

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PARMODALIN 10 mg + 1 mg compresse rivestite

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa rivestita contiene :

tranilcipromina solfato	13,7 mg (corrispondenti a 10 mg di tranilcipromina)
trifluoperazina cloridrato	1,18 mg (corrispondenti a 1 mg di trifluoperazina)

Eccipiente con effetti noti: saccarosio

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 1.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico delle forme depressive gravi. Depressioni reattive nelle quali non è indicata o è risultata inefficace l'elettroshock terapia.

#### 1.2 Posologia e modo di somministrazione

L'impiego di PARMODALIN è consigliato nei soli casi di grave depressione mentale nei quali non è indicata l'elettroshock terapia o nei quali quest'ultima, applicata, è risultata inefficace e dopo il fallimento di tutti gli altri trattamenti provati in precedenza.

#### Posologia

La posologia media consigliabile è di una compressa rivestita 1-2 volte al giorno per una settimana. Ottenuta una risposta soddisfacente attenersi ad una dose di mantenimento di una compressa rivestita al mattino.

In ogni caso la dose massima giornaliera non deve superare le 3 compresse rivestite (corrispondenti a 30 mg di tranilcipromina).

#### *Pazienti anziani*

Nel trattamento di pazienti anziani la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare una eventuale riduzione dei dosaggi sopraindicati.

#### 1.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

PARMODALIN non deve essere somministrato a pazienti affetti da vasculopatie cerebrali accertate o sospette, da malattie cardiovascolari, da feocromocitoma, da ipertensione arteriosa o con un'anamnesi di cefalee.

PARMODALIN inoltre è controindicato in pazienti di età superiore ai 60 anni perchè a questa età sono statisticamente frequenti alterazioni cerebrovascolari.

PARMODALIN non deve essere usato nei pazienti epatopatici o con anamnesi di epatopatia pregressa o con prove funzionali epatologiche alterate. Non deve pure essere somministrato in presenza di alterazioni della crasi ematica con segni di depressione midollare.

#### 1.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

In casi di ipersensibilità nei confronti di farmaci fenotiazinici (ad es. discrasie ematiche, ittero) non debbono essere nuovamente somministrati farmaci di questo tipo, compreso PARMODALIN, a meno che, a giudizio del medico, i potenziali benefici del trattamento bilancino il possibile rischio.

I pazienti sottoposti a trattamento con PARMODALIN, in considerazione delle caratteristiche dell'associazione e dei farmaci in essa contenuti, devono essere avvertiti:

- 1) di consultare immediatamente il medico non appena osservino la comparsa di cefalea o di altri sintomi anormali;
- 2) di attenersi strettamente alla dieta che verrà prescritta dal medico affinché da essa rimangano esclusi gli alimenti sotto citati;
- 3) di non assumere bevande alcoliche;
- 4) di non fare uso di prodotti contro il raffreddore o la febbre da fieno, né di preparazioni dimagranti od anoressizzanti che contengano sostanze attive sulla pressione arteriosa;
- 5) di evitare attività che richiedano particolare attenzione (guida di veicoli, lavori alle macchine).

Nei pazienti depressi deve essere presa in considerazione la possibilità che l'uso del medicamento determini tendenza al suicidio e quindi devono essere prese tutte le precauzioni al riguardo. Non è giustificata una fiducia eccessiva nel fatto che il trattamento farmacologico possa prevenire tentativi di suicidio, in quanto, nonostante l'associazione con la trifluoperazina, può trascorrere del tempo tra l'istituzione della terapia e la comparsa del suo effetto con un aumento iniziale dell'ansia e dell'agitazione; inoltre alcuni pazienti non rispondono al trattamento o rispondono solo temporaneamente.

È da tenere presente che gli inibitori delle M.A.O. possono sopprimere il dolore anginoso per cui viene a mancare un segnale di ischemia miocardica.

Nei pazienti con insufficienza renale devono essere adottate le usuali misure precauzionali tenendo conto del fatto che in tale condizione patologica esiste la possibilità di accumulo.

Poiché l'influenza della tranilcipromina sulla soglia convulsivante è variabile nelle diverse specie animali di laboratorio, è raccomandabile cautela nel trattamento di pazienti epilettici.

Alcuni inibitori delle M.A.O. danno luogo a crisi ipoglicemiche in pazienti diabetici in trattamento con insulina o con ipoglicemizzanti orali. Per questo motivo PARMODALIN deve essere usato con cautela nei soggetti in trattamento con questi farmaci.

L'associazione con altri psicofarmaci richiede particolare cautela e vigilanza da parte del medico ad evitare inattesi effetti indesiderabili da interazione.

