

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xenazina 25 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene:

Principio attivo: tetrabenazina 25 mg.

Eccipiente con effetti noti: lattosio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse per uso orale.

La compressa può essere divisa in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Disordini del movimento associati a Corea di Huntington.

Xenazina 25 mg è indicato anche nel trattamento della discinesia tardiva da moderata a severa invalidante e/o socialmente imbarazzante. Tale condizione deve permanere anche dopo sospensione di una terapia con antipsicotici, oppure nei casi in cui non c'è possibilità di interrompere il trattamento antipsicotico; indicato anche in casi in cui la discinesia persiste nonostante riduzione del dosaggio dell'antipsicotico o sostituzione con antipsicotici atipici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti

Il dosaggio e la somministrazione sono variabili e vanno adattati alle condizioni del singolo paziente.

Un corretto dosaggio di tetrabenazina richiede, infatti, un'attenta titolazione della terapia per determinare la dose adatta a ciascun paziente. Quando prescritta per la prima volta, la terapia con tetrabenazina deve essere titolata lentamente per diverse settimane per consentire l'identificazione di una dose per uso cronico che riduca i sintomi e sia ben tollerata.

Lo schema che segue deve pertanto essere considerato solo una guida.

Posologia

Disturbi del movimento associati a malattie organiche del sistema nervoso centrale (Corea di Huntington)

Si raccomanda di iniziare con un dosaggio di 25 mg, 1-3 volte al giorno. Si può aumentare la dose giornaliera di 25 mg, ogni 3 o 4 giorni, fino ad una dose massima giornaliera di 200 mg, oppure fino a raggiungere la dose limite tollerata, indicata dalla comparsa di effetti indesiderati, indipendentemente da quale sia la dose più bassa.

Se non si ottiene un miglioramento al dosaggio massimo, in 7 giorni di terapia, è poco probabile che il medicinale risulti efficace aumentando ulteriormente il dosaggio o prolungando il periodo di

trattamento. Si deve considerare la sospensione del trattamento in mancanza di beneficio oppure quando gli effetti indesiderati non siano tollerati dal paziente.

Discinesia tardiva

Si raccomanda di iniziare con 12,5 mg al giorno e, successivamente, di aumentare gradualmente il dosaggio in funzione della risposta. Si deve considerare la sospensione del trattamento in mancanza di beneficio oppure quando gli effetti indesiderati non siano tollerati dal paziente.

Popolazioni speciali

Anziani

Non sono stati condotti studi specifici nell'anziano. Tuttavia, Xenazina 25 mg è stato somministrato in anziani, al dosaggio standard, senza particolari problemi. L'esperienza clinica suggerisce comunque che siano impiegate dosi iniziali e di mantenimento, ridotte.

Reazioni avverse simil-Parkinsoniane sono relativamente comuni in questi pazienti e possono essere dose-limitanti.

Popolazione pediatrica

Non sono disponibili studi clinici adeguatamente controllati nei bambini, pertanto non possono essere fornite specifiche raccomandazioni sul dosaggio di Xenazina da utilizzare in pediatria.

Danno renale

Non è stato studiato l'utilizzo di tetrabenazina in pazienti con danno renale. La limitata esperienza clinica disponibile suggerisce che il trattamento sia iniziato con metà della dose impiegata nell'adulto (12,5 mg al giorno, pari a mezza compressa), titolando poi lentamente e con cautela, sulla base della risposta e della tollerabilità individuali.

Modo di somministrazione

Uso orale.

4.3 Controindicazioni

Tetrabenazina è controindicata:

- in caso di ipersensibilità al principio attivo (tetrabenazina) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- in caso di tendenza al suicidio;
- in caso di depressione non trattata o trattata non adeguatamente;
- durante la gravidanza e/o l'allattamento al seno;
- in pazienti in trattamento con inibitori delle monoamino ossidasi (MAOI) o che li hanno assunti nei 14 giorni precedenti all'assunzione di tetrabenazina (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 4.8);
- in presenza di funzionalità epatica ridotta (punteggio Child-Pugh tra 5 e 9);
- durante il trattamento con reserpina (vedere paragrafo 4.5);
- in presenza di Parkinsonismo e rigidità ipocinetica.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

La dose di tetrabenazina deve essere titolata per individuare per ciascun paziente la dose più adatta.

