

3RD FORUM OF EUROPEAN NEUROSCIENCE

Parigi, 13-17 Luglio 2002
Palazzo dei Congressi



Comitato Esecutivo FENS

G. Di Chiara (Italia) - Presidente
P. Magistretti (Svizzera) - Presidente Eletto
M. Di Luca (Italia) - Segretario Generale
H. Kettenmann (Germania) - Tesoriere
R. Nitsch (Germania) - Tesoriere eletto
S.E. Huck (Austria) - Comitato didattico
F.H. Lopes da Silva (Olanda) - Comitato di programma
D.A. Poulain (France) - Comitato organizzativo locale

Segreteria Scientifica

Société des neurosciences
FENS Forum 2002
Université Victor Segalen
146 rue Léo Saignat
33076 Bordeaux cedex - FRANCE
Fax: +33 (0) 5 5757 3750
e-mail: fens2002@bordeaux.inserm.fr

Segreteria Organizzativa

Atout Organisation Science
FENS Forum 2002
Village d'entreprises de Saint Henri
Rue Anne Gacon - Lot 24
13016 Marseille - FRANCE
Fax: +33 (0)4 9615 1251
e-mail: fens2002@atout-org.com

A nome della "Federation of European Neuroscience Societies (FENS)", la Società di Neuroscienze di Francia ospiterà a Parigi il prossimo "Forum 2002 of European Neuroscience".

La partecipazione a questi incontri è andata progressivamente crescendo ad indicare che la Federazione è riuscita nell'intento di riunire ricercatori di diverse nazioni europee. Il successo di questo Forum dimostra anche il bisogno ed il desiderio degli scienziati europei di trovarsi insieme per condividere interessi comuni e per trovare nuove opportunità di collaborazione. In un periodo in cui la comunità europea sta cercando di sviluppare ed aiutare la ricerca scientifica, i ricercatori di neuroscienze devono cogliere l'opportunità di queste collaborazioni

per esprimere in pieno la vitalità della ricerca europea.

Il comitato responsabile del programma ha organizzato letture plenarie e simposi, scelti tra diverse proposte sollecitate dall'organizzazione. Inoltre, vi sarà ampio spazio e tempo per la presentazione di posters per consentire al Forum di rispecchiare gli ultimi progressi nelle varie branche delle neuroscienze.

Il comitato organizzativo locale, designato dalla società di neuroscienze, sta compiendo ogni sforzo possibile per garantire il successo della manifestazione.

Per favorire la partecipazione di giovani studenti è possibile la registrazione con tariffe particolarmente vantaggiose.

Programma

Sabato 13 Luglio

Letture presidenziali

16:00-17:00 - **E.R. Kandel** (USA): Geni, sinapsi e memoria a lungo termine

Domenica 14 Luglio

08:15-09:15 - **A.L. Benabid** (FR): Stimolazione cronica del cervello umano

17:30-18:30 - **T.C. Südhof** (USA): Sistemi d'attivazione del calcio nel rilascio di neurotrasmettitori

Lunedì 15 Luglio

08:15-09:15 - **P. Somogyi** (UK): Compartimentalizzazione sinaptica e molecolare della superficie neuronale della corteccia cerebrale

17:30-18:30 - **F.H. Gage** (USA): Regolazione funzionale della neurogenesi nel cervello adulto

Martedì 16 Luglio

08:15-09:15 - **Premio di ricerca FENS della Boehringer Ingelheim**: da attribuirsi ad un ricercatore europeo

17:30-18:30 - **L.G. Ungerleider** (USA): Meccanismi di attenzione visuale del cervello umano

Mercoledì 17 Luglio

08:15-09:15 - **A. Aguzzi** (CH): Biologia molecolare delle malattie prioniche

Letture presidenziali

13:00-14:00 - **T.W. Robbins** (UK): Neuromodulazione della funzione cognitive: implicazioni neuropsichiatriche

