

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ALDARA 5% crema

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni bustina da 250 mg di crema contiene 12,5 mg di imiquimod (5%).

100 mg di crema contengono 5 mg di imiquimod.

Eccipienti con effetti noti:

idrossibenzoato di metile (E218) 2.0 mg/g di crema

idrossibenzoato di propile (E216) 0.2 mg/g di crema

alcool cetilico 22.0 mg/g di crema

alcool stearilico 31.0 mg/g di crema

alcool benzilico 20.0 mg/g di crema

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Crema

Crema di colore bianco-giallastro

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Imiquimod crema è indicata per il trattamento topico di:

Condilomi acuminati esterni genitali e perianali (condylomata acuminata) nei pazienti adulti

Carcinomi basocellulari superficiali di piccola dimensione (sBCC) nei pazienti adulti

Cheratosi attiniche (AK) non ipertrofiche, non ipercheratosiche, tipiche dal punto di vista clinico, presenti su viso e cranio, nei pazienti adulti immunocompetenti, quando le dimensioni o il numero delle lesioni limitino l'efficacia e/o l'accettabilità della crioterapia o quando altre opzioni terapeutiche topiche siano controindicate o meno appropriate.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La frequenza di applicazione e la durata del trattamento con imiquimod crema variano secondo le diverse indicazioni.

Condilomi genitali esterni nei pazienti adulti:

Imiquimod crema deve essere applicato 3 volte alla settimana (esempio: lunedì, mercoledì e venerdì, oppure martedì, giovedì e sabato) prima di coricarsi e deve rimanere sulla cute per un periodo di 6-10 ore. Il trattamento con imiquimod crema dovrà protrarsi fino alla scomparsa dei condilomi genitali o perianali visibili o per un massimo di 16 settimane per episodio di condilomi.

Per il quantitativo da applicare, vedere paragrafo 4.2 Modalità di applicazione.

Carcinomi basocellulari superficiali nei pazienti adulti:

Applicare imiquimod crema per 6 settimane, 5 volte alla settimana (esempio: da lunedì a venerdì) prima di coricarsi e lasciare agire sulla cute per circa 8 ore.

Per il quantitativo da applicare, vedere paragrafo 4.2 Modalità di applicazione.

Cheratosi attinica nei pazienti adulti

Il trattamento deve essere iniziato e monitorato da parte di un medico. Imiquimod crema deve essere applicata 3 volte a settimana (esempio: lunedì, mercoledì e venerdì) per 4 settimane, prima di coricarsi e lasciata agire sulla cute per un periodo di circa 8 ore. Deve essere applicata una dose sufficiente di crema da coprire l'area da trattare. La guarigione della cheratosi attinica dovrà essere valutata dopo le successive 4 settimane di sospensione dal trattamento. Se persistono segni di cheratosi attinica nella zona trattata, il trattamento deve essere ripetuto per ulteriori 4 settimane.

La dose massima raccomandata è di una bustina.

Un'interruzione del trattamento deve essere presa in considerazione qualora comparissero reazioni locali intense di tipo infiammatorio (vedere paragrafo 4.4) o se si rilevasse un'infezione nell'area trattata. In quest'ultimo caso, si dovrà ricorrere ad adeguati provvedimenti. Ogni periodo di trattamento non deve superare le 4 settimane anche in caso di dosi dimenticate o di periodi di sospensione.

Se l'area trattata non mostra una completa guarigione all'esame di follow-up circa 8 settimane dopo il secondo ciclo di trattamento di 4 settimane, un ulteriore ciclo di trattamento con Aldara di 4 settimane può essere considerato.

È raccomandata una terapia differente se la o le lesioni trattate evidenziano una risposta insufficiente ad Aldara.

Le lesioni da cheratosi attinica guarite dopo uno o due cicli di terapia e successivamente recidivanti possono essere trattate di nuovo con uno o due ulteriori cicli di Aldara crema dopo almeno 12 settimane di interruzione del trattamento (vedere paragrafo 5.1).

Informazioni applicabili a tutte le indicazioni:

Nel caso venisse dimenticata una dose, il paziente deve applicare la crema appena possibile, proseguendo secondo lo schema prestabilito. Comunque la crema non deve essere applicata più di una volta al giorno.

Popolazione pediatrica

L'uso di imiquimod non è raccomandato nei pazienti in età pediatrica. Non ci sono dati disponibili sull'uso di imiquimod nei bambini e negli adolescenti nelle indicazioni approvate.

Aldara non deve essere usato da bambini affetti da mollusco contagioso a causa della mancanza di efficacia in questa indicazione (vedere paragrafo 5.1).

Modo di somministrazione

Condilomi genitali esterni:

Imiquimod crema deve essere applicata sulla zona affetta da condilomi, precedentemente lavata, in strato sottile, massaggiando fino a completo assorbimento. Applicare il prodotto solo sulle zone interessate evitando scrupolosamente l'applicazione sulle superfici interne. Imiquimod crema deve essere applicata prima di coricarsi. Durante le 6 – 10 ore del trattamento dovranno essere evitati bagno e doccia. Dopo questo periodo è fondamentale che imiquimod crema sia eliminata con l'uso di acqua e sapone delicato.

L'applicazione di una quantità eccessiva di crema o il contatto prolungato della crema sulla pelle può causare gravi reazioni nella zona di applicazione (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 4.9). Una bustina monouso è sufficiente a coprire una zona di condilomi di 20 cm². Una volta aperte le bustine non devono essere riutilizzate. Lavare accuratamente le mani prima e dopo l'applicazione della crema.

Il trattamento dei condilomi negli uomini non circoncisi deve essere preceduto dalla ritrazione del prepuzio e accompagnato dal lavaggio quotidiano della zona (vedere paragrafo 4.4).