Gli studi condotti *in vitro* e *in vivo* indicano che i metaboliti di tetrabenazina α -HTBZ e β -HTBZ sono substrati per CYP2D6 (vedere paragrafo 5.2). Quindi, adeguamenti della dose possono essere influenzati in pazienti con una funzionalità alterata del CYP2D6 o da farmaci concomitanti con una forte azione inibitrice per CYP2D6 (vedere paragrafo 4.5).

Una volta stabilito un dosaggio, il trattamento deve essere rivalutato periodicamente considerando le condizioni generali del paziente e il trattamento con farmaci concomitanti (vedere paragrafo 4.5).

Depressione/Propensione al suicidio:

La tetrabenazina può causare depressione o peggiorare la depressione pre-esistente.

Casi di ideazione e comportamento suicidari sono stati riportati in pazienti che assumevano il prodotto. Si deve prestare particolare cautela nei pazienti che presentano una storia di depressione o di tentativi o ideazione suicidari (vedere anche paragrafo 4.3).

I pazienti devono essere attentamente monitorati riguardo all'insorgenza di questo tipo di eventi avversi e sia i pazienti, sia chi li assiste devono essere a conoscenza di questo rischio e preparati a riferire immediatamente qualsiasi problema al medico.

Se si manifestano depressione o ideazione suicidarie, si possono controllare riducendo la dose di tetrabenazina e/o iniziando la terapia antidepressiva. Se la depressione o l'ideazione suicidaria sono profonde o persistono, si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento con tetrabenazina e l'inizio di una terapia con antidepressivi.

Non devono essere utilizzati antidepressivi inibitori delle MAO finché non sono trascorse almeno due settimane da quando è stata assunta l'ultima dose di tetrabenazina, al fine di evitare una interazione tra farmaci potenzialmente grave (vedere paragrafi 4.3, 4.5 e 4.8).

Collera e aggressività

Esiste un potenziale rischio di comparsa o peggioramento di comportamento collerico e aggressivo nei pazienti in trattamento con tetrabenazina con anamnesi positiva per la depressione o altre malattie psichiatriche.

Parkinsonismo

Tetrabenazina può indurre parkinsonismo e aggravare i sintomi pre-esistenti della malattia di Parkinson.

La dose di tetrabenazina deve essere aggiustata secondo indicazioni cliniche per minimizzare questo effetto indesiderato.

Discinesia tardiva

La tetrabenazina agisce provocando la deplezione delle monoammine a livello centrale e può causare sintomi extrapiramidali e, teoricamente, discinesia tardiva nell'uomo.

La terapia con tetrabenazina va effettuata quando la discinesia tardiva persiste anche dopo aver ridotto o interrotto una terapia con antipsicotici o quando è stata fatta la sostituzione con antipsicotici atipici, oppure quando la sospensione o la sostituzione con farmaci antipsicotici atipici non sono possibili.

Sindrome neurolettica maligna

La sindrome neurolettica maligna (SNM) è stata riportata in pazienti trattati con tetrabenazina. La sindrome neurolettica maligna si verifica spesso subito dopo l'inizio del trattamento in conseguenza di variazioni di dosaggio o dopo trattamento prolungato.

I principali sintomi di questa condizione sono ipertermia, rigidità muscolare, alterazioni dello stato mentale ed evidenza di instabilità autonoma (frequenza cardiaca o pressione arteriosa alterata, tachicardia, sudorazione e disritmie cardiache). Ulteriori manifestazioni includono elevati livelli di creatinina fosfochinasi, mioglobinuria, rabdomiolisi e insufficienza renale acuta. Se si sospetta una sindrome neurolettica maligna si deve interrompere immediatamente il trattamento con tetrabenazina e iniziare un trattamento appropriato.