SIMPOSI

Domenica 14 Luglio

09:30-11:00

- Segnali presinaptici modulanti la trasmissione delle sinapsi centrali
- Immagini funzionali di sensori chimici
- La funzione dell'ippocampo e la sua relazione con il movimento
- Analisi dei segnali acustici nella corteccia uditiva e nei nuclei acustici subcorticali. Meccanismi molecolari sottostanti le proiezioni sensoriali
- Plasticità del cervello materno
- Tossicità eccitatoria nelle malattie neurodegenerative
- Simposio Speciale

14:00-15:30

- Neurobiologia del morbo di Parkinson
- Basi chimiche della rigenerazione assonale
- Integrazione di segnale nella corteccia visiva
- Trasmissione del segnale G-proteina-indipendente di sette recettori transmembrana di neurotrasmettitori
- Giunzioni Gap nel sistema nervoso centrale: dalle molecole alla funzione
- La corteccia pre-frontale: dalla plasticità sinaptica alle funzioni cognitive
- Contributo della tecnologia "gene knockout" nella ricerca sulle sostanze da abuso
- Special symposium

Lunedì 15 Luglio

9:30-11:00

- Genetica psichiatrica nel mondo post-genomico
- Riconoscimento della coincidenza dendritica
- Plasticità cerebellare nell'apprendimento motorio
- Disturbi della migrazione neuronale
- Regolazione molecolare dello sviluppo dell'orecchio interno
- Ritmogenesi neuronale: dalla sinapsi al comportamento
- Meccanismi cerebrali di paragone per l'orientamento spaziale e la navigazione
- Simposio Speciale

14:00-15:30

- Il significato funzionale della riorganizzazione corticale
- Struttura, organizzazione molecolare e funzione della zona attiva nel rilascio del neurotrasmettitore
- Regolazione trascrizionale del fenotipo neuronale di mammifero
- Ruolo della trasmissione nervosa nello sviluppo cerebrale
- Canali del potassio attivati dal calcio: base molecolare dell'analisi di segnale nei neuroni
- Determinanti dell'identità neuronale
- Un'occhiata ai meccanismi del sonno da un punto di vista metabolico
- Neurogenesi e rimodellamento dell'ippocampo

Martedì 16 Luglio

09:30-11:00

- Circuiti tra neuroni e glia: dalla funzione fisiologica alla patologia
- Ipocretinismo/orexine: cibo, umore e sonno
- L'insolito comportamento dei mediatori proinfiammatori nel sistema nervoso centrale
- Ruolo fisiopatologico dell'adenosina nel sistema nervoso centrale
- Modello di sviluppo delle sinapsi GABAergiche ed interneuronali
- Substrato neuronale della coordinazione occhio-mano
- Sulla strada della semaforina e come le cellule trovano la strada giusta
- Simposio Speciale

14:00-15:30

- Nuove acquisizioni sui recettori metabotropici del glutammato: evidenze comportamentali
- Il cervello stressato
- Processi dall'alto al basso nell'orientamento spaziale e navigazione
- Convulsioni: geni, neurotrasmettitori e reti talamocorticali
- Controllo genetico della plasticità ed apprendimento
- Ricaduta nell'abuso di droga: fattori precipitanti e meccanismi neuronali

- Matrice extracellulare - ruolo nella trasmissione del segnale, plasticità e rigenerazione
- Simposio Speciale

Mercoledì 17 Luglio

09:30-11:00

- Trasmissione del segnale via ATP ed altri nucleotidi
- Recettori nicotinici dell'acetilcolina: modulatori o mediatori dell'attività cerebrale?
- Reti ippocampali della memoria - tra comportamento e molecole

- Meccanismi di riparazione nella sclerosi multipla
- Proteolisi fisiologica e patologica nel sistema nervoso centrale
- Modelli transgenici per lo studio della plasticità neuronale, apprendimento e memoria
- Le dinamiche di membrana dei recettori dei neurotrasmettitori inibitori ed eccitatori
- Controllo attività-dipendente dello sviluppo e della plasticità nel sistema visivo

