# LEVITRA® 10 mg

compresse orodispersibili vardenafil

# Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**
Levitra 10 mg compresse orodispersibili.
**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**
Ogni compressa orodispersibile contiene 10 mg di vardenafil (come cloridrato). Eccipienti: 7,96 mg di sorbitolo (E420) e 1,80 mg di aspartame (E951) per compressa orodispersibile. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.
**3. FORMA FARMACEUTICA**
Compressa orodispersibile. Compresse rotonde bianche.
**4. INFORMAZIONI CLINICHE - 4.1 Indicazioni terapeutiche** - Trattamento della disfunzione erettile negli uomini adulti. La disfunzione erettile consiste nell'incapacità di raggiungere o mantenere un'erezione idonea per un'attività sessuale soddisfacente. E' necessaria la stimolazione sessuale affinché Levitra possa essere efficace. **4.2 Posologia e modo di somministrazione** - Posologia - La compressa da 10 mg orodispersibile non è bioequivalente alla compressa da 10 mg rivestita con film (vedere paragrafo 5.1). La dose massima giornaliera di Levitra compressa orodispersibile è 10 mg. Uso negli uomini adulti - Levitra 10 mg compresse orodispersibili si assume al bisogno da 25 a 60 minuti prima dell'attività sessuale. - Categorie particolari di pazienti - ***Anziani (≥65 anni)*** - Non sono necessari aggiustamenti posologici nei pazienti anziani. Tuttavia, un incremento fino alla dose massima di 20 mg di Levitra compresse rivestite con film deve essere valutato con attenzione, in funzione della tollerabilità individuale (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). ***Compromissione della funzionalità epatica*** - Levitra 10 mg compresse orodispersibili non è indicato come dose iniziale nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica lieve (Child Pugh A). I pazienti con lieve compromissione della funzionalità epatica devono iniziare il trattamento con Levitra 5 mg compresse rivestite con film. In base alla tollerabilità e all'efficacia, la dose può essere aumentata a Levitra 10 mg e 20 mg compresse rivestite con film, oppure Levitra 10 mg compresse orodispersibili. La dose massima raccomandata nei pazienti con moderata compromissione della funzionalità epatica (Child-Pugh B) è Levitra 10 mg compresse rivestite con film (vedere paragrafo 5.2). Levitra 10 mg compresse orodispersibili non deve essere usato nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica moderata (Child-Pugh B) e grave(Child-Pugh C; vedere paragrafo 4.3). ***Compromissione della funzionalità renale*** - Non è necessario modificare la dose nei pazienti con compromissione della funzionalità renale da lieve a moderata. Nei pazienti con grave compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina <30 ml/min), si deve prendere in considerazione una dose iniziale di Levitra 5 mg compresse rivestite con film. In base alla tollerabilità e all'efficacia, la dose può essere aumentata a Levitra 10 mg e 20 mg compresse rivestite con film, oppure Levitra 10 mg compresse orodispersibili. Le compresse orodispersibili di Levitra non devono essere usate nei pazienti con insufficienza renale terminale (vedere paragrafo 4.3). Popolazione pediatrica - Le compresse orodispersibili di Levitra non sono indicate nei soggetti di età inferiore ai 18 anni. Non esiste alcuna indicazione per l'uso di Levitra compresse orodispersibili nei bambini e negli adolescenti. Uso nei pazienti in trattamento con altri medicinali - *Uso concomitante di inibitori moderati o potenti del CYP3A4* - In caso di assunzione concomitante di inibitori del CYP3A4 moderati o potenti, è necessario adattare la dose di vardenafil (vedere paragrafo 4.5). Modo di somministrazione - Per uso orale. La compressa orodispersibile deve essere posta sulla lingua, dove si disintegrerà rapidamente, e poi deglutita. Le compresse orodispersibili di Levitra devono essere prese senza liquidi e appena estratte dal blister. Le compresse orodispersibili di Levitra possono essere prese con o senza cibo. **4.3 Controindicazioni** - Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. La somministrazione concomitante di vardenafil con i nitrati o con le fonti di ossido di azoto (come il nitrito di amile) in qualsiasi forma è controindicata (vedere paragrafi 4.5 e 5.1). Levitra è controindicato nei pazienti che hanno perso la vista ad un occhio a causa di una neuropatia ottica ischemica anteriore non-arteritica (NAION), indipendentemente dal fatto che questo evento sia stato o meno correlato al precedente impiego di un inibitore della fosfodiesterasi 5 (PDE5) (vedere paragrafo 4.4). I medicinali indicati per il trattamento della disfunzione erettile non devono essere utilizzati nei soggetti per i quali l'attività sessuale è sconsigliata (ad es. pazienti con gravi disturbi cardiovascolari, come angina instabile o grave insufficienza cardiaca [classe III o IV secondo la New York Heart Association]). La sicurezza del vardenafil non è stata studiata nei pazienti che presentano le seguenti patologie e il suo utilizzo è quindi controindicato fino a quando non si renderanno disponibili ulteriori informazioni: - grave compromissione epatica (Child Pugh C), - insufficienza renale terminale che richieda la dialisi, - ipotensione (pressione arteriosa <90/50 mmHg), - storia recente di ictus o infarto del miocardio (negli ultimi 6 mesi), - angina instabile e - disturbi ereditari degenerativi accertati della retina, come la retinite pigmentosa. L'uso concomitante di vardenafil con i potenti inibitori del CYP3A4 ketoconazolo e itraconazolo (forme orali) è controindicato in pazienti di età superiore ai 75 anni. L'uso concomitante di vardenafil con gli inibitori dell'HIV proteasi come ritonavir e indinavir è controindicato, in quanto questi sono inibitori molto potenti del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5). La co-somministrazione degli inibitori della PDE5, compreso vardenafil, con stimolanti della guanilato ciclasi, come riociguat, è controindicata perché potrebbe portare a ipotensione sintomatica (vedere paragrafo 4.5). **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d' impiego** - Prima di considerare un trattamento farmacologico, devono essere eseguiti un'anamnesi ed un esame obiettivo, per diagnosticare la disfunzione erettile e stabilirne le potenziali cause. Prima di avviare qualsiasi trattamento per la disfunzione erettile, i medici dovranno valutare le condizioni cardiovascolari dei loro pazienti, poiché esiste un certo rischio cardiaco associato all'attività sessuale (vedere paragrafo 4.3). Il vardenafil ha proprietà vasodilatatorie che provocano lieve e transitoria diminuzione della pressione sanguigna (vedere paragrafo 5.1). Pazienti con ostruzione dell'eiezione ventricolare sinistra, per esempio stenosi aortica e stenosi subaortica ipertrofica idiopatica, possono risultare sensibili all'azione dei vasodilatatori, inclusi gli inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5. I medicinali indicati per il trattamento della disfunzione erettile devono essere impiegati con cautela nei pazienti con deformazioni anatomiche del pene (ad es.incurvamento, fibrosi dei corpi cavernosi o malattia di Peyronie), o nei pazienti che presentano patologie che possano predisporre al priapismo (ad es. anemia falciforme, mieloma multiplo o leucemia). La sicurezza e l'efficacia dell'associazione di Levitra compresse orodispersibili con Levitra compresse rivestite con film o con altri trattamenti per la disfunzione erettile non sono state studiate. L'uso di queste associazioni è pertanto sconsigliato. La tollerabilità della dose massima di 20 mg di Levitra compresse rivestite con film può essere minore nei pazienti anziani (≥65 anni) (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). ***Uso concomitante di alfa-bloccanti*** - L'uso concomitante di alfa-bloccanti e vardenafil può portare a ipotensione sintomatica in alcuni pazienti, in quanto entrambi i medicinali sono vasodilatatori. Il trattamento concomitante con vardenafil deve essere iniziato solo quando il paziente sia stabilizzato nella terapia con alfa bloccante, partendo dalla dose iniziale più bassa consigliata di 5 mg compresse rivestite con film. I pazienti in trattamento con alfa-bloccanti non devono usare Levitra 10 mg compresse orodispersibili come dose iniziale. Il vardenafil può essere somministrato in qualsiasi momento con la tamsulosina o l'alfuzosina, mentre con altri alfa-bloccanti è opportuno prendere in considerazione un intervallo temporale fra le somministrazioni, quando il vardenafil viene prescritto in associazione (vedere paragrafo 4.5). Nei pazienti che già assumono vardenafil ad una dose ottimale, l'alfa-bloccante deve essere iniziato alla dose più bassa. Un aumento graduale nella dose di alfa-bloccante può essere associato ad un ulteriore abbassamento della pressione arteriosa nei pazienti che assumono vardenafil. ***Uso concomitante di inbitori del CYP3A4*** - L'uso concomitante di vardenafil con potenti inibitori del CYP3A4 quali itraconazolo e ketoconazolo (forme orali) deve essere evitato, dato che una combinazione di questi medicinali porta a concentrazioni plasmatiche di vardenafil molto elevate (vedere paragrafi 4.5 e 4.3). Potrebbe essere necessario un aggiustamento della dose di vardenafil in caso di somministrazione contemporanea di inibitori moderati del CYP3A4 come l'eritromicina e la claritromicina (vedere paragrafo 4.2 e 4.5). E' probabile che la concomitante assunzione di pompelmo o succo di pompelmo aumenti le concentrazioni plasmatiche di vardenafil. Questa associazione deve essere evitata (vedere paragrafo 4.5). ***Effetto sull'intervallo QTc*** - Dosi orali singole di 10 mg e 80 mg di vardenafil hanno dimostrato di prolungare l'intervallo QTc in media rispettivamente di 8 msec e 10 msec. Dosi singole di 10 mg di vardenafil, somministrate assieme a 400 mg di gatifloxacina, un principio attivo con effetti simili sull'intervallo QT, hanno mostrato un effetto additivo sul QTc di 4 msec, rispetto all'effetto di ciascuno dei due principi attivi assunti singolarmente. L'impatto clinico di questi cambiamenti del QT non è noto (vedere paragrafo 5.1). La rilevanza clinica di queste osservazioni è sconosciuta e non può essere generalizzata a tutti i pazienti ed in tutte le circostanze, dato che questo dipende da fattori di rischio individuali e dalla suscettibilità che può essere presente ad un dato momento ed in ogni determinato paziente. E' consigliabile evitare la somministrazione di medicinali che possono prolungare l'intervallo QTc, incluso il vardenafil, in pazienti con rilevanti fattori di rischio, per esempio ipokaliemia; prolungamento congenito del tratto QT; concomitante somministrazione di medicinali antiaritmici di classe IA (es: chinidina, procainamide) o classe III (es: amiodarone, sotalolo). ***Effetto sulla vista*** - Disturbi della vista e casi di neuropatia ottica ischemica anteriore non-arteritica sono stati segnalati in associazione all'uso di vardenafil e di altri inibitori della PDE5. Il paziente deve essere avvertito che in caso di improvvisi problemi alla vista, deve interrompere l'assunzione di Levitra compresse orodispersibili e consultare immediatamente un medico (vedere paragrafo 4.3). ***Effetto sul sanguinamento*** - Gli studi in vitro con piastrine umane indicano che il vardenafil non ha, di per sé, un effetto antiaggregante, ma ad alte concentrazioni (sovra-terapeutiche) potenzia l'effetto antiaggregante della fonte di ossido di azoto nitroprussiato di sodio. Nell'uomo, il vardenafil, da solo o in associazione con acido acetilsalicilico, non ha avuto alcun effetto sul tempo di sanguinamento (vedere paragrafo 4.5). Non sono disponibili informazioni relative alla sicurezza della somministrazione di vardenafil nei pazienti con disturbi emorragici o con ulcera peptica attiva. Il vardenafil deve essere pertanto somministrato a questi pazienti solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio. Aspartame - Levitra 10 mg compresse orodispersibili contiene aspartame, una fonte di fenilalanina che può essere nociva per le persone affette da fenilchetonuria. Sorbitolo - Levitra 10 mg compresse orodispersibili contiene sorbitolo. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono prendere Levitra 10 mg compresse orodispersibili.

