

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tostrex 2% gel.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un grammo di gel contiene 20mg di testosterone. Premendo una volta lo stantuffo del contenitore si rilasciano 0,5g di gel contenenti 10mg di testosterone.

Eccipiente(i) con effetti noti:

Un grammo di gel contiene 1mg di butilidrossitoluene.

Un grammo di gel contiene 350mg di glicole propilenico.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Gel.

Gel trasparente, da incolore a giallo pallido.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Terapia sostitutiva con testosterone per l'ipogonadismo maschile, quando il deficit di testosterone è stato confermato dal quadro clinico e dalle analisi biochimiche (vedere paragrafo 4.4).

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

##### *Uomini adulti e anziani*

La dose iniziale raccomandata di Tostrex è di 3g di gel (60mg di testosterone) applicati una volta al giorno, all'incirca alla stessa ora ogni mattina. L'aggiustamento della dose deve basarsi sui livelli sierici di testosterone e sulla presenza di segni e sintomi clinici correlati all'insufficienza androgenica. È necessario tenere conto del fatto che i livelli fisiologici di testosterone si riducono con l'età.

La dose giornaliera non deve superare i 4g di gel (80mg di testosterone).

##### *Popolazione pediatrica*

Tostrex non è indicato nei bambini e non è stata effettuata una valutazione clinica nei soggetti di sesso maschile al di sotto dei 18 anni di età.

##### *Modo di somministrazione*

Per uso cutaneo

La dose può essere applicata sull'addome (l'intera dose su una superficie di almeno 10x30cm) o sul lato interno di **entrambe** le cosce (metà della dose su una superficie di almeno 10x15cm sul lato interno di ogni coscia). Si raccomanda di eseguire la rotazione giornaliera tra l'addome e i lati interni delle cosce per ridurre al minimo le reazioni nella sede di applicazione.

Applicare il gel sulla cute pulita, asciutta e integra. Frizionare delicatamente il gel con un dito fino a quando non è asciutto e poi coprire la sede di applicazione, preferibilmente con un indumento largo. Quindi lavarsi le mani con acqua e sapone.

Ogni volta che si abbassa completamente lo stantuffo del contenitore viene rilasciato mezzo grammo di gel (10mg di testosterone). Per ottenere una prima dose completa è necessario caricare la pompa del contenitore. Per farlo, con il contenitore in posizione verticale, abbassare dieci volte l'azionatore lentamente e fino in fondo al fine di garantire il completo caricamento della pompa. Può darsi che quando si preme per le prime volte non venga rilasciato alcun gel. Gettare via il gel erogato durante il caricamento (ovvero le prime dieci pressioni). È necessario procedere a caricare la pompa solo prima della prima dose. Il contenitore deve essere conservato in posizione eretta quando non utilizzato.

La Tabella 1 qui sotto mostra la quantità di gel dispensato dopo il caricamento della pompa e la quantità di testosterone che si applica sulla cute esercitando un determinato numero di pressioni sullo stantuffo.

**Tabella 1: Dose di tostrex erogata dopo il caricamento della pompa**

N. di pressioni	Quantità di gel (g)	Quantità di testosterone applicato sulla cute (mg)
1	0,5	10
2	1	20
4	2	40
6	3	60
8	4	80

I pazienti che si lavano al mattino devono applicare Tostrex dopo il bagno o la doccia.

Non applicare Tostrex sui genitali.

#### *Monitoraggio del trattamento*

All'incirca 14 giorni dopo l'inizio del trattamento misurare la concentrazione sierica del testosterone per assicurarsi che il dosaggio sia corretto. Il campione di sangue su cui calcolare il livello sierico del testosterone va prelevato 2 ore dopo l'applicazione di Tostrex. Se la concentrazione sierica del testosterone è compresa tra 5,0 e 15,0µg/l la dose di 3g/die non va modificata. Se la concentrazione sierica del testosterone è inferiore a 5,0µg/l aumentare la dose a 4g/die (80mg di testosterone). Se la concentrazione sierica del testosterone è superiore a 15,0µg/l ridurre la dose a 2g/die (40mg di testosterone). Se necessario effettuare piccole correzioni del dosaggio, dell'ordine di 0,5g di gel (10mg di testosterone).