TRIASPORIN®

Itraconazolo

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. NOME DELLA SPECIALITÀ MEDICINALE. TRIASPORIN (Itraconazolo). **2. COMPOSIZIONE QUALI-QUANTITATIVA.** Una capsula contiene: principio attivo: 100 mg di Itraconazolo. Eccipienti: granuli zuccherini di supporto, idrossipropilmetilcellulosa, macrogol. Costituenti della capsula: gelatina, titanio biossido (E171), eritrosina (E127), indigotina (E132). **3. FORMA FARMACEUTICA.** Capsule rigide. **4. INFORMAZIONI CLINICHE. 4.1. Indicazioni terapeutiche.** TRIASPORIN è indicato per le seguenti infezioni micotiche: - Micosi superficiali: candidosi vulvovaginale, pityriasis versicolor, dermatofitosi, candidosi orale e cheratite fungina. Onicomicosi sostenute da dermatofiti e/o lieviti. - Micosi sistemiche: aspergillosi e candidosi, criptococcosi (compresa la meningite criptococcica), istoplasmosi, sporotricosi, paracoccidioidomicosi, blastomicosi e altre rare micosi sistemiche. **4.2. Posologia e modalità di somministrazione.** Al fine di assicurare un assorbimento ottimale è essenziale assumere il farmaco immediatamente dopo uno dei pasti principali. La capsula non deve essere aperta e va deglutita intera.

TERAPIA DELLE INFEZIONI MICOTICHE SUPERFICIALI

INDICAZIONE	DOSE	DURATA
Pityriasis versicolor	200 mg 1 volta al giorno	7 giorni
Dermatomicosi	200 mg 1 volta al giorno	7 giorni
Il trattamento delle aree particolarmente cheratinizzate, come nelle forme plantari di tinea pedis e palmari di tinea manus, richiede una posologia di 200 mg 2 volte al giorno per 7 giorni.		
Onicomicosi	1 ciclo = 200 mg 2 volte al giorno per una settimana	2 cicli per le infezioni ungueali delle mani, 3 cicli per quelle dei piedi. Ogni ciclo deve essere seguito da 3 settimane di non trattamento.
Candidosi vulvovaginale	200 mg 1 volta al giorno oppure 200 mg 2 volte al giorno	3 giorni 1 giorno
Candidosi orale	100 mg 1 volta al giorno	15 giorni
Nei pazienti immunodepressi la biodisponibilità orale del farmaco può risultare diminuita. In tali casi pertanto la dose può essere raddoppiata.		
Cheratite fungina	200 mg 1 volta al giorno	21 giorni

Poiché l'eliminazione del farmaco dalla pelle è più lenta di quella plasmatica, gli effetti clinici e micologici ottimali sono raggiunti 2-4 settimane dopo la fine del ciclo di trattamento. Nelle onicomicosi la risposta clinica si evidenzia con la ricrescita delle unghie, da 6 a 9 mesi dopo il termine dei trattamenti.

TERAPIA DELLE INFEZIONI MICOTICHE SISTEMICHE

Gli schemi di trattamento raccomandati variano a seconda dell'infezione trattata.

INDICAZIONE	DOSE	DURATA MEDIA	OSSERVAZIONI
Aspergillosi	200 mg 1 volta al giorno	2 - 5 mesi	200 mg b.i.d. nel caso di infezioni invasive o disseminate
Candidosi	100-200 mg 1 volta al giorno	3 settimane - 7 mesi	
Criptococcosi non meningea	200 mg 1 volta al giorno	2 mesi - 1 anno	Terapia di mantenimento: 200 mg/giorno
Meningite criptococcica	400 mg 1 volta al giorno		
Istoplasmosi	da 100 mg 1 volta al giorno a 200 mg 2 volte al giorno	8 mesi	
Sporotricosi	100 mg 1 volta al giorno	3 mesi	
Paracoccidioidomicosi	100 mg 1 volta al giorno	6 mesi	
Cromomicosi	100-200 mg 1 volta al giorno	6 mesi	
Blastomicosi	da 200 mg 1 volta al giorno a 200 mg 2 volte al giorno	6 mesi	