Carcinomi basocellulari superficiali:

Prima di applicare imiquimod crema, i pazienti dovrebbero lavare la zona da trattare con sapone delicato e acqua, asciugandola accuratamente. Applicare una dose di crema sufficiente a ricoprire l'area di trattamento, estendendo l'applicazione sulla cute intorno al tumore per un centimetro. La crema va applicata esercitando un leggero massaggio sulla zona da trattare fino a completo assorbimento. La crema va applicata prima di coricarsi e lasciata agire sulla cute per circa 8 ore. Evitare docce o bagni durante questo periodo. Dopo questo periodo è fondamentale che imiquimod crema sia eliminata con acqua e sapone delicato.

Una volta aperte le bustine non devono essere riutilizzate. Lavare accuratamente le mani prima e dopo l'applicazione della crema.

La risposta al trattamento del tumore con imiquimod crema deve essere valutata dopo 12 settimane dalla fine del trattamento. Nel caso in cui la risposta del tumore al trattamento sia incompleta, si deve adottare una terapia diversa (vedere paragrafo 4.4).

Qualora la reazione cutanea locale a imiquimod crema provocasse eccessivi fastidi al paziente oppure si osservassero infezioni sul sito di trattamento, è possibile sospendere le applicazioni per diversi giorni (vedere paragrafo 4.4). Nel caso di infezioni, si dovrà ricorrere a ulteriori provvedimenti adeguati.

Cheratosi attinica:

Prima di applicare imiquimod crema, i pazienti devono lavare la zona da trattare con sapone delicato e acqua, poi asciugare bene. Applicare una dose sufficiente di crema per ricoprire l'area di trattamento. La crema va applicata esercitando un leggero massaggio sulla zona da trattare fino a completo assorbimento. La crema deve essere applicata prima di coricarsi e lasciata agire sulla cute per circa 8 ore. Evitare docce o bagni durante questo periodo. Dopo questo periodo è fondamentale che imiquimod crema sia eliminata con l'uso di acqua e sapone delicato. Una volta aperte, le bustine non devono essere riutilizzate. Lavare accuratamente le mani prima e dopo l'applicazione della crema.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Condilomi genitali esterni, carcinoma basocellulare superficiale e cheratosi attinica:

Evitare il contatto con gli occhi, con le labbra e le narici.

È possibile che imiquimod crema provochi un'esacerbazione di processi infiammatori cutanei.

Imiquimod crema deve essere utilizzato con cautela in pazienti con patologie autoimmuni (vedere paragrafo 4.5). È opportuno fare un'analisi del rapporto rischio/beneficio prima di trattare con imiquimod questi pazienti in relazione alla possibilità di un peggioramento della loro patologia autoimmune.

Imiquimod crema deve essere usata con cautela in pazienti sottoposti a trapianto d'organo (vedere paragrafo 4.5). E' opportuno fare un'analisi del rapporto rischio/beneficio per il trattamento con imiquimod di questi pazienti associato alla possibilità di un rigetto d'organo o di reazione immunologica del trapianto contro l'ospite.

La terapia con imiquimod crema non è raccomandata finché la cute, precedentemente sottoposta a qualunque altro trattamento di tipo farmacologico o chirurgico, non abbia raggiunto la guarigione completa. L'applicazione alla cute lesa potrebbe comportare un assorbimento sistemico di imiquimod, portando ad un rischio maggiore di eventi avversi (vedere paragrafi 4.8 e 4.9).

Durante il trattamento dei condilomi genitali e perianali con imiquimod crema si sconsiglia l'uso di bendaggi occlusivi.

Gli eccipienti idrossibenzoato di metile (E218) e idrossibenzoato di propile (E216), possono causare reazioni allergiche (anche ritardate). Alcool cetilico e alcool stearilico possono causare reazioni cutanee locali (ad es. dermatiti da contatto). Alcol Benzilico può causare reazioni allergiche e lieve irritazione locale.

Raramente potrebbero manifestarsi intense reazioni infiammatorie a livello locale con essudato o erosione, anche dopo poche applicazioni di imiquimod crema. Reazioni infiammatorie locali potrebbero essere accompagnate o anche precedute da sintomi sistemici di tipo influenzale con malessere, piressia, nausea, mialgia e rigidità. In questo caso considerare l'interruzione del trattamento.

Imiquimod deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con ridotta funzionalità ematologica (vedere paragrafo 4.8 d).

Condilomi genitali esterni:

Si dispone di dati limitati relativamente all'uso di imiquimod crema nel trattamento di uomini che presentano condilomi localizzati sotto il prepuzio. La tollerabilità relativa agli uomini non circumcisi trattati con imiquimod crema 3 volte alla settimana, che seguivano regole di igiene quotidiana del prepuzio, si basa su una casistica di meno di 100 pazienti. In altri studi, nei quali non è stata seguita l'igiene quotidiana a livello del prepuzio, si sono verificati due casi gravi di fimosi e un caso di stenosi che hanno portato alla circoncisione. Il trattamento di questa popolazione di pazienti è pertanto raccomandato solo per quegli uomini in grado o disponibili a seguire le regole di igiene quotidiana del prepuzio. I primi sintomi di stenosi possono comprendere reazioni cutanee locali (quali erosione, ulcerazione, edema e indurimento) o una crescente difficoltà alla retrazione del prepuzio. Interrompere immediatamente il trattamento alla comparsa di tali sintomi. Sulla base delle conoscenze attualmente disponibili, si sconsiglia il trattamento dei condilomi uretrali, intra-vaginali, cervicali, rettali o intra-anali. Non iniziare la terapia con imiquimod crema su tessuti che presentano ulcerazioni o ferite aperte, fino a completa guarigione della zona interessata.

Sono comuni reazioni cutanee locali quali eritemi, erosioni, escoriazioni/desquamazioni ed edema. Sono anche state riportate altre reazioni locali, quali indurimenti, ulcerazioni, croste e vescicole. In caso di reazione cutanea non tollerabile, eliminare la crema lavando la zona con acqua e sapone delicato. Il trattamento con imiquimod crema potrà essere ripreso quando la reazione cutanea si attenua.

