

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

---

### 1. **DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITÀ MEDICINALE**

DONAMET 300 mg/5 ml Polvere e solvente per soluzione iniettabile

DONAMET 500 mg/5ml polvere e solvente per soluzione iniettabile

DONAMET 300 mg Compresse gastroresistenti

DONAMET 500 mg Compresse gastroresistenti

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

#### - **DONAMET 300 mg/5 ml Polvere e solvente per soluzione iniettabile**

Un flacone di polvere contiene:

Principio attivo:

Ademetionina (Solfo-Adenosil-L-Metionina) 1,4-butandisolfonato 570 mg pari a ione 300 mg

#### - **DONAMET 500 mg/5ml polvere e solvente per soluzione iniettabile**

Un flacone di polvere contiene:

Principio attivo:

Ademetionina (Solfo-Adenosil-L-Metionina) 1,4-butandisolfonato 949 mg pari a ione 500 mg

#### - **DONAMET 300 mg Compresse gastroresistenti**

Una compressa gastroresistente contiene:

Principio attivo:

Ademetionina (Solfo-Adenosil-L-Metionina) 1,4-butandisolfonato 570 mg pari a ione 300 mg

#### - **DONAMET 500 mg Compresse gastroresistenti**

Una compressa gastroresistente contiene:

Principio attivo:

Ademetionina (Solfo-Adenosil-L-Metionina) 1,4-butandisolfonato 949 mg pari a ione 500 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. **FORMA FARMACEUTICA**

Polvere e solvente per soluzione iniettabile

Compresa gastroresistente

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Trattamento della colestasi intraepatica negli stati precirrotici e cirrotici nell'adulto.  
Trattamento della colestasi intraepatica gravidica.

### **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.

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

La polvere liofilizzata deve essere disciolta 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'involucro in alluminio), si raccomanda di non utilizzare il prodotto.

#### Terapia d'attacco

Somministrazione endovenosa o intramuscolare: la dose raccomandata è compresa tra 5-12 mg/kg/die da iniettare per via intramuscolare o endovena nelle prime due settimane. La dose usuale di inizio trattamento è di 500 mg/die; non eccedere la dose giornaliera di 800 mg/die.

Somministrazione orale: la dose raccomandata è compresa tra 10 e 25 mg/kg/die per via orale. La dose usuale di inizio trattamento è pari a 800 mg/die; non eccedere la dose giornaliera di 1600 mg/die.

#### Terapia di mantenimento:

Somministrazione orale: 800-1600 mg/die.

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

#### **4.3 Controindicazioni**

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

Ademetionina è controindicata in pazienti affetti da difetti genetici che influenzano il ciclo della metionina e/o causano omocistinuria e/o iperomocisteinemia (e.s. deficit della cistationina beta-sintetasi, difetti del metabolismo della vitamina B12).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

L'iniezione per via endovenosa va praticata lentamente.

I livelli di ammonio devono essere monitorati in pazienti con stati di iperammoniemia precirrotici e cirrotici 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. Ai pazienti deve essere sconsigliata la guida o l'utilizzo di macchinari durante il trattamento fino a quando non sono ragionevolmente certi che la terapia a base di ademetionina non ne influenzi le capacità ad operare in tali attività (vedere paragrafo 4.7).

*Suicidio/Ideazione suicidaria (in pazienti con sindromi depressive)*

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 ademetionina è prescritta 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 durante il trattamento con Ademetionina.

In letteratura è stato riportato un solo caso di sindrome serotoninergica in pazienti che hanno assunto Ademetionina e Clomipramina. Sebbene si suppone 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) .

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.

**Disfunzione renale:** non sono stati condotti studi con pazienti affetti da alterazioni della funzionalità renale. Perciò si raccomanda cautela quando si somministra ademetionina a tali pazienti.

**Pazienti 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 più giovani. L'esperienza clinica riportata non ha identificato differenze di risposta tra pazienti anziani e giovani. In generale, 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.