In corso di trattamento con farmaci antipsicotici è stato riportato un complesso di sintomi, potenzialmente fatale, denominato Sindrome Neurolettica Maligna. Manifestazioni cliniche di tale sindrome sono: iperpiressia, rigidità muscolare, acinesia, disturbi vegetativi (irregolarità del polso e della pressione arteriosa, sudorazione, tachicardia, aritmie); alterazioni dello stato di coscienza che possono progredire fino allo stupore ed al coma. Il trattamento della S.N.M. consiste nel sospendere immediatamente la somministrazione dei farmaci antipsicotici e di altri farmaci non essenziali e nell'istituire una terapia sintomatica intensiva (particolare cura deve essere posta nel ridurre l'ipertermia e nel correggere la disidratazione). Qualora venisse ritenuta indispensabile la ripresa del trattamento con antipsicotici, il paziente deve essere attentamente monitorato.

Poiché in pazienti trattati con trifluoperazina è stata osservata anche ipotensione, deve essere evitata la somministrazione del medicamento per via parenterale od in alte dosi nei pazienti con affezioni del sistema cardiovascolare.

Poiché è stato descritto che alcuni derivati della fenotiazina possono causare retinopatie, il trattamento con PARMODALIN deve essere interrotto se l'esame oftalmoscopico o del campo visivo dimostrano alterazioni della retina. Analogo comportamento deve essere osservato nei pazienti anginosi che rispondono sfavorevolmente alla terapia per un aumento del dolore.

Con la somministrazione prolungata di alte dosi del medicamento deve essere tenuta presente la possibilità di un effetto di accumulo con gravi sintomi vasomotori od a carico del sistema nervoso centrale.

Per ridurre la frequenza di queste e di altre reazioni collaterali, i pazienti sottoposti a trattamenti di lunga durata, specialmente con dosi elevate del medicamento devono essere esaminati periodicamente con il fine di decidere se possa essere ridotta la dose di mantenimento o possa essere interrotta la terapia.

In studi clinici randomizzati versus placebo condotti in una popolazione di pazienti con demenza trattati con alcuni antipsicotici atipici è stato osservato un aumento di circa tre volte del rischio di eventi cerebrovascolari. Il meccanismo di tale aumento del rischio non è noto. Non può essere escluso un aumento del rischio per altri antipsicotici o in altre popolazioni di pazienti. PARMODALIN deve essere usato con cautela in pazienti con fattori di rischio per stroke.

Usare con cautela nei pazienti con malattie cardiovascolari o con una storia familiare di prolungamento QT.

Evitare una terapia concomitante con altri neurolettici.

## **IDEAZIONE/COMPORAMENTO SUICIDARIO**

### *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 significativa. Poiché 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. È esperienza clinica in generale che il rischio di suicidio può aumentare nelle prime fasi del miglioramento.

Altre patologie psichiatriche per le quali PARMODALIN è prescritto possono anche essere associate ad un aumentato 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 le stesse 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 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.

Sono stati riportati casi di tromboembolismo venoso (TEV) in pazienti trattati con medicinali antipsicotici. Poiché i pazienti trattati con antipsicotici spesso presentano fattori di rischio acquisiti per TEV, occorre identificare tutti i possibili fattori di rischio per TEV prima e durante il trattamento con PARMODALIN e intraprendere opportune misure preventive.

Aumento della mortalità in pazienti anziani affetti da demenza.

I dati di due importanti studi osservazionali hanno evidenziato che gli anziani affetti da demenza, trattati con antipsicotici, presentano un lieve incremento del rischio di mortalità rispetto a quelli non trattati. I dati disponibili non sono sufficienti per dare una stima certa della dimensione precisa del rischio e la causa dell'incremento del rischio non è nota.

PARMODALIN non è autorizzato per il trattamento dei disturbi comportamentali della demenza.

**PARMODALIN contiene** saccarosio: i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucralasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

## **1.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

Durante il trattamento con PARMODALIN non devono essere somministrati:

- 1) altri inibitori delle M.A.O. o derivati della benzodiazepina poiché con l'uso di simili associazioni possono manifestarsi crisi ipertensive o convulsive;
- 2) simpaticomimetici comprese le anfetamine, la fenfluramina, la fenilpropanolamina. Infatti sembra che durante il trattamento con la tranilcipromina alcuni pazienti siano particolarmente vulnerabili agli effetti dei farmaci simpaticomimetici poiché l'attività di certi enzimi risulta inibita. L'uso

contemporaneo di PARMODALIN e simpaticomimetici in genere (metildopa, dopamina, levodopa, triptofano) può determinare ipertensione, cefalea ed altri sintomi correlati;