**4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d' interazione** - Effetti di altri medicinali sul vardenafil ***Studi in vitro*** - Il vardenafil viene metabolizzato principalmente dagli enzimi epatici attraverso il citocromo P450 (CYP) isoforma 3A4, con qualche contributo delle isoforme CYP3A5 e CYP2C. Pertanto, gli inibitori di questi isoenzimi riducono la clearance del vardenafil.***Studi in vivo*** - La somministrazione di indinavir (800 mg 3 volte al giorno), inibitore delle proteasi dell'HIV e potente inibitore del CYP3A4, insieme con vardenafil (10 mg compresse rivestite con film), ha dato luogo ad un incremento di 16 volte della AUC e di 7 volte della Cmax del vardenafil. A distanza di 24 ore, i livelli plasmatici di vardenafil erano scesi a circa il 4% del livello plasmatico massimo (Cmax). La somministrazione contemporanea di vardenafil con ritonavir (600 mg 2 volte al giorno), ha dato luogo ad un incremento di 13 volte della Cmax e ad un incremento di 49 volte della AUC 0-24 del vardenafil quando somministrato in concomitanza con 5 mg di vardenafil. L'interazione è una conseguenza del blocco del metabolismo epatico del vardenafil da parte del ritonavir, inibitore molto potente del CYP3A4 che inibisce anche il CYP2C9. Il ritonavir prolunga significativamente l'emivita del vardenafil fino a 25,7 ore (vedere paragrafo 4.3). La somministrazione di ketoconazolo (200 mg), potente inibitore del CYP3A4, insieme con vardenafil (5 mg), ha dato luogo ad un incremento di 10 volte della AUC e di 4 volte della Cmax del vardenafil (vedere paragrafo 4.4). Sebbene non siano stati condotti specifici studi di interazione, si deve ritenere che l'uso di altri potenti inibitori del CYP3A4 (come l'itraconazolo) dia luogo a livelli plasmatici di vardenafil paragonabili a quelli prodotti dal ketoconazolo. L'uso concomitante di vardenafil con potenti inibitori del CYP3A4 quali itraconazolo e ketoconazolo (uso orale) deve essere evitato (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). L'uso concomitante di vardenafil con itraconazolo o ketoconazolo è controindicato in pazienti di età superiore ai 75 anni (vedere paragrafo 4.3). La somministrazione di eritromicina (500 mg 3 volte al giorno), un inibitore del CYP3A4, insieme con vardenafil (5 mg), ha dato luogo ad un incremento di 4 volte della AUC e di 3 volte della Cmax del vardenafil. Sebbene non sia stato condotto uno specifico studio di interazione, si deve ritenere che la somministrazione concomitante di claritromicina dia luogo a effetti simili sulla AUC e sulla Cmax del vardenafil. Quando il vardenafil viene usato in combinazione con un inibitore moderato del CYP3A4 come l'eritromicina o la claritromicina, può essere necessario un aggiustamento della dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). La cimetidina (400 mg 2 volte al giorno), un inibitore aspecifico del citocromo P450, somministrata insieme con vardenafil (20 mg) a volontari sani, non ha avuto effetto sulla AUC e sulla Cmax del vardenafil. Il succo di pompelmo, essendo un debole inibitore del metabolismo del CYP3A4 intestinale, può portare ad un modesto incremento dei livelli plasmatici di vardenafil (vedere paragrafo 4.4). La farmacocinetica del vardenafil (20 mg) non è stata influenzata dalla somministrazione concomitante con l'H2 antagonista ranitidina (150 mg 2 volte al giorno), con la digossina, il warfarin, la glibenclamide, l'alcol (media dei livelli ematici massimi di alcol di 73 mg/dl) o singole dosi di antiacido (magnesio idrossido/alluminio idrossido). Sebbene non siano stati condotti specifici studi di interazione con tutti i prodotti medicinali, l'analisi farmacocinetica di popolazione non ha evidenziato effetti sulla farmacocinetica del vardenafil in seguito alla somministrazione concomitante con i seguenti medicinali: acido acetilsalicilico, ACE inibitori, beta-bloccanti, deboli inibitori del CYP3A4, diuretici e medicinali per il trattamento del diabete (sulfoniluree e metformina). Effetti del vardenafil su altri medicinali - Non sono disponibili dati sull'interazione tra vardenafil ed inibitori aspecifici delle fosfodiesterasi, come la teofillina o il dipiridamolo. ***Studi in vivo*** - In uno studio condotto su 18 volontari sani maschi, non si è osservato potenziamento dell'effetto di riduzione della pressione arteriosa della nitroglicerina sublinguale (0,4 mg), in seguito alla somministrazione di vardenafil (10 mg) a diversi intervalli di tempo (da 1 a 24 ore) prima della dose di nitroglicerina. 20 mg di vardenafil compresse rivestite con film hanno potenziato l'effetto di riduzione della pressione arteriosa della nitroglicerina sublinguale (0,4 mg), assunta 1 e 4 ore dopo la somministrazione di vardenafil a pazienti sani di mezza età. Non è stato osservato alcun effetto sulla pressione sanguigna quando la nitroglicerina è stata assunta 24 ore dopo la somministrazione di una singola compressa rivestita con film da 20 mg. Tuttavia, non essendo disponibili informazioni riguardo ad un possibile potenziamento da parte del vardenafil degli effetti ipotensivi dei nitrati nei pazienti, l'uso concomitante di Levitra compresse orodispersibili e nitrati è controindicato (vedere paragrafo 4.3). Il nicorandil è un ibrido che ha effetto come nitrato e come farmaco che attiva i canali di potassio. In qualità di nitrato può causare gravi interazioni quando somministrato insieme al vardenafil. Dato che la monoterapia con alfa-bloccanti può provocare marcata riduzione della pressione arteriosa, specialmente ipotensione posturale e sincope, sono stati condotti studi di interazione tra alfa-bloccanti e vardenafil. In due studi d'interazione in volontari sani normotesi, dopo titolazione forzata ad alti dosaggi degli alfa-bloccanti tamsulosina o terazosina, è stata segnalata ipotensione (in alcuni casi sintomatica) in un numero significativo di soggetti dopo somministrazione concomitante di vardenafil. Tra i soggetti trattati con terazosina, il riscontro di ipotensione era più frequente quando il vardenafil e la terazosina venivano somministrati contemporaneamente rispetto a quando la somministrazione era separata da un'intervallo di 6 ore. Sulla base dei risultati di studi d'interazione condotti con vardenafil in pazienti con ipertrofia prostatica benigna (BPH), in terapia stabile con tamsulosina, terazosina o alfuzosina, si è osservato che: • Quando il vardenafil (compresse rivestite con film) è stato somministrato a dosi di 5, 10 o 20 mg in aggiunta ad una terapia stabile con tamsulosina, non si è avuta riduzione sintomatica della pressione arteriosa, sebbene in 3/21 soggetti trattati con tamsulosina siano stati riscontrati valori pressori sistolici in ortostatismo transitoriamente inferiori a 85 mmHg. • Quando il vardenafil, alla dose di 5 mg (compresse rivestite con film), è stato somministrato contemporaneamente a terazosina 5 o 10 mg, un paziente su 21 ha manifestato ipotensione posturale sintomatica. Non si è osservata ipotensione quando la somministrazione di vardenafil 5 mg e terazosina era separata da un intervallo di 6 ore. • Quando il vardenafil (compresse rivestite con film) è stato somministrato a dosi di 5 o 10 mg in aggiunta ad una terapia stabile con alfuzosina, non si è avuta riduzione sintomatica della pressione arteriosa in confronto al placebo. Pertanto, il trattamento concomitante con vardenafil deve essere iniziato solo quando il paziente sia in terapia stabile con alfa-bloccante, partendo dalla dose iniziale più bassa consigliata di 5 mg. Levitra può essere somministrato in qualsiasi momento con la tamsulosina o l'alfuzosina, mentre con altri alfa bloccanti è opportuno prendere in considerazione un intervallo temporale fra le somministrazioni, quando il vardenafil viene prescritto in associazione (vedere paragrafo 4.4). Levitra 10 mg compresse orodispersibili non deve essere preso come dose iniziale nei pazienti trattati con alfa bloccanti (vedere paragrafo 4.4). Non sono state evidenziate interazioni significative quando il warfarin (25 mg), che è metabolizzato dal CYP2C9, o la digossina (0,375 mg) sono stati somministrati insieme con il vardenafil (20 mg compresse rivestite con film). La biodisponibilità relativa della glibenclamide (3,5 mg) non è stata influenzata dalla somministrazione concomitante di vardenafil (20 mg). In uno studio specifico, in cui il vardenafil (20 mg) è stato somministrato insieme con nifedipina a lento rilascio (30 mg o 60 mg) in pazienti ipertesi, si è osservata una ulteriore riduzione della pressione sistolica in posizione supina di 6 mmHg e della pressione diastolica in posizione supina di 5 mmHg, accompagnata da un aumento della frequenza cardiaca di 4 bpm. In seguito all'assunzione di vardenafil (20 mg compresse rivestite con film) insieme con alcol (media dei livelli ematici massimi di alcol di 73 mg/dl), il vardenafil non ha potenziato gli effetti dell'alcol sulla pressione arteriosa e sulla frequenza cardiaca e la farmacocinetica del vardenafil non è stata modificata. Il vardenafil (10 mg) non ha potenziato l'incremento del tempo di emorragia causato dall'acido acetilsalicilico (2 x 81 mg). ***Riociguat*** - Studi preclinici hanno mostrato un effetto sistemico additivo di riduzione della pressione sanguigna quando gli inibitori della PDE5 sono stati associati a riociguat. Studi clinici, hanno mostrato che riociguat aumenta l'effetto ipotensivo degli inibitori della PDE5. Non c'era evidenza di un effetto clinico favorevole della associazione nella popolazione studiata. L'uso concomitante di riociguat con gli inibitori della PDE5, compreso vardenafil, è controindicato (vedere paragrafo 4.3). **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento** - Non è indicato l'uso di Levitra nelle donne. Non sono disponibili studi con vardenafil nelle donne in gravidanza. Non sono disponibili dati sulla fertilità. **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. Poiché nel corso degli studi clinici con vardenafil sono stati segnalati episodi di capogiro e di visione alterata, prima di guidare o di usare macchinari i pazienti devono conoscere le loro reazioni a Levitra compresse orodispersibili. **4.8 Effetti indesiderati** - Le reazioni avverse segnalate negli studi clinici con Levitra compresse rivestite con film o Levitra 10 mg compresse orodispersibili sono state generalmente passeggere e di intensità lieve o moderata. La reazione avversa segnalata più comunemente è la cefalea, che si è manifestata nel 10% o più dei pazienti. Le reazioni avverse sono classificate secondo la convezione MedDRA sulla frequenza: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, <1/10), non comune (≥1/1.000, <1/100), raro (≥1/10.000,<1/1.000) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità. Sono state segnalate le seguenti reazioni avverse:

| Classificazione per sistemi e organi | Molto Comune (≥ 1/10) | Comune (≥ 1/100 e < 1/10) | Non Comune (≥ 1/1.000 e < 1/100)* | Raro (≥ 1/10.000 e < 1/1.000)* | Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili) |
|---|---|---|---|---|---|
| Infezioni ed infestazioni | | | | Congiuntivite | |
| Disturbi del sistema immunitario | | | Edema allergico e angioedema | Reazione allergica | |
| Disturbi psichiatrici | | | Disturbo del sonno | Ansia | |
| Patologie del sistema nervoso | Cefalea | Capogiro | Sonnolenza<br>Parestesia e disestesia | Sincope, Convulsione<br>Amnesia | |
| Patologie dell'occhio | | | Disturbo visivo<br>Iperemia oculare<br>Distorsioni della percezione cromatica<br>Dolore oculare e fastidio oculare<br>Fotofobia | Aumento della pressione intraoculare<br>Aumento della lacrimazione | Neuropatia ottica ischemica anteriore non arteritica<br>Difetti visivi |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto | | | Tinnito<br>Vertigine | | Sordità improvvisa |
| Patologie cardiache e alterazioni dei parametri correlati | | | Palpitazione<br>Tachicardia | Infarto del miocardio<br>Tachiaritmia ventricolare<br>Angina pectoris | |

| Classificazione per sistemi e organi | Molto Comune (≥ 1/10) | Comune (≥ 1/100 e < 1/10) | Non Comune (≥ 1/1.000 e < 1/100)* | Raro (≥ 1/10.000 e < 1/1.000)* | Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili) |
|---|---|---|---|---|---|
| Patologie vascolari | | Vampate | | Ipertensione<br>Ipotensione | |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | | Congestione nasale | Dispnea<br>Congestione sinusale | Epistassi | |
| Patologie gastrointestinali | | Dispepsia | Malattia da reflusso gastroesofageo<br>Gastrite, Dolore gastrointestinale e addominale, Diarrea<br>Vomito, Nausea<br>Secchezza delle fauci | | |
| Patologie epatobiliari | | | Aumento delle transaminasi | Aumento della gamma-glutamiltransferasi | |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | | | Eritema<br>Eruzione cutanea | Reazione di fotosensibilità | |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | | | Mal di schiena<br>Aumento della creatin-fosfochinasi , Mialgia<br>Aumentato tono muscolare e crampi | | |
| Patologie renali e urinarie | | | | | Ematuria |
| Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella | | | Aumento dell'erezione | Priapismo | Emorragia dal pene<br>Ematospermia |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | | | Sensazione di malessere | Dolore toracico | |

Negli studi clinici e nelle segnalazioni spontanee della fase postmarketing, con l'uso tutti gli inibitori della PDE5, compreso vardenafil, sono state segnalate anche emorragia dal pene, ematospermia ed ematuria. Alla dose di 20 mg di Levitra compresse rivestite con film, i pazienti anziani (≥ 65 anni) hanno manifestato con maggior frequenza cefalea (16,2% verso 11,8%) e capogiro (3,7% verso 0,7%), rispetto ai pazienti più giovani (<65 anni). In generale è stato osservato che l'incidenza degli eventi avversi (specialmente "capogiro") è leggermente più alta nei pazienti con anamnesi di ipertensione. Segnalazioni durante la fase di commercializzazione di un'altra specialità medicinale della stessa classe - ***Patologie vascolari*** - In associazione temporale con l'uso di un altro farmaco di questa classe, durante la fase di commercializzazione del prodotto, sono state segnalate gravi reazioni cardiovascolari, fra cui emorragia cerebrovascolare, morte cardiaca improvvisa, attacco ischemico transitorio, angina instabile ed aritmia ventricolare.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 l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili. **4.9 Sovradosaggio** - Negli studi condotti sui volontari con dosi singole fino a 80 mg al giorno di vardenafil (compresse rivestite con film), il farmaco è stato tollerato senza che comparissero reazioni avverse importanti. Quando il vardenafil è stato somministrato a dosi superiori e con maggior frequenza rispetto al regime posologico raccomandato (40 mg compresse rivestite con film 2 volte al giorno), sono stati segnalati casi di dolore lombare intenso, peraltro non associato a tossicità muscolare o neurologica. In caso di sovradosaggio, dovranno essere adottate le necessarie misure di supporto. La dialisi renale non accelera la clearance, poiché il vardenafil è altamente legato alle proteine plasmatiche e non viene eliminato in misura significativa nelle urine.

**5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE - 5.1 Proprietà farmacodinamiche** - Categoria farmacoterapeutica: Urologici, Farmaci usati nella disfunzione erettile, codice ATC: G04B E09. Il vardenafil è una terapia orale per migliorare la funzione erettile nei pazienti con disfunzione erettile. In condizioni normali, ovvero in presenza di una stimolazione sessuale, esso ripristina la funzione erettile compromessa grazie ad un aumento del flusso sanguigno al pene. L'erezione del pene è un processo emodinamico. Durante la stimolazione sessuale, viene rilasciato ossido di azoto. Quest'ultimo attiva l'enzima guanil-ciclasi, che provoca un aumento dei livelli di guanosin monofosfato ciclico (cGMP) nei corpi cavernosi. Questo, a sua volta, produce il rilassamento della muscolatura liscia, consentendo un maggiore afflusso di sangue al pene. I livelli di cGMP sono regolati dalla velocità di sintesi, attraverso la guanil-ciclasi, e dalla velocità di degradazione, attraverso le fosfodiesterasi (PDE) che idrolizzano il cGMP. Il vardenafil è un inibitore potente e selettivo della fosfodiesterasi di tipo 5 cGMP-specifica (PDE5), la PDE predominante nei corpi cavernosi dell'uomo. Il vardenafil, tramite l'inibizione della PDE5, potenzia notevolmente l'effetto dell'ossido di azoto endogeno nei corpi cavernosi. Quando l'ossido di azoto viene rilasciato in risposta alla stimolazione sessuale, l'inibizione della PDE5 da parte del vardenafil provoca un aumento dei livelli di cGMP nei corpi cavernosi. E' necessaria pertanto la stimolazione sessuale affinché il vardenafil possa produrre i suoi benefici effetti terapeutici. Gli studi *in vitro* hanno dimostrato che il vardenafil è più potente sulla PDE5 di quanto non sia sulle altre fosfodiesterasi note (>15 volte rispetto alla PDE6, >130 volte rispetto alla PDE1, >300 volte rispetto alla PDE11 e >1.000 volte rispetto alle PDE2, PDE3, PDE4, PDE7, PDE8, PDE9 e PDE10). In uno studio condotto con pletismografia peniena (RigiScan), già 15 minuti dopo la somministrazione di una dose di 20 mg di vardenafil si sono registrate, in alcuni soggetti, erezioni sufficienti per la penetrazione (rigidità del 60%). La risposta globale di questi soggetti al vardenafil è diventata statisticamente significativa rispetto al placebo 25 minuti dopo la somministrazione. Il vardenafil provoca una diminuzione lieve e transitoria della pressione sanguigna che, nella maggioranza dei casi, non si traduce in sintomi clinici. La media del decremento massimo della pressione arteriosa sistolica in posizione supina, in seguito a dosaggi di 20 e 40 mg di vardenafil, è stata pari a – 6,9 mmHg per 20 mg e – 4,3 mmHg per 40 mg di vardenafil, in confronto con il placebo. Questi effetti sono coerenti con l'effetto vasodilatatorio degli inibitori della PDE5 e sono probabilmente dovuti all'aumento dei livelli di cGMP nella cellule muscolari lisce. Dosi orali singole e multiple di vardenafil fino a 40 mg non hanno prodotto effetti clinicamente rilevanti sugli ECG di volontari sani. Uno studio randomizzato, in crossover, in doppio cieco e in singola dose, eseguito con 59 volontari sani ha confrontato gli effetti sul tratto QT di vardenafil (10 mg e 80 mg), sildenafil (50 mg e 400 mg) e placebo. La moxifloxacina (400 mg) è stata inclusa come controllo attivo interno. Gli effetti sul tratto QT sono stati misurati un'ora dopo la somministrazione (tmax medio per vardenafil). L'obiettivo primario di questo studio è stato escludere un effetto superiore a 10 msec (per dimostrare, quindi, la mancanza di effetto) di una singola dose orale di 80 mg di vardenafil sul tratto QT in confronto a placebo, misurato in base alla variazione nella formula di correzione di Fridericia (QTcF=QT/RR1/3) dal basale rispetto ad una ora dopo la somministrazione. Il vardenafil ha dimostrato un aumento del QTc (Fridericia) di 8 msec (90% CI: 6 -9) e 10 msec (90% CI: 8 11) alle dosi di 10 e 80 mg in confronto a placebo e un aumento nel QTc di 4 msec (90% CI: 3-6) e 6 msec (90% CI: 4-7) alla dose di 10 mg e 80 mg in confronto a placebo, un'ora dopo la somministrazione della dose. Al tmax solo la media nel QTcF di vardenafil 80 mg risultava al di fuori dei limiti stabiliti nello studio (media 10 msec, 90% CI: 8-11). Nessun valore al di fuori dei limiti è stato riscontrato usando la formula di correzione individuale. In un altro studio post-marketing in 44 volontari sani, dosi singole di 10 mg di vardenafil o 50 mg di sildenafil sono state somministrate assieme a 400 mg di gatifloxacina, un farmaco con effetti simili sull'intervallo QT. Sia il vardenafil sia il sildenafil hanno provocato un incremento dell'effetto sul QTc Friedericia di 4 msec (vardenafil) e 5 msec (sildenafil), rispetto all'effetto di ciascun farmaco assunto singolarmente. Il reale impatto clinico di questi cambiamenti è sconosciuto. Ulteriori informazioni sugli studi clinici con vardenafil 10 mg compresse orodispersibili - L'efficacia e la sicurezza di vardenafil 10 mg compresse orodispersbili sono state dimostrate separatamente in un'ampia popolazione in due studi randomizzati che hanno coinvolto 701 pazienti con disfunzione erettile trattati fino a 12 settimane. La distribuzione dei pazienti nei sottogruppi predefiniti includeva pazienti anziani (51%), pazienti con anamnesi di diabete mellito (29%), di dislipidemia (39%) e di ipertensione (40%). Nella valutazione complessiva dei dati dei due studi clinici con vardenafil 10 mg compresse orodispersibili, i punteggi IIEF-EF ottenuti con vardenafil 10 mg compresse orodispersibili sono risultati significativamente più alti rispetto al placebo. Nel 71% di tutti i tentativi di rapporto sessuale riportati negli studi clinici si è avuta una penetrazione soddisfacente rispetto al 44% di tutti i tentativi nel gruppo placebo. Risultati analoghi sono stati osservati anche nei sottogruppi, nei pazienti anziani (65%), nei pazienti con anamnesi di diabete mellito (63%), di dislipidemia (66%) e di ipertensione (70%) si è avuta una penetrazione soddisfacente in tutti i tentativi di rapporto sessuale. Con vardenafil compresse orodispersibili circa il 63% dei tentativi di rapporto sessualeriportati ha avuto esito postivo in termini di mantenimento dell'erezione rispetto al 26% circa di tutti i tentativi del gruppo placebo. Nei sottogruppi predefiniti di pazienti si è avuto esito positivo in termini di mantenimento dell'erezione nel 57% (pazienti anziani), 56%(pazienti con anamnesi di diabete mellito), 59% (pazienti con anamnesi di dislipidemia) e 60% (pazienti con anamnesi di ipertensione) di tutti i tentativi riportati utilizzando vardenafil 10 mg compresse orodispersibili. Ulteriori informazioni sugli studi clinici - Negli studi clinici, il vardenafil è stato