Il rischio di reazioni cutanee gravi a livello locale può aumentare in seguito ad applicazioni di dosi superiori a quelle consigliate (vedere paragrafo 4.2). Tuttavia, di rado sono state osservate reazioni locali gravi che abbiano richiesto cure e/o provocato incapacità temporanea in pazienti, che avevano utilizzato imiquimod attenendosi alle istruzioni. Quando tali reazioni si sono verificate nel meato uretrale, alcune donne hanno manifestato difficoltà nella minzione, talvolta con necessità urgente di cateterizzazione e trattamento della zona interessata.

Non vi sono esperienze cliniche sull'uso di imiquimod crema dopo trattamenti con altri farmaci per condilomi genitali o perianali applicati localmente.

Imiquimod crema deve essere eliminata dalla cute prima dei rapporti sessuali. Imiquimod crema potrebbe danneggiare i preservativi o i diaframmi, si sconsiglia quindi l'uso contemporaneo di imiquimod crema. È consigliabile prendere in considerazione metodi contraccettivi alternativi.

Nei pazienti immunocompromessi il trattamento ripetuto con imiquimod crema dopo la ricomparsa di condilomi, non è raccomandato.

Sebbene i dati limitati a disposizione abbiano dimostrato una maggior percentuale di riduzione dei condilomi nei pazienti HIV-positivi, imiquimod crema non ha dimostrato analoga efficacia in termini di scomparsa dei condilomi in questo gruppo di pazienti.

Carcinomi basocellulare superficiali:

Imiquimod non è stato valutato per il trattamento del carcinoma basocellulare localizzato entro 1 cm da palpebre, naso, labbra e dall'attaccatura dei capelli.

Durante la terapia e fino alla guarigione, la cute interessata apparirà probabilmente molto diversa dalla cute normale. Reazioni cutanee locali sono normali, ma generalmente tali reazioni diminuiscono di intensità durante la terapia o si risolvono una volta terminata la terapia con imiquimod crema. Vi è associazione tra il tasso di guarigione completa e l'intensità di reazioni cutanee locali (per esempio eritema). Tali reazioni cutanee locali possono essere collegate alla stimolazione della risposta immunitaria locale. Qualora i fastidi provocati al paziente oppure la gravità della reazione cutanea locale lo richiedessero, è possibile sospendere le applicazioni per diversi giorni. Il trattamento con imiquimod crema potrà essere ripreso quando la reazione cutanea si sarà attenuata.

Il risultato della terapia può essere determinato dopo la rigenerazione della cute trattata, a circa 12 settimane dalla fine del trattamento.

Non sono disponibili esperienze a livello clinico relative all'uso di imiquimod crema in pazienti immunocompromessi.

Non sono disponibili esperienze a livello clinico relative a pazienti con carcinomi basocellulari superficiali recidivanti o precedentemente trattati con altre terapie, pertanto in questi pazienti l'impiego del farmaco non è raccomandabile.

I dati forniti da uno studio clinico condotto in aperto indicano che tumori di ampie dimensioni (> 7,25 cm²) hanno meno probabilità di risposta alla terapia con imiquimod.

La zona cutanea superficiale trattata deve essere protetta dall'esposizione solare.

Cheratosi attinica

Le lesioni da cheratosi attinica atipiche dal punto di vista clinico o di cui si sospetta la malignità devono essere sottoposte a biopsia per determinare il trattamento adeguato.

Imiquimod non è stato valutato per il trattamento delle cheratosi attiniche sulle palpebre, l'interno delle narici o delle orecchie o la zona delle labbra all'interno del bordo pigmentato.

I dati disponibili riguardo all'uso di imiquimod per il trattamento delle cheratosi attiniche in punti anatomici diversi da volto e cranio sono molto limitati. L'uso per le cheratosi su avambracci e mani non è raccomandato poiché i dati disponibili non supportano l'efficacia di imiquimod per questa indicazione.

Imiquimod non è raccomandato per il trattamento di lesioni da cheratosi attiniche con ipercheratosi o ipertrofia marcata come per gli indurimenti cutanei.

Durante la terapia e fino alla guarigione, la cute interessata apparirà probabilmente molto diversa dalla cute normale. Reazioni cutanee locali sono normali, ma generalmente diminuiscono di intensità durante la terapia o si risolvono una volta terminata la terapia con imiquimod crema. Vi è associazione tra l'indice di guarigione completa e l'intensità di reazioni cutanee locali (per esempio l'eritema). Tali reazioni cutanee locali possono essere collegate alla stimolazione della risposta immunitaria locale. Qualora a causa dei fastidi provocati al paziente oppure la gravità della reazione cutanea locale lo richiedessero, è possibile sospendere le applicazioni per diversi giorni. Il trattamento con imiquimod crema potrà essere ripreso quando la reazione cutanea si sarà attenuata.

Qualora si fosse dimenticata l'assunzione di una o più dosi o in seguito a periodi di sospensione, ciascun periodo di trattamento non deve protrarsi oltre 4 settimane.

Il risultato clinico alla terapia può essere determinato dopo la rigenerazione della cute trattata, a circa 4-8 settimane dalla fine del trattamento.

Non si dispone di esperienza a livello clinico relativa all'uso di imiquimod crema in pazienti immunocompromessi.

Informazioni su un nuovo trattamento delle lesioni da cheratosi attinica guarite dopo uno o due cicli di terapia e recidivanti sono riportate al paragrafo 4.2 e 5.1.

I dati di uno studio clinico in aperto indicano che i soggetti con oltre 8 lesioni da cheratosi attinica evidenziano una ridotta incidenza di guarigione completa rispetto ai pazienti con meno di 8 lesioni.

La zona superficiale della cute trattata deve essere protetta dall'esposizione solare.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazioni, compresi gli studi con farmaci immunosoppressivi. Le interazioni con farmaci sistemici sarebbero limitate in quanto l'assorbimento cutaneo di imiquimod crema è minimo.