Se il paziente necessita di essere trattato con tetrabenazina dopo la risoluzione della SNM, la ripresa della terapia deve essere valutata molto attentamente. Il paziente deve essere accuratamente monitorato, dato che sono state segnalate recidive di SNM.

Prolungamento dell'intervallo QTc

La tetrabenazina causa un lieve incremento (circa 8 msec) nell'intervallo QT corretto. Tetrabenazina deve essere usata con cautela se assunta in combinazione con altre sostanze che prolungano il tratto QTc e in pazienti con sindrome congenita del QT lungo e una storia di aritmie cardiache (vedere paragrafo 4.5).

Patologie cardiache

Tetrabenazina non è stata valutata in pazienti con anamnesi di infarto miocardico recente o malattie cardiache non stabilizzate.

Acatisia, irrequietezza, e agitazione

I pazienti in trattamento con tetrabenazina devono essere monitorati riguardo alla comparsa di acatisia e anche riguardo a segni e sintomi di irrequietezza e agitazione, dato che essi possono indicare lo sviluppo di acatisia. Se un paziente manifesta acatisia, la dose di tetrabenazina deve essere ridotta. In alcuni pazienti può essere necessaria l'interruzione della terapia.

Sedazione e sonnolenza

La sedazione è l'effetto avverso più comune che limita il dosaggio di tetrabenazina. I pazienti devono essere consapevoli del rischio durante lo svolgimento di attività che richiedono lucidità mentale, come guidare un veicolo o usare macchinari pericolosi, fintanto che assumono una dose di mantenimento di tetrabenazina e conoscere gli effetti su loro stessi.

Ipotensione ortostatica

Tetrabenazina può indurre, a dosi terapeutiche, ipotensione ortostatica, con sintomi che includono capogiro e sincope (vedere paragrafo 4.8). Ciò deve essere tenuto in considerazione nei pazienti predisposti all'ipotensione o ai suoi effetti. Per tali pazienti si deve prendere in considerazione il monitoraggio dei parametri vitali in posizione eretta.

Iperprolattinemia

Tetrabenazina innalza le concentrazioni sieriche di prolattina nell'uomo. In seguito alla somministrazione di 25 mg a volontari sani il picco dei livelli plasmatici di prolattina è aumentato di 4/5 volte. Esperimenti su colture cellulari indicano che approssimativamente un terzo dei tumori al seno negli esseri umani sono prolattina-dipendenti *in vitro*, un fattore potenzialmente importante se si considera di trattare con tetrabenazina un paziente con diagnosi pregressa di tumore al seno. Il significato clinico di elevate concentrazioni sieriche di prolattina rimane ignoto per la maggior parte dei pazienti, sebbene alte concentrazioni possano causare amenorrea, galattorrea, ginecomastia e impotenza.

Un aumento cronico dei livelli di prolattina è stato associato a bassi livelli di estrogeni e ad un incremento del rischio di osteoporosi (sebbene ciò non sia stato valutato nei programmi di sviluppo di tetrabenazina). Se esiste un sospetto clinico di iperprolattinemia sintomatica devono essere eseguite opportune analisi di laboratorio e si deve considerare la sospensione del farmaco.

Legame a tessuti contenenti melanina

Poiché la tetrabenazina e i suoi metaboliti si legano a tessuti contenenti melanina, in tali tessuti potrebbe verificarsi nel tempo un accumulo del farmaco. Ciò incrementa la possibilità di effetti tossici in questi tessuti dopo un uso prolungato. Non si conosce il significato clinico del legame della tetrabenazina con i tessuti contenenti melanina. Sebbene non vi siano specifiche raccomandazioni per il monitoraggio periodico di tipo oftalmico, i pazienti in terapia con tetrabenazina devono essere avvisati della possibilità di effetti oftalmologici dopo esposizione a lungo termine.

Danno epatico

Da somministrare con cautela in pazienti con danno epatico.

