

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Mirvaso 3 mg/g gel

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un grammo di gel contiene 3,3 mg di brimonidina, equivalenti a 5 mg di brimonidina tartrato.

Eccipienti con effetti noti:

Un grammo di gel contiene 1 mg di metil-paraidrossibenzoato (E218) e 55 mg di glicole propilenico (E1520).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Gel.

Gel acquoso opaco, di colore da bianco a giallo chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Mirvaso è indicato per il trattamento sintomatico dell'eritema facciale da rosacea in pazienti adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Una applicazione ogni 24 ore, in orario comodo per il paziente, fino a quando sia presente l'eritema facciale.

La dose massima giornaliera raccomandata è 1 g di peso totale di gel, che corrisponde a circa cinque quantitativi della dimensione di un pisello.

Il trattamento deve essere iniziato con una quantità minore di gel (inferiore al massimo) per almeno una settimana. Si può quindi aumentare gradualmente il quantitativo di gel in base alla tollerabilità e alla risposta del paziente.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

L'esperienza sull'uso di Mirvaso nei pazienti di età superiore a 65 anni è limitata (vedere paragrafo 4.8). Non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Compromissione epatica e renale

Mirvaso non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica o renale.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Mirvaso nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Mirvaso è controindicato nei bambini di età inferiore ai 2 anni a causa del grave rischio per la sicurezza a livello sistemico (vedere paragrafo 4.3). Problematiche di sicurezza legate all'assorbimento sistemico della brimonidina sono state inoltre identificate per la fascia d'età tra 2 e 12 anni (vedere paragrafo 4.9). Mirvaso non deve essere usato nei bambini o negli adolescenti di età compresa tra 2 e 18 anni.

Modo di somministrazione

Solo per uso cutaneo.

Mirvaso deve essere applicato in modo uniforme e regolare in strato sottile su tutto il viso (fronte, mento, naso ed entrambe le guance) evitando occhi, palpebre, labbra, bocca e la membrana della parte interna del naso. Mirvaso deve essere applicato soltanto sul viso.

Dopo l'applicazione del medicinale lavare immediatamente le mani.

Mirvaso può essere usato in associazione ad altri medicinali per uso cutaneo per il trattamento di lesioni infiammatorie da rosacea e in associazione a cosmetici. Questi prodotti non devono essere applicati immediatamente prima dell'applicazione quotidiana di Mirvaso; possono essere usati solo dopo che la dose di Mirvaso applicata si sia asciugata.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
Bambini di età inferiore ai 2 anni.

Pazienti in trattamento con inibitori delle monoamino-ossidasi (IMAO) (ad esempio la selegilina o il moclobemide) e pazienti in terapia con antidepressivi triciclici (come l'imipramina) o tetraciclici (come la maprotilina, la mianserina o la mirtazapina) che influenzano la trasmissione noradrenergica.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Mirvaso non deve essere applicato sulla cute irritata (anche in seguito a laserterapia) o su ferite aperte. In caso di irritazione grave o allergia da contatto, il trattamento con il medicinale deve essere interrotto.

Un'esacerbazione dei sintomi della rosacea è molto comune nei pazienti trattati con Mirvaso. In tutti gli studi clinici, il 16% dei pazienti in trattamento con Mirvaso ha manifestato un evento caratterizzato da esacerbazione dei sintomi. Il trattamento deve essere iniziato con una piccola quantità di gel aumentando la dose gradualmente, in base alla tollerabilità e alla risposta al trattamento (vedere paragrafo 4.2).

Eritema e rossore

L'effetto di Mirvaso gel per uso topico comincia a diminuire alcune ore dopo l'applicazione. In alcuni pazienti, è stata riferita la ricomparsa di eritema e di rossore di gravità maggiore rispetto a quanto presente al basale. La maggior parte dei casi sono stati osservati entro le prime 2 settimane dall'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.8).

Il tempo alla comparsa dell'arrossamento correlato all'applicazione di Mirvaso gel per uso topico variava da circa 30 minuti ad alcune ore (vedere paragrafo 4.8).

Nella maggior parte di questi casi, l'eritema e il rossore si sono risolti dopo l'interruzione del trattamento con Mirvaso gel per uso topico.

In caso di peggioramento dell'eritema, il trattamento con Mirvaso gel per uso topico deve essere interrotto. Misure di tipo sintomatico, come l'applicazione di impacchi freddi, l'uso di FANS e antistaminici, possono contribuire ad alleviare i sintomi.