somministrato ad oltre 17.000 pazienti con disfunzione erettile (DE), di età compresa fra i 18 e gli 89 anni, molti dei quali presentavano molteplici patologie associate. Oltre 2500 pazienti sono stati trattati con vardenafil per un periodo di almeno 6 mesi. Di questi, oltre 900 sono stati trattati per un anno o più. Erano rappresentati i seguenti gruppi di pazienti: anziani (22%), ipertesi (35%), diabete mellito (29%), cardiopatia ischemica ed altre patologie cardiovascolari (7%), pneumopatia cronica (5%), iperlipidemia (22%), depressione (5%), prostatectomia radicale (9%). I seguenti gruppi non erano ben rappresentati negli studi clinici: anziani (>75 anni, 2,4%) e pazienti con determinate condizioni cardiovascolari (vedere paragrafo 4.3). Non sono stati eseguiti studi clinici in pazienti con patologie del SNC (eccetto la lesione midollare), pazienti con grave compromissione della funzionalità renale o epatica, chirurgia pelvica (eccetto la prostatectomia con risparmio bilaterale dei fasci nervosi), trauma, radioterapia, diminuito desiderio sessuale o anomalie anatomiche del pene. Negli studi pilota, il trattamento con vardenafil (compresse rivestite con film) ha dato luogo ad un miglioramento della funzione erettile in confronto al placebo. Nel piccolo numero di pazienti che ha avuto un rapporto fino a quattro-cinque ore dopo la somministrazione, la percentuale di successo per la penetrazione ed il mantenimento dell'erezione è stata coerentemente superiore rispetto al placebo. Negli studi a dosaggio fisso (compresse rivestite con film), in una popolazione allargata di pazienti con DE, il 68% (5 mg), 76% (10 mg) e 80% (20 mg) dei pazienti ha ottenuto una penetrazione soddisfacente (SEP2) in confronto al 49% del placebo durante i 3 mesi dello studio. La capacità di mantenere l'erezione (SEP 3) in questa popolazione allargata è stata ottenuta nel 53% (5 mg), 63% (10 mg) e 65% (20 mg) in confronto al 29% del placebo. Dai dati assemblati dei principali studi di efficacia, la proporzione di pazienti che ha avuto una penetrazione soddisfacente in seguito alla somministrazione di vardenafil è stata la seguente: disfunzione erettile psicogena (77-87%), disfunzione erettile mista (69-83%) disfunzione erettile organica (64-75%), anziani (52-75%), cardiopatia ischemica (70-73%), iperlipidemia (62-73%), pneumopatia cronica (74-78%), depressione (59-69%) e pazienti trattati con antiipertensivi (62-73%). In uno studio clinico in pazienti con diabete mellito, il vardenafil ha migliorato significativamente rispetto al placebo il grado della funzionalità erettile, la capacità di ottenere e mantenere un'erezione di durata sufficiente al completamento di un rapporto sessuale soddisfacente e la rigidità peniena. Per i pazienti che hanno completato tre mesi di trattamento, la percentuale di risposta alla capacità di ottenere e mantenere l'erezione è stata del 61% e 49% con 10 mg e del 64% e 54% con 20 mg di vardenafil, rispetto al 36% e 23% riportato con il placebo. In uno studio clinico in pazienti prostatectomizzati, il vardenafil, a dosi di 10 mg e 20 mg, ha migliorato significativamente rispetto al placebo il grado della funzionalità erettile, la capacità di ottenere e mantenere un'erezione di durata sufficiente al completamento di un rapporto sessuale soddisfacente e la rigidità peniena. Per i pazienti che hanno completato tre mesi di trattamento, la percentuale di risposta alla capacità di ottenere e mantenere l'erezione è stata del 47% e 37% con 10 mg e del 48% e 34% con 20 mg di vardenafil, rispetto al 22 % e 10% riportato con il placebo. In uno studio clinico a dosaggio flessibile in pazienti con lesione midollare, il vardenafil ha migliorato significativamente rispetto al placebo il grado della funzionalità erettile, la capacità di ottenere e mantenere un'erezione di durata sufficiente al completamento di un soddisfacente rapporto sessuale e la rigidità peniena. Il numero di pazienti tornati ad un punteggio IIEF normale (≥26) è stato pari al 53% per il vardenafil rispetto al 9% per il placebo. Per i pazienti che hanno completato tre mesi di trattamento, la percentuale di risposta alla capacità di ottenere e mantenere l'erezione è stata del 76% e 59% con vardenafil rispetto al 41% e 22% con il placebo, dato significativo da un punto di vista sia clinico che statistico (p<0,001). L'efficacia e la tollerabilità del vardenafil sono state mantenute negli studi a lungo termine. Popolazione pediatrica - L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Levitra in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per la disfunzione erettile (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico). **5.2 Proprietà farmacocinetiche** - Gli studi di bioequivalenza hanno dimostrato che la compressa orodispersibile di vardenafil da 10 mg non è bioequivalente alla compressa rivestita con film da 10 mg; quindi la formulazione orodispersibile non deve essere usata come equivalente di vardenafil 10 mg compresse rivestite con film. Assorbimento - Nel caso di vardenafil compresse rivestite con film, il vardenafil viene assorbito rapidamente, con concentrazioni plasmatiche massime già riscontrabili, in alcuni soggetti, dopo 15 minuti dalla somministrazione orale. Nel 90% dei casi, tuttavia, le concentrazioni plasmatiche massime vengono raggiunte entro 30-120 minuti (mediana 60 minuti) dalla somministrazione orale a digiuno. La biodisponibilità media assoluta è del 15%. Dopo somministrazione orale di vardenafil, nell'intervallo posologico raccomandato (5 20 mg), la AUC e la Cmax aumentano in modo pressoché proporzionale alla dose. Quando le compresse rivestite con film di vardenafil vengono assunte con un pasto ricco di grassi (contenuto in grassi 57%) la velocità di assorbimento si riduce, con un incremento del tmax mediano di 1 ora e una riduzione media della Cmax del 20%, senza modificazioni della AUC. Dopo un pasto contenente il 30% di grassi, la velocità e l'entità dell'assorbimento del vardenafil (tmax, Cmax e AUC) sono immodificate rispetto alla somministrazione a digiuno. Il vardenafil viene rapidamente assorbito in seguito a somministrazione senza acqua delle compresse orodispersibili di vardenafil da 10 mg. Il tempo mediano per raggiungere la Cmax varia da 45 a 90 minuti ed è simile o leggermente più prolungato (di 8-45 min) rispetto a quello delle compresse rivestite con film. Con le compresse orodispersibili da 10 mg l'AUC media del vardenafil è aumentata del 21-29% (nei pazienti con disfunzione erettile di mezza età e anziani) o del 44% (nei soggetti giovani sani) rispetto alle compresse rivestite con film, come risultato dell'assorbimento locale di una piccola quantità di farmaco nella cavità orale. Non si osserva una differenza costante nella Cmax media fra le compresse orodispersibili e le compresse rivestite con film. Nei soggetti che hanno assunto vardenafil 10 mg compresse orodispersibili con un pasto ricco di grassi non si è osservato nessun effetto sull'AUC e sul tmax del vardenafil, mentre con l'assunzione a stomaco pieno la Cmax si è ridotta del 35%. Sulla base di questi risultati vardenafil 10 mg compresse orodispersibili può essere assunto con o senza cibo. Se le compresse orodispersibili di vardenafil da 10 mg vengono assunte con l'acqua, l'AUC si riduce del 29%, la Cmax rimane invariata e il tmax mediano diminuisce di 60 minuti rispetto all'assunzione senza acqua. Vardenafil 10 mg compresse orodispersibili deve essere assunto senza liquidi. Distribuzione - Il volume medio di distribuzione del vardenafil allo stato stazionario è pari a 208 l, ad indicare che il farmaco si distribuisce nei tessuti. Il vardenafil ed il suo principale metabolita in circolo (M1) sono entrambi altamente legati alle proteine plasmatiche (circa il 95% per vardenafil o M1). Sia per il vardenafil che per M1, il legame proteico è indipendente dalle concentrazioni totali del farmaco. Sulla base delle misurazioni effettuate in volontari sani 90 minuti dopo la somministrazione di vardenafil, nel liquido seminale dei pazienti potrà comparire al massimo lo 0,00012% della dose somministrata. Biotrasformazione - Il vardenafil, nelle compresse di rivestite con film, viene metabolizzato principalmente dagli enzimi epatici attraverso il citocromo P450 (CYP) isoforma 3A4, con qualche contributo delle isoforme CYP3A5 e CYP2C. Il principale metabolita in circolo nell'uomo (M1) deriva dalla de-etilazione del vardenafil e viene ulteriormente metabolizzato, con un'emivita di eliminazione di circa 4 ore. Nel circolo sistemico, M1 è in parte presente sotto forma di glucuronide. Il metabolita M1 ha un profilo di selettività per le fosfodiesterasi simile a quello del vardenafil ed una potenza *in vitro* per la fosfodiesterasi di tipo 5 pari a circa il 28% di quella del farmaco immodificato, contribuendo all'efficacia per il 7% circa. In seguito all'assunzione di vardenafil 10 mg compresse orodispersibili, l'emivita terminale media del vardenafil varia da 4 a 6 ore.L'emivita di eliminazione del metabolita M1 è simile a quella del farmaco progenitore, essendo compresa fra 3 e 5 ore. Eliminazione - La clearance corporea totale del vardenafil è di 56 l/h con un'emivita terminale di circa 4 5 ore. Dopo somministrazione orale, il vardenafil viene eliminato sotto forma di metaboliti principalmente nelle feci (circa il 91-95% della dose somministrata) ed in misura minore nelle urine (circa il 2 6% della dose somministrata). Farmacocinetica in gruppi particolari di pazienti - ***Anziani*** - La clearance epatica del vardenafil nei volontari sani anziani (65 anni ed oltre) è risultata ridotta rispetto a quella dei volontari sani più giovani (18 45 anni). In media, nei maschi anziani che avevano assunto vardenafil compresse rivestite con film, la AUC del vardenafil è risultata del 52% e la Cmax del 34% superiore rispetto a quella rilevata nei maschi più giovani (vedere paragrafo 4.2). Nei pazienti anziani (65 anni o più) che avevano assunto le compresse orodispersibili di vardenafil l'AUC e la Cmax del vardenafil erano aumentate, rispettivamente, del 31 39% e del 16 21%, rispetto ai pazienti di età pari o inferiore ai 45 anni. Non si è riscontrato accumulo di vardenafil nel plasma di pazienti di età pari o inferiore ai 45 anni o pari o superiore ai 65 anni, a seguito dell'assunzione di una dose unica giornaliera di 10 mg di vardenafil compresse orodispersibili per 10 giorni. ***Compromissione della funzionalità renale*** - Nei volontari con compromissione renale di grado da lieve a moderato (clearance della creatinina 30 80 ml/min), la farmacocinetica del vardenafil è risultata simile a quella di un gruppo di controllo con funzionalità renale normale. In pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina <30 ml/min) l'AUC media è risultata aumentata del 21% e la Cmax media diminuita del 23% in confronto ai volontari senza compromissione renale. Non si è osservata una correlazione statisticamente significativa fra la clearance della creatinina e l'esposizione al vardenafil (AUC e Cmax) (vedere paragrafo 4.2). La farmacocinetica del vardenafil nei pazienti per i quali è indicata la dialisi non è stata studiata (vedere paragrafo 4.3). ***Compromissione della funzionalità epatica*** - Nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata (Child-Pugh A e B), è stata riscontrata una riduzione della clearance del vardenafil proporzionale al grado di compromissione epatica. Nei pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh A), si è osservato un aumento della AUC e della Cmax del vardenafil del 17% e del 22% rispetto a quelle dei volontari sani di controllo. Nei pazienti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh B), si è osservato un aumento della AUC e della Cmax del vardenafil rispettivamente del 160% e del 133% rispetto ai corrispondenti valori dei volontari sani di controllo (vedere paragrafo 4.2). La farmacocinetica del vardenafil nei pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica (Child-Pugh C) non è stata studiata (vedere paragrafo 4.3). **5.3 Dati preclinici di sicurezza** - I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