4.3. Controindicazioni. TRIASPORIN è controindicato nei casi di ipersensibilità al principio attivo o ad i suoi eccipienti. Il farmaco è controindicato in gravidanza accertata o presunta tranne in quei casi di micosi sistemiche nei quali si ritenga che il beneficio atteso superi il rischio potenziale (cfr. paragrafo 4.6: *Uso durante la gravidanza e durante l'allattamento*). Pertanto, tutte le donne in età fertile, devono mettere in atto adeguate misure contraccettive durante il trattamento con Triasporin e mantenerle fino al mestruo successivo alla fine del periodo di trattamento. TRIASPORIN è controindicato, inoltre, in caso di insufficienza epatica moderata o grave. TRIASPORIN non deve essere somministrato contemporaneamente a terfenadina, astemizolo, cisapride, chinidina, pimozide, lovastatina, simvastatina, midazolam e triazolam per via orale (cfr. paragrafo 4.5: *Interazioni con altri medicinali ed interazioni di altro genere*).

4.4. Avvertenze speciali e speciali precauzioni d'uso. - Potenzialmente Triasporin può dar luogo a interazioni clinicamente importanti con altri farmaci (vedere paragrafo 4.5: *Interazioni con altri medicinali ed interazioni di altro genere*) - Acidità gastrica ridotta: l'assorbimento del farmaco è ridotto se l'acidità gastrica diminuisce. I farmaci antiacidi (p.e. idrossido di alluminio) devono essere somministrati almeno due ore dopo l'assunzione di TRIASPORIN. Nei pazienti con acloridria, come alcuni pazienti con AIDS o pazienti in trattamento con farmaci antisecretori (p.e. H2-antagonisti, inibitori della pompa protonica) è consigliabile somministrare TRIASPORIN con una bevanda contenente cola. Quando il tempo di trattamento è superiore al mese o compaiono sintomi suggestivi di danno epatico quali anoressia, nausea, vomito, affaticamento, dolori addominali e urine scure, si raccomanda il controllo immediato degli enzimi epatici: nel caso in cui questi ultimi risultassero alterati è necessario interrompere il trattamento. - È consigliabile evitare la somministrazione del farmaco in pazienti con enzimi epatici elevati, con epatopatia in corso o che hanno già sperimentato tossicità epatica con altri farmaci, meno che, a giudizio del medico, il rapporto rischio/beneficio sia favorevole a quest'ultimo. In questo caso è necessario monitorare gli enzimi epatici. Il farmaco è metabolizzato essenzialmente a livello epatico. Nei pazienti cirrotici, l'emivita risulta talvolta prolungata. La biodisponibilità orale nei pazienti cirrotici risulta talvolta diminuita. In questi pazienti, pertanto è consigliabile monitorare le concentrazioni plasmatiche di Itraconazolo e, ove necessario, correggere il dosaggio. - L'eventuale insorgenza di una neuropatia, correlata all'assunzione del farmaco, deve indurre la sospensione del trattamento. - Nel trattamento delle infezioni della cute (ad es. pityriasis versicolor, dermatofitosi) di lieve entità e di ridotta estensione è opportuno considerare l'impiego di un prodotto per uso topico prima di iniziare un trattamento orale. - Uso pediatrico. I dati sull'uso pediatrico del farmaco sono limitati; pertanto l'impiego in tal senso deve essere destinato solo a quei casi in cui il beneficio atteso superi il rischio potenziale. - Malattie renali. La biodisponibilità orale dell'Itraconazolo può essere ridotta nei pazienti con insufficienza renale. In questi pazienti è quindi opportuno monitorare i livelli plasmatici del farmaco e ove necessario correggere il dosaggio. - Non esistono dati sulla ipersensibilità crociata tra itraconazolo ed altri antimicotici azolici. È necessario valutare l'opportunità di trattare con Triasporin capsule pazienti che abbiano dimostrato ipersensibilità nei confronti di altri azoli.