A causa della variabilità dei valori analitici tra i diversi laboratori, tutte le misurazioni del testosterone devono essere eseguite nello stesso laboratorio.

L'esperienza relativa al trattamento con Tostrex negli uomini di età superiore a 65 anni è limitata.

Non sono stati effettuati studi formali con il prodotto in pazienti con insufficienza renale o epatica (vedere anche paragrafo 4.4).

### 4.3 Controindicazioni

Tostrex 2% gel è controindicato nei pazienti con:

- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- carcinoma accertato o sospetto della mammella o della prostata

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tostrex non deve essere utilizzato per il trattamento di sintomi non specifici indicativi di ipogonadismo qualora il deficit di testosterone non sia stato dimostrato e non siano state escluse altre eziologie responsabili dei sintomi. Prima di iniziare qualunque terapia sostitutiva con il testosterone, compreso il trattamento con Tostrex, il deficit di testosterone deve essere chiaramente dimostrato dalle caratteristiche cliniche e confermato da due distinte determinazioni del testosterone nel sangue.

Nei pazienti affetti da grave insufficienza cardiaca, epatica o renale o da cardiopatia ischemica, il trattamento con testosterone può indurre complicanze gravi caratterizzate da edema con o senza scompenso cardiaco congestizio. In tal caso, il trattamento deve essere sospeso immediatamente.

Il testosterone può determinare un aumento della pressione arteriosa e Tostrex deve essere utilizzato con cautela nei soggetti ipertesi.

I livelli di testosterone devono essere monitorati al livello basale e a intervalli regolari durante il trattamento. I medici devono aggiustare la dose da paziente a paziente, su base individuale per garantire il mantenimento di livelli eugonadici di testosterone.

Nei pazienti sottoposti a una terapia androgenica a lungo termine devono essere monitorati a intervalli regolari anche i seguenti parametri di laboratorio: emoglobina ed ematocrito, parametri di funzionalità epatica e profilo lipidico.

Vi sono esperienze limitate sulla sicurezza ed efficacia dell'uso di Tostrex in pazienti di età superiore a 65 anni. Attualmente non vi è accordo sui valori di riferimento di testosterone specifici per l'età. Tuttavia, si deve considerare che i livelli sierici di testosterone diminuiscono fisiologicamente con l'aumento dell'età.

Tostrex non è indicato nel trattamento della sterilità maschile o dell'impotenza.

Prima di iniziare la terapia sostitutiva con il testosterone tutti i pazienti devono essere sottoposti a un'indagine minuziosa, mirata a escludere il rischio di un preesistente tumore della prostata. Nei pazienti in trattamento con il testosterone si deve effettuare un attento e periodico monitoraggio della ghiandola prostatica e della mammella secondo le metodiche raccomandate (esplorazione rettale e determinazione dell'antigene prostatico specifico (PSA) nel siero) almeno una volta all'anno e due volte all'anno nei pazienti anziani e a rischio (che presentano fattori clinici o familiari).

Gli androgeni possono accelerare la progressione del tumore della prostata subclinico e dell'ipertrofia prostatica benigna.

Non sono stati condotti studi per dimostrare l'efficacia e la sicurezza di questo medicinale in pazienti con insufficienza renale o epatica. Di conseguenza è necessario procedere con cautela nell'impiego della terapia sostitutiva con il testosterone in questi pazienti.

Negli uomini ipogonadici il trattamento con testosterone può in alcuni casi potenziare l'apnea del sonno, soprattutto in presenza di fattori di rischio come l'obesità o una pneumopatia cronica.

Nei pazienti con metastasi ossee bisogna fare attenzione a causa del rischio di ipercalcemia e ipercalciuria che possono derivare dalla terapia androgenica. In questi pazienti si consiglia un monitoraggio regolare dei livelli sierici del calcio.

Tostrex deve essere usato con cautela nei pazienti con epilessia ed emicrania dal momento che può aggravare queste condizioni.