**6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE - 6.1 Elenco degli eccipienti** - Aspartame (E951) - Aroma di menta piperita - Magnesio stearato - Crospovidone - Mannitolo (E421) - Silice colloidale idrata - Sorbitolo (E420). **6.2 Incompatibilità** - Non pertinente. **6.3 Periodo di validità** - 3 anni. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione** - Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità e dalla luce. **6.5 Natura e contenuto del contenitore** - 1 x 1 compressa orodispersibile in blister di alu/alu perforato per dose unitaria, 2 x 1 compresse orodispersibili in blister di alu/alu perforato per dose unitaria, 4 x 1 compresse orodispersibili in blister di alu/alu perforato per dose unitaria, 8 x 1 compresse orodispersibili in blister di alu/alu perforato per dose unitaria. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento** - Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
Bayer Pharma AG - 13342 Berlin - Germania

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
EU/1/03/248/013-016

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**
Data della prima autorizzazione: 6 marzo 2003
Data del rinnovo più recente: 6 marzo 2008

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**
07/2016

**Classe C - Confezione da 4 cpr Prezzo al pubblico € 41,50**
**Classe C - Confezione da 8 cpr Prezzo al pubblico € 70,00**
**Regime di fornitura RR**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali:
http://www.ema.europa.eu

BAYER
Science For A Better Life

Cod. 86045584

# RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nebid 1000 mg/4ml, soluzione iniettabile.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione iniettabile contiene 250 mg di testosterone undecanoato, corrispondenti a 157,9 mg di testosterone.

Ogni fiala/flaconcino da 4 ml di soluzione iniettabile contiene 1000 mg di testosterone undecanoato.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione oleosa limpida, giallastra.

## 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**

Una fiala/flaconcino di Nebid (corrispondente a 1000 mg di testosterone undecanoato) viene iniettata ogni 10-14 settimane. Le iniezioni praticate con tale frequenza sono in grado di mantenere livelli sufficienti di testosterone, senza causare accumulo.

Inizio del trattamento

Si raccomanda di misurare i livelli sierici di testosterone prima dell'inizio e nella fase iniziale del trattamento. A seconda dei livelli sierici di testosterone e dei sintomi clinici, il primo intervallo tra le iniezioni può essere ridotto fino a un minimo di 6 settimane rispetto all'intervallo consigliato di 10-14 settimane per il mantenimento. Con questa dose di carico, è possibile raggiungere più rapidamente sufficienti livelli di equilibrio (steady-state) di testosterone.

Mantenimento e personalizzazione del trattamento

L'intervallo tra le iniezioni deve essere compreso nel range consigliato di 10-14 settimane. Durante la terapia di mantenimento è necessario un attento monitoraggio dei livelli sierici di testosterone. Si consiglia di misurare i livelli sierici di testosterone regolarmente. Le misurazioni devono essere effettuate al termine dell'intervallo tra un'iniezione e l'altra, unitamente alla valutazione dei sintomi clinici. I livelli sierici non devono superare il terzo inferiore dell'intervallo di normalità. Livelli sierici al di sotto della norma indicano la necessità di ridurre tale intervallo. In caso invece di livelli sierici elevati, si può considerare la possibilità di prolungare l'intervallo tra le iniezioni.

**Popolazioni speciali**

Popolazione pediatrica

Nebid non è indicato per i bambini e gli adolescenti e non è stato valutato clinicamente in pazienti maschi al di sotto dei 18 anni di età (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti anziani

Non ci sono dati che indichino la necessità di un aggiustamento del dosaggio nei pazienti anziani (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con compromissione della funzionalità epatica

Non sono stati condotti studi formali in pazienti con compromissione della funzionalità epatica. L'uso di Nebid è controindicato negli uomini con tumori al fegato presenti o pregressi (vedere paragrafo 4.3).

Pazienti con compromissione della funzionalità renale

Non sono stati condotti studi formali in pazienti con compromissione della funzionalità renale.

**Modo di somministrazione**
Per uso intramuscolare.

Le iniezioni devono essere somministrate molto lentamente (in più di due minuti). Nebid deve essere iniettato rigorosamente per via intramuscolare. Prestare attenzione a iniettare Nebid profondamente in sede glutea osservando le normali precauzioni per la somministrazione intramuscolare. Prestare particolare attenzione al fine di evitare l'iniezione intravasale (vedere paragrafo 4.4 "Somministrazione"). Il contenuto di una fiala/flaconcino deve essere iniettato per via intramuscolare subito dopo l'apertura della stessa (Per la fiala: vedere paragrafo 6.6 per le istruzioni su come aprire la fiala in modo sicuro).

## 4.3 Controindicazioni

L'uso di Nebid è controindicato negli uomini con:
- carcinoma androgeno-dipendente della prostata o della ghiandola mammaria maschile
- tumori al fegato presenti o pregressi
- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti (elencati nel paragrafo 6.1).

L'uso di Nebid è controindicato nelle donne.

## 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Non è raccomandato l'utilizzo di Nebid nei bambini e negli adolescenti.

Nebid deve essere somministrato solo in caso di accertato ipogonadismo (ipergonadotropo e ipogonadotropo) e dopo aver escluso, prima dell'inizio del trattamento, altre eziologie responsabili dei sintomi. La carenza di testosterone deve essere chiaramente dimostrata dal quadro clinico (regressione dei caratteri sessuali secondari, modifiche della struttura corporea, astenia, calo della libido, disfunzione erettile, ecc.) e confermata da due distinte misurazioni dei livelli di testosterone nel sangue.

Popolazione anziana

Vi sono esperienze limitate sulla sicurezza ed efficacia dell'uso di Nebid 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.

Esami medici ed indagini di laboratorio

*Esami medici*
Prima di iniziare la terapia con testosterone, tutti i pazienti devono sottoporsi ad una visita approfondita per escludere il rischio di un tumore alla prostata preesistente. I pazienti che assumono una terapia testosteronica devono essere sottoposti a un monitoraggio attento e regolare della ghiandola prostatica (esplorazione rettale e determinazione del PSA sierico) e delle mammelle, secondo i metodi consigliati, almeno una volta all'anno e due volte all'anno per i pazienti anziani e quelli a rischio (quelli che presentano fattori clinici o familiari). Dovrebbero essere prese in considerazione le lineeguida locali per il monitoraggio della sicurezza d'impiego nella terapia sostitutiva di testosterone.

*Test di laboratorio*
I livelli di testosterone devono essere monitorati al basale e a intervalli regolari durante il trattamento. I medici devono aggiustare la dose su base individuale da paziente a paziente 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 (vedere paragrafo 4.8).

A causa della variabilità dei risultati di laboratorio, tutti gli esami per la determinazione del testosterone devono essere effettuati presso lo stesso laboratorio.

Tumori

Gli androgeni possono accelerare la progressione del carcinoma prostatico subclinico e dell'iperplasia prostatica benigna.

Nebid deve essere usato con cautela in pazienti oncologici a rischio di ipercalcemia (e ipercalciuria associata) dovute a metastasi ossee. In questi pazienti è consigliabile il regolare monitoraggio della concentrazione sierica di calcio.

Casi di tumori epatici benigni e maligni sono stati riportati in utilizzatori di sostanze ormonali quali i composti androgeni. Se negli uomini che assumono Nebid si verificano gravi disturbi dell'addome superiore, ingrossamento del fegato o segni di emorragia intraddominale, si deve considerare la possibilità di un tumore epatico nella diagnosi differenziale.

*Insufficienza cardiaca, epatica o renale*
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.

*Insufficienza epatica o renale*
Non sono stati condotti studi per dimostrare l'efficacia e la sicurezza del farmaco in pazienti con compromissione della funzionalità renale o epatica, pertanto in questi pazienti la terapia sostitutiva con testosterone va usata con cautela.

*Insufficienza cardiaca*
Cautela deve essere usata nei pazienti predisposti all'edema, poiché il trattamento con androgeni può provocare aumento della ritenzione di sodio (vedere paragrafo 4.8).

Il testosterone può determinare un aumento della pressione arteriosa e Nebid deve essere utilizzato con cautela nei soggetti ipertesi.
Come regola generale, le limitazioni dell'impiego di iniezioni intramuscolari in pazienti con disordini della coagulazione sanguigna acquisiti o ereditari devono sempre essere rispettate.

Altre condizioni

Nebid deve essere usato con cautela nei pazienti affetti da epilessia ed emicrania, poiché tali condizioni si possono aggravare.

Si può verificare un aumento della sensibilità all'insulina nei pazienti trattati con androgeni, che raggiungono concentrazioni plasmatiche di testosterone normali a seguito della terapia sostitutiva.

Alcuni segni clinici, quali irritabilità, nervosismo, aumento ponderale, erezioni prolungate o frequenti possono indicare un'eccessiva esposizione agli androgeni con conseguente necessità di un adeguamento del dosaggio.

Una apnea notturna preesistente può risultare potenziata.

Gli atleti trattati con testosterone come terapia sostituiva nell'ipogonadismo maschile primario e secondario devono essere informati del fatto che il medicinale contiene un principio attivo che può dar luogo a risultati positivi nei test anti-doping.

Gli androgeni non sono indicati per aumentare lo sviluppo muscolare negli individui sani o per migliorare le prestazioni fisiche.

L'uso di Nebid deve essere abbandonato definitivamente se, durante il trattamento con il dosaggio consigliato, persistono o ricompaiono sintomi di un'eccessiva esposizione agli androgeni.

Somministrazione

Come tutte le soluzioni oleose, Nebid deve essere iniettato rigorosamente per via intramuscolare e molto lentamente (in più di due minuti). La formazione di microemboli polmonari di soluzioni oleose può, in rari casi, dare luogo a segni e sintomi come tosse, dispnea, malessere, iperidrosi, dolore toracico, capogiro, parestesia o sincope. Queste reazioni si possono manifestare durante o subito dopo l'iniezione e sono reversibili. Il paziente deve quindi essere tenuto sotto osservazione durante ed immediatamente dopo ogni iniezione al fine di consentire il riconoscimento precoce di possibili segni e sintomi di microembolia polmonare oleosa. Il trattamento solitamente è di supporto, consistendo, ad es., nella somministrazione di ossigeno.

Dopo l'iniezione di Nebid sono state segnalati casi di sospetta reazione anafilattica.