#### **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.

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

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

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

##### **Gravidanza**

L'assunzione di dosaggi terapeutici di Ademetionina in donne durante gli ultimi tre 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 segnalati effetti indesiderati importanti anche in seguito a somministrazione a lungo termine ed a dosaggi elevati. Non sono stati segnalati casi di assuefazione o di farmaco-dipendenza. Raramente, e solo in soggetti particolarmente sensibili, DONAMET può provocare disturbi del ritmo sonno-veglia: in tali casi può essere utile l'impiego serale di un ipnoinducente.

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, fenomeni peraltro di scarsa entità e tali da non pregiudicare la prosecuzione della terapia.

*Rari (in pazienti con sindromi depressive): ideazione/comportamento suicidario (vedere paragrafo 4.4).*

#### **Reazioni durante i Clinical Trial**

Per più di due anni Ademetionina è stata studiata in 2434 pazienti durante studi clinici controllati e aperti; di cui 1983 affetti da patologie epatiche e 817 affetti da depressione.

La tabella sottostante è basata su 1667 pazienti arruolati in 22 studi clinici e trattati con ademetionina. Di questi 121 (7.2%) hanno avuto evidenza di 188 reazioni avverse in totale. Nausea, dolore addominale e diarrea sono state le reazioni avverse più frequentemente riportate. Non è stato sempre possibile valutare la causalità tra l'evento avverso e il medicinale.

<b>Classe di Sistema di Organi</b>	<b>Evento</b>
Infezioni ed Infestazioni	Infezioni del tratto urinario
Disturbi psichiatrici	Confusione Insonnia
Patologie del Sistema Nervoso	Capogiri Cefalea Parestesia
Patologie cardiache	Disturbi cardiovascolari
Patologie Vascolari	Vampate di calore Flebite superficiale
Patologie gastrointestinali	Distensione addominale Dolore addominale

	Diarrea Secchezza delle fauci Dispepsia Esofagite Flatulenza Dolore gastrointestinale Disturbi gastrointestinali Emorragia gastrointestinale Nausea Vomito
Patologie Epatobiliari	Colica Biliare Cirrosi Epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo.	Iperidrosi Prurito Reazioni cutanee
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo.	Artralgia Spasmi Muscolari
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione.	Astenia Brividi Reazioni al sito di iniezione Influenza Malessere Edema periferico Piressia

#### **Reazioni da Sorveglianza Postmarketing o Studi Clinici di fase IV**

##### ***Disturbi del Sistema Immunitario***

Ipersensibilità, reazioni anafilattoidi o reazioni anafilattiche (i.e.vampate, dispnea, broncospasmo, dolore alla schiena, oppressione al petto, alterazione della pressione arteriosa o della frequenza cardiaca).

##### ***Disturbi psichiatrici***

Ansia

##### ***Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche***

Edema laringeo

##### ***Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo.***

Reazione al sito di iniezione (molto raramente con necrosi cutanea), angioedema, reazioni allergiche cutanee (i.e. rash, prurito, orticaria, eritema)

#### 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**

S-Adenosil L-metionina (ademetionina) è un amminoacido naturalmente presente in modo ubiquitario nei tessuti e nei fluidi dell'organismo. Essa interviene in importanti processi biologici negli uomini e negli animali principalmente come coenzima-e come donatore di gruppi metilici (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 di composti tiolici fisiologici (cisteina, taurina, glutatione, CoA, ecc.) (attraverso 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.

Nel fegato l'ademetionina regola, attraverso la metilazione dei fosfolipidi di membrana, la fluidità delle membrane epatocitarie, mentre, attraverso la via metabolica della transulfurazione, favorisce la sintesi dei prodotti solforati coinvolti nei processi di detossificazione. Tali fenomeni contribuiscono a mantenere operativi i meccanismi che prevengono la colestasi, purché la biodisponibilità di ademetionina intraepatica sia nella norma.