Nei pazienti trattati con androgeni, che in seguito alla terapia sostitutiva raggiungono concentrazioni plasmatiche normali di testosterone, può verificarsi un miglioramento della sensibilità all'insulina.

Generale: alcuni segni clinici possono indicare un'eccessiva esposizione androgenica e richiedere una correzione del dosaggio.

Il medico deve avvertire i pazienti di riferire quanto segue:

- irritabilità, nervosismo, perdita di peso
- erezioni del pene troppo frequenti o persistenti
- qualunque episodio di nausea, vomito, modificazioni del colore della cute o gonfiore alle caviglie
- disturbi del respiro, compresi quelli associati al sonno.

Nel caso in cui il paziente sviluppi una grave reazione nella sede di applicazione, riesaminare il trattamento e se necessario sospenderlo.

Informare gli atleti che Tostrex contiene un principio attivo (testosterone) che può dare risultati positivi ai test per il doping. Gli androgeni non sono idonei ad accrescere lo sviluppo muscolare per migliorare le capacità fisiche nei soggetti sani.

A causa dei possibili effetti virilizzanti Tostrex non deve essere usato nelle donne.

#### *Patologie della coagulazione*

Il testosterone deve essere usato con cautela nei pazienti con trombofilia o con fattori di rischio per tromboembolia venosa (TEV), in quanto vi sono studi post-marketing e segnalazioni di eventi trombotici (ad es. trombosi venosa profonda, embolia polmonare, trombosi oculare) in questi pazienti durante la terapia con testosterone. Nei pazienti trombofilici, sono stati riportati casi di TEV anche durante il trattamento anticoagulante, pertanto è necessario valutare attentamente se continuare il trattamento con testosterone dopo il primo evento trombotico. In caso di prosecuzione del trattamento, è necessario adottare ulteriori misure per minimizzare il rischio individuale di TEV.

#### *Possibilità di trasferimento*

Se non si prendono precauzioni è possibile che il gel di testosterone sia trasferito ad altre persone attraverso uno stretto contatto cutaneo, determinando un aumento dei livelli sierici del testosterone ed eventuali effetti avversi (es. crescita di peli sul viso e/o sul corpo, abbassamento del tono della voce, irregolarità del ciclo mestruale) in caso di contatto ripetuto (androgenizzazione involontaria).

Il medico deve informare accuratamente il paziente circa il rischio di trasferimento del testosterone e le istruzioni di sicurezza (vedi sotto). Non si deve prescrivere Tostrex nei pazienti ad elevato rischio di non osservanza delle istruzioni di sicurezza (es. alcolismo grave, abuso di sostanze psicoattive, gravi disturbi psichiatrici).

Per evitare il trasferimento, indossare indumenti che coprano la superficie di applicazione oppure fare il bagno o la doccia prima del contatto.

Di conseguenza si consigliano le seguenti precauzioni:

#### *Per il paziente:*

- lavarsi le mani con acqua e sapone dopo l'applicazione del gel
- coprire con gli indumenti la superficie di applicazione dopo aver fatto asciugare il gel

- quando si prevede questo tipo di contatto, fare preventivamente il bagno o la doccia.

*Per gli operatori sanitari o per coloro che assistono i pazienti:*

- gli operatori sanitari e coloro che assistono i pazienti devono utilizzare guanti usa e getta nel caso in cui debbano applicare al paziente il gel al testosterone
- i guanti devono essere resistenti all'alcol perché il gel contiene sia etanolo che alcol isopropilico, che facilitano la penetrazione del testosterone.

*Per le persone non in trattamento con Tostrex:*

- in caso di contatto con una superficie di applicazione che non sia stata lavata né coperta con indumenti lavare al più presto possibile con acqua e sapone la superficie cutanea sulla quale può essere stato trasferito del testosterone
- riferire lo sviluppo di segni di eccessiva esposizione androgenica, quali l'acne o una modificazione della peluria.