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

Anticoagulanti orali

Si è osservato che il testosterone ed i suoi derivati aumentano l'attività degli anticoagulanti orali. I pazienti che assumono anticoagulanti orali richiedono uno stretto monitoraggio, soprattutto all'inizio o alla fine della terapia androgenica. Si consiglia di intensificare il monitoraggio del tempo di protrombina e di effettuare frequenti determinazioni dell'INR.

Interazioni di altro genere

La somministrazione concomitante di testosterone e ACTH o corticosteroidi può aumentare la formazione di edemi, pertanto questi principi attivi devono essere somministrati con cautela, in particolare in pazienti affetti da cardiopatie o epatopatie o da pazienti con una predisposizione all'edema.

Interazioni con gli esami di laboratorio: gli androgeni possono diminuire i livelli di globulina legante la tiroxina diminuendo così i livelli sierici totali di T4 e aumentando la captazione di T3 e T4 su resina. I livelli dell'ormone tiroideo libero rimangono però inalterati e non si osservano segni clinici di disfunzione tiroidea.

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

La terapia sostitutiva con testosterone può ridurre in modo reversibile la spermatogenesi (vedere paragrafi 4.8 e 5.3).

Gravidanza e allattamento
L'uso di Nebid non è indicato nelle donne e il medicinale non deve essere usato in gravidanza o durante l'allattamento al seno (vedere paragrafo 4.3).

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

Nebid non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

## 4.8 Effetti indesiderati

Per gli effetti indesiderati associati all'uso degli androgeni, vedere anche paragrafo 4.4.

Gli effetti indesiderati segnalati con maggior frequenza durante il trattamento con Nebid sono l'acne e il dolore in sede d'iniezione.

La microembolia polmonare di soluzioni oleose può, in rari casi, dare luogo a segni e sintomi come tosse, dispnea, malessere, iperidrosi, dolore toracico, capogiro, parestesia o sincope. Queste reazioni si possono manifestare durante o subito dopo l'iniezione e sono reversibili. I casi di sospetta microembolia polmonare oleosa, a giudizio dell'azienda o del medico che ha effettuato la segnalazione, sono stati segnalati raramente negli studi clinici (in ≥ 1/10.000, < 1/1000 iniezioni) e durante l'esperienza post-marketing (vedere paragrafo 4.4).

Dopo l'iniezione di Nebid sono state segnalati casi di sospetta reazione anafilattica.

Gli androgeni possono accelerare la progressione del carcinoma prostatico sub-clinico e dell'iperplasia prostatica benigna.

Nella seguente tabella (Tabella 1) sono riportate le reazioni avverse da farmaco classificate per sistemi e organi secondo MedDRA (MedDRA SOCs). Le frequenze sono basate sui dati derivati dagli studi clinici e definite come comune (≥ 1/100, < 1/10) e non comune (≥ 1/1000, < 1/100). Le reazioni avverse sono state registrate in 6 studi clinici (N=422) ed avevano un rapporto di causalità con Nebid considerato almeno possibile.

*Tabella 1:Frequenza relativa di uomini con reazioni avverse,classificate secondo MedDRA SOC, ricavata dai dati assemblati di 6 studi clinici, N=422(100,0%) di cui N=302 pazienti ipogonadici trattati con iniezioni i.m. di testosterone undecanoato 250 mg/ml da 4 ml e N=120 trattati con iniezione i.m. di testosterone undecanoato 250 mg/ml da 3 ml*

| **Classificazione per Sistemi e Organi** | **Comune (≥ 1/100, < 1/10)** | **Non Comune (≥ 1/1000, <1/100)** |
|---|---|---|
| **Patologie del sistema emolinfopoietico** | Policitemia<br>Aumento dell'ematocrito*<br>Aumento della conta eritrocitaria*<br>Aumento dell'emoglobina* | |
| **Disturbi del sistema immunitario** | | Ipersensibilità |
| **Disturbi del metabolismo e della nutrizione** | Aumento ponderale | Aumento dell'appetito<br>Aumento dell'emoglobina glicosilata<br>Ipercolesterolemia |

| Classificazione per Sistemi e Organi | Comune (≥ 1/100, < 1/10) | Non Comune (≥ 1/1000, <1/100) |
|---|---|---|
| | | Aumento della trigliceridemia<br>Aumento della colesterolemia |
| **Disturbi psichiatrici** | | Depressione<br>Disturbo delle emozioni<br>Insonnia<br>Irrequietezza<br>Aggressività<br>Irritabilità |
| **Patologie del sistema nervoso** | | Cefalea<br>Emicrania<br>Tremore |
| **Patologie vascolari** | Vampate di calore | Patologia cardiovascolare<br>Ipertensione<br>Capogiro |
| **Patologie repiratorie, toraciche e mediastiniche** | | Bronchite<br>Sinusite<br>Tosse<br>Dispnea<br>Russamento<br>Disfonia |
| **Patologie gastrointestinali** | | Diarrea<br>Nausea |
| **Patologie epatobiliari** | | Alterazione dei test di funzionalità epatica<br>Aumento dell'aspartato-aminotrasferasi |
| **Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo** | Acne | Alopecia<br>Eritema<br>Rash [1]<br>Prurito<br>Cute secca |
| **Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo** | | Artralgia<br>Dolore alle estremità<br>Disturbi muscolari [2]<br>Rigidità muscoloscheletrica<br>Aumento della creatin-fosfochinasi ematica |
| **Patologie renali e urinarie** | | Rallentamento del flusso urinario<br>Ritenzione urinaria<br>Patologia delle vie urinarie<br>Nicturia<br>Disuria |
| **Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella** | Aumento dell'antigene prostatico specifico<br>Esame della prostata anormale<br>Iperplasia prostatica benigna | Neoplasia intraepiteliale della prostata<br>Indurimento della prostata<br>Prostatite<br>Patologia della prostata<br>Alterazioni della libido<br>Dolore al testicolo<br>Indurimento mammario<br>Dolore mammario<br>Ginecomastia<br>Aumento dell'estradiolo<br>Aumento del testosterone |

| Classificazione per Sistemi e Organi | Comune (≥ 1/100, < 1/10) | Non Comune (≥ 1/1000, <1/100) |
|---|---|---|
| **Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione** | Diversi tipi di reazioni nella sede d'iniezione [3] | Affaticamento<br>Astenia<br>Iperidrosi [4] |

* La rispettiva frequenza è stata osservata in relazione all'uso di prodotti contenenti testosterone.

L'elenco contiene il termine MedDRA (versione 11.0) più adeguato a descrivere una determinata reazione avversa. I sintomi o le condizioni correlate non sono elencati, ma vanno ugualmente considerati.

[1] Rash, compreso il Rash papulare

[2] Disturbi muscolari: Spasmo muscolare, Strappo muscolare e Mialgia

[3] Diversi tipi di reazione nella sede d'iniezione: Dolore nella sede d'iniezione, Fastidio nella sede d'iniezione, Prurito nella sede d'iniezione, Eritema nella sede d'iniezione, Ematoma nella sede d'iniezione, Irritazione nella sede d'iniezione, Reazione nella sede d'iniezione

[4] Iperidrosi: Iperidrosi e Sudorazioni notturne

La microembolia polmonare di soluzioni oleose può, in rari casi, dare luogo a segni e sintomi come tosse, dispnea, malessere, iperidrosi, dolore toracico, capogiro, parestesia o sincope. Queste reazioni si possono manifestare durante o subito dopo l'iniezione e sono reversibili. I casi di sospetta microembolia polmonare oleosa, a giudizio dell'azienda o del medico che ha effettuato la segnalazione, sono stati segnalati raramente negli studi clinici (in ≥ 1/10.000, < 1/1000 iniezioni) e durante l'esperienza post-marketing (vedere paragrafo 4.4).

In aggiunta a quelle citate sopra, durante il trattamento con preparati contenenti testosterone sono state segnalate le seguenti reazioni avverse: nervosismo, ostilità, apnee notturne, diverse reazioni cutanee fra cui la seborrea, aumento della frequenza delle erezioni ed, in casi molto rari, ittero.

Comunemente, la terapia con preparati a base di testosterone ad alto dosaggio interrompe o riduce in modo reversibile la spermatogenesi e determina una riduzione delle dimensioni dei testicoli; la terapia sostitutiva con testosterone dell'ipogonadismo può provocare, in casi rari, erezioni persistenti e dolorose (priapismo). La somministrazione di testosterone ad alte dosi o per periodi prolungati può dare luogo, occasionalmente, a più frequenti manifestazioni di ritenzione idrica ed edema.

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".

### 4.9 Sovradosaggio

Non è necessario adottare alcuna particolare misura terapeutica in seguito a sovradosaggio, ad esclusione dell'interruzione della terapia con il medicinale o della riduzione del dosaggio.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: androgeni, derivati del 3-ossoandrostene (4)

Codice ATC: G03B A03

Il testosterone undecanoato è un estere dell'androgeno normalmente presente in natura, il testosterone. La forma attiva, il testosterone, si forma per eliminazione della catena laterale.

Il testosterone è il più importante androgeno maschile, sintetizzato principalmente nei testicoli e, in misura minore, nella corteccia surrenale.

Il testosterone è responsabile dell'espressione dei caratteri maschili durante lo sviluppo fetale, della prima infanzia e della pubertà e quindi della conservazione del fenotipo maschile e delle funzioni androgeno-dipendenti (ad es. spermatogenesi, ghiandole sessuali accessorie). Svolge inoltre funzioni a livello, ad es., di cute, muscoli, scheletro, reni, fegato, midollo osseo e sistema nervoso centrale.

A seconda dell'organo bersaglio, l'attività del testosterone è prevalentemente androgenica (ad es. prostata, vescicole seminali, epididimi) o proteico-anabolica (muscolo, osso, ematopoiesi, reni, fegato).

Gli effetti del testosterone in alcuni organi originano dopo conversione periferica del testosterone in estradiolo, che si lega ai recettori per gli estrogeni nel nucleo delle cellule bersaglio, come le cellule ipofisarie, adipose, cerebrali e ossee e le cellule di Leydig del testicolo.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Nebid è una forma farmaceutica "depot" a lento rilascio di testosterone undecanoato per somministrazione intramuscolare, il che consente di eludere l'effetto di primo passaggio. A seguito dell'iniezione intramuscolare di testosterone undecanoato sotto forma di soluzione oleosa, il composto viene gradualmente rilasciato e quasi completamente scisso dalle esterasi sieriche in testosterone ed acido undecanoico. Un giorno dopo la somministrazione è possibile osservare un incremento dei livelli sierici di testosterone al di sopra dei valori basali.

Condizioni di equilibrio (Steady-state)

In seguito alla prima iniezione intramuscolare di 1000 mg di testosterone undecanoato in pazienti maschi ipogonadici, dopo 7 giorni sono stati ottenuti valori medi di Cmax pari a 38 nmol/l (11 ng/ml). La seconda dose è stata somministrata 6 settimane dopo la prima iniezione e sono state raggiunte concentrazioni massime di testosterone pari a circa 50 nmol/l (15 ng/ml). Nel corso delle 3 somministrazioni successive è stato mantenuto un intervallo di dosaggio costante di 10 settimane e le condizioni di equilibrio sono state raggiunte tra la terza e la quinta somministrazione. I valori medi di Cmax e di Cmin di testosterone allo steady-state erano rispettivamente 37 (11 ng/ml) e 16 nmol/l (5 ng/ml). La variabilità mediana intra ed inter-individuale (coefficiente di variazione, %) dei valori di Cmin era rispettivamente del 22% (intervallo: 9-28%) e del 34% (intervallo: 25-48%).