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed interazioni di altro genere. 1. Farmaci che agiscono sul metabolismo dell'itraconazolo. Sono stati effettuati studi in interazione con rifampicina, rifabutina e fenitoina. Poiché la biodisponibilità dell'itraconazolo e dell'idrossitraconazolo in questi studi risulta ridotta al punto che l'efficacia potrebbe risultare compromessa, l'associazione di itraconazolo con questi potenti induttori di enzimi è sconsigliata. Non sono disponibili studi di interazione con altri induttori di enzimi come carbamazepina, fenobarbitale e isoniazide, ma ci si possono aspettare effetti simili. Poiché itraconazolo è metabolizzato prevalentemente dal citocromo P 450 -CYP3A4, potenti inibitori di questo enzima potrebbero far aumentare i livelli plasmatici di itraconazolo. Alcuni esempi sono ritonavir, indinavir e claritromicina. 2.1. Effetti dell'itraconazolo sul metabolismo di altri farmaci. Itraconazolo può inibire il metabolismo dei farmaci metabolizzati dalla famiglia enzimatica 3A del citocromo P450. In tale caso si può verificare un aumento e/o un prolungamento degli effetti indesiderati. Dopo interruzione del trattamento, i livelli plasmatici di itraconazolo diminuiscono gradualmente, a seconda della dose e della durata del trattamento (ved. Paragrafo 5.2: *Proprietà farmacocinetiche*). Questo deve essere considerato nel valutare l'effetto di itraconazolo su farmaci in cosomministrazione. Esempi sono: Farmaci che non dovrebbero essere usati durante il trattamento con itraconazolo: - Terfenadina, astemizolo, cisapride, chinidina, pimozide, inibitori della HMG-CoA riduttasi come la lovastatina, simvastatina, midazolam, e triazolam per via orale. Farmaci dei quali si dovrebbero monitorare i livelli plasmatici, gli effetti e gli effetti indesiderati. Il loro dosaggio, dovrebbe essere ridotto, se necessario, se somministrati concomitantemente a itraconazolo: - Anticoagulanti orali. - Inibitori della HIV-proteasi come ritonavir, indinavir, saquinavir. - Alcuni agenti antineoplastici come alcaloidi della vinca, busulfan, docetaxel, trimetressato. - Calcio antagonisti metabolizzati dal citocromo P 450 -CYP3A4 come diidropiridina e verapamil. - Alcuni agenti immunosoppressori: ciclosporina, tacrolimo, rapamicina. - Altri: digossina, carbamazepina, buspirone, alfantanile, alprazolam, midazolam per via endovenosa, rifabutina, metilprednisolone. 2.2 Non è stata osservata alcuna interazione tra Itraconazolo e AZT (zidovudina) e fluvastatina. Itraconazolo non ha effetti indurenti sul metabolismo di etinilestradiolo e noretisterone. 3. Effetti sul legame con le proteine. Gli studi in vitro hanno dimostrato che non vi sono interazioni per il legame con le proteine plasmatiche tra Itraconazolo ed imipramina, propranololo, diazepam, cimetidina, indometacina, toltamide e sulfametazina.

4.6. Uso durante la gravidanza e l'allattamento. L'Itraconazolo, somministrato a dosaggi elevati (40 mg/Kg/die e oltre) a ratte gravide e a femmine di topo gravide (80 mg/Kg/die e oltre), ha determinato una maggiore incidenza di anomalie fetali ed ha causato eventi avversi sugli embrioni. Non sono disponibili studi relativi all'uso di Itraconazolo in donne gravide. Pertanto, il farmaco dovrebbe essere somministrato soltanto in quei casi di infezioni sistemiche, dove essendo in pericolo di vita la madre, si ritenga che il beneficio atteso superi il rischio per il feto. Solo una piccolissima quantità di Itraconazolo viene escreto nel latte materno. Nel somministrare TRIASPORIN ad una donna in allattamento è necessario valutare il rischio potenziale in funzione del beneficio atteso.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari. Non sono stati osservati effetti negativi.