Per garantire la sicurezza della partner si deve avvisare il paziente di osservare un intervallo di almeno 4 ore tra l'applicazione di Tostrex e il rapporto sessuale, di indossare indumenti che coprano la sede di applicazione durante la fase del contatto o di fare il bagno o la doccia prima del rapporto sessuale. Inoltre, si raccomanda di indossare un indumento che copra la sede di applicazione durante le fasi di contatto con i bambini, per evitare il rischio di contaminarne la cute.

Le donne in gravidanza devono evitare il contatto con le sedi di applicazione di Tostrex. In caso di gravidanza di una partner il paziente deve fare ancora più attenzione alle precauzioni per l'uso descritte qui sopra (vedere anche paragrafo 4.6).

Gli studi sull'assorbimento del testosterone condotti nei pazienti trattati con Tostrex indicano che si devono attendere almeno 2 ore tra l'applicazione del gel e il bagno o la doccia.

Tostrex contiene butilidrossitoluene (E321) che può causare irritazione cutanea a livello locale (es. dermatite da contatto) o irritazione degli occhi e delle mucose.

Questo medicinale contiene fino a 1400 mg di glicole propilenico in ciascuna unità posologica, che equivalgono a 350 mg/g.

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

La somministrazione di androgeni in contemporanea con gli anticoagulanti può aumentare l'effetto degli anticoagulanti. È necessario un attento monitoraggio dei pazienti che assumono anticoagulanti orali soprattutto all'inizio del trattamento androgenico, quando lo si interrompe o quando si modifica il dosaggio di Tostrex.

La somministrazione concomitante di testosterone e ACTH o corticosteroidi può incrementare il rischio di edemi, perciò questi farmaci devono essere somministrati con cautela, soprattutto nei pazienti cardiopatici, nefropatici o epatopatici.

Interazioni con gli esami diagnostici: gli androgeni possono ridurre le concentrazioni della globulina legante la tiroxina (TBG, thyroxin binding globulin) determinando una riduzione delle concentrazioni sieriche di T4 totale e un aumento della captazione della resina di T3 e T4. Tuttavia le concentrazioni degli ormoni tiroidei liberi rimangono stabili e non ci sono segni clinici di disfunzione tiroidea.

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

L'uso di Tostrex è previsto solo nei soggetti di sesso maschile.

Tostrex non è indicato nelle donne in gravidanza o durante l'allattamento. Non è stato effettuato alcuno studio sulle donne. Le donne in gravidanza devono evitare qualunque contatto con la cute trattata con Tostrex (vedere paragrafo 4.4). Tostrex può fare insorgere effetti avversi, virilizzanti nel feto. In caso di contatto con la cute trattata, appena possibile lavare la zona con acqua e sapone.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

In uno studio clinico controllato (con dosi di Tostrex fino a 4g) gli effetti indesiderati riferiti con maggiore frequenza sono state le reazioni nella sede di applicazione (RSA; 26%), tra le quali parestesia, xerosi, prurito ed eruzione o eritema. La maggior parte di questi effetti è stata di intensità da lieve a moderata e si è ridotta o è scomparsa nonostante la prosecuzione dell'applicazione.

Tutti gli effetti indesiderati riferiti con un sospetto di correlazione vengono elencati per classe e frequenza (molto comune  $\geq 1/10$ ), comune (da  $\geq 1/100$ , a  $< 1/10$ ), non comune (da  $\geq 1/1.000$ , a  $< 1/100$ ) e raro (da  $\geq 1/10.000$ , a  $< 1/1.000$ ).

Organi	Molto comune ( $\geq 1/10$ )	Comune (da $\geq 1/100$ , a $< 1/10$ )
Patologie del sistema emolinfopoietico		Aumento dell'ematocrito, aumento della conta eritrocitaria, aumento dell'emoglobina
Patologie endocrine		Aumento della distribuzione della peluria di tipo maschile
Patologie vascolari		Iperensione
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Ginecomastia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazioni nella sede di somministrazione	Edema periferico
Esami diagnostici		Aumento del PSA

In due pazienti con anamnesi positiva per diabete mellito è stata riportata l'iperglicemia come evento avverso.