Distribuzione

Nel siero dei pazienti maschi, circa il 98% del testosterone circolante si lega alla globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG) e all'albumina. Solo la frazione libera di testosterone è considerata biologicamente attiva. A seguito di infusione endovenosa di testosterone in pazienti maschi anziani, si è osservata un'emivita di eliminazione del testosterone di circa un'ora ed è stato rilevato un volume apparente di distribuzione di circa 1,0 l/kg.

Biotrasformazione

Il testosterone generato mediante scissione dell'estere dal testosterone undecanoato viene metabolizzato ed escreto nello stesso modo del testosterone endogeno. L'acido undecanoico è metabolizzato mediante ß-ossidazione nello stesso modo degli altri acidi carbossilici alifatici. I metaboliti attivi principali del testosterone sono l'estradiolo e il diidrotestosterone.

Eliminazione

Il testosterone viene ampiamente metabolizzato a livello epatico ed extra-epatico. A seguito di somministrazione di testosterone radiomarcato, circa il 90% della radioattività compare nelle urine sotto forma di coniugati dell'acido glucuronico e solforico, mentre il 6% compare nelle feci, dopo essere stato soggetto a circolazione enteropatica. I prodotti urinari includono androsterone ed etiocolanolone. A seguito della somministrazione intramuscolare di questa formulazione "depot", la velocità di rilascio è caratterizzata da un'emivita di 90±40 giorni.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi tossicologici non hanno rivelato effetti diversi da quelli spiegabili sulla base del profilo ormonale di Nebid.

Il testosterone è risultato non-mutageno in vitro utilizzando il modello di reversione della mutazione (test di Ames) o le cellule ovariche di criceto. Negli studi nell'animale da laboratorio è stato scoperto un rapporto tra il trattamento androgenico e certi tipi di tumore. Dati sperimentali sul ratto hanno dimostrato un'aumentata incidenza di tumore della prostata dopo trattamento con testosterone.

E' noto che gli ormoni sessuali favoriscono lo sviluppo di alcuni tipi di tumore indotti da agenti cancerogeni noti. La rilevanza clinica di quest'ultima osservazione non è nota.

Studi sulla fertilità condotti su roditori e primati hanno dimostrato che il trattamento con il testosterone può compromettere la fertilità sopprimendo la spermatogenesi in misura dose-dipendente.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Benzile benzoato
Olio di ricino raffinato

### 6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, il medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

### 6.3 Periodo di validità

5 anni

Il medicinale deve essere utilizzato subito dopo prima apertura

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fiala

Fiale in vetro marrone (di tipo I) da 5 ml, contenenti 4 ml di soluzione.
Confezione: 1 fiala da 4 ml

Flaconcino

Flaconcino in vetro marrone (di tipo I) da 6 ml con tappo bromobutilico (foglio rivestimento ETFE) grigio per iniezione e capsula di chiusura bordata, contenente 4 ml di soluzione.
Confezione: 1 flaconcino da 4 ml

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

La soluzione iniettabile deve essere controllata visivamente prima dell'uso; devono essere utilizzate solo le soluzioni limpide prive di particelle in sospensione.

Il medicinale è monouso; la soluzione eventualmente non utilizzata deve essere eliminata in conformità alla normativa locale vigente.

Fiala

*Note sulla manipolazione della fiala OPC (One-Point Cut):*

Al di sotto del punto colorato, la fiala presenta una preincisione, che elimina la necessità di utilizzare un seghetto per l'apertura della stessa. Prima di aprire, assicurarsi che l'eventuale soluzione presente nella parte superiore della fiala sia scesa nella parte inferiore. Usare entrambe le mani per aprire; tenendo con una mano la parte inferiore della fiala, staccare con l'altra la parte superiore, in direzione opposta al punto colorato.

Flaconcino

Il flaconcino è monouso.

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

Bayer S.p.A. - Viale Certosa, 130 - 20156 Milano
Tel: 02 3978 1
Fax: 02 3978 3055
bhc.ra@bayer.com

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

1 fiala da 4 ml AIC 037051012
1 flaconcino da 4 ml AIC 037051024

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

Data della prima autorizzazione: 25 ottobre 2006
Data del rinnovo più recente: 25 novembre 2008

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

**03/2016**

**Classe C Prezzo al pubblico €159, 00**
**Regime di fornitura RNRL-Endocrinologo-Urologo-Andrologo**

**ALLEGATO I**

# RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TESTOGEL 50 mg, gel in bustina

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una bustina da 5 g contiene 50 mg di testosterone.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Gel in bustina.

Gel incolore trasparente o leggermente opalescente in bustina.

## 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 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Uso cutaneo.

*Adulti e anziani*
La dose raccomandata è 5 g di gel (50 mg di testosterone) applicato una volta al giorno, più o meno alla stessa ora, preferibilmente al mattino. La dose giornaliera sarà adattata su parere del medico in funzione della risposta clinica o biologica del singolo paziente senza superare i 10 g di gel al giorno. L'aggiustamento della posologia deve essere ottenuto con 2,5 g di gel alla volta. L'applicazione deve essere effettuata dal paziente stesso, sulla pelle pulita, asciutta e sana, su entrambe le spalle o braccia o sull'addome.
Una volta aperta la bustina, tutto il contenuto dovrà essere estratto e applicato immediatamente sulla pelle. Il gel va semplicemente distribuito con delicatezza sulla cute per formare uno strato sottile. Non è necessario strofinare. Lasciare asciugare il prodotto per almeno 3-5 minuti prima di rivestirsi. Dopo l'applicazione lavarsi le mani con acqua e sapone.

Non applicare sui genitali perché l'alto contenuto di alcool può provocare irritazioni locali.

Lo stadio di equilibrio delle concentrazioni plasmatiche di testosterone viene raggiunto approssimativamente il 2° giorno di trattamento con Testogel. Al fine di poter adeguare la dose di testosterone, è necessario misurare la testosteronemia la mattina prima dell'applicazione a partire dal

3° giorno successivo all'inizio del trattamento (una settimana sembra ragionevole). Se la concentrazione plasmatica di testosterone supera il livello desiderato, è possibile ridurre la posologia. In caso di concentrazione bassa, la posologia potrà essere aumentata, senza superare i 10 g di gel al giorno.

*Bambini*
Testogel non è indicato per i bambini e non è stato sottoposto a studi clinici nei ragazzi di età inferiore ai 18 anni.

## 4.3 Controindicazioni

Testogel è controindicato:
- in caso di cancro della prostata presunto o confermato, o di carcinoma mammario
- in caso di nota ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

## 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Non somministrare Testogel se non è stata dimostrata una condizione di ipogonadismo (iper- e ipogonadotrofo) e se prima di iniziare il trattamento non sono state escluse altre eziologie che potrebbero essere all'origine della sintomatologia. L'insufficienza di testosterone deve essere dimostrata in modo chiaro da segni clinici (regressione dei caratteri sessuali secondari, cambiamento dell'immagine corporea, astenia, diminuzione della libido, disfunzione erettile, etc.) e confermata da due dosaggi separati della testosteronemia. Al momento non sono stati stabiliti all'unanimità i valori di riferimento del testosterone specifici per l'età. Bisogna però tenere conto che, per fattori fisiologici, i livelli plasmatici di testosterone si riducono con l'aumentare dell'età.

A causa della variabilità dei valori delle analisi di laboratorio, tutte le misurazioni dei livelli di testosterone vanno effettuate presso lo stesso laboratorio.

Testogel non è indicato per il trattamento della sterilità maschile o dell'impotenza.

Prima di utilizzare un trattamento a base di testosterone, tutti i pazienti devono sottoporsi a un esame approfondito al fine di escludere qualsiasi rischio di cancro della prostata preesistente. Nei pazienti sottoposti a trattamento con testosterone va eseguito almeno una volta l'anno, e due volte l'anno nei soggetti anziani e nei pazienti a rischio (quelli con fattori clinici o familiari), un monitoraggio attento e regolare della ghiandola prostatica e del petto secondo i metodi raccomandati (esame rettale digitale e valutazione del PSA nel siero).

Gli androgeni possono accelerare l'evoluzione di un cancro subclinico della prostata e dell'iperplasia prostatica benigna.

Testogel deve essere utilizzato con prudenza nei pazienti oncologici a rischio di ipercalcemia (e ipercalciuria associata) dovuta a metastasi ossee. In tali pazienti si raccomanda un regolare monitoraggio della calcemia.

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. Potrebbe inoltre rendersi necessaria una terapia diuretica.
Testogel va impiegato con prudenza nei pazienti con cardiopatia ischemica.

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

I livelli di testosterone devono essere monitorati al basale e a intervalli regolari durante il trattamento. I medici devono aggiustare la dose su base individuale da paziente a paziente 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, ematocrito (per rilevare un'eventuale policitemia), parametri di funzionalità epatica e profilo lipidico.

Vi sono esperienze limitate sulla sicurezza ed efficacia dell'uso di Testogel 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.

Testogel va usato con cautela nei pazienti con problemi di epilessia ed emicrania perché può aggravare queste condizioni.

In letteratura sono riportati casi di rischio di aumento di apnea notturna nei soggetti ipogonadici sottoposti a trattamento con gli esteri di testosterone, in particolare in soggetti che presentano fattori di rischio, quali obesità e patologia respiratoria cronica.

Nei pazienti trattati con androgeni e che raggiungono livelli plasmatici di testosterone normali a seguito della terapia di sostituzione, si può osservare un miglioramento della sensibilità all'insulina.

Taluni segni clinici come irritabilità, nervosismo, aumento di peso, erezioni prolungate o frequenti possono essere sintomatici di un'eccessiva esposizione agli androgeni e richiedere un adattamento della posologia.

Se il paziente manifesta reazioni gravi al sito di applicazione, il trattamento va riesaminato e, se necessario, interrotto.

Gli atleti devono essere informati del fatto che questa specialità contiene un principio attivo (testosterone) che potrebbe indurre una reazione positiva dei test anti-doping.

Testogel non è indicato per le donne a causa dei possibili effetti di tipo virilizzante.