- 3) farmaci che abbiano comunque un effetto deprimente sul sistema nervoso centrale compresi i narcotici e l'alcool poiché sono stati descritti spiccati effetti di potenziamento;
- 4) farmaci anti-ipertensivi, diuretici, anti-istaminici, sedativi o anestetici. Durante la somministrazione di PARMODALIN, devono essere esclusi dalla dieta i formaggi e tutti gli altri alimenti ad alto contenuto di tiramina (crema acida, vino Chianti, Sherry, birra, aringhe salate, fegato, fichi secchi, uva passa, cioccolato, salsa piccante, fave, estratto di lievito, carne intenerita artificialmente), in quanto possono comparire crisi ipertensive di notevole gravità.

Ove si intenda passare dal trattamento con PARMODALIN a quello con altri inibitori della M.A.O. o con benzodiazepina, o viceversa, è necessario che tra un trattamento e l'altro intercorra almeno una settimana e che, durante la prima settimana, si adottino dosaggi convenientemente ridotti dei farmaci suddetti (metà delle dosi normali per la tranilcipromina).

Quando i neurolettici sono somministrati in concomitanza con farmaci che prolungano il QT il rischio di insorgenza di aritmie cardiache aumenta.

Non somministrare in concomitanza con farmaci che determinano alterazioni degli elettroliti.

## **1.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

L'uso di ogni farmaco durante la gravidanza, l'allattamento e nelle donne in età feconda deve essere condizionato dall'attenta considerazione del rapporto fra il beneficio che ci si attende dalla somministrazione del farmaco stesso ed il possibile rischio per la madre e per il bambino.

I neonati esposti agli antipsicotici convenzionali o atipici incluso PARMODALIN durante il terzo trimestre di gravidanza sono a rischio di effetti indesiderati inclusi sintomi extrapiramidali o di astinenza che possono variare per gravità e durata dopo la nascita. Ci sono state segnalazioni di agitazione, ipertonia, ipotonia, tremore, sonnolenza, stress respiratorio, disturbi dell'assunzione di cibo. Pertanto i neonati dovrebbero essere attentamente monitorati.

Gli studi sulla riproduzione degli animali hanno dimostrato che la tranilcipromina passa nel feto di ratta attraverso la barriera placentare ed inoltre si ritrova nel latte della cagna nutrice. Non è stata finora dimostrata l'assenza di effetti nocivi della tranilcipromina e della trifluoperazina somministrate durante i periodi della gravidanza e della lattazione, sulla fertilità e sullo sviluppo post-natale degli animali trattati.

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

La trifluoperazina può influire sulle attività psichica e fisica, specialmente durante i primi giorni di trattamento, occorre avvertire i pazienti di evitare attività che richiedano particolare attenzione.

## **1.8 Effetti indesiderati**

Le più importanti reazioni al trattamento con tranilcipromina sono rappresentate dalle crisi ipertensive con esito a volte mortale. Queste crisi sono caratterizzate dalla seguente sintomatologia: cefalea occipitale con irradiazione frontale, palpitazioni, rigidità e dolorabilità del collo, nausea, vomito, sudorazione (talora con febbre, brivido, sudorazione fredda) e fotofobia. Possono essere presenti bradicardia o tachicardia, extrasistolia, dolore costrittivo del torace e midriasi. Sono stati descritti casi di emorragia intracranica con emiparesi ed emiplegia eccezionalmente a decorso mortale, associate con aumento della pressione arteriosa.

Per questo motivo in corso di trattamento con PARMODALIN la pressione arteriosa deve essere attentamente controllata per poterne valutare qualsiasi variazione.

Il trattamento deve essere interrotto immediatamente se compaiono palpitazioni o cefalee insistenti poiché questi sintomi possono rappresentare i prodromi di una crisi ipertensiva. Nel caso essa compaia, si deve sospendere il trattamento con PARMODALIN.

Occorre inoltre istituire immediatamente una terapia ipotensiva evitando l'uso di reserpina per via parenterale.

Durante il trattamento con PARMODALIN si può anche avere ipotensione arteriosa. I sintomi dell'ipotensione ortostatica sono stati osservati più comunemente, ma non esclusivamente, in pazienti con pre-esistente ipertensione. Con l'interruzione del trattamento i valori pressori ritornano, in genere, ai livelli

di partenza. Con dosi di tranilcipromina superiori a 30 mg pro die il più frequente effetto secondario è l'ipotensione che può dar luogo a sincope.