Danno renale

L'uso di Tetrabenazina in pazienti con danno renale non è stato studiato.

Test di laboratorio

Durante le sperimentazioni cliniche con tetrabenazina non sono state riportate alterazioni clinicamente significative dei parametri di laboratorio. Nel corso di sperimentazioni cliniche controllate tetrabenazina ha causato un lieve aumento medio di SGOT e SGPT rispetto al placebo.

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione *in vivo*. Gli enzimi che metabolizzano la tetrabenazina sono in parte sconosciuti. Studi *in vitro* indicano che la tetrabenazina potrebbe essere un inibitore del CYP2D6 e quindi potrebbe causare un aumento delle concentrazioni plasmatiche dei medicinali metabolizzati da CYP2D6, come ad esempio metoprololo, amitriptilina, imipramina, aloperidolo e risperidone.

Pazienti in trattamento con inibitori di CYP2D6

Studi *in vitro* e *in vivo* indicano che i metaboliti α -DTBZ e β -DTBZ della tetrabenazina sono substrati del CYP2D6. Deve essere usata cautela quando si aggiunge un inibitore del CYP2D6 (come fluoxetina, paroxetina, chinidina, duloxetina, terbinafina, amiodarone o sertralina) ad un paziente già in trattamento con dosi stabili di tetrabenazina e si deve prendere in considerazione la possibilità di una riduzione della dose di tetrabenazina. Non è stato valutato l'effetto di deboli o moderati inibitori del CYP2D6 come duloxetina, terbinafina, amiodarone o sertralina.

Altri inibitori del citocromo P450: sulla base di studi *in vitro* un'interazione clinicamente significativa tra la tetrabenazina e gli altri inibitori del P450 (oltre al CYP2D6) è improbabile.

Levodopa

Tetrabenazina inibisce l'azione di levodopa e quindi ne attenua l'effetto.

Inibitori delle monoaminossidasi

Tetrabenazina non deve essere somministrata in presenza di inibitori delle MAO a causa del rischio di possibili gravi interazioni che danno origine a crisi ipertensive (vedere paragrafo 4.3). Devono trascorrere almeno 14 giorni tra la sospensione di un inibitore delle MAO e l'inizio del trattamento con tetrabenazina.

Uso concomitante di farmaci neurolettici

Reazioni avverse associate alla tetrabenazina, come il prolungamento dell'intervallo QTc, la sindrome neurolettica maligna e disturbi extrapiramidali potrebbero essere esacerbate dall'uso concomitante di antagonisti dopaminergici. Vi è un potenziale rischio di impoverimento significativo della dopamina quando si somministra tetrabenazina contemporaneamente ad agenti neurolettici (ad esempio aloperidolo, clorpromazina, metoclopramide, ecc.) ed i pazienti devono essere monitorati clinicamente per riscontrare l'eventuale insorgenza di parkinsonismo. La sindrome neurolettica maligna è stata osservata in casi isolati.

Farmaci antipertensivi e beta bloccanti

L'uso concomitante di tetrabenazina con farmaci anti-ipertensivi e beta-bloccanti può aumentare il rischio di ipotensione ortostatica.

Farmaci che deprimono il Sistema Nervoso Centrale

Si deve prendere in considerazione la possibilità che si manifestino effetti sedativi additivi quando tetrabenazina viene utilizzata in combinazione con depressori del SNC (incluso alcool, neurolettici, ipnotici e oppiacei).

Farmaci che prolungano l'intervallo QTc

Tetrabenazina deve essere usata con prudenza se assunta con sostanze note per prolungare l'intervallo QTc, inclusi farmaci antipsicotici (es. clorpromazina, tioridazina), antibiotici (es. gatifloxacina, moxifloxacina) e farmaci antiaritmici di classe IA e III (es. chinidina, procainamide, amiodarone, sotalolo).

