 Roma (RM)

**8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- SAMYR 100 mg/5ml polvere e solvente per soluzione iniettabile - 5 flaconcini  
polvere +5 fiale solvente da 5 ml - A.I.C.: n. 022865149
- SAMYR 200mg/5ml polvere e solvente per soluzione iniettabile - 5 flaconcini  
polvere +5 fiale solvente 5 ml - A.I.C.: n. 022865190
- SAMYR 200 mg compresse gastroresistenti - 20 compresse gastroresistenti  
da 200 mg - A.I.C.: n. 022865202

**9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione:

- SAMYR "100 mg/5ml polvere e solvente per soluzione iniettabile" 5 flaconcini  
polvere +5 fiale solvente da 5 ml: 16.08.1983
- SAMYR " 200mg/5ml polvere e solvente per soluzione iniettabile" 5 flaconcini  
polvere +5 fiale solvente 5 ml: 21.06.1984
- SAMYR 200 mg compresse gastroresistenti "20 compresse gastroresistenti  
da 200 mg" : 09.07.1982

Data del rinnovo più recente: 01.06.2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Determinazione AIFA del