

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ledaga 160 microgrammi/g gel

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun grammo di gel contiene clorometina cloridrato equivalente a 160 microgrammi di clorometina.

Eccipienti con effetti noti

Ciascun tubo contiene 10,5 grammi di glicole propilenico e 6 microgrammi di butilidrossitoluene.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Gel.

Gel incolore, trasparente.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ledaga è indicato per il trattamento topico del linfoma cutaneo a cellule T tipo micosi fungoide (CTCL tipo-MF) in pazienti adulti (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Ledaga va iniziato da un medico con adeguata esperienza.

Posologia

Un sottile strato di Ledaga deve essere applicato una volta al giorno sulle aree di cute interessate.

Il trattamento con Ledaga deve essere interrotto in caso di comparsa di ulcerazioni o vescicole di qualsiasi grado, o di dermatiti moderatamente gravi o gravi (ad es. marcato arrossamento cutaneo con edema). A fronte di un miglioramento, il trattamento con Ledaga può essere ripreso con una frequenza di applicazione ridotta: una volta ogni 3 giorni. Se la ripresa del trattamento è tollerata per almeno 1 settimana, la frequenza di applicazione può essere aumentata ad una applicazione a giorni alterni per almeno una settimana e successivamente, se tollerata, ad un'applicazione una volta al giorno.

Pazienti anziani

La posologia raccomandata per i pazienti anziani (≥ 65 anni) è la stessa dei pazienti più giovani (vedere paragrafo 4.8).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Ledaga nei pazienti di età compresa fra 0 e 18 anni non è stata stabilita. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Ledaga viene utilizzato tramite applicazione topica sulla cute.

Le seguenti istruzioni devono essere seguite dai pazienti e da coloro che li assistono al momento dell'applicazione di Ledaga:

- I pazienti devono lavarsi le mani scrupolosamente con acqua e sapone immediatamente dopo avere maneggiato o applicato Ledaga. I pazienti devono applicare Ledaga sulle aree interessate della cute. In caso di esposizione a Ledaga di aree cutanee non interessate, i pazienti devono lavare le suddette aree esposte con acqua e sapone.
- Chi assiste i pazienti deve indossare guanti in nitrile monouso quando applica Ledaga ai pazienti. Chi ha assistito i pazienti deve rimuovere i guanti con attenzione (rimuovendoli dall'interno verso l'esterno per evitare il contatto con Ledaga) e poi lavarsi scrupolosamente le mani con acqua e sapone, dopo la rimozione dei guanti. In caso di contatto accidentale della cute con Ledaga, chi ha assistito i pazienti deve immediatamente lavare l'area esposta al contatto con acqua e sapone per almeno 15 minuti. Rimuovere e lavare gli indumenti contaminati.
- L'apertura del tubo è coperta con un sigillo laminato di sicurezza. Il tappo deve essere usato per perforare il sigillo. Il tubo non deve essere stato usato e, nel caso in cui il sigillo risultasse mancante, perforato o sollevato, è necessario contattare il farmacista.
- Ledaga deve essere applicato immediatamente o comunque entro 30 minuti dopo averlo rimosso dal frigorifero. Il tubo deve essere riposto nel frigorifero subito dopo ogni utilizzo. Con le mani pulite, il tubo deve essere riposto nella sua scatola originale e la scatola deve essere inserita nella busta di plastica trasparente sigillabile fornita per la conservazione in frigorifero.
- Ledaga deve essere applicato sulla cute asciutta almeno 4 ore prima o 30 minuti dopo la doccia o il bagno. I pazienti devono lasciare asciugare l'area trattata per 5-10 minuti dopo l'applicazione e prima di indossare indumenti. Medicazioni occlusive (non traspiranti o resistenti all'acqua) non devono essere utilizzate sulle aree cutanee ove Ledaga è stato applicato.
- Emollienti (creme idratanti) o altri prodotti per uso topico possono essere utilizzati sulle aree trattate 2 ore prima o 2 ore dopo l'applicazione di Ledaga.
- È necessario non fumare ed evitare fuoco e fiamme finché Ledaga non è completamente asciutto.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità alla clorometina o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Esposizione oculare o delle membrane mucose