É stata segnalata la ricomparsa di eritema o rossore in forma più grave a seguito della ripresa della somministrazione di Mirvaso gel per uso topico. Prima di riprendere il trattamento dopo un'interruzione temporanea a causa del peggioramento dell'eritema o del rossore, eseguire un'applicazione di prova su una piccola zona del viso per almeno un giorno prima di ricominciare l'applicazione su tutto il viso.

É importante informare il paziente di non superare la dose massima (5 quantitativi della dimensione di un pisello) e la frequenza di applicazione raccomandate (una volta al giorno).

Mirvaso non deve essere applicato in prossimità degli occhi.

Uso concomitante di altri agonisti sistemici dei recettori alfa adrenergici

L'uso concomitante di altri agonisti sistemici dei recettori alfa adrenergici possono potenziare gli effetti indesiderati di questa classe di medicinali nei pazienti:

- con malattie cardiovascolari gravi o instabili o non controllate;
- con depressione, insufficienza cerebrale o coronarica, fenomeno di Raynaud, ipotensione ortostatica, tromboangiite obliterante, sclerodermia o sindrome di Sjögren.

Altro

Deve essere evitato qualsiasi aumento della quantità giornaliera di medicinale applicato oltre i 5 quantitativi della dimensione di un pisello e/o l'aumento della frequenza di applicazione giornaliera del medicinale, poiché la sicurezza di dosi più elevate o dell'applicazione quotidiana ripetuta non è stata valutata.

Un grammo di gel contiene 1 mg di metil-paraidrossibenzoato (E218), che può causare reazioni allergiche (anche ritardate). Questo medicinale contiene inoltre 55 mg di propilene glicole (E1520) in ogni grammo, che è equivalente a 5,5% w/w, può causare irritazione della pelle.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

Mirvaso è controindicato nei pazienti in trattamento con inibitori delle monoamino-ossidasi (MAO) e nei pazienti in terapia con antidepressivi triciclici o tetraciclici che influenzano la trasmissione noradrenergica (vedere paragrafo 4.3).

Deve essere valutata la possibilità di un effetto addizionale o potenziante con sostanze ad azione depressiva del Sistema Nervoso Centrale (alcol, barbiturici, oppiacei, sedativi o anestetici).

Non sono disponibili dati sul livello di catecolamine circolanti dopo la somministrazione di Mirvaso. Si consiglia, tuttavia, cautela nei pazienti in terapia con sostanze che possono influenzare il metabolismo e la captazione delle ammine circolanti, quali ad esempio clorpromazina, metilfenidato, reserpina.

Si consiglia cautela quando si inizia un trattamento concomitante (o se ne modifica la dose) con una sostanza sistemica che (a prescindere dalla forma farmaceutica) potrebbe interagire con gli agonisti dei recettori alfa adrenergici o interferire con la loro attività, ad esempio gli agonisti o gli antagonisti dei recettori adrenergici (quali ad esempio isoprenalina, prazosina).

La brimonidina può causare in alcuni pazienti riduzioni della pressione arteriosa clinicamente non significative. Si consiglia pertanto cautela nell'utilizzo concomitante della brimonidina con medicinali, quali antipertensivi e/o glicosidi cardiaci.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Dati relativi all'uso della brimonidina in donne in gravidanza sono assenti o di quantità limitata. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Mirvaso durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se la brimonidina/ metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Mirvaso non deve essere utilizzato durante l'allattamento.

Fertilità

La brimonidina non ha presentato particolari pericoli per la riproduzione o lo sviluppo nelle specie animali.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente riferite sono eritema, prurito, vampate e sensazione di bruciore della pelle; tutte hanno interessato una percentuale di pazienti negli studi clinici compresa tra l'1,2 e il 3,3%. Generalmente tali reazioni sono di gravità da lieve a moderata e solitamente non richiedono l'interruzione del trattamento. Il peggioramento dell'eritema, del rossore e della sensazione di bruciore della pelle è stato riportato nel periodo successivo all'immissione in commercio (vedere paragrafo 4.4).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono classificate per sistemi e organi e per frequenza, utilizzando le seguenti convenzioni: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili); le reazioni avverse correlate a Mirvaso sono state riferite negli studi clinici oppure durante l'esperienza post-marketing (identificata con un asterisco (*) nella Tabella 1). (vedere Tabella 1).