Nella cirrosi epatica è stata dimostrata una importante riduzione della sintesi nel fegato di ademetionina, a causa di un drammatico calo di attività (-50%) dell'enzima Ademetionina-sintetasi, che presiede alla conversione della metionina (aminoacido solforato essenziale) ad ademetionina. Questo blocco metabolico, producendo una ridotta conversione della metionina ad ademetionina, rende insufficienti i processi fisiologici atti a prevenire la colestasi ed è causa sia della diminuzione della clearance plasmatica della metionina alimentare nei pazienti cirrotici, che della ridotta



disponibilità dei prodotti del suo metabolismo, in particolare cisteina, glutatione e taurina. Inoltre questo blocco metabolico produce ipermetioninemia con conseguente rischio di encefalopatia. E' infatti dimostrato che l'accumulo di metionina nell'organismo causa un aumento dei livelli plasmatici dei suoi prodotti di degradazione (mercaptani e metantiolo), che svolgono un ruolo determinante nella patogenesi dell'encefalopatia epatica. La somministrazione di ademetionina, superando il blocco dell'enzima Ademetionina-sintetasi, è in grado di aumentare la sintesi dei composti tiolici senza causare alcun aumento dei livelli di metionina circolante. La supplementazione di ademetionina ai pazienti cirrotici costituisce pertanto un raro esempio di ripristino dei livelli endogeni di un composto essenziale la cui biodisponibilità è stata compromessa dalla malattia di fegato.

### **Colestasi intraepatica.**

La colestasi intraepatica è una possibile complicanza delle epatopatie acute e croniche e può verificarsi indipendentemente dalla loro eziologia. Questa condizione morbosa consiste nella diminuita secrezione biliare da parte dell'epatocita, cui consegue l'accumulo nel sangue delle sostanze normalmente eliminate con la bile, soprattutto bilirubina, sali biliari, enzimi.

Clinicamente la colestasi intraepatica si manifesta con sintomi quali ittero e/o prurito, mentre il suo quadro biochimico è caratterizzato dall'incremento nel sangue di componenti biliari (principalmente bilirubina totale e coniugata, sali biliari totali) ed enzimi canalicolari (fosfatasi alcalina e  $\gamma$ -glutamiltanspeptidasi).

La somministrazione di ademetionina, superando il blocco metabolico dovuto alla ridotta attività dell'enzima Ademetionina-sintetasi, consente di ripristinare i meccanismi fisiologici che prevengono l'insorgenza della colestasi. Infatti in diversi modelli sperimentali è stato dimostrato che l'attività anticolestatica dell'ademetionina è da attribuirsi: 1) al ripristino della microfluidità delle membrane citoplasmatiche mediante la sintesi ademetionina-dipendente dei fosfolipidi di membrana (diminuzione del rapporto colesterolo/fosfolipidi) e 2) al superamento del blocco metabolico della transulfurazione con conseguente sintesi dei gruppi tiolici coinvolti nei processi endogeni di detossificazione.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### **Assorbimento**

Nell'uomo, dopo somministrazione endovenosa, il profilo farmacocinetico di DONAMET è di tipo bi-esponenziale ed è composto da una fase apparente di distribuzione 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 ademetonina 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'Ademetonina 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 raggiunta 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.

DONAMET si lega solo in modo trascurabile alle proteine plasmatiche.

Somministrato per via orale viene assorbito dal tratto intestinale e induce incrementi significativi delle concentrazioni plasmatiche di ademetonina.

Studi condotti nell'animale con metodi isotopici hanno mostrato che la somministrazione orale di farmaco promuove la formazione di prodotti metilati a livello epatico.

E' stato inoltre confermato che l'ademetonina somministrata viene utilizzata dall'organismo attraverso le vie metaboliche caratteristiche del prodotto endogeno (transmetilazione, transsulfurazione, 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 Ademetonina rispettivamente. Il legame alle proteine plasmatiche è trascurabile, essendo minore o uguale del 5%.

### **Metabolismo**

Le reazioni che producono, consumano e rigenerano ademetonina prendono il nome di ciclo dell'Ademetonina. Nel primo passaggio di questo ciclo, una metilasi ademetonina-dipendente utilizza ademetonina 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 ademetonina, completando il ciclo.

### **Escrezione**

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

Circa metà della quota di farmaco somministrato viene escreta immodificata nelle urine.