A causa delle sue proprietà immunostimolanti, imiquimod crema deve essere usato con cautela in pazienti sottoposti a terapia immunosoppressiva (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati clinici relativi all'uso di imiquimod durante la gravidanza. Studi condotti sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti in relazione alla gestazione, allo sviluppo dell'embrione o del feto, al parto o allo sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). Prendere le dovute precauzioni quando prescritto nelle donne in gravidanza.

Allattamento

Non è stato rilevato un livello quantificabile di imiquimod (> 5 ng/ml) nel siero dopo dose singola o ripetuta per via topica, quindi, non è possibile dare una specifica raccomandazione di utilizzo durante l'allattamento.

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

Aldara crema non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

a) Descrizione Generale:

Condilomi genitali esterni:

Negli studi clinici effettuati al dosaggio di tre applicazioni alla settimana, le reazioni indesiderate da farmaco riscontrate più di frequente e probabilmente o verosimilmente dovute al trattamento con imiquimod crema, sono state quelle limitate alla zona di applicazione nella sede dei condilomi (33,7% dei pazienti trattati con imiquimod). Sono state anche riportate alcune reazioni indesiderate sistemiche, quali cefalea (3,7%), sintomi influenzali (1,1%) e mialgia (1,5%).

Di seguito sono indicate le reazioni indesiderate riportate da 2.292 pazienti trattati con imiquimod crema in studi clinici aperti e controllati mediante placebo. Tali eventi indesiderati sono considerati almeno in probabile relazione di causa effetto con il trattamento con imiquimod.

Carcinoma basocellulare superficiale:

Negli studi effettuati con 5 applicazioni alla settimana, il 58% dei pazienti ha riportato almeno un evento avverso. Le reazioni indesiderate riportate più di frequente e ritenute probabilmente o verosimilmente collegate al trattamento con imiquimod crema sono quelle limitate alla zona di applicazione, con una frequenza pari al 28,1%. Nei pazienti trattati con imiquimod crema sono state riportate alcune reazioni indesiderate sistemiche quali dolori alla schiena (1,1%) e sintomi influenzali (0,5%).

Di seguito sono indicate le reazioni indesiderate riportate da 185 pazienti trattati con imiquimod crema in studi clinici di fase III controllati con placebo relativi al carcinoma basocellulare superficiale. Tali eventi indesiderati sono considerati almeno in probabile relazione di causa effetto con il trattamento con imiquimod.

Cheratosi attinica

Negli studi preregistrativi con somministrazioni 3 volte a settimana fino a due cicli di terapia per ciascuna delle 4 settimane, il 56% dei pazienti trattati con imiquimod hanno riportato almeno un evento indesiderato. Gli eventi indesiderati riportati più di frequente durante questi studi e ritenuti probabilmente o verosimilmente collegati al trattamento con imiquimod crema sono disturbi limitati alla zona di applicazione (il 22% dei pazienti trattati con imiquimod). I pazienti trattati con imiquimod hanno riportato alcune reazioni sistemiche indesiderate, compresa la mialgia (2%).

Di seguito sono indicate le reazioni indesiderate riportate da 252 pazienti trattati con imiquimod crema in studi clinici di fase III controllati con placebo relativi alla cheratosi attinica. Tali eventi indesiderati sono considerati verosimilmente in relazione di causa effetto con il trattamento con imiquimod.

b) Tabella degli eventi avversi:

Le frequenze sono definite come Molto comune ($\geq 1/10$), Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$) e Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$). Non vengono riportati gli eventi avversi, verificatisi nel corso di studi clinici, la cui frequenza è risultata inferiore allo 0,1%.

	Condilomi genitali esterni (3x sett./16 sett.) N = 2292	Carcinoma basocellulare superficiale (5x/sett./ 6 sett.) N = 185	Cheratosi attinica (3x/sett./ 4 o 8 sett.) N = 252
Infezioni e infestazioni:			
Infezione	Comune	Comune	Non comune
Pustole		Comune	Non comune
Herpes simplex	Non comune		
Candidosi genitale	Non comune		
Vaginite	Non comune		
Infezione batterica	Non comune		
Infezione micotica	Non comune		
Infezione delle alte vie respiratorie	Non comune		
Vulvite	Non comune		
Rinite			Non comune
Influenza			Non comune
Alterazioni del sangue e sistema linfatico:			
Linfoadenopatia	Non comune	Comune	Non Comune
Alterazioni del metabolismo e della nutrizione:			
Anoressia	Non comune		Comune
Disturbi psichiatrici:			
Insomnia	Non comune		
Depressione	Non comune		Non comune
Irritabilità		Non comune	
Alterazioni del sistema nervoso:			
Cefalea	Comune		Comune
Parestesie	Non comune		
Vertigini	Non comune		
Emicrania	Non comune		
Sonnolenza	Non comune		
Alterazioni dell'apparato visivo			
Irritazione della congiuntiva			Non comune
Edema della palpebra			Non comune
Alterazioni dell'apparato uditivo e vestibolare :			
Tinnito	Non comune		
Alterazioni del sistema vascolare:			
Arrossamento	Non comune		
Alterazioni dell'apparato respiratorio, del torace e del mediastino:			
Faringite	Non comune		
Rinite	Non comune		
Congestione nasale			Non comune
Dolore faringolaringeo			Non comune