Tabella 1 – Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Patologie cardiache	Raro	Bradycardia*
Patologie del sistema nervoso	Non comune	Cefalea, parestesie
Patologie dell'occhio	Non comune	Edema delle palpebre
Patologie vascolari	Comune	Vampate, pallore nel punto di applicazione*
	Non comune	Capogiro*
	Raro	Ipotensione*
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	Congestione nasale
Patologie gastrointestinali	Non comune	Bocca secca
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Eritema, prurito, rosacea, sensazione di bruciore della pelle
	Non comune	Acne, dermatite allergica da contatto, dermatite da contatto, dermatite, secchezza cutanea, dolore cutaneo, fastidio cutaneo, rash papulare, irritazione della pelle, cute calda, gonfiore del viso*, orticaria*.

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
	Raro	Angioedema*
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non comune	Vampate di calore, freddo alle estremità

* Reazioni avverse riportate dall'esperienza post marketing.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Bradycardia e ipotensione

Sono stati riportati casi post marketing di bradicardia, ipotensione (inclusa ipotensione ortostatica) e capogiro, alcuni dei quali hanno richiesto il ricovero ospedaliero. Alcuni casi coinvolgevano l'applicazione di Mirvaso dopo procedure laser (vedere paragrafo 4.4).

Altre popolazioni speciali

Pazienti anziani

Non sono state osservate differenze significative nei profili di sicurezza tra la popolazione anziana e i soggetti di età compresa tra 18 e 65 anni,

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

È stato riferito che il sovradosaggio dopo l'uso orale di altri alfa₂-agonisti causa sintomi come ipotensione, astenia, vomito, letargia, sedazione, bradicardia, aritmia, miosi, apnea, ipotonia, ipotermia, depressione respiratoria e crisi epilettiche.

Il trattamento di un sovradosaggio orale include terapia di supporto e terapia sintomatica; deve essere mantenuta la pervietà delle vie aeree.

Popolazione pediatrica

Sono stati riferite reazioni avverse gravi in seguito all'ingestione accidentale di Mirvaso da parte di due bambini piccoli coinvolti in uno studio clinico. I bambini hanno manifestato sintomi compatibili con sovradosaggi orali precedentemente riferiti di alfa₂-agonisti in bambini piccoli. Entrambi i bambini hanno ottenuto un pieno recupero entro 24 ore.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri preparati dermatologici, Altri dermatologici, codice ATC: D11AX21

Meccanismo d'azione

La brimonidina è un agonista altamente selettivo dei recettori alfa₂-adrenergici, 1000 volte più selettiva per i recettori alfa₂-adrenergici che per i recettori alfa₁-adrenergici.

Effetti farmacodinamici

L'applicazione cutanea facciale di un agonista altamente selettivo dei recettori alfa₂-adrenergici riduce l'eritema attraverso la vasocostrizione cutanea diretta.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di Mirvaso nel trattamento dell'eritema facciale da rosacea di entità da moderata a grave è stata dimostrata in due studi clinici randomizzati, controllati verso veicolo in cieco, dal disegno identico. L'eritema di entità da moderato a grave è stato definito come di grado 3 o superiore su entrambe le scale Clinician Erythema Assessment (CEA, valutazione dell'eritema da parte del medico) e Patient Self-Assessment (PSA, autovalutazione del paziente). Gli studi sono stati condotti in 553 soggetti randomizzati dai 18 anni di età, trattati una volta al giorno per 4 settimane con Mirvaso o con il veicolo. Di questi, 539 hanno completato i 29 giorni di trattamento e hanno fornito dati per poter essere inclusi nell'analisi di efficacia al Giorno 29, la maggior parte era di razza caucasica e di età compresa tra 18 e 65 anni.

L'endpoint primario è stato espresso in termini di successo composito, ossia soggetti responsivi con una riduzione di 2 gradi sia del punteggio basale CEA che del punteggio basale PSA al Giorno 29. I risultati di entrambi gli studi clinici hanno dimostrato che Mirvaso è stato significativamente più efficace ($p < 0,001$) nella riduzione dell'eritema facciale da rosacea rispetto al gel veicolo quando applicato una volta al giorno per 29 giorni (endpoint primario, vedere Tabella 2). Per il sottogruppo della popolazione di pazienti con eritema grave al basale Giorno 1 (cioè soggetti con CEA o PSA di grado 4), che rappresentava il 26% dei soggetti randomizzati, i risultati dell'endpoint primario al Giorno 29 sono stati simili ai risultati osservati nella popolazione totale (vedere Tabella 3) e statisticamente significativi per entrambi gli studi combinati ($p=0,003$). Inoltre, per la popolazione totale, Mirvaso ha dimostrato una superiorità statistica ($p < 0,001$) rispetto al gel veicolo in termini di rapida comparsa iniziale di un effetto clinicamente significativo (Successo Composito di 1 grado per CEA e PSA) dopo la prima applicazione a 30 minuti al Giorno 1 (endpoint secondario 27,9% vs. 6,9% per lo Studio 1, 28,4% vs. 4,8% per lo Studio 2), e in termini di raggiungimento di un effetto clinicamente significativo (Successo Composito di 1 grado per CEA e PSA) al Giorno 29 (endpoint terziario, vedere Tabella 4).