La ginecomastia (occasionalmente persistente) si sviluppa nell'1,5% dei pazienti in trattamento con il testosterone per ipogonadismo.

Sulla base della letteratura, in seguito al trattamento con il testosterone sono stati riportati altri effetti indesiderati noti, elencati nella seguente tabella:

Organi	Reazioni avverse
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Aumento di peso, alterazioni degli elettroliti (ritenzione di sodio, cloruro, potassio, calcio, fosfato inorganico e acqua) con un dosaggio elevato e/o un trattamento prolungato.
Patologie del sistema nervoso	Nervosismo, ostilità, depressione.
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Apnea del sonno.

Patologie gastrointestinali	Nausea.
Patologie epatobiliari	In casi molto rari, ittero e alterazioni degli esami di funzionalità epatica.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Possono verificarsi diverse reazioni cutanee, tra le quali acne, seborrea e perdita dei capelli (alopecia).
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	Crampi muscolari, dolore muscolare
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Modificazioni della libido, aumento della frequenza delle erezioni; la terapia con preparazioni a base di testosterone ad alte dosi interrompe o riduce la spermatogenesi, di solito in modo reversibile, riducendo quindi le dimensioni dei testicoli; la terapia sostitutiva con il testosterone per l'ipogonadismo può, in rari casi, provocare erezioni persistenti e dolorose (priapismo), alterazioni prostatiche, tumore della prostata*, ostruzione urinaria.
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Occasionalmente la somministrazione del testosterone a dosi elevate o per periodi prolungati aumenta l'insorgenza della ritenzione idrica e di edemi; possono verificarsi reazioni di ipersensibilità.

\*I dati sul rischio di tumore della prostata associato alla terapia con il testosterone non sono conclusivi.

Tra gli altri rari effetti indesiderati noti associati a dosaggi eccessivi dei trattamenti a base di testosterone figurano le neoplasie epatiche.

A causa degli eccipienti (butilidrossitoluene e glicole propilenico) contenuti nel prodotto, le applicazioni cutanee possono provocare irritazione e secchezza della cute, che di solito si riducono nel tempo.

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:

Agenzia Italiana del Farmaco

Sito web:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>

#### 4.9 Sovradosaggio

In letteratura è stato segnalato un solo caso di sovradosaggio acuto in seguito alla somministrazione parenterale di testosterone enantato. In questo caso sono state raggiunte concentrazioni di testosterone fino a 114,0 µg/l, implicate in un accidente cerebrovascolare. Grazie a un rilevante metabolismo di primo passaggio l'ingestione orale di Tostrex non determinerà concentrazioni di testosterone clinicamente rilevanti. Con la via di somministrazione transdermica è improbabile che si possano raggiungere tali livelli sierici di testosterone.

Il trattamento del sovradosaggio transdermico consiste nel lavaggio della sede di applicazione con acqua e sapone appena possibile, nella sospensione dell'applicazione di Tostrex e nel trattamento degli eventuali sintomi.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

## 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: androgeni, codice ATC: G03BA03

Gli androgeni endogeni escreti dai testicoli, principalmente il testosterone e il suo principale metabolita diidrotestosterone (DHT) sono responsabili dello sviluppo degli organi sessuali maschili esterni e interni e del mantenimento delle caratteristiche sessuali secondarie (stimolazione della crescita dei peli, modificazione della voce e sviluppo della libido). Influiscono in generale sull'anabolismo proteico, incidono sullo sviluppo dei muscoli scheletrici e sulla distribuzione del grasso corporeo, riducono l'escrezione urinaria di azoto, sodio, potassio, cloruro, fosfati e acqua.

Il testosterone non incide sullo sviluppo dei testicoli ma riduce l'escrezione di gonadotropine da parte dell'ipofisi.