Il contatto con le membrane mucose, in particolare quelle oculari, deve essere evitato. Il contatto con le mucose, come la mucosa orale o la mucosa nasale, può provocare dolore, arrossamento e ulcerazione anche gravi. Il contatto degli occhi con la clorometina può provocare dolore, bruciore, infiammazione, fotofobia e visione offuscata. Possono verificarsi cecità e lesioni severe ed irreversibili della porzione anteriore dell'occhio.

I pazienti devono essere avvisati che in caso di contatto con una membrana mucosa:

- bisogna immediatamente irrigare l'area con abbondante acqua (o con una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%), oppure può essere usata una soluzione salina oftalmica bilanciata se si verifica contatto con gli occhi) per almeno 15 minuti, ed
- è necessaria assistenza medica immediata (inclusa una consulenza oftalmologica in caso di contatto con gli occhi).

Reazioni locali cutanee

Durante il trattamento, è necessario valutare nei pazienti la comparsa di eventuali reazioni cutanee

come dermatite (ad es. rossore, gonfiore, infiammazione), prurito, vesciche, ulcerazioni e di infezioni cutanee. Il rischio di reazioni cutanee alla clormentina topica è incrementato per viso, genitali, regione anale e pelle intertriginosa.

Per informazioni sulle modifiche della dose in caso di reazione cutanea, vedere paragrafo 4.2.

Ipersensibilità

Reazioni di ipersensibilità, inclusi casi isolati di anafilassi, sono stati riportati in letteratura dopo l'utilizzo di formulazioni topiche di clormentina (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

Tumore cutaneo

Le terapie topiche per il CTCL tipo-MF sono state associate a tumori cutanei secondari, sebbene il contributo specifico della clormentina non sia stato dimostrato. I pazienti devono essere monitorati per controllare l'eventuale sviluppo di tumori cutanei durante e dopo l'interruzione del trattamento con clormentina.

Esposizione secondaria a Ledaga

Il diretto contatto della pelle con Ledaga deve essere evitato in soggetti diversi dal paziente. I rischi dell'esposizione secondaria possono includere reazioni cutanee, danneggiamento delle membrane mucose e tumori cutanei. Le istruzioni per l'applicazione raccomandate devono essere seguite per evitare esposizioni secondarie (vedere paragrafo 4.2).

Eccipienti

Il medicinale contiene glicole propilenico e butilidrossitoluene, che possono causare irritazione della cute (es. dermatite da contatto). Inoltre, è stato riportato che il butilidrossitoluene può causare irritazione degli occhi e delle membrane mucose.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Ledaga non è raccomandato per donne in età fertile che non utilizzino un'adeguata contraccezione.

Gravidanza

Sono presenti dati limitati sull'utilizzo di clormentina in donne in gravidanza.

Studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva dopo la somministrazione sistemica (vedere paragrafo 5.3).

Ledaga non è raccomandato durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se la clormentina può essere escreta nel latte materno umano.

Un rischio per i neonati/bambini non può essere escluso a causa della possibilità di esposizione topica o sistemica alla clormentina del lattante tramite il contatto con la cute della madre.

è necessario decidere se interrompere l'allattamento al seno o la terapia con Ledaga, valutando i benefici dell'allattamento per il bambino e i benefici della terapia per la madre che allatta.

Fertilità

Negli animali, sono stati documentati effetti avversi della clormetina sulla fertilità maschile dopo la somministrazione sistemica (vedere paragrafo 5.3). La rilevanza nell'uomo in terapia topica con clormetina è sconosciuta.