Alterazioni dell'apparato gastrointestinale:			
Nausea	Comune	Non comune	Comune
Dolore addominale	Non comune		
Diarrea	Non comune		Non comune
Vomito	Non comune		
Disturbi rettali	Non comune		
Tenesmo rettale	Non comune		
Secchezza delle fauci		Non comune	
Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo:			
Prurito	Non comune		
Dermatite	Non comune	Non comune	
Follicolite	Non comune		
Rash eritematoso	Non comune		
Eczema	Non comune		
Rash	Non comune		
Aumento della sudorazione	Non comune		
Orticaria	Non comune		
Cheratosi attinica			Non comune
Eritema			Non comune
Edema facciale			Non comune
Ulcera cutanea			Non comune
Alterazione dell'apparato muscoloscheletrico e tessuto connettivo:			
Mialgia	Comune		Comune
Atralgia	Non comune		Comune
Dolore alla schiena	Non comune	Comune	
Dolore alle estremità			Non comune
Alterazioni renali e delle vie urinarie:			
Disuria	Non comune		
Disordini del sistema riproduttivo e della mammella:			
Dolore ai genitali maschili	Non comune		
Disturbi a carico del pene	Non comune		
Dispareunia	Non comune		
Disfunzione erettile	Non comune		
Prolasso uterovaginale	Non comune		
Dolore alla vagina	Non comune		
Vaginite atrofica	Non comune		
Disturbi della vulva	Non comune		
Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione :			
Prurito nella zona di applicazione	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Dolore nella zona di applicazione	Molto comune	Comune	Comune
Brucciore nella zona di applicazione	Comune	Comune	Comune

Irritazione della zona di applicazione	Comune	Comune	Comune
Eritema della zona di applicazione		Comune	Comune
Reazione nella zona di applicazione			Comune
Sanguinamento della zona di applicazione		Comune	Non comune
Papule nella zona di applicazione		Comune	Non comune
Parestesia della zona di applicazione		Comune	Non comune
Rash nella zona di applicazione		Comune	
Affaticamento	Comune		Comune
Piressia	Non comune		Non comune
Sintomi influenzali	Non comune	Non comune	
Dolore	Non comune		
Astenia	Non comune		Non comune
Malessere	Non comune		
Brividi	Non comune		Non comune
Dermatite sulla zona di applicazione			Non comune
Secrezione dalla zona di applicazione		Non comune	Non comune
Iperestesia della zona di applicazione			Non comune
Infiammazione della zona di applicazione		Non comune	
Edema della zona di applicazione		Non comune	Non comune
Formazione di croste nella zona di applicazione		Non comune	Non comune
Formazione di cicatrici sulla zona di applicazione			Non comune
Lesione cutanea nella zona di applicazione		Non comune	
Gonfiore della zona di applicazione		Non comune	Non comune
Ulcera nella zona di applicazione			Non comune
Vescicole nella zona di applicazione		Non comune	Non comune
Sensazione di calore nella zona di applicazione			Non comune
Letargia		Non comune	
Fastidio			Non comune
Infiammazione			Non comune

c) Eventi avversi che si verificano frequentemente:

Condilomi genitali esterni:

Ai ricercatori degli studi clinici controllati verso placebo con imiquimod crema applicata 3 volte alla settimana è stato richiesto di valutare i segni clinici indicati dal protocollo (reazioni cutanee). Tali valutazioni indicano che le più comuni reazioni cutanee locali sono state eritema (61%), erosione (30%), escoriazione /desquamazione (23%) ed edema (14%) (vedere paragrafo 4.4). Le reazioni cutanee locali, come gli eritemi, derivano probabilmente dagli effetti farmacologici di imiquimod crema.

Negli studi controllati mediante placebo sono inoltre state riportate reazioni cutanee a distanza, principalmente di natura eritematosa (44%). Tali reazioni sono state osservate in punti privi di condilomi, che probabilmente erano venuti a contatto con imiquimod crema. La maggior parte delle reazioni cutanee erano di intensità lieve o moderata e si sono risolte entro 2 settimane dalla sospensione del trattamento. Tuttavia, in alcuni casi tali reazioni si sono rivelate gravi ed hanno richiesto l'adozione di un trattamento e/o causato inabilità. In casi molto rari, reazioni gravi nel meato uretrale hanno provocato disuria nelle donne (vedere paragrafo 4.4).

Carcinoma basocellulare superficiale:

Ai ricercatori degli studi clinici controllati verso placebo con imiquimod crema applicato 5 volte alla settimana è stato richiesto di valutare i segni clinici indicati dal protocollo (reazioni cutanee). Tali valutazioni indicano che le più comuni reazioni cutanee locali sono state eritema grave (31%), erosioni gravi (13%) e formazione grave di croste e indurimenti (19%). Le reazioni cutanee locali, come gli eritemi, derivano probabilmente dagli effetti farmacologici di imiquimod crema.

Sono state osservate infezioni cutanee nel corso del trattamento con imiquimod crema. Benché non si siano verificate sequele gravi, si dovrebbe sempre prendere in considerazione la possibilità di infezione della cute lesionata.

Cheratosi attinica

Negli studi clinici con imiquimod crema applicata 3 volte a settimana per 4 o 8 settimane gli effetti indesiderati nel sito di applicazione sono stati irritazione della zona di applicazione (14%) e bruciore sulla lesione (5%). Molto comuni eritema grave (24%) e grave formazione di croste ed indurimenti (20%). Le reazioni cutanee locali, come gli eritemi, sono probabilmente un'estensione degli effetti farmacologici di imiquimod crema. Vedere paragrafi 4.2 e 4.4 per informazioni sui periodi di sospensione.

Sono state osservate infezioni cutanee nel corso del trattamento con imiquimod crema. Benché non si siano verificate sequele gravi, si dovrebbe sempre prendere in considerazione la possibilità di infezione della cute lesionata.

d) Eventi avversi applicabili a tutte le indicazioni:

Sono stati segnalati alcuni casi di ipopigmentazione ed iperpigmentazione localizzata a seguito dell'impiego di imiquimod crema. Tali modificazioni del colore della pelle potrebbero risultare, per alcuni pazienti, di natura permanente. Al follow up di 162 pazienti, a 5 anni dal termine del trattamento per sBCC, è stata osservata lieve ipopigmentazione nel 37% dei pazienti esaminati e moderata ipopigmentazione nel 6%. Il 56% di questi pazienti non hanno rivelato alcuna ipopigmentazione; non è stato registrato alcun caso di iperpigmentazione.