L'aumento del dosaggio giornaliero di PARMODALIN deve quindi essere più graduale nei pazienti che, fin dall'inizio della terapia, mostrino tendenza all'ipotensione. Quando la tranilcipromina, come nel caso di PARMODALIN, è somministrata contemporaneamente a derivati della fenotiazina o ad altri farmaci che possano causare ipotensione, deve essere presa in considerazione l'eventualità di un potenziamento dell'effetto ipotensivo.

In corso di trattamento con tranilcipromina sono stati talora descritti: irrequietezza, insonnia, debolezza, secchezza delle fauci, nausea, diarrea, dolori addominali, stipsi, tachicardia, anoressia, edemi, disturbi della vista, impotenza e, più raramente, epatopatie, eruzioni cutanee. Acufeni, spasmi e tremori muscolari, parestesia, ritenzione urinaria sono stati descritti così eccezionalmente per cui non è stato possibile attribuirne la comparsa alla tranilcipromina.

Anche in questi casi, la riduzione del dosaggio giornaliero di PARMODALIN determina, in genere, la regressione della sintomatologia collaterale, la quale si presenta più raramente in considerazione della combinazione della tranilcipromina con la trifluoperazina.

In pazienti trattati con trifluoperazina sono stati descritti casi di agranulocitosi, trombocitopenia, pancitopenia, anemia, ittero di tipo colestatico, altre alterazioni a carico dell'epatocita.

Altri effetti indesiderati connessi con l'uso di trifluoperazina possono essere sonnolenza, vertigini, reazioni ed eruzioni cutanee, secchezza delle fauci, insonnia, amenorrea, affaticabilità, debolezza muscolare, anoressia, galattorrea, alterazioni della vista, reazioni neuromuscolari extrapiramidali. Questi ultimi sintomi sono stati riferiti con frequenza significativa negli psicopazienti ospedalizzati. Essi possono essere caratterizzati da "rigidità motoria" od essere di tipo "distonico o parkinsoniano". Secondo la loro gravità, si rende necessario ridurre il dosaggio giornaliero del medicamento o sospendere la somministrazione; nel caso di una ripresa del trattamento si deve prescrivere un dosaggio ridotto. Se i sintomi extrapiramidali si verificano in bambini ed in gestanti, la terapia deve essere interrotta definitivamente.

Nei casi più gravi occorre istituire un trattamento adeguato ed adottare tutte le altre misure necessarie quali quelle di sorvegliare attentamente lo stato della ventilazione polmonare e lo stato d'idratazione.

In molti casi per la risoluzione dei sintomi sono sufficienti dei barbiturici somministrati per idonea via d'introduzione. Nei casi più gravi può farsi luogo alla somministrazione di farmaci antiparkinsoniani, eccettuato il levodopa, che producono di norma la risoluzione rapida della sintomatologia. Devono essere adottate tutte le altre misure del caso, quali quelle di sorvegliare adeguatamente lo stato delle vie aeree e lo stato d'idratazione.

In alcuni pazienti, specialmente anziani e di sesso femminile, a seguito di trattamenti prolungati, può manifestarsi, come con altri farmaci antipsicotici e talora dopo l'interruzione della terapia, una "discinesia tardiva persistente" a volte irreversibile.

La sindrome è caratterizzata da movimenti ritmici involontari della lingua, del volto, della bocca, delle guance che talora possono accompagnarsi ad analoghi movimenti delle estremità.

Non si conosce alcun trattamento efficace per questa sindrome; i farmaci antiparkinsoniani in genere non ne risolvono la sintomatologia.

E' stato quindi suggerito di interrompere ogni trattamento antipsicotico non appena si presentino inconvenienti del genere e, particolarmente, ove compaia uno speciale movimento vermicolare della lingua che si ritiene possa rappresentare il primo sintomo della discinesia.

Sono stati osservati con PARMODALIN o altri farmaci della stessa classe casi rari di prolungamento del QT, aritmie ventricolari come torsione di punta, tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare ed arresto cardiaco.

Casi molto rari di morte improvvisa.

Rari: ideazione/comportamento suicidario (vedere paragrafo 4.4).

Casi di tromboembolismo venoso, compresi casi di embolia polmonare e casi di trombosi venosa profonda sono stati riportati con l'uso di medicinali antipsicotici. Frequenza sconosciuta.

Gravidanza, puerperio e condizioni perinatali: sindrome da astinenza neonatale, frequenza non nota, sintomi extrapiramidali (vedere paragrafo 4.6).