**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 stati osservate ulteriori modifiche significative in altri organi.

I valori di DL<sub>50</sub> nel ratto sono risultati pari a 1071 mg/kg dopo somministrazione per via endovenosa.

Il farmaco inoltre ha dimostrato di non essere mutageno, di non influenzare la fertilità degli animali e, somministrato per tutta la durata della gravidanza, di non interferire nè con l'embriogenesi nè con il normale sviluppo del feto.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

- **DONAMET 300 mg/5 ml Polvere e solvente per soluzione iniettabile**  
Una fiala di solvente contiene: acqua per preparazioni iniettabili, L-lisina, sodio idrossido.
- **DONAMET 500 mg/5ml polvere e solvente per soluzione iniettabile- 5 flaconcini polvere + 5 fiale solvente**  
Una fiala di solvente contiene: acqua per preparazioni iniettabili, L-lisina, sodio idrossido.
- **DONAMET 300 mg Compresse gastroresistenti**  
Cellulosa microcristallina, magnesio stearato, polietilenglicole 6000, polimetacrilati, polisorbati, silice colloidale, silicone emulsionato, sodio-amido glicolato, talco.
- **DONAMET 500 mg Compresse gastroresistenti**  
Cellulosa microcristallina, magnesio stearato, polietilenglicole 6000, polimetacrilati, polisorbati, silice colloidale, sodio idrossido, silicone emulsionato, sodio-amido glicolato, talco.

### 6.2 Incompatibilità

DONAMET 300 mg/5 ml e 500 mg/5ml polvere e solvente per soluzione iniettabile non va miscelato con soluzioni alcaline o contenenti ioni di calcio.

### 6.3 Periodo di validità

**DONAMET 300 mg/5 ml e 500 mg/5ml polvere e solvente per soluzione iniettabile:** 3 anni

**DONAMET 300 mg e 500 mg Compresse gastroresistenti:** 3 anni

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Per le compresse gastroresistenti: questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Per le fiale e il 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

- Astuccio contenente 5 flaconi di vetro a chiusura ermetica (tappo di gomma e ghiera in alluminio con coperchio in polipropilene) di 300 mg + 5 fiale di vetro contenenti 5 ml di solvente.
- Astuccio contenente 5 flaconi di vetro a chiusura ermetica (tappo di gomma e ghiera in alluminio con coperchio in polipropilene) di 500 mg + 5 fiale di vetro contenenti 5 ml di solvente.
- Astuccio contenente 2 blister (alluminio/alluminio) da 10 compresse di 300 mg
- Astuccio contenente 1 blister (alluminio/alluminio) da 10 compresse di 500 mg

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

Modalità di apertura della fiala di solvente:

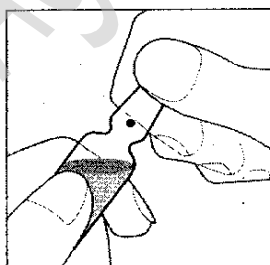


Figura 1

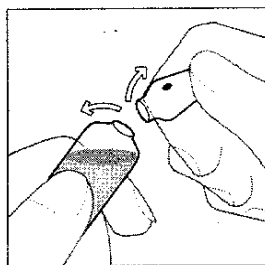


Figura 2

- posizionare la fiala come indicato nella figura 1;

- esercitare una pressione con il pollice posto sopra il **punto colorato** come indicato nella figura 2.

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

BGP PRODUCTS S.r.l.- Viale Giorgio Ribotta 11- 00144 Roma

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

5 flaconi di polvere di 300 mg + 5 fiale di solvente - A.I.C.: n. 028119067

5 flaconcini di polvere di 500mg + 5 fiale solvente - A.I.C.: n. 028119079

300 mg compresse gastroresistenti – 20 compresse - A.I.C.: n. 028119081

500 mg compresse gastroresistenti – 10 compresse - A.I.C.: n. 028119093

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

Prima autorizzazione : 18.06.1993

Rinnovo autorizzazione : 01.07.2008

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**