Studi clinici condotti sull'uso di imiquimod per il trattamento della cheratosi attinica hanno evidenziato una frequenza dello 0,4% (5/1214) di alopecia sulla zona trattata o nell'area circostante. In seguito alla commercializzazione, abbiamo ricevuto rapporti di sospetta alopecia verificatasi nel corso del trattamento del carcinoma basocellulare superficiale e dei condilomi genitali esterni.

Negli studi clinici sono state osservate riduzioni nell'emoglobina, nella conta dei globuli bianchi e nei valori assoluti di neutrofili e piastrine. Tali riduzioni non sono considerate clinicamente significative in pazienti con riserve ematologiche normali. I pazienti con ridotta riserva ematica non sono stati presi in considerazione negli studi clinici. Successivamente alla commercializzazione del prodotto sono state riportate riduzioni nei parametri ematologici che richiedevano un intervento clinico. Ci sono state segnalazioni di aumento degli enzimi epatici dopo la commercializzazione.

Sono stati riportati rari casi di esacerbazione di patologie autoimmuni.

Nel corso di studi clinici sono stati riportati rari casi di reazioni dermatologiche al farmaco lontane dal sito di applicazione, incluso l'eritema multiforme. Le reazioni gravi riportate dall'esperienza di *post-marketing* includono eritema multiforme, sindrome di Steven Johnson e lupus eritematoso cutaneo.

e) Popolazione pediatrica:

Imiquimod è stato valutato in studi clinici controllati con pazienti pediatrici (vedere paragrafi 4.2 e 5.1). Non è stata evidenziata nessuna reazione sistemica. Reazioni al sito di somministrazione si sono verificate più frequentemente dopo imiquimod rispetto al placebo, tuttavia, l'incidenza e l'intensità di queste reazioni non sono state diverse da quelle viste negli adulti nell'ambito delle indicazioni autorizzate. Non si sono manifestate in pazienti pediatrici reazioni avverse serie dovute a imiquimod.

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

Un sovradosaggio sistemico dovuto ad imiquimod crema applicato localmente è improbabile, considerato il minimo assorbimento cutaneo. Gli studi su conigli hanno dimostrato che solo una dose cutanea superiore a 5 g/kg è letale. Un sovradosaggio cutaneo prolungato di imiquimod crema potrebbe dar luogo a gravi reazioni cutanee locali.

In seguito a ingestione accidentale, si manifestano nausea, vomito, cefalee, mialgie e febbre dopo una singola dose di 200 mg di imiquimod, corrispondente al contenuto di circa 16 bustine. Il più grave effetto indesiderato riportato in seguito all'ingestione ripetuta di dosi ≥ 200 mg è l'ipotensione, risolta con la somministrazione di liquidi per via orale o intravenosa.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: chemioterapici per uso topico, antivirali: Codice ATC: D06BB10.

L'imiquimod è un modificatore della risposta immunitaria. Gli studi sui legami di saturazione suggeriscono l'esistenza di un recettore di membrana per l'imiquimod sulle cellule immunitarie che ad esso rispondono. L'imiquimod non svolge un'attività antivirale diretta. Nei modelli animali l'imiquimod è attivo sulle infezioni virali e agisce come agente antitumorale principalmente tramite induzione dell'interferone alfa e altre citochine. Nel corso di studi clinici è stata dimostrata l'induzione dell'interferone alfa e di altre citochine in seguito all'applicazione di imiquimod crema sul tessuto

condilomatoso genitale. Uno studio farmacocinetico ha evidenziato aumento dei livelli sistemici di interferone alfa e di altre citochine in seguito all'applicazione topica di imiquimod.

Condilomi genitali esterni

Studi clinici

I risultati di 3 studi pilota di fase III di efficacia hanno dimostrato che il trattamento con imiquimod per 16 settimane è significativamente più efficace del placebo nell'induzione della guarigione completa dei condilomi trattati.

In 119 donne trattate con imiquimod la percentuale di guarigioni totali è stata del 60% rispetto al 20% riscontrato in 105 pazienti trattate con placebo (95% IC: 20% - 61%, $p < 0,001$). Nelle pazienti guarite trattate con imiquimod la guarigione completa si è verificata dopo un periodo medio di 8 settimane di trattamento.

In 157 uomini trattati con imiquimod la percentuale di guarigioni totali è stata del 23% rispetto al 5% riscontrato in 161 pazienti trattati con placebo (95% IC: 3% - 36%, $p < 0,001$). Nei pazienti guariti trattati con imiquimod la guarigione completa si è verificata dopo un periodo medio di 12 settimane di trattamento.

Carcinoma basocellulare superficiale:

Studi Clinici:

L'efficacia di imiquimod applicato 5 volte alla settimana per 6 settimane è stata valutata in due studi clinici in doppio cieco controllati verso placebo. All'esame istologico i tumori bersaglio risultavano essere singoli carcinomi basocellulari superficiali primari con dimensioni minime pari a 0,5 cm² e un diametro massimo di 2 cm. Sono stati esclusi i tumori localizzati entro 1 cm dagli occhi, dal naso, dalla bocca, dalle orecchie e dall'attaccatura dei capelli.

In un'analisi cumulativa dei due studi, si è osservata la guarigione a livello istologico nell'82% (152/185) dei pazienti. Nei casi in cui è stata inclusa la valutazione clinica, la guarigione giudicata in base all'endpoint composito clinico ed istologico è stata osservata nel 75% (139/185) dei pazienti. Tali risultati sono statisticamente significativi ($p < 0,001$) rispetto al gruppo placebo, nel quale la guarigione è stata osservata rispettivamente nel 3% (6/179) e nel 2% (3/179) dei pazienti. E' stata osservata un'associazione significativa tra intensità delle reazioni cutanee locali (per esempio eritema) osservate durante il periodo di trattamento e guarigione completa del carcinoma basocellulare.