#### 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).

## 1.9 Sovradosaggio

Gradi più rilevanti di sovradosaggio o una ipersensibilità individuale alla tranilcipromina possono determinare un'accentuazione degli effetti indesiderabili che giungono in casi gravi ad agitazione, confusione mentale, incoerenza, ipotensione, crisi ipertensive precedute da cefalea grave ed accompagnate in casi rari da fibrillazione mioclonica con iperpiressia e, talora, con rigidità generalizzata e coma. In questi casi si impongono gli interventi più appropriati, come lavanda gastrica, somministrazione di ipotensivi nei pazienti con cefalea ed ipertensione, di barbiturici nei casi di reazioni miocloniche (tenendo presente che l'effetto dei barbiturici può essere prolungato dalla somministrazione contemporanea di PARMODALIN) e l'istituzione delle comuni misure anti-shock.

## 2. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 2.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antidepressivi in associazione con psicolettici, codice ATC: N06CA49

Depressione ed ansia sono presenti in modo caratteristico nella maggior parte delle turbe emozionali. Anche se possono manifestarsi isolatamente, di solito coesistono pur con intensità diversa; la depressione può dare origine all'ansia e questa, a sua volta, può essere causa di depressione. Inoltre, depressione ed ansia possono reciprocamente mascherarsi. Da ciò emerge quale importanza rivesta una corretta valutazione ed interpretazione dei sintomi che caratterizzano le depressioni psichiche per poter impostare una terapia esatta, tale da ottenere il recupero completo del soggetto.

PARMODALIN è un farmaco di associazione composto da un antidepressivo, la tranilcipromina (trans-dl-2-fenilciclopropilamina) e da un tranquillante, la trifluoperazina (10-[3-(1-metil-4-piperazinil)-propil]-2-trifluorometil-fenotiazina dicloridrato). La tranilcipromina è un composto di sintesi, potente inibitore della monoamminoossidasi. La trifluoperazina è efficace negli stati ansiosi indipendentemente dalla loro sintomatologia (apatia, indifferenza, astenia emotiva o tensione, agitazione).

È attiva a dosi modeste (1-4 mg al giorno); possiede una rapida insorgenza di azione (24-48 ore dopo la prima somministrazione) e azione prolungata per cui è sufficiente una somministrazione ogni 12 ore.

### 2.2 Proprietà farmacocinetiche

La tranilcipromina è rapidamente assorbita dal tratto gastro-intestinale ed escreta nelle urine soprattutto sotto forma di metaboliti.

Come tutte le fenotiazine, la trifluoperazina è prontamente assorbita dal tratto gastro-intestinale.

Viene metabolizzata nella parete intestinale e nel fegato e viene escreta nell'urina e nelle feci sotto forma di metaboliti attivi ed inattivi.

Il prodotto viene eliminato con relativa prontezza e non dà accumulo in quanto dopo 48-72 ore cessa l'effetto anti-MAO.

### 2.3 Dati preclinici di sicurezza

Dopo somministrazione di tranilcipromina (5 mg/kg/i.p.) nel ratto non si osservano effetti tossici di rilievo. La DL50 della trifluoperazina nel topo è di ca. 1150 mg/kg/os e di ca. 30 mg/kg/i.v.

Nel cane la DL50 è di ca. 50 mg/kg/i.v.

Tossicità acuta

Nei topi dosi fino a 4 compresse rivestite/kg p.o. non hanno causato alcuna mortalità (tale dose risulta 120 volte superiore alla massima dose clinica giornaliera).

La DL50 è risultata maggiore di 8 compresse rivestite/kg p.o.

Nel ratto la somministrazione di una compressa rivestita/kg p.o. non ha provocato decessi od effetti tossici evidenti. La DL50 è risultata pari a 4 e 4,6 compresse rivestite/kg p.o. rispettivamente nei maschi e nelle femmine (120-140 volte superiori alla massima dose clinica giornaliera).

Mutagenesi

Privo di attività mutagena nel test di retromutazione con 5 ceppi di Salmonella Typhimurium (test di Ames), nel test con Saccharomyces Cerevisiae D4 e nel test con Schizosaccharomyces pombe.

### **3. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

#### **3.1 Elenco degli eccipienti**

Amido, calcio solfato diidrato, magnesio carbonato, talco, magnesio stearato, titanio diossido, gelatina, gomma arabica, macrogoli 6000, acido silicico, saccarosio.

#### **3.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

#### **3.3 Periodo di validità**

5 anni.

#### **3.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

#### **3.5 Natura e contenuto del contenitore**

Scatola di cartone; blister, 25 compresse rivestite.

#### **3.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

### **5. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Laboratorio Farmaceutico S.I.T. Specialità Igienico Terapeutiche S.r.l. - Via Cavour 70 – 27035 Mede (PV).

### **6. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC: 011531035

### **7. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 30/04/1985

Data del rinnovo più recente: 01/06/2010.

### **8. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**