4.8. Effetti indesiderati. Gli effetti indesiderati più frequentemente riportati sono stati di origine gastrointestinale, quali nausea, dolore addominale, dispepsia e costipazione. Meno frequentemente sono stati riportati casi di cefalea, aumenti reversibili degli enzimi epatici, disturbi mestruali, capogiro e reazioni allergiche (come prurito, rash, orticaria e angioedema). Sono stati anche riportati casi isolati di neuropatia periferica e di Sindrome di Stevens-Johnson, ma, per questa ultima patologia, non è stato dimostrato un nesso di causalità con l'uso del farmaco. Soprattutto nei pazienti trattati a lungo termine (un mese circa), molti dei quali presentavano gravi patologie di fondo ed erano sottoposti a diverse terapie concomitanti, sono stati osservati casi di ipopotassiemia, edema, epatiti e perdita di capelli.

4.9. Sovradosaggio. Non vi sono dati disponibili. Nel caso di sovradosaggio accidentale devono essere adottate misure di supporto. Entro la prima ora dall'ingestione si può eseguire una lavanda gastrica. Se ritenuto opportuno si può somministrare carbone attivo. Itraconazolo non viene rimosso dall'emodialisi. Non si dispone di un antidoto specifico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE. 5.1. Proprietà farmacodinamiche. TRIASPORIN (Itraconazolo) è un farmaco triazolico di sintesi originale Janssen con azione antimicotica ad ampio spettro che inibisce la sintesi di ergosterolo nella parete cellulare fungina. Poiché l'ergosterolo è un componente vitale di queste cellule, l'inibizione della sua sintesi risulta in un effetto antifungino. TRIASPORIN (Itraconazolo) è attivo verso infezioni da dermatofiti (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton floccosum*), lieviti (*Cryptococcus neoformans*, *Candida spp.*, compreso *C. albicans*, *C. glabrata* e *C. krusei*, *Pityrosporum spp.*), *Aspergillus spp.*, *Histoplasma spp.*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Fonsecaea spp.*, *Cladosporium spp.*, *Blastomyces dermatitidis* e vari altri lieviti e funghi.

5.2. Proprietà farmacocinetiche. La biodisponibilità orale di Itraconazolo è massima quando le capsule vengono ingerite subito dopo un pasto completo. I livelli plasmatici di picco vengono raggiunti 3-4 ore dopo l'assunzione di una singola dose orale. L'eliminazione dal plasma è bifasica, con un'emivita terminale di 1-1,5 giorni. Durante la somministrazione cronica, lo steady-state viene raggiunto dopo 1-2 settimane. Le concentrazioni plasmatiche allo steady-state, 3-4 ore dopo l'assunzione di TRIASPORIN sono: 0,4 µg/ml (100 mg o.d.), 1,1 µg/ml (200 mg o.d.) e 2,0 µg/ml (200 mg b.i.d.). Il farmaco si lega in larga misura (99,8%) alle proteine plasmatiche. Le concentrazioni di Itraconazolo nel sangue intero sono il 60% di quelle plasmatiche. La distribuzione nei tessuti caratterizzati, in particolare nella pelle è fino a 4 volte più elevata di quella plasmatica. L'eliminazione da questo sito è correlata alla rigenerazione dell'epidermide e perciò la presenza di livelli terapeutici di farmaco nella cute è riscontrabile per 2-4 settimane dalla fine di un trattamento di 4 settimane mentre i livelli plasmatici di farmaco non sono più misurabili entro una settimana dalla fine del trattamento. I livelli di Itraconazolo sono rilevabili nella cheratina della lamina ungueale già 1 settimana dopo l'inizio dei trattamenti e persistono per almeno 6 mesi dopo il termine di un corso di trattamento di 3 mesi. Il farmaco è anche presente nel sebo ed in misura inferiore nel sudore. Itraconazolo si distribuisce estesamente anche ai tessuti suscettibili all'infezione micotica. Concentrazioni fino a 3 volte più elevate delle corrispondenti concentrazioni plasmatiche sono state rilevate nei seguenti organi: polmoni, reni, fegato, ossa, stomaco, milza e muscoli. A livello vaginale, il farmaco persiste per 4 giorni dalla fine della terapia dopo somministrazione di 200 mg per 3 giorni consecutivi. Itraconazolo è largamente metabolizzato a livello epatico in un gran numero di metaboliti: l'idrossi-Itraconazolo, in particolare, ha mostrato in vitro una attività antimicotica paragonabile a quella dell'Itraconazolo. I livelli di farmaco con attività antimicotica, determinati con un metodo biologico, si sono dimostrati tre volte superiori rispetto al livello di Itraconazolo determinato mediante HPLC. L'escrezione fecale del farmaco immodificato varia tra il 3 e il 18% della dose. L'escrezione renale del farmaco immodificato è minore dello 0,03% della dose. Circa il 35% della dose è escreto nelle urine come metaboliti entro una settimana.