I dati provenienti da uno studio di 5 anni in aperto non controllato a lungo termine indicano che uno stimato 77,9% [95% CI (71,9%, 83,8%)] di tutti i soggetti sottoposti inizialmente al trattamento sono clinicamente guariti e sono rimasti tali per 60 mesi.

Cheratosi attinica:

Studi Clinici:

L'efficacia di imiquimod applicato 3 volte a settimana per uno o due cicli di 4 settimane, separati da un periodo di 4 settimane di sospensione, è stata valutata in due studi clinici in doppio cieco controllati verso placebo. I pazienti hanno evidenziato lesioni di cheratosi attinica tipiche dal punto di vista clinico, visibili, discrete, non ipercheratosiche, non ipertrofiche, entro una zona di trattamento di 25 cm² sul cranio calvo o sul volto. Sono state trattate 4-8 lesioni da cheratosi attinica. L'incidenza di guarigione completa (imiquimod meno placebo) per gli studi clinici combinati è stata del 46,1% (IC 39,0%, 53,1%).

I dati rilevati a un anno di distanza relativi a due studi osservazionali combinati indicano un tasso di recidiva del 27% (35/128 pazienti) in quei pazienti clinicamente guariti dopo uno o due cicli di trattamento. L'incidenza di recidive delle singole lesioni è stata del 5,6% (41/737). La corrispondente incidenza di recidive per il placebo è stata del 47% (8/17 pazienti) e del 7,5% (6/80 lesioni).

Due studi clinici controllati, in aperto, randomizzati, hanno confrontato gli effetti a lungo termine di imiquimod con quelli di diclofenac topico in pazienti affetti da cheratosi attinica per quanto riguarda il rischio di progressione in carcinoma squamo-cellulare (SCC) invasivo o in situ. I trattamenti sono stati dati come ufficialmente raccomandati. Se l'area di cheratosi attinica trattata non era completamente guarita dalle lesioni, si sono potuti avviare cicli di trattamento aggiuntivi. Tutti i pazienti sono stati seguiti fino al ritiro dallo studio o fino a 3 anni dopo la randomizzazione. I risultati sono emersi da una meta-analisi di entrambi gli studi.

Un totale di 482 pazienti è stato incluso negli studi, di questi, 481 pazienti hanno ricevuto i trattamenti dello studio e di questi, 243 pazienti sono stati trattati con imiquimod e 238 pazienti con diclofenac topico. La zona di cheratosi attinica trattata era localizzata sul cuoio capelluto o sul viso con un'area contigua di circa 40 cm² per entrambi i gruppi del trattamento aventi un numero medio di 7 lesioni clinicamente tipiche di cheratosi attinica basale. Vi è esperienza clinica su 90 pazienti che hanno effettuato 3 o più cicli di trattamento con imiquimod, 80 pazienti che hanno ricevuto 5 o più cicli di trattamento con imiquimod durante i 3 anni dello studio.

Riguardo l'endpoint primario, la progressione istologica, è stata riscontrata una progressione istologica di un SCC invasivo o in situ entro 3 anni in 13 pazienti su 242 (5,4%) del gruppo Imiquimod e in 26 pazienti su 237 (11,0%) del gruppo diclofenac, una differenza di -5,6% (95% CI: -10,7% a -0,7%). Da ciò è stata riscontrata una progressione istologica di SCC invasivo entro i 3 anni in 4 pazienti su 242 (1,7%) dell'imiquimod e in 7 pazienti dei 237 (3,0%) del gruppo diclofenac.

Un totale di 126 pazienti su 242 trattati con imiquimod (52,21%) e di 84 pazienti su 237 trattati con diclofenac (35,4%) ha mostrato una guarigione clinica completa della zona di cheratosi attinica trattata alla ventesima settimana (cioè circa 8 settimane dopo la fine del ciclo di trattamento iniziale); una differenza del 16,6% (95% CI: 7,7% 25,1%). Per quei pazienti con una guarigione clinica completa della zona di cheratosi attinica trattata è stata valutata la recidiva di lesioni di cheratosi attinica. Un paziente è stato definito recidivo in questi studi se è stata osservata almeno una lesione di cheratosi attinica nella zona completamente guarita per cui una nuova lesione poteva essere una lesione verificatasi nella stessa area della lesione precedentemente guarita o una lesione identificata recentemente ovunque nella zona di cheratosi attinica trattata. Il rischio di recidiva delle lesioni di cheratosi attinica nelle zone trattate (come specificato sopra) è stato del 39,7% (50 pazienti su 126) fino a 12 mesi in pazienti trattati con imiquimod rispetto al 50,0% (42 pazienti su 84) in pazienti trattati con diclofenac, una differenza di -10,3% (95% CI: -23,6% a 3,3%); 66,7% (84 pazienti su 126) per il trattamento con imiquimod e 73,8% (62 pazienti su 84) per diclofenac topico fino a 36 mesi, una differenza di -7,1% (95% CI: -19,0% a 5,7%).

Un paziente con lesioni recidive di cheratosi attinica (come specificato sopra) nella zona completamente guarita ha avuto circa l'80% di possibilità di guarire nuovamente a seguito di un ciclo di trattamento addizionale di imiquimod rispetto a circa il 50% di possibilità rispetto ad un nuovo trattamento con diclofenac topico.

Popolazione pediatrica

Le indicazioni approvate: condilomi genitali esterni, cheratosi attinica e carcinoma basocellulare superficiale sono condizioni generalmente non osservate nella popolazione in età pediatrica e perciò non sono state studiate.