CEA e PSA sono stati definiti come segue:

CEA: Clinician Erythema Assessment (valutazione dell'eritema da parte del medico): 0=pelle normale senza segni di eritema, 1=pelle quasi normale; lieve rossore, 2=eritema lieve; deciso rossore, 3=eritema moderato + rossore marcato e 4=eritema grave + rossore molto accentuato

PSA: Patient Self-Assessment (autovalutazione del paziente): 0=nessun rossore, 1=rossore molto lieve, 2=rossore lieve, 3=rossore moderato e 4=rossore grave

Tabella 2: Percentuale di soggetti con un miglioramento di 2 gradi sia del punteggio CEA che del punteggio PSA

Successo al Giorno 29	Studio 1		Studio 2	
	Mirvaso Gel n=127	Gel Veicolo n=128	Mirvaso Gel n=142	Gel Veicolo n=142
3 ore dopo l'applicazione	31,5%	10,9%	25,4%	9,2%
6 ore dopo l'applicazione	30,7%	9,4%	25,4%	9,2%
9 ore dopo l'applicazione	26,0%	10,2%	17,6%	10,6%
12 ore dopo l'applicazione	22,8%	8,6%	21,1%	9,9%
p-value al Giorno 29	< 0,001	-	< 0,001	-

Tabella 3: Percentuale di soggetti con eritema grave al basale Giorno 1 (CEA o PSA di grado 4) con un miglioramento di 2 gradi sia del punteggio CEA che del punteggio PSA

Successo al Giorno 29	Studio 1 + Studio 2	
	Mirvaso Gel n=79	Gel Veicolo n=63
3 ore dopo l'applicazione	22,8%	9,5%
6 ore dopo l'applicazione	26,6%	7,9%
9 ore dopo l'applicazione	20,3%	11,1%
12 ore dopo l'applicazione	21,5%	4,8%

p-value al Giorno 29	0,003	-
----------------------	-------	---

Tabella 4: Percentuale di soggetti con un miglioramento di 1 grado sia del punteggio CEA che del punteggio PSA

Successo al Giorno 29	Studio 1		Studio 2	
	Mirvaso Gel n=127	Gel Veicolo n=128	Mirvaso Gel n=142	Gel Veicolo n=142
3 ore dopo l'applicazione	70,9%	32,8%	71,1%	40,1%
6 ore dopo l'applicazione	69,3%	32,0%	64,8%	43,0%
9 ore dopo l'applicazione	63,8%	29,7%	66,9%	39,4%
12 ore dopo l'applicazione	56,7%	30,5%	53,5%	40,1%
p-value al Giorno 29	< 0,001	-	< 0,001	-

Con l'uso di Mirvaso per 29 giorni non sono stati osservati trend clinicamente significativi in termini di tachifilassi o effetto rebound (peggioramento dell'eritema al basale dopo cessazione del trattamento).

I risultati di uno studio a lungo termine in aperto su 449 pazienti, in trattamento continuativo fino ad un anno, confermano che l'uso cronico di Mirvaso è sicuro ed efficace. Nel primo mese di utilizzo le riduzioni giornaliere di eritema (come misurato con le scale CEA e PSA) sono state simili a quelle osservate negli studi clinici controllati, e tali riduzioni erano conseguibili fino a 12 mesi senza apparente perdita di effetto nel tempo. Le frequenze totali di reazioni avverse in questo studio sono rappresentate nella Tabella 1 di cui sopra, con tassi più elevati verificatisi nei primi 29 giorni di utilizzo. Nessuna reazione avversa ha avuto un aumento della frequenza nel tempo, e non vi è stata evidenza che l'uso a lungo termine di Mirvaso abbia portato ad un aumento del rischio di insorgenza di alcun tipo specifico di reazione avversa.