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

Ledaga non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

In uno studio randomizzato-controllato (n=128 esposti a Ledaga per un tempo mediano di 52 settimane), le più frequenti reazioni avverse a Ledaga sono state relative alla cute: dermatite (54,7%; ad es. irritazione della cute, eritema, eruzione cutanea, orticaria, sensazione di bruciore della cute, dolore cutaneo), prurito (20,3%), infezioni cutanee (11,7%), ulcerazioni cutanee e vesciche (6,3%) ed iperpigmentazione cutanea (5,5%). Reazioni di ipersensibilità cutanea sono state riportate nel 2,3% dei pazienti trattati.

Reazioni avverse

Le reazioni avverse riportate in uno studio controllato in attivo con Ledaga in pazienti con CTCL tipo-MF sono mostrate nella tabella sottostante. Le frequenze sono state individuate usando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non conosciuti (non è stata possibile una stima dai dati disponibili). All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di severità.

Patologie del tessuto cutaneo e del sottocute	
Molto comune	Dermatite, infezione della cute, prurito
Comune	Ulcerazione della cute e vesciche, iperpigmentazione della cute
Patologie del sistema immunitario	
Comune	Ipersensibilità

Pazienti anziani

Nello studio clinico controllato, il 31% (79/255) della popolazione in studio aveva 65 anni o più. Il profilo di sicurezza osservato nei pazienti anziani è risultato coerente con quello della popolazione generale.

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 riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non è stato riportato alcun caso di sovradosaggio in seguito all'utilizzo cutaneo di Ledaga durante il programma di sviluppo clinico o il periodo post-marketing. La gestione del sovradosaggio consiste nel

lavare l'area esposta con acqua.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco-terapeutica: agente antineoplastico, analoghi delle mostarde azotate, codice ATC: L01AA05.

Meccanismo d'azione

La clormetina è un agente alchilante bifunzionale che inibisce rapidamente la proliferazione cellulare.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di Ledaga sono state valutate in uno studio clinico randomizzato, multicentrico, in cieco per lo sperimentatore, controllato in attivo, di non inferiorità (Study 201) su 260 pazienti con CTCL tipo-MF in stadio IA (141), IB (115) e IIA (4) che in precedenza hanno ricevuto almeno una terapia diretta alla cute. Le terapie precedenti consentite includevano corticosteroidi topici, fototerapia, bexarotene topico e mostarde azotate topiche. I pazienti non dovevano necessariamente essere refrattari o intolleranti alle terapie precedenti. I pazienti sono stati stratificati in base allo stadio (IA vs IB e IIA) e quindi randomizzati per ricevere Ledaga (equivalente a clormetina HCl 0,02%) o il trattamento di controllo (un unguento a base di vasellina con clormetina HCl 0,02%).

Il medicinale in studio è stato applicato per via topica una volta al giorno per 12 mesi. Il dosaggio poteva essere sospeso o continuato ad una frequenza ridotta in caso di reazioni cutanee. Il dosaggio mediano giornaliero di Ledaga è stato di 1,8 g. L'utilizzo individuale massimo giornaliero durante lo studio è stato di 10,5 g di gel (corrispondenti a 2,1 mg di clormetina HCl).

L'endpoint primario di efficacia nello Study 201 è stato il tasso di risposta secondo il Composite Assessment of Index Lesion Severity (CAILS). La valutazione è stata effettuata tramite un'analisi in cieco per lo sperimentatore. La risposta è stata definita come un miglioramento di almeno il 50% del valore CAILS iniziale, confermato in una visita successiva almeno 4 settimane dopo. La risposta completa è stata definita come un valore CAILS confermato di 0. La risposta parziale è stata definita come una riduzione di almeno il 50% dal valore CAILS iniziale. Si è stabilito che la non inferiorità sarebbe stata dimostrata qualora il limite inferiore dell'intervallo di confidenza del 95% relativo al rapporto dell'indice di risposta (Ledaga/confronto) fosse stato superiore o uguale a 0,75. Il valore CAILS è stato aggiustato rimuovendo la valutazione della pigmentazione e semplificando la scala di elevazione della placca.