Aldara crema è stato valutato in 4 studi randomizzati, controllati vs. veicolo, in doppio cieco in bambini dai 2 ai 15 anni affetti da mollusco contagioso (imiquimod n = 576, veicolo n = 313). Questi studi non hanno dimostrato l'efficacia di imiquimod in alcuno degli schemi posologici studiati (3 volte alla

settimana per ≤ 16 settimane and 7 volte alla settimana per ≤ 8 settimane).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Condilomi genitali esterni, carcinoma basocellulare superficiale e cheratosi attinica:

Nell'uomo meno dello 0,9% di una singola dose di imiquimod marcato applicata localmente è stata assorbita attraverso la cute. La piccola dose di farmaco assorbita è stata immediatamente escreta per via urinaria e fecale in una proporzione media di 3 a 1. Somministrazioni locali singole e ripetute non hanno rivelato nel siero livelli quantificabili di farmaco (>5 ng/ml).

L'esposizione sistemica (penetrazione percutanea) è stata calcolata dal recupero del carbonio 14 dall'imiquimod [^{14}C] presente nelle urine e nelle feci.

Un assorbimento sistemico minimo di imiquimod 5% crema attraverso la cute è stato osservato in uno studio su 58 pazienti con cheratosi attinica trattati con 3 applicazioni alla settimana per 16 settimane. L'entità dell'assorbimento percutaneo non è cambiata in modo significativo tra la prima e l'ultima applicazione. Le concentrazioni ematiche di picco del farmaco al termine della 16a settimana sono state osservate tra le 9 e le 12 ore e sono risultate rispettivamente di 0,1, 0,2 e 1,6 ng/mL per le applicazioni sul viso (12,5 mg, una bustina monouso), sul cuoio capelluto (25 mg, 2 bustine) e sulle mani/ braccia (75 mg, 6 bustine). La superficie della zona di applicazione non è stata controllata nei gruppi trattati sul cuoio capelluto e sulle mani/ braccia. Non si è osservata proporzionalità delle dosi. È stata calcolata un'emivita apparente di circa 10 volte superiore all'emivita di 2 ore osservata, in uno studio precedente, in seguito all'applicazione sottocutanea. Ciò indica una permanenza prolungata del farmaco a livello della cute. Alla 16a settimana la quantità di farmaco a livello urinario è risultata inferiore allo 0,6% della dose applicata in questi pazienti.

Popolazione pediatrica

Sono state studiate le proprietà farmacocinetiche di imiquimod dopo singola e multipla applicazione topica in pazienti in età pediatrica affetti da mollusco contagioso (MC). I dati di esposizione sistemica hanno dimostrato che il valore di assorbimento di imiquimod dopo applicazione topica sulla cute affetta da MC di pazienti di età tra 6-12 anni è stato basso e comparabile a quello osservabile in adulti sani e affetti da cheratosi attinica o da carcinoma basocellulare superficiale. In bambini di età compresa tra 2-5 anni l'assorbimento, basato sui valori di C_{\max} , è stato più alto rispetto agli adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici degli studi convenzionali di farmacologia, sicurezza, mutagenicità e teratogenicità non hanno evidenziato particolari rischi per l'uomo.

Nel corso di uno studio sulla tossicità dermica in ratti trattati con dosaggi di 0,5 e 2,5 mg/kg per quattro mesi, sono stati osservati una significativa riduzione del peso corporeo ed un aumento del peso della milza, mentre non sono stati riscontrati effetti simili durante uno studio analogo condotto sui topi. In entrambe le specie è comparsa un'irritazione dermica locale, in particolare ai dosaggi elevati.

Nel corso di uno studio biennale sulla carcinogenicità della somministrazione dermica nei topi tre giorni alla settimana non sono stati riscontrati tumori sul sito di applicazione. Tuttavia, l'incidenza di tumori epatocellulari negli animali sottoposti al trattamento si è rivelata più alta rispetto a quella dei soggetti di controllo. Non si conosce il meccanismo che è alla base di questo fenomeno ma, dal momento che imiquimod ha un basso assorbimento sistemico attraverso la cute umana e non è mutageno, le probabilità di rischio per l'uomo dell'esposizione sistemica si ritengono essere piuttosto basse. Non sono stati inoltre osservati tumori nel corso di uno studio biennale di carcinogenicità orale nei ratti.

La fotocarcinogenicità di imiquimod crema è stata valutata in uno studio effettuato in ratti albinici privi di peli esposti a radiazioni ultraviolette solari simulate (UVR). Imiquimod crema è stata applicata sugli animali tre volte alla settimana, questi sono poi stati irradiati 5 giorni a settimana per 40 settimane. I ratti sono stati trattati per ulteriori 12 settimane per un totale di 52 settimane. I tumori si sono sviluppati prima e in numero maggiore nel gruppo di ratti che ha ricevuto la crema placebo rispetto al gruppo di controllo irradiato con UVR a bassa intensità. Non è nota la rilevanza di tali risultati nell'uomo. La somministrazione topica di imiquimod crema non ha dato adito a sviluppo di tumori a qualsiasi dose rispetto al gruppo con crema placebo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido isostearico
alcool benzilico
alcool cetilico
alcool stearilico
vaselina bianca
polisorbato 60
sorbitano stearato
glicerolo
idrossibenzoato di metile (E218)
idrossibenzoato di propile (E216)
gomma xantano
acqua depurata.

6.2 Incompatibilità

Non applicabile

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 25° C.

Una volta aperte le bustine non devono essere riutilizzate.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezioni da 12 o 24 bustine monouso in poliestere/alluminio. 250 mg di crema. Potrebbero non essere commercializzate tutte le confezioni.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Ireland

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

EU/1/98/080/001-002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18/09/1998
Data dell'ultimo rinnovo: 03/09/2008

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(I) 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(I) RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore(i) responsabile del rilascio dei lotti

Swiss Caps GmbH
Grassingerstraße 9
83043 Bad Aibling
Germany

MEDA Pharma GmbH & Co. KG
Benzstraße 1
61352 Bad Homburg
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.

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, par. 7 della Direttiva 2001/83/CE e 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 gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i 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 al seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

Agenzia Italiana del Farmaco