5.3. Sicurezza preclinica. Tossicologia per somministrazione acuta. Topo M+F per os. DL50 (mg/Kg) >320; Topo M+F i.v. DL50 (mg/Kg) = 46,4 Ratto M+F per os DL50 (mg/Kg) >320; Ratto M i.v. DL50 (mg/Kg) = 46,4; Ratto F i.v. DL50 (mg/Kg) = 40,0; Guinea-pig M+F per os. DL50 (mg/Kg) >160; Cane M+F per os. DL50 (mg/Kg) >200. **Tossicità per somministrazione ripetuta. Ratto (6 mesi):** alla dose massima di 160 mg/100 g di cibo si riscontrano lievi alterazioni istologiche a carico di alcuni organi. Generalmente le femmine sono più colpite. **Ratto (12 mesi):** a 5, 20 e 80 mg/100 g di cibo le variazioni a carico dei vari organi e apparati nei gruppi 20 e 80 mg/100 g di cibo sono simili a quelli osservati alle dosi maggiori nello studio a 6 mesi ma di grado inferiore. Nessuna lesione istologica nei M a 20 mg. Le femmine sembrano più colpite. **Cane (12 mesi):** nessun effetto a 5 mg/Kg/die. A 20 e 80 mg/Kg/die tendenza all'ipertrofia della corteccia delle surrenali. **Tossicità fetale e effetti sulla fertilità.** Non si osservano effetti sulla riproduzione nei ratti a 10 e 20 mg/Kg. Alle dosi tossiche per la madre di 40,80,160 mg/Kg si sono osservati effetti anche sulla prole (aumento riassorbimenti embrionali e dei cuccioli malformati). Non si sono osservati effetti teratogeni nei conigli né effetti collaterali primari nei ratti maschi e femmina negli studi di fertilità e di sviluppo peri- e post-natale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE. 6.1. Lista degli eccipienti. Una capsula contiene: Granuli zuccherini di supporto, Idrossipropilmetilcellulosa, Macrogol. Costituenti della capsula: Gelatina, Titanio biossido (E171), Eritrosina (E 127), Indigotina (E132). **6.2. Incompatibilità.** Nessuna conosciuta. **6.3. Periodo di validità.** 3 anni. **6.4. Precauzioni particolari per la conservazione.** Conservare a temperatura ambiente (15°-30° C). Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini. **6.5. Natura e capacità del contenitore.** Blister in PVC/PE/PVDC/Al da 8 capsule confezionato in scatole di cartone litografato contenenti il foglio illustrativo. **7. RAGIONE SOCIALE E DOMICILIO FISCALE DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.** ITALFARMACO S.p.A. - V.le F. Testi, 330 Milano. Prodotto su licenza della JANSSEN PHARMACEUTICA-N.V. Beersse Belgio. **8. NUMERO A.I.C.** 027814019. **9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE.** Dicembre 1997. **10. ULTIMA DATA DI REVISIONE DA PARTE DEL MINISTERO SANITÀ.** Dicembre 1999.