**Potenziale trasferimento del testosterone**
**Se non si prendono le dovute precauzioni, il gel di testosterone può essere trasferito ad altre persone in caso di stretto contatto cutaneo, con conseguente aumento dei livelli plasmatici di testosterone e potenziali effetti indesiderati (ad es. crescita di peli sul viso e/o sul corpo, alterazione del timbro della voce, irregolarità del ciclo mestruale) nel caso di contatto ripetuto (androgenizzazione involontaria).**

**Il medico deve informare bene il paziente del rischio di trasferimento del testosterone e delle precauzioni di sicurezza che vanno adottate (vedere di seguito). Testogel non va prescritto in pazienti che potrebbero non attenersi alle istruzioni di sicurezza (ad es. grave alcolismo, uso di sostanze stupefacenti, gravi disturbi psichiatrici).**

**Il trasferimento del testosterone si evita indossando indumenti che coprano la zona di applicazione o facendosi una doccia prima del contatto.**

**Si raccomandano pertanto le seguenti precauzioni:**
*** per il paziente:**
**- lavarsi le mani con acqua e sapone dopo l'applicazione del gel,**
**- lasciar asciugare il gel e ricoprire la zona di applicazione con dei vestiti,**

**- fare una doccia prima di qualunque situazione in cui si preveda la possibilità di contatto.**

*** per le persone non sottoposte a trattamento con Testogel:**
**- in caso di contatto con la zona di applicazione non lavata o non coperta con abiti, lavare appena possibile con acqua e sapone la superficie cutanea sulla quale ha potuto avere luogo il trasferimento di testosterone,**
**- segnalare il manifestarsi di segni di eccessiva esposizione agli androgeni, come insorgenza di acne o modificazione dell'apparato pilifero.**

**In considerazione di quanto emerso dagli studi *in vitro* di assorbimento del testosterone effettuati con Testogel, risulta preferibile che i pazienti rispettino un periodo di almeno 6 ore dall'applicazione del gel prima di fare un bagno o una doccia. Tuttavia, un bagno o una doccia fatti occasionalmente in un periodo compreso tra una e 6 ore dall'applicazione del gel non dovrebbero influenzare in modo rilevante il corso del trattamento.**

**Al fine di garantire la sicurezza della partner, al paziente va raccomandato ad esempio di osservare un lungo intervallo tra l'applicazione di Testogel e il rapporto sessuale, di indossare una maglietta che vada a coprire la zona di applicazione durante il periodo di contatto o di fare una doccia prima del rapporto sessuale.**

**Inoltre, si raccomanda di indossare una maglietta, che copra il sito di applicazione, durante il contatto con i bambini, per evitare di contaminare la cute dei bambini.**

**Le donne in gravidanza devono evitare qualunque contatto con le zone di applicazione di Testogel. In caso di gravidanza della partner, il paziente deve osservare con maggiore attenzione le precauzioni d'impiego (vedere paragrafo 4.6).**

## 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Anticoagulanti orali
Variazione dell'attività anticoagulante (aumento dell'effetto dell'anticoagulante orale mediante modifica della sintesi epatica dei fattori della coagulazione e inibizione competitiva a livello dei legami delle proteine plasmatiche).
Si raccomanda un esame più frequente del tempo di protrombina e dell'INR. I pazienti che assumono anticoagulanti orali richiedono un monitoraggio attento, in special modo in occasione dell'inizio o dell'interruzione del trattamento androgeno.

La somministrazione concomitante di testosterone e di ATCH o di corticosteroidi può aumentare il rischio di manifestazioni edematose. Di conseguenza, questi medicinali devono essere somministrati con prudenza, in particolare nei pazienti affetti da malattie cardiache, renali o epatiche.

Interazione con le analisi di laboratorio: gli androgeni possono ridurre i livelli di globulina legante la tiroxina e, di conseguenza, diminuire le concentrazioni sieriche di $T_4$ e aumentare la captazione della $T_3$ e $T_4$ su resina. I valori degli ormoni tiroidei liberi restano comunque invariati e non evidenziano segni clinici di insufficienza tiroidea.

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Testogel è destinato esclusivamente all'impiego maschile.
Testogel è controindicato durante la gravidanza o l'allattamento. Non sono stati effettuati studi clinici su questo tipo di trattamento nella donna.
Le donne in gravidanza devono evitare qualunque contatto con le zone di applicazione di Testogel (vedere paragrafo 4.4). Il prodotto può avere effetti dannosi di tipo virilizzante sul feto. In caso di contatto, lavare con acqua e sapone appena possibile.

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

Non sono stati condotti studi per stabilire gli effetti sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

## 4.8 Effetti indesiderati

Alla posologia consigliata di 5 g di gel al giorno, gli effetti indesiderati osservati con maggiore frequenza sono costituiti da reazioni cutanee (10%): reazioni al sito di applicazione, eritemi, acne, pelle secca. Gli effetti indesiderati osservati in una percentuale compresa tra l'1 e il < 10% dei pazienti sottoposti a trattamento con Testogel in studi clinici controllati sono elencati nella tabella seguente:

| **Classificazione per sistemi e organi** | **Reazioni avverse comuni (> 1/100,< 1/10)** |
|---|---|
| Patologie del sistema emolinfopoietico | Alterazioni delle analisi di laboratorio (policitemia, lipidi), aumento dell'ematocrito, aumento della conta eritrocitaria, aumento dell'emoglobina |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | Cefalee |
| Patologie renali e urinarie | Disturbi alla prostata |
| Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella | Ginecomastia, mastodinia |
| Patologie del sistema nervoso | Capogiro, parestesia, amnesia, iperestesia |
| Disturbi psichiatrici | Turbe dell'umore |
| Patologie vascolari | Ipertensione |
| Patologie gastrointestinali | Diarrea |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | Alopecia, orticaria |

Nei pazienti trattati per ipogonadismo, si osservano frequenti fenomeni di ginecomastia, talvolta persistente.

Altri effetti indesiderati noti dei trattamenti a base di testosterone per via orale o per iniezione riferiti in letteratura sono riportati nella tabella che segue.

| **Classificazione per sistemi e organi** | **Reazioni avverse** |
|---|---|
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | Aumento ponderale, alterazioni degli elettroliti (ritenzione di sodio, cloruro, potassio, calcio, fosfati inorganici e acqua) durante il trattamento ad alto dosaggio e/o prolungato |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | Crampi muscolari |
| Patologie del sistema nervoso | Nervosismo, depressione, ostilità |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | Apnea notturna |

| | |
|---|---|
| Patologie epatobiliari | In casi molto rari, ittero e anomalie dei test di funzionalità epatica |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | Possono verificarsi diverse reazioni cutanee, tra cui acne, seborrea e calvizie |
| Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella | Alterazioni della libido, aumento della frequenza delle erezioni; la terapia con alte dosi di preparati a base di testosterone spesso interrompe o riduce in modo reversibile la spermatogenesi, con conseguente riduzione della dimensione dei testicoli; la terapia sostitutiva con testosterone per l'ipogonadismo in rari casi provoca erezioni dolorose e persistenti (priapismo), anomalie della prostata, cancro della prostata,* ostruzione urinaria |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | La somministrazione di testosterone ad alte dosi o a lungo termine aumenta occasionalmente gli episodi di ritenzione dei liquidi ed edema; possono verificarsi reazioni di ipersensibilità. |

*I dati relativi all'associazione tra la terapia con testosterone e il rischio di cancro della prostata non sono conclusivi.

Altri noti effetti indesiderati rari associati a dosi eccessive di testosterone includono neoplasie epatiche.

Applicazioni frequenti sulla pelle possono provocare irritazioni e secchezza della cute dovute alla presenza di alcool.

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

### 4.9 Sovradosaggio

In letteratura è descritto un solo caso di sovradosaggio acuto di testosterone in seguito a iniezione. Si è trattato di un caso di incidente cerebrovascolare in un paziente che presentava un'elevata concentrazione plasmatica di testosterone pari a 114 ng/ml (395 nmol/l). È del tutto improbabile che il trattamento per via transdermica possa comportare il raggiungimento di tali concentrazioni plasmatiche di testosterone.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: androgeni, codice ATC: G03BA03.

Gli androgeni endogeni, soprattutto il testosterone e il suo metabolita principale DHT, secreti dai testicoli, sono responsabili dello sviluppo degli organi genitali esterni e interni e del mantenimento dei caratteri sessuali secondari (sviluppo della peluria, alterazione del timbro della voce, comparsa della libido); dell'azione generale sull'anabolismo delle proteine; dello sviluppo della muscolatura scheletrica e della distribuzione del grasso corporeo; della riduzione dell'eliminazione di azoto, sodio, potassio, cloro, fosforo e acqua attraverso le urine.

Il testosterone non induce lo sviluppo testicolare: riduce la secrezione ipofisaria di gonadotropine.

Gli effetti del testosterone in alcuni organi si manifestano dopo la conversione periferica del testosterone in estradiolo che poi si lega ai recettori per gli estrogeni nel nucleo della cellula bersaglio, ad es. le cellule ipofisarie, adipose, cerebrali, ossee e testicolari di Leydig.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'assorbimento percutaneo del testosterone varia dal 9% al 14% circa della dose applicata.

Successivamente all'assorbimento percutaneo, il testosterone si diffonde nella circolazione sistemica con concentrazioni relativamente costanti nelle ventiquattr'ore.

La concentrazione serica di testosterone aumenta fin dalla prima ora successiva all'applicazione per raggiungere una situazione di equilibrio a partire dal secondo giorno. Le variazioni quotidiane della concentrazione di testosterone presentano dunque un'ampiezza analoga a quelle osservate nel corso del ritmo circadiano del testosterone endogeno. La via di somministrazione percutanea evita così i picchi di distribuzione sanguigna indotti dalle iniezioni e, contrariamente all'androgenoterapia per via orale, non induce concentrazioni epatiche dello steroide superiori a quelle fisiologiche.

La somministrazione di 5 g di Testogel corrisponde a un aumento medio del tasso di testosterone pari a circa 2,5 ng/ml (8,7 nmol/l) nel plasma.

In seguito a sospensione del trattamento, la diminuzione delle concentrazioni di testosterone ha inizio circa 24 ore dopo l'ultima applicazione. Il ripristino delle concentrazioni di base si verifica nelle 72-96 ore successive all'ultima somministrazione.

I principali metaboliti attivi del testosterone sono il diidrotestosterone e l'estradiolo.

Il testosterone viene escreto per la maggior parte nell'urina e nelle feci sotto forma di metaboliti del testosterone coniugato.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il testosterone si è dimostrato non mutageno *in vitro* utilizzando il modello delle mutazioni inverse (test di Ames) o le cellule ovariche di criceto. Gli studi condotti su animali da laboratorio hanno evidenziato una relazione tra il trattamento a base di androgeni e certi tipi di tumori. I dati degli esperimenti sui topi hanno mostrato un aumento delle incidenze di cancro alla prostata dopo il trattamento con testosterone.
È noto che gli ormoni sessuali facilitano lo sviluppo di certe forme tumorali indotte da agenti cancerogeni noti. Non è stata stabilita alcuna correlazione tra questi dati e il rischio effettivo per l'uomo.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Carbomer 980
Isopropile miristato
Etanolo 96%
Sodio idrossido
Acqua depurata

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

3 anni.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

5 g in bustina (PET/alluminio/LDPE).
Scatole contenenti 1, 2, 7, 10, 14, 28, 30, 50, 60, 90 o 100 bustine.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

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

Laboratoires BESINS INTERNATIONAL
3, rue du Bourg l'Abbé
75003 PARIGI
Francia

Rappresentante locale
Bayer S.p.A. Viale Certosa, 130 - Milano

## 8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

| | | |
|---|---|---|
| **Astuccio contenente 1 bustina** | **monodose** | **AIC N° 035864127** |
| **Astuccio contenente 2 bustine** | **monodose** | **AIC N° 035864139** |
| **Astuccio contenente 7 bustine** | **monodose** | **AIC N° 035864141** |
| **Astuccio contenente 10 bustine** | **monodose** | **AIC N° 035864154** |
| **Astuccio contenente 14 bustine** | **monodose** | **AIC N° 035864166** |
| **Astuccio contenente 28 bustine** | **monodose** | **AIC N° 035864178** |
| **Astuccio contenente 30 bustine** | **monodose** | **AIC N° 035864180** |
| **Astuccio contenente 50 bustine** | **monodose** | **AIC N° 035864192** |
| **Astuccio contenente 60 bustine** | **monodose** | **AIC N° 035864204** |
| **Astuccio contenente 90 bustine** | **monodose** | **AIC N° 035864216** |
| **Astuccio contenente 100 bustine** | **monodose** | **AIC N° 035864228** |

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

Marzo 2004

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Luglio 2015

**Classe C Prezzo al pubblico € 79, 50**
**Regime di fornitura RNRL-Endocrinologo-Urologo-Andrologo**