L'uso concomitante di Mirvaso con altri medicinali per il trattamento di lesioni infiammatorie da rosacea non è stato studiato in maniera sistematica. Tuttavia, in uno studio in aperto a lungo termine, l'efficacia e la sicurezza di Mirvaso, come descritto sopra, non sono state influenzate dall'uso concomitante di cosmetici o altri medicinali (ad esempio il metronidazolo topico, l'acido azelaico topico e le tetracicline orali inclusa la doxiciclina a bassa dose) per il trattamento delle lesioni infiammatorie della rosacea nella sottopopolazione specifica (131/449 pazienti dello studio hanno utilizzato medicinali concomitanti per la rosacea).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi sull'uso di Mirvaso in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica in trattamento per la rosacea (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'assorbimento della brimonidina in seguito alla somministrazione di Mirvaso è stato valutato in uno studio clinico condotto in 24 soggetti adulti affetti da eritema facciale da rosacea. Tutti i soggetti arruolati hanno ricevuto una singola somministrazione oculare giornaliera di brimonidina collirio, soluzione allo 0,2%, seguita da una singola applicazione cutanea giornaliera di Mirvaso per 29 giorni (confronto dell'esposizione sistemica intra-soggetti). Al Giorno 1 dello studio, tutti i soggetti hanno ricevuto 1 goccia di collirio, soluzione 0,2%, in ciascun occhio, ogni 8 ore nelle 24 ore (3 dosi in totale).

Dopo ripetuta applicazione cutanea di Mirvaso sulla cute del viso, non è stato osservato alcun accumulo del farmaco nel plasma per tutta la durata del trattamento: la massima concentrazione plasmatica di picco (C_{max}) media (\pm deviazione standard) e l'area sotto la curva concentrazione-tempo da 0 a 24 ore (AUC_{0-24h}) sono state rispettivamente 46 ± 62 pg/ml e 417 ± 264 pg/h/ml. Questi livelli

sono significativamente inferiori (fino a 2 volte) rispetto a quelli osservati dopo somministrazione oculare singola di brimonidina collirio, soluzione allo 0,2%.

Distribuzione

Il legame della brimonidina con le proteine plasmatiche non è stato studiato.

Biotrasformazione

La brimonidina è ampiamente metabolizzata dal fegato.

Eliminazione

L'escrezione urinaria è la principale via di eliminazione della brimonidina e dei suoi metaboliti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità per la riproduzione e lo sviluppo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Carbomer
Metil-paraidrossibenzoato (E218)
Fenossietanolo
Glicerolo
Titanio diossido
Glicole propilenico (E1520)
Sodio idrossido
Acqua purificata

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.
Non congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Tubo da 2 g
Tubi in polyfoil in Polietilene (PE)/Copolimero/Alluminio (Al)/Copolimero/Polietilene (PE), con testa di polietilene ad alta densità (HDPE) e chiusura a prova di bambino in polietilene (PE).

Tubo da 10 g e 30 g

Tubi in polyfoil in Polietilene (PE)/Copolimero/Alluminio (Al)/Copolimero/Polietilene (PE), con testa di polietilene ad alta densità (HDPE) e chiusura a prova di bambino in polipropilene (PP).

Contenitore multidose da 30 g

Contenitore multidose con sistema a pompa a tenuta d'aria con chiusura a prova di bambino.

Polipropilene (PP)/poliolefina termoplastica (TPO)/polietilene ad alta densità (HDPE) e chiusura a prova di bambino in polipropilene (PP).

Confezioni: 1 tubo da 2 g, 10 g o 30 g; 1 contenitore multidose da 30 g.

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

Galderma International

Tour Europlaza, 20 avenue André Prothin – La Défense 4

La Défense Cedex 92927

Francia

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

Tubi polyfoil, in Polietilene (PE)/Copolimero/Alluminio (Al)/Copolimero/Polietilene (PE):

EU/1/13/904/004

EU/1/13/904/005

EU/1/13/904/006

Contenitore multidose con pompa a tenuta d'aria in polipropilene (PP)/poliolefina termoplastica (TPO)/polietilene ad alta densità (HDPE) e chiusura a prova di bambino in polipropilene (PP).

EU/1/13/904/007

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 febbraio 2014

Data del rinnovo più recente: 22 novembre 2018

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

Laboratoires Galderma
Z.I. Montdésir
74540 Alby-sur-Chéran
France

E

Galderma Laboratorium GmbH
Toulouser Allee 19a-23a
D-40211 Düsseldorf
Germania

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 per fornitura rinnovabile.

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

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza 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

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 possono 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).