Il testosterone agisce su determinati organi bersaglio solo in seguito alla sua trasformazione periferica in estradiolo, che si lega poi ai recettori per l'estradiolo nei nuclei delle cellule bersaglio, per esempio nell'ipofisi, nel tessuto lipidico, nel cervello, nel tessuto osseo e nelle cellule di Leydig nel testicolo.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### *Assorbimento*

Tostrex è una formulazione idroalcolica che si asciuga rapidamente quando viene frizionata sulla cute. La cute agisce da bacino di riserva per il rilascio prolungato del testosterone nella circolazione sistemica. L'assorbimento del testosterone nel sangue prosegue durante tutte le 24 ore di intervallo fra una dose e la successiva, con concentrazioni che si mantengono per tutto il tempo significativamente al di sopra del livello basale. È stato dimostrato che variando le dimensioni della superficie di applicazione da 200 a 800 cm<sup>2</sup> non si osservano effetti clinicamente rilevanti sulle concentrazioni sieriche del testosterone.

L'applicazione all'interno delle cosce o sull'addome dà luogo a concentrazioni sieriche di testosterone simili.

Si stima che la biodisponibilità di Tostrex sia pari al 12%. La somministrazione di 3g di gel al giorno per 6 mesi determina concentrazioni sieriche di testosterone medie nel tempo di  $5,0 \pm 2,0 \mu\text{g/l}$  e concentrazioni individuali minime di  $3,0 \pm 1,0 \mu\text{g/l}$  e massime di  $12,0 \pm 7,0 \mu\text{g/l}$ .

### *Distribuzione*

Circa il 40% del testosterone nel plasma è legato alla globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG, sex hormone binding globulin), il 2% rimane non legato (libero) e il resto è legato debolmente all'albumina e ad altre proteine. Il testosterone legato all'albumina si dissocia facilmente ed è considerato biologicamente attivo, mentre invece il legame con la SHBG è solido. Quindi la concentrazione del testosterone sierico bioattivo è costituita dalla frazione libera e da quella legata all'albumina.

### *Metabolismo*

I principali metaboliti attivi del testosterone sono l'estradiolo e il DHT. Il DHT si lega alla SHBG con maggiore affinità rispetto al testosterone. Il DHT viene ulteriormente metabolizzato a 3- $\alpha$  e 2- $\beta$  androstanediolo.

### *Escrezione*

Circa il 90% della dose di testosterone somministrata per via intramuscolare viene escretato nelle urine come coniugati del testosterone e dei suoi metaboliti con l'acido glucuronico e i solfati; il 6% circa della dose viene escreta nelle feci, prevalentemente nella forma non coniugata.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza



Gli studi tossicologici non hanno evidenziato effetti diversi da quelli riconducibili al profilo ormonale di Tostrex.

Utilizzando il modello della mutazione inversa (test di Ames) o le cellule ovariche di criceto il testosterone è risultato non mutageno *in vitro*. Negli animali di laboratorio è stata trovata una correlazione fra il trattamento androgenico e alcuni tumori. I dati sperimentali nei ratti hanno mostrato un aumento dell'incidenza del tumore della prostata dopo trattamento con testosterone. È noto che gli ormoni sessuali facilitano lo sviluppo di certi tumori indotti da agenti cancerogeni noti. Non si conosce la rilevanza clinica di questa osservazione.

Studi sulla fertilità nei roditori e nei primati hanno dimostrato che il trattamento con il testosterone può compromettere la fertilità sopprimendo la spermatogenesi in modo dose dipendente.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Glicole propilenico  
Etanolo anidro  
Alcool isopropilico  
Acido oleico  
Carbomer 1382  
Trolamina  
Butilidrossitoluene (E321)  
Acqua purificata  
Acido cloridrico (per aggiustare il pH)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

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

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.  
Non refrigerare né congelare.  
Conservare il contenitore in posizione verticale.

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

Contenitore multi-dose da 60 mg, costituito da una tanica in polipropilene con pistone, con una pompa erogatrice a volume costante.

Dimensioni delle confezioni: 60 g, 2x60 g o 3x60 g

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Nessuna istruzione particolare.  
Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

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

Kyowa Kirin Holdings B.V.  
Bloemlaan 2  
2132NP Hoofddorp  
Paesi Bassi

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

037314010  
037314022  
037314034

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

Data della prima autorizzazione: 13 Aprile 2007  
Data del rinnovo più recente: 23 Ottobre 2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

|