Come endpoint secondario principale, i pazienti sono stati valutati anche utilizzando il Severity Weighted Assessment Tool (SWAT), che è stato basato su una valutazione di tutte le lesioni. I criteri di risposta sono stati gli stessi del CAILS.

L'efficacia è stata valutata nella popolazione valutabile per l'efficacia (EE), che ha incluso tutti i 185 pazienti che erano stati trattati per almeno 6 mesi senza deviazioni maggiori dal protocollo [Tabella 1] e nella popolazione Intent-To-Treat (ITT) che ha incluso tutti i 260 pazienti randomizzati.

Tabella 1 Indici di risposta validata CAILS e SWAT dopo 12 mesi nello Study 201 (popolazione valutabile per l'efficacia)

	Indice di risposta (%)		Rapporto	95% CI
	Ledaga N=90	Confronto N=95		
Risposta totale CAILS (CR+PR)	76,7%	58,9%	1,301	1,065–1,609
Risposta Completa (CR)	18,9%	14,7%		
Risposta Parziale (PR)	57,8%	44,2%		
Risposta totale SWAT (CR+PR)	63,3%	55,8%	1,135	0,893–1,448
Risposta Completa (CR)	8,9%	4,2%		
Risposta Parziale (PR)	54,4%	51,6%		

CAILS = Composite Assessment of Index Lesion Severity; CI = intervallo di confidenza; CR = Risposta completa; PR = Risposta Parziale; SWAT = Severity Weighted Assessment Tool.

Il rapporto della risposta e l'intervallo di confidenza del 95% nella popolazione ITT sono state 1,226 (0,974–1,552) per CAILS e 1,017 (0,783–1,321) per SWAT e pertanto coerenti con i valori di risposta generali di CAILS e SWAT nella popolazione EE.

Riduzioni nel valore CAILS medio sono state osservate sin dalla settimana 4, con riduzioni maggiori osservate proseguendo la terapia.

Nella popolazione EE, la percentuale di pazienti che hanno ottenuto una risposta CAILS confermata è stata simile tra gli stadi IA (79,6%) e IB–IIA (73,2%) della malattia.

I risultati di altri endpoint secondari (risposta nella percentuale di area di superficie corporea affetta, tempo alla prima risposta CAILS confermata, durata della prima risposta CAILS confermata e tempo alla progressione della malattia) sono stati coerenti con quelli CAILS e SWAT.

Un piccolo numero di soggetti trattati con Ledaga (6,3%, 8/128) ha utilizzato corticosteroidi topici. Pertanto, la sicurezza dell'utilizzo concomitante di Ledaga con corticosteroidi topici non è stata ancora definita.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha rinunciato ad imporre l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Ledaga in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il linfoma cutaneo a cellule T (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non si sono riscontrate concentrazioni rilevabili di clormetina nel sangue prelevato al Giorno 1 dopo 1, 3 e 6 ore dall'applicazione e alla visita del primo mese nei pazienti che hanno ricevuto Ledaga nello Study 201.

Allo stesso modo, non si sono riscontrate concentrazioni rilevabili di clormetina o del suo prodotto di degradazione (half-mustard) nel sangue raccolto al Giorno 1 dopo 1 ora dall'applicazione o dopo 2, 4 o 6 mesi di trattamento nei pazienti che hanno ricevuto clormetina gel 0,04% in uno studio di follow-up (Study 202).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La clormetina si è dimostrata genotossica in batteri, in cellule di piante e mammiferi. La clormetina si è dimostrata cancerogena in studi di carcinogenesi nel ratto e nel topo dopo somministrazione sottocutanea e intravenosa.

L'applicazione dermica di clorometina nei topi a una dose di 15 mg/kg fino a 33 settimane ha avuto come conseguenza la comparsa di tumori cutanei (carcinoma a cellule squamose e papilloma cutaneo). Non sono stati riportati casi di tumori sistemici dopo la somministrazione topica di clorometina.