Reserpina

L'uso concomitante di tetrabenazina e reserpina è controindicato (vedere paragrafo 4.3). La reserpina lega irreversibilmente VMAT2 ed il suo effetto dura diversi giorni. Si deve porre attenzione nel passaggio di un paziente da reserpina a tetrabenazina. Il medico deve attendere la ricomparsa della Corea prima di somministrare tetrabenazina, in modo da evitare il sovradosaggio ed una ulteriore deplezione di serotonina e noradrenalina nel Sistema Nervoso Centrale. Dato che gli effetti della reserpina possono essere prolungati, si deve effettuare una valutazione clinica nello stabilire la durata della sospensione prima di iniziare la terapia con tetrabenazina.

Digossina

La digossina è un substrato della P-glicoproteina. Uno studio su volontari sani ha dimostrato che la tetrabenazina (25 mg, due volte al giorno, per tre giorni) non influenza la biodisponibilità della digossina, suggerendo che a questa dose la tetrabenazina non influenza la P-glicoproteina nel tratto intestinale. Anche studi *in vitro* suggeriscono che la tetrabenazina e i suoi metaboliti non sono inibitori della P-glicoproteina.

Il pretrattamento con antidepressivi triciclici potrebbe limitare o capovolgere gli effetti della tetrabenazina, dando luogo ad effetti paradossi.

Studi nell'animale hanno evidenziato che la difenilidantoina antagonizza gli effetti della tetrabenazina sulla locomozione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono dati sufficienti sull'uso di tetrabenazina nelle donne in gravidanza.

Studi condotti su animali hanno dimostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Non è ben noto il potenziale rischio negli esseri umani. Tetrabenazina non deve essere usata durante la gravidanza ed in donne in età fertile che non usano contraccettivi.

Gli effetti di tetrabenazina sul travaglio e sul parto negli esseri umani non sono noti.

Allattamento

Non è noto se la tetrabenazina o i suoi metaboliti vengano escreti nel latte materno.

Non si può escludere il rischio per il bambino in allattamento.

Tetrabenazina è controindicata durante l'allattamento al seno (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Studi condotti su animali con tetrabenazina non hanno evidenziato effetti sulla gravidanza o sulla sopravvivenza nell'utero.

È stato osservato un aumento della lunghezza del ciclo femminile e un ritardo nella fertilità.

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

I pazienti devono essere avvertiti che Xenazina 25 mg può causare sonnolenza e quindi alterare la capacità di svolgere certe attività (guidare veicoli, usare macchinari, ecc.).

4.8 Effetti indesiderati

La frequenza è definita sulla base della seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa
---	-------------------------

	Frequenza					
	Molto comune (>1/10)	Comune ($\geq 1/100$, <1/10)	Non comune ($\geq 1/1.000$, <1/100)	Raro ($\geq 1/10.000$, <1/1.000)	Molto raro (<1/10.000)	Non nota
Infezioni ed infestazioni					Infezione polmonare	
Patologie del sistema emolinfopoietico					Leucopenia	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione					Appetito ridotto Disidratazione	Appetito aumentato
Disturbi psichiatrici	Depression e	Agitazione e Ansia Insonnia Stato confusionale			Aggressione Collera Idea suicida Tentato suicidio	Disorientamento Nervosismo Irrequietezza Disturbo del sonno
Patologie del sistema nervoso	Sonnolenza Parkinsonismo (può includere disturbo dell'equilibrio) Tremore				Sindrome neurolettica maligna	Atassia Acatisia Distonia Amnesia Capogiro
Patologie dell'occhio					Crisi oculogira Fotofobia	
Patologie cardiache						Bradicardia
Patologie vascolari						Ipotensione ortostatica (vedere paragrafo 4.4)* Crisi ipertensiva
Patologie gastrointestinali	Ipersecrezione salivare					Disfagia Nausea Vomito Dolore addominale superiore

						Diarrea Stipsi Bocca secca
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo					Eruzione cutanea Prurito Orticaria	Iperidrosi
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella						Mestruazioni irregolari
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione						Stanchezza Astenia Ipotermia
Esami diagnostici					Peso diminuito Peso aumentato	
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura					Caduta	

* L'ipotensione ortostatica può manifestarsi con sintomi quali capogiri e sincope.