La somministrazione intravenosa di clorometina ha compromesso la fertilità maschile nei ratti ad una dose giornaliera $\geq 0,25$ mg/kg per 2 settimane. In letteratura non sono stati riportati studi su animali dedicati agli effetti di clorometina sulla fertilità femminile.

La clorometina ha causato malformazioni fetali in topi e ratti quando è stata somministrata come singola iniezione di 1 – 2,5 mg/kg. Altri riscontri su animali hanno incluso mortalità embrionale e ritardo nella crescita quando è stata somministrata come singola iniezione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Dietilenglicole monoetiletere
Glicole propilenico
Alcol isopropilico
Glicerolo
Acido lattico
Idrossipropilcellulosa
Cloruro di sodio
Mentolo racemico
Disodio edetato
Butilidrossitoluene

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Tube sigillato

3 anni in congelatore (da -15 °C a -25 °C).

Dopo scongelamento

60 giorni nel frigorifero (da $+2$ °C a $+8$ °C).

Ledaga deve essere rimosso dal frigorifero appena prima dell'applicazione e deve essere riposto immediatamente nel frigorifero dopo ogni uso nella sua scatola all'interno della busta di plastica, sigillabile, trasparente, a prova di bambino.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare e trasportare congelato (da -15 °C a -25 °C)

Per le condizioni di conservazione e scongelamento di Ledaga, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ledaga è fornito in un tubo bianco di alluminio con l'interno smaltato e un sigillo di alluminio e un tappo a vite bianco in polipropilene. Ogni tubo contiene 60 g di gel.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ledaga è un prodotto medicinale citotossico.

Chi assiste il paziente deve indossare i guanti di nitrile quando maneggia Ledaga. I pazienti e chi li assiste devono lavarsi le mani dopo aver maneggiato Ledaga.

Ledaga è un prodotto a base di alcool ed è infiammabile. Le istruzioni di applicazione raccomandate devono essere seguite (vedere paragrafo 4.2).

Ledaga refrigerato inutilizzato deve essere smaltito dopo 60 giorni, insieme alla busta di plastica.

Ogni prodotto medicinale non utilizzato o materiale di rifiuto, inclusi la busta di plastica e i guanti in nitrile utilizzati per l'applicazione, devono essere smaltiti secondo le normative locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Actelion Registration Ltd
Chiswick Tower, 13th Floor
389 Chiswick High Road
London W4 4AL
United Kingdom

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/16/1171/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 3 marzo 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Actelion Manufacturing GmbH
Emil-Barell-Strasse 7
79639 Grenzach-Wyhlen
Germany

Actelion Pharmaceuticals Belgium NV
Bedrijvenlaan 1
2800 Mechelen
Belgio

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro i 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possano portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Al fine di minimizzare e prevenire l'Importante Rischio Identificato di "Tossicità delle membrane mucose/occhi" e dell'Importante Rischio Potenziale di "Esposizione secondaria di un soggetto diverso dal paziente", il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che le seguenti misure aggiuntive di minimizzazione del rischio siano soddisfatte in ciascun stato membro dove Ledaga è commercializzato:

- Ledaga deve essere fornito con una busta di plastica trasparente, sigillabile, a prova di bambino per prevenire l'esposizione secondaria e la contaminazione quando Ledaga è conservato in frigorifero:
 - Istruzioni su come usare in modo appropriato, aprire e smaltire la busta di plastica devono essere stampate sulla busta di plastica. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve accordarsi con la Competente Autorità Nazionale sul contenuto e il formato del testo prima del lancio di Ledaga in ciascun Stato Membro.
 - La busta di plastica non deve essere usata per altri scopi e deve essere smaltita dopo 60 giorni, insieme al Ledaga refrigerato non utilizzato e ad ogni altro materiale di rifiuto, inclusi i guanti in nitrile, secondo le normative locali.
- Una scheda informativa per il Paziente, della misura adatta per essere inclusa nella confezione di Ledaga insieme al Foglietto Illustrativo, deve essere fornita a tutti i pazienti e a chi li assiste nell'utilizzo e nella somministrazione di Ledaga.