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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Segni e sintomi di sovradosaggio di tetrabenazina possono includere distonia acuta, crisi oculogira, nausea, vomito, diarrea, sonnolenza, sudorazione, ipotensione, confusione, allucinazioni, ipotermia, sedazione, rubor e tremore. La terapia con tetrabenazina deve essere interrotta e si deve adottare un trattamento sintomatico.

Il trattamento deve consistere in misure generali impiegate nella gestione del sovradosaggio di farmaci attivi sul SNC. Si raccomandano trattamenti sintomatici e di supporto generale. Si devono monitorare i parametri vitali e il ritmo cardiaco. Nella gestione del sovradosaggio si deve tener conto del coinvolgimento di più farmaci. Il medico deve considerare la possibilità di contattare un centro antiveleno per il trattamento di ogni sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri farmaci del sistema nervoso, codice ATC: N07XX06.

La tetrabenazina è un inibitore specifico, ad alta affinità, della captazione delle monoammine nelle vescicole granulari dei neuroni presinaptici del sistema nervoso centrale.

Meccanismo d'azione

Tetrabenazina agisce in modo simile alla reserpina, rispetto alla quale, tuttavia, presenta attività periferica trascurabile ed una durata d'azione più ridotta.

Efficacia e sicurezza clinica

Nella sperimentazione animale, tetrabenazina ha ridotto l'attività motoria spontanea in misura dose-dipendente; la durata d'azione è stata di 5-6 ore.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Tetrabenazina è rapidamente e quasi completamente assorbita dal tratto gastrointestinale.

Distribuzione

La sua biodisponibilità orale è bassa e assai variabile a causa dell'elevato effetto di primo passaggio epatico. Il legame alle proteine plasmatiche è dell'83-85%. La biodisponibilità del suo principale metabolita, la idrossitetrabenazina, è superiore all'80%. Il volume di distribuzione è elevato.

Eliminazione

Solo piccole quantità si rintracciano immodificate nelle urine.

Dati pubblicati riportano che la idrossitetrabenazina è attiva quanto la tetrabenazina nella deplezione delle ammine cerebrali ed è quindi probabile che questo metabolita sia il principale responsabile dell'effetto terapeutico. Sia la tetrabenazina che la idrossitetrabenazina superano facilmente la barriera ematoencefalica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi sugli animali hanno dimostrato che la tetrabenazina interviene nel metabolismo delle ammine biogene, come la serotonina e la noradrenalina, e che tale attività è prevalentemente circoscritta al sistema nervoso centrale. Si ritiene che gli effetti della tetrabenazina sulle ammine cerebrali spieghino gli effetti clinici osservati nell'uomo.

Nei test di tossicità per lo sviluppo non vi era alcuna evidenza di mortalità in utero, di ritardo della crescita o di teratogenicità in ratti e conigli. In uno studio perinatale e postnatale nei ratti, sono state osservate morti neonatali. Tuttavia in base all'inadeguata assistenza materna osservata nelle madri ratte e alla tipologia delle morti dei piccoli di ratto, gli effetti osservati in questo studio sono imputabili alla deficienza di cure materne alla nascita o poco dopo la nascita, piuttosto che a un effetto diretto su qualsiasi parametro di sviluppo o riproduttivo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Amido, **lattosio**, talco, magnesio stearato, ossido di ferro giallo E172.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

Il periodo di validità indicato è da intendersi per il prodotto integro e correttamente conservato.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Contenitore per compresse bianco, di HDPE, con chiusura di sicurezza contenente 112 compresse divisibili.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

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

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.
Jankovcova 1569/2c
170 00 Praga 7
Repubblica Ceca

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Xenazina 25 mg compresse, 112 compresse divisibili AIC N. 036688012

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 09 agosto 2007
Data del rinnovo più recente: 09 agosto 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO