

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ventavis 10 microgrammi/ml soluzione per nebulizzatore
Ventavis 20 microgrammi/ml soluzione per nebulizzatore

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ventavis 10 microgrammi/ml soluzione per nebulizzatore

1 ml di soluzione contiene 10 microgrammi di iloprost (come iloprost trometamolo).
Ciascuna fiala da 1 ml di soluzione contiene 10 microgrammi di iloprost.
Ciascuna fiala da 2 ml di soluzione contiene 20 microgrammi di iloprost.

Ventavis 20 microgrammi/ml soluzione per nebulizzatore

1 ml di soluzione contiene 20 microgrammi di iloprost (come iloprost trometamolo).
Ciascuna fiala da 1 ml di soluzione contiene 20 microgrammi di iloprost.

Eccipiente con effetti noti

- Ventavis 10 microgrammi/ml:
Ogni ml contiene 0,81 mg di etanolo 96% (equivalente a 0,75 mg di etanolo)
- Ventavis 20 microgrammi/ml:
Ogni ml contiene 1,62 mg di etanolo 96% (equivalenti a 1,50 mg di etanolo).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per nebulizzatore.

Ventavis 10 microgrammi/ml soluzione per nebulizzatore

Soluzione limpida, incolore.

Ventavis 20 microgrammi/ml soluzione per nebulizzatore

Soluzione limpida, da incolore a leggermente giallognola.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento di pazienti adulti con ipertensione polmonare primaria classificata come III classe funzionale NYHA, per il miglioramento della capacità fisica e dei sintomi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Medicinale	Dispositivo per inalazione idoneo (nebulizzatore) da utilizzare		
	Ventavis 10 microgrammi/ml	Breelib	I-Neb AAD
Ventavis 20 microgrammi/ml	Breelib	I-Neb AAD	

Il trattamento con Ventavis deve essere iniziato e controllato soltanto da parte di un medico con esperienza nel trattamento dell'ipertensione polmonare.

Posologia

Dose per seduta inalatoria

All'inizio del trattamento con Ventavis, la prima dose inalata deve corrispondere a 2,5 microgrammi di iloprost erogati al boccaglio del nebulizzatore. Se questa dose è ben tollerata, la dose deve essere aumentata a 5 microgrammi di iloprost e mantenuta tale. In caso di scarsa tollerabilità della dose di 5 microgrammi, la dose deve essere ridotta a 2,5 microgrammi di iloprost.

Dose quotidiana

La dose per ciascuna seduta inalatoria deve essere somministrata da 6 a 9 volte al giorno secondo le necessità e la tollerabilità individuale.

Durata del trattamento

La durata del trattamento dipende dallo stato clinico del paziente ed è a discrezione del medico. Nel caso che il paziente presenti un aggravamento con questo trattamento, si dovrà prendere in considerazione il trattamento con prostaciclina per via endovenosa.

Popolazioni speciali

Compromissione epatica

L'eliminazione di iloprost è ridotta nei pazienti con disfunzione epatica (vedere paragrafo 5.2).

Per evitare un accumulo indesiderato del prodotto nel corso della giornata, è necessario prestare particolare attenzione con questi pazienti durante la determinazione della dose iniziale. All'inizio devono essere somministrate dosi da 2,5 microgrammi di iloprost con Ventavis 10 microgrammi/ml, con intervalli fra le somministrazioni di 3-4 ore (pari ad un massimo di 6 somministrazioni al giorno). Successivamente gli intervalli fra le somministrazioni possono essere ridotti con attenzione a seconda della tollerabilità individuale. Nel caso che sia indicata una dose fino a 5 microgrammi di iloprost, all'inizio si devono nuovamente mantenere degli intervalli di 3-4 ore fra le singole somministrazioni che saranno ridotti in seguito, a seconda della tollerabilità individuale. E' improbabile un accumulo di iloprost dopo un trattamento di diversi giorni a causa della sospensione della somministrazione del medicinale durante la notte.

Compromissione renale

Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con clearance della creatinina >30 ml/min (determinata dalla creatinina sierica secondo la formula di Cockcroft e Gault). I pazienti con una clearance della creatinina ≤ 30 ml/min non sono stati studiati durante le sperimentazioni cliniche. Dati relativi all'uso endovenoso di iloprost indicano che l'eliminazione è ridotta in pazienti con insufficienza renale sottoposti a dialisi. Devono quindi essere applicate le stesse raccomandazioni per l'aggiustamento della dose come per i pazienti con insufficienza epatica (vedere sopra).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Ventavis nei bambini di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili da studi clinici controllati.

Modo di somministrazione

Ventavis è destinato all'uso inalatorio tramite nebulizzatore.

Per ridurre al minimo l'esposizione accidentale, si raccomanda di mantenere l'ambiente ben ventilato.

La soluzione per nebulizzatore di Ventavis 10 microgrammi/ml pronta all'uso viene somministrata tramite un dispositivo per inalazione idoneo (nebulizzatore) (vedere di seguito e paragrafo 6.6). I pazienti stabilizzati con un tipo di nebulizzatore non devono passare a un altro nebulizzatore senza la supervisione del medico curante, poiché nebulizzatori diversi producono un aerosol con caratteristiche fisiche leggermente differenti e con un rilascio della soluzione che può essere più rapido (vedere paragrafo 5.2).

- **Breelib**

Breelib è un piccolo palmare, alimentato a batteria, attivato dal respiro, basato sulla tecnologia mesh a vibrazioni.

Ventavis 10 microgrammi/ml (fiala da 1 ml) e Ventavis 20 microgrammi/ml soluzione per nebulizzatore

Ventavis 10 microgrammi/ml soluzione per nebulizzatore (fiala da 1 ml) e Ventavis 20 microgrammi/ml soluzione per nebulizzatore rilasciano rispettivamente 2,5 e 5 microgrammi al boccaglio del nebulizzatore Breelib.

All'inizio del trattamento con Ventavis o se il paziente ha utilizzato in precedenza un dispositivo diverso, usare per la prima inalazione la fiala da 1 ml di Ventavis 10 microgrammi/ml (vedere paragrafo 4.4). Se l'inalazione di Ventavis 10 microgrammi/ml è ben tollerata, la dose deve essere aumentata utilizzando Ventavis 20 microgrammi/ml. Questa dose deve essere mantenuta tale. In caso di scarsa tollerabilità di Ventavis 20 microgrammi/ml, la dose deve essere ridotta utilizzando una fiala da 1 ml di Ventavis 10 microgrammi/ml (vedere paragrafo 4.4).

La durata di una seduta inalatoria con il nebulizzatore Breelib è di circa 3 minuti, che rispecchia la maggiore velocità di erogazione di Breelib in confronto ad altri nebulizzatori.

Pazienti, che iniziano il trattamento con Ventavis o che hanno utilizzato in precedenza un dispositivo diverso da Breelib, devono essere sotto la stretta supervisione del medico curante, per assicurare che la dose e la velocità di inalazione siano ben tollerate.

Quando si utilizza il nebulizzatore Breelib, seguire le istruzioni per l'uso fornite con il dispositivo. Trasferire Ventavis nella camera del nebulizzatore immediatamente prima dell'uso.

- **I-Neb AAD**

Il sistema I-Neb AAD è un nebulizzatore portatile, manuale, basato sulla tecnologia mesh a vibrazioni. Per generare le goccioline, tale sistema si avvale degli ultrasuoni, che spingono la soluzione attraverso una rete a maglia. Il nebulizzatore I-Neb AAD ha dimostrato di essere idoneo alla somministrazione di Ventavis 10 microgrammi/ml (fiala da 1 ml) e 20 microgrammi/ml soluzione per nebulizzatore. Il diametro aerodinamico mediano di massa (*Mass Median Aerodynamic Diameter*, MMAD) dell'aerosol misurato usando il sistema di nebulizzazione I-Neb dotato di un disco con livello di potenza 10 è risultato simile per le soluzioni per nebulizzatore Ventavis 20 microgrammi/ml (programma oro) e Ventavis 10 microgrammi/ml (programma porpora) (cioè circa 2 micrometri) ma con un rilascio più rapido in caso di utilizzo di Ventavis 20 microgrammi/ml.

La dose erogata dal sistema I-Neb AAD è sotto il controllo della camera del nebulizzatore, in combinazione con un disco di controllo. Ciascuna camera del nebulizzatore è caratterizzata da un colore, a cui corrisponde un disco di controllo colorato.

Ventavis 10 microgrammi/ml soluzione per nebulizzatore (fiala da 1 ml)

All'inizio del trattamento di Ventavis con il sistema I-Neb, la prima dose inalata deve corrispondere a 2,5 microgrammi di iloprost erogati al boccaglio del nebulizzatore utilizzando la fiala da 1 ml di Ventavis 10 microgrammi/ml. Se questa dose è ben tollerata, la dose deve essere aumentata a 5 microgrammi di iloprost utilizzando la fiala da 1 ml di Ventavis 10 microgrammi/ml e mantenuta tale. In caso di scarsa tollerabilità della dose di 5 microgrammi, la dose deve essere ridotta a 2,5 microgrammi di iloprost.

Questo nebulizzatore monitora il pattern respiratorio per determinare gli intervalli di rilascio dell'aerosol necessari per erogare la dose prestabilita di 2,5 o 5 microgrammi di iloprost. Per erogare una dose di 2,5 microgrammi di Ventavis 10 microgrammi/ml, usare la camera del nebulizzatore con il fermo di sicurezza rosso insieme al disco di controllo rosso. Per erogare una dose di 5 microgrammi di Ventavis 10 microgrammi/ml, usare la camera del nebulizzatore con il fermo di sicurezza porpora insieme al disco di controllo porpora.

Per ciascuna seduta inalatoria con I-Neb AAD, il contenuto di una fiala da 1 ml di Ventavis 10 microgrammi/ml con due anelli colorati (bianco – giallo) deve essere trasferito nella camera del nebulizzatore immediatamente prima dell'uso.

Medicinale	Fiala anello colorato	Dose	I-Neb AAD		Tempo stimato d'inalazione
			Fermo della camera del nebulizzatore	Disco di controllo	
Ventavis 10 µg/ml	fiala da 1 ml anello bianco - giallo	2,5 µg	rosso	rosso	3,2 min
		5 µg	porpora	porpora	6,5 min

Ventavis 20 microgrammi/ml soluzione per nebulizzatore

Solo i pazienti che sono trattati con la dose di mantenimento di 5 microgrammi e nei quali i tempi di inalazione di Ventavis 10 microgrammi/ml sono stati ripetutamente prolungati, per cui l'inalazione può essere incompleta, possono essere presi in considerazione per il passaggio a Ventavis 20 microgrammi/ml.

Per il passaggio da Ventavis 10 microgrammi/ml a Ventavis 20 microgrammi/ml è necessaria la stretta supervisione del medico curante per valutare la tolleranza acuta relativa alla maggiore velocità di rilascio di iloprost con una doppia concentrazione.

Questo nebulizzatore registra il pattern respiratorio per determinare gli intervalli di rilascio dell'aerosol necessari per erogare la dose prestabilita di 5 microgrammi di iloprost. Per erogare una dose di 5 microgrammi di Ventavis 20 microgrammi/ml, usare la camera del nebulizzatore con il fermo di sicurezza oro insieme al disco di controllo oro.

Per ogni seduta inalatoria con I-Neb AAD, il contenuto di una fiala da 1 ml di Ventavis 20 microgrammi/ml soluzione per nebulizzatore, contrassegnata con due anelli colorati (giallo – rosso), va trasferito nella camera del nebulizzatore immediatamente prima dell'uso.

Medicinale	Fiala anello colorato	Dose	I-Neb AAD	
			Fermo della camera del nebulizzatore	Disco di controllo
Ventavis 20 µg/ml	fiala da 1 ml anello giallo - rosso	5 µg	oro	oro

- **Venta-Neb**

Venta-Neb, nebulizzatore portatile ad ultrasuoni alimentato a batteria, si è rivelato idoneo per la somministrazione di Ventavis 10 microgrammi/ml soluzione per nebulizzatore (fiala da 2 ml). Il valore misurato di MMAD delle gocce di aerosol è pari a 2,6 micrometri.

All'inizio del trattamento di Ventavis con Venta-Neb, la prima dose inalata deve corrispondere a 2,5 microgrammi di iloprost erogati al boccaglio del nebulizzatore utilizzando la fiala da 2 ml di Ventavis 10 microgrammi/ml. Se questa dose è ben tollerata, la dose deve essere aumentata a 5 microgrammi di iloprost utilizzando la fiala da 2 ml di Ventavis 10 microgrammi/ml e mantenuta tale. In caso di scarsa tollerabilità della dose di 5 microgrammi, la dose deve essere ridotta a 2,5 microgrammi di iloprost.

Per ciascuna sessione d'inalazione con Venta-Neb, il contenuto di una fiala da 2 ml di Ventavis 10 microgrammi/ml, con due anelli colorati (bianco – rosa), va trasferito nella camera del nebulizzatore subito prima dell'uso.

E' possibile utilizzare due programmi:

P1 Programma 1: 5 microgrammi di principio attivo su 25 cicli d'inalazione al boccaglio.

P2 Programma 2: 2,5 microgrammi di principio attivo su 10 cicli d'inalazione al boccaglio.

Il programma preimpostato viene selezionato dal medico.

Venta-Neb segnala al paziente l'inalazione con un segnale ottico e uno acustico. Si arresta al termine della somministrazione della dose preimpostata.

Per ottenere gocce di misura ottimale per la somministrazione di Ventavis 10 microgrammi/ml soluzione per nebulizzatore, si raccomanda di utilizzare il deflettore verde. Per maggiori dettagli si rimanda al manuale di istruzioni del nebulizzatore Venta-Neb.

Medicinale	Fiala anello colorato	Dose di iloprost al boccaglio	Tempo stimato d'inalazione
Ventavis 10 µg/ml	fiala da 2 ml anello bianco - rosa	2,5 µg 5 µg	4 min 8 min

Altri sistemi di nebulizzazione

L'efficacia e la tollerabilità di iloprost inalato somministrato mediante altri sistemi di nebulizzazione, che conferiscono caratteristiche di nebulizzazione differenti alla soluzione di iloprost, non sono state stabilite.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Condizioni nelle quali l'effetto di Ventavis sulle piastrine potrebbe fare aumentare il rischio di emorragie (es.: ulcera peptica attiva, trauma, emorragia intracranica).
- Coronaropatie gravi o angina instabile.
- Infarto miocardico negli ultimi sei mesi.
- Insufficienza cardiaca non compensata se non sotto stretto controllo medico.
- Aritmie gravi
- Eventi cerebrovascolari (es. attacchi ischemici transitori, ictus) negli ultimi 3 mesi.
- Ipertensione polmonare provocata da occlusione venosa.
- Difetti congeniti o acquisiti a carico delle valvole cardiache con disturbi della funzione miocardica clinicamente rilevanti non associati a ipertensione polmonare.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

L'uso di Ventavis non è raccomandato nei pazienti con ipertensione polmonare instabile e con insufficienza ventricolare in stadio avanzato. In caso di deterioramento o di aggravamento dell'insufficienza del cuore destro, è necessario considerare il passaggio ad altri medicinali.

Ipotensione

La pressione sanguigna deve essere controllata quando si inizia il trattamento con Ventavis. Nei pazienti con una bassa pressione sistemica e in pazienti con ipotensione posturale o che ricevono medicinali che riducono la pressione sanguigna, è necessario fare quanto possibile per evitare un ulteriore abbassamento della pressione. Il trattamento con Ventavis non deve essere iniziato nei pazienti con ipotensione arteriosa sistolica con valori inferiori a 85 mmHg.

I medici devono considerare scrupolosamente la presenza di situazioni concomitanti o di medicinali che possono aumentare il rischio di ipotensione e sincope. (Vedere paragrafo 4.5)

Sincope

L'effetto di vasodilatazione polmonare dell'iloprost assunto per inalazione è di breve durata (una o due ore). La sincope è un sintomo comune dell'ipertensione polmonare, e si può manifestare anche durante il trattamento. I pazienti che presentano sincope associata ad ipertensione polmonare devono evitare sforzi eccessivi, ad esempio durante l'esercizio fisico. Prima di svolgere esercizio fisico, può essere utile fare un'inalazione. L'aumento di incidenza di sincope può essere segno di insufficienza terapeutica e/o di peggioramento della malattia. In tale caso è necessario considerare un aggiustamento e/o la sostituzione della terapia (vedere paragrafo 4.8).

Pazienti affetti da patologie dell'apparato respiratorio

L'inalazione di Ventavis può implicare il rischio di broncospasmo, in particolare nei pazienti con iperattività bronchiale (vedere paragrafo 4.8). Inoltre, il beneficio di Ventavis non è stato stabilito per i pazienti con malattia polmonare ostruttiva cronica (COPD) concomitante e asma di grado severo. I pazienti con infezioni polmonari acute concomitanti, COPD e asma di grado severo devono essere controllati attentamente.

Malattia polmonare veno-occlusiva

I vasodilatatori polmonari possono peggiorare significativamente la condizione cardiovascolare dei pazienti con malattia polmonare veno-occlusiva. Nel caso in cui si manifestino segni di edema polmonare, deve essere considerata la possibilità di una malattia polmonare veno-occlusiva associata e il trattamento con Ventavis deve essere interrotto.

Interruzione del trattamento

In caso di interruzione del trattamento con Ventavis, non si può escludere del tutto il rischio di un effetto rebound. E' necessario controllare attentamente il paziente in caso di interruzione del trattamento con ilprost e si deve considerare un trattamento alternativo nei pazienti critici.

Compromissione renale o epatica

Dati relativi all'uso endovenoso di ilprost indicano che l'eliminazione di ilprost risulta ridotta nei pazienti con compromissione epatica ed in pazienti con insufficienza renale che necessitano di dialisi (vedere il paragrafo 5.2). Si raccomanda di procedere con cautela nella somministrazione della dose iniziale tramite intervalli di 3-4 ore (vedere paragrafo 4.2).

Livelli di glucosio nel siero

Il trattamento prolungato con ilprost clatrato per via orale nei cani fino ad un anno è stato associato ad un lieve aumento dei livelli del glucosio nel siero a digiuno. Non si può del tutto escludere che ciò possa avere una rilevanza anche per gli esseri umani in caso di trattamento prolungato con Ventavis.

Esposizione accidentale a Ventavis

Per ridurre al minimo l'esposizione accidentale al prodotto, si raccomanda di utilizzare Ventavis con nebulizzatori dotati di dispositivi azionati dall'atto inalatorio (come Breelib o I-Neb), e tenere il locale ben aerato.

I neonati, i lattanti e le donne in gravidanza non devono essere esposti a Ventavis attraverso l'aria dell'ambiente.

Contatto con la pelle e con gli occhi, ingestione orale

La soluzione per nebulizzatore Ventavis non deve venire in contatto con la pelle e con gli occhi; l'ingestione orale della soluzione di Ventavis deve essere evitata. Durante le sessioni inalatorie si deve evitare l'uso di una maschera, mentre si dovrà utilizzare soltanto il boccaglio.

Ventavis contiene etanolo

Questo medicinale contiene piccole quantità di etanolo (alcool), inferiori a 100 mg per dose.

Passaggio al nebulizzatore Breelib

Sono disponibili solo dati limitati sull'uso del nebulizzatore Breelib. Nei pazienti che passano da un dispositivo diverso al nebulizzatore Breelib, la prima inalazione va effettuata con Ventavis 10 microgrammi/ml (fiala da 1 ml) con erogazione di 2,5 microgrammi di iloprost al boccaglio e sotto stretta supervisione del medico curante, per verificare che l'inalazione più veloce fornita da Breelib sia ben tollerata. Deve essere utilizzato un primo dosaggio di 2,5 microgrammi anche se i pazienti erano già stabilizzati con 5 microgrammi inalati con un dispositivo diverso (vedere paragrafo 4.2).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

L'iloprost può potenziare l'azione degli agenti vasodilatatori ed anti-ipertensivi e aumentare il rischio di ipotensione (vedere paragrafo 4.4). Si raccomanda cautela in caso di somministrazione congiunta di Ventavis con altri agenti anti-ipertensivi o vasodilatatori, perché potrebbe essere necessario adattare la dose.

Poiché iloprost inibisce la funzione piastrinica, il suo uso associato alle seguenti sostanze può potenziare l'inibizione piastrinica mediata da iloprost, aumentando quindi il rischio di sanguinamento:

- anticoagulanti, come
 - eparina,
 - anticoagulanti orali (cumarinici o diretti),
- o ad altri inibitori dell'aggregazione piastrinica, come
 - acido acetilsalicilico,
 - medicinali antinfiammatori non steroidei,
 - inibitori non selettivi della fosfodiesterasi, come la pentossifillina, inibitori selettivi della fosfodiesterasi 3 (PDE3), come il cilostazolo o l'anagrelide, ticlopidina,
 - clopidogrel,
 - antagonisti della glicoproteina IIb/IIIa, come
 - abciximab,
 - eptifibatide,
 - tirofiban
 - defibrotide

Si raccomanda un attento controllo dei pazienti che assumono anticoagulanti o altri inibitori dell'aggregazione piastrinica secondo la pratica medica consueta.

Le infusioni di iloprost per via endovenosa non interferiscono né con la farmacocinetica di dosi orali multiple di digossina, né sulla somministrazione concomitante dell'attivatore del plasminogeno tissutale (t-PA) ai pazienti. Sebbene non siano stati condotti studi clinici, gli studi *in vitro* sul

potenziale inibitorio da parte di iloprost sull'attività degli enzimi del citocromo P-450 hanno rivelato che non è prevedibile alcuna attività inibitoria rilevante sul metabolismo del medicinale attraverso questi enzimi da parte di iloprost.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Gli studi sugli animali hanno mostrato effetti sulla riproduzione (vedere paragrafo 5.3). I dati relativi all'uso di iloprost in donne in gravidanza sono in numero limitato. Tenendo in considerazione il beneficio potenziale per la donna, l'uso di Ventavis durante la gravidanza può essere considerato nelle donne che desiderano proseguire la gravidanza, nonostante i noti rischi di ipertensione polmonare durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se iloprost/metaboliti siano escreti nel latte materno. Livelli molto bassi di iloprost nel latte sono stati riscontrati nel ratto (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per i lattanti non può essere escluso e quindi è preferibile evitare l'allattamento al seno durante la terapia con Ventavis.

Fertilità

Gli studi sugli animali non hanno mostrato effetti dannosi di iloprost sulla fertilità.

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

Ventavis compromette la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari nei pazienti che presentano sintomi d'ipotensione, per esempio vertigini.

E' necessario prestare particolare attenzione all'inizio della terapia fino a quando non siano stati definiti eventuali effetti individuali.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

Oltre ad effetti a livello locale derivanti dalla somministrazione di iloprost per inalazione, quale la tosse, le reazioni avverse provocate da iloprost sono legate alle proprietà farmacologiche delle prostaciline.

Gli effetti indesiderati osservati più frequentemente ($\geq 20\%$) negli studi clinici includono vasodilatazione (inclusa ipotensione), cefalea e tosse. Le reazioni avverse più gravi sono state ipotensione, episodi emorragici e broncospasmo.

Elenco tabellare delle reazioni avverse

Le reazioni avverse riportate di seguito sono basate su un insieme di dati clinici raccolti in studi di fase II e III che hanno arruolato 131 pazienti che assumevano il medicinale e sui dati ottenuti durante l'osservazione post-marketing. Le frequenze delle reazioni avverse sono definite come molto comune ($\geq 1/10$) e comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Le reazioni avverse identificate solo durante gli studi post-marketing e per i quali una frequenza non può essere stimata dai dati clinici sono elencate sotto "Frequenza non nota".

All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine di gravità decrescente

Classificazione per sistemi e organi (MedDRA)	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie del sistema emolinfopoietico	Episodi emorragici*§		Trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Vertigini	
Patologie cardiache		Tachicardia Palpitazioni	
Patologie vascolari	Vasodilatazione Vampate	Sincope [§] (vedere paragrafo 4.4) Ipotensione*	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Fastidio o dolore al torace Tosse	Dispnea Dolore alla faringe e alla laringe Irritazione della gola	Broncospasmo* (vedere paragrafo 4.4)/ Respiro sibilante
Patologie gastrointestinali	Nausea	Diarrea Vomito Irritazione della bocca e della lingua comprendente dolore	Disgeusia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Rash	
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	Dolore mandibolare/ trisma		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Edema periferico [§]		

* Sono stati segnalati casi potenzialmente fatali e/o fatali.

§ vedere paragrafo "Descrizione di reazioni avverse selezionate"

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Gli episodi emorragici (soprattutto epistassi ed emottisi) sono risultati molto comuni, come era da attendersi in tale popolazione di pazienti con un elevato numero di soggetti che assumeva contemporaneamente anticoagulanti. Il rischio emorragico può essere aumentato se ai pazienti vengono somministrati contemporaneamente dei potenziali antiaggreganti piastrinici od anticoagulanti (vedere paragrafo 4.5). Nei casi fatali sono state comprese emorragie cerebrali e intracraniche.

La sincope è un sintomo comune della patologia di base, ma si può anche verificare durante la terapia. L'aumento della frequenza della sincope può essere associato all'aggravamento della malattia o ad una insufficiente efficacia del prodotto (vedere paragrafo 4.4).

Negli studi clinici, l'edema periferico è stato segnalato nel 12,2% dei pazienti che ricevevano ilprost e nel 16,2% dei pazienti che ricevevano un placebo. L'edema periferico è un sintomo molto comune della patologia di base, ma può anche comparire durante la terapia. La comparsa dell'edema periferico può essere correlata al peggioramento della malattia o ad una insufficiente efficacia del prodotto.

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

Sintomi

Sono stati riportati casi di sovradosaggio. I sintomi legati al sovradosaggio sono principalmente dovuti all'effetto vasodilatatore di iloprost. I sintomi osservati di frequente dopo un sovradosaggio sono capogiri, cefalea, arrossamento del volto, nausea, dolore alla mandibola o alla schiena. Possono anche verificarsi ipotensione, aumento della pressione sanguigna, bradicardia o tachicardia, vomito, diarrea e dolore agli arti.

Gestione

Non è noto un antidoto specifico. Si raccomanda la sospensione della seduta inalatoria, un controllo medico e un trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antitrombotici, antiaggreganti piastrinici esclusa l'eparina, codice ATC: B01AC11

L'iloprost, il principio attivo di Ventavis, è un analogo sintetico della prostaciclina. *In vitro* sono stati osservati i seguenti effetti farmacologici:

- Inibizione dell'aggregazione piastrinica, dell'adesione piastrinica e della reazione di rilascio
- Dilatazione delle arteriole e delle venule
- Aumento della densità dei capillari e riduzione dell'aumento della permeabilità vascolare provocata da mediatori quali la serotonina o l'istamina nel microcircolo
- Stimolazione del potenziale fibrinolitico endogeno

Gli effetti farmacologici dopo inalazione di Ventavis comprendono:

Vasodilatazione diretta del letto arterioso con un conseguente miglioramento significativo della pressione arteriosa nel polmone, delle resistenze vascolari polmonari e dell'output cardiaco oltre ad una saturazione venosa mista di ossigeno.

In un piccolo studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo di 12 settimane (studio STEP), 34 pazienti in trattamento con bosentan 125 mg due volte al giorno da almeno 16 settimane e in condizioni emodinamiche stabili, hanno tollerato l'aggiunta di iloprost per inalazione alla concentrazione di 10 microgrammi/ml (fino a 5 microgrammi da 6 a 9 volte al giorno durante le ore diurne). La dose media giornaliera inalata era pari a 27 microgrammi e il numero medio di inalazioni per giorno era pari a 5.6. Le reazioni avverse acute nei pazienti trattati contemporaneamente con bosentan e iloprost erano simili a quelle osservate nei più ampi studi clinici di fase III condotti in pazienti trattati solo con iloprost. Sull'efficacia dell'associazione non può essere tratta nessuna conclusione poiché il numero dei pazienti era limitato e lo studio era di breve durata.

Non sono disponibili dati sulle sperimentazioni cliniche che confrontino attraverso osservazioni fra i pazienti la risposta emodinamica acuta dopo somministrazione endovenosa di iloprost rispetto alla somministrazione del prodotto per via inalatoria. L'emodinamica osservata suggerisce una risposta

acuta con un effetto preferenziale del prodotto somministrato per via inalatoria sui vasi polmonari. L'effetto vasodilatatorio a livello polmonare di ciascuna inalazione singola si stabilizza entro un'ora o due.

Tuttavia, il valore predittivo di questi dati emodinamici acuti sono considerati di valore limitato in quanto la risposta acuta non si associa in tutti i casi con un beneficio a lungo termine del trattamento con ilprost inalato.

Efficacia negli adulti con ipertensione polmonare

Uno studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco, multicentrico, controllato verso placebo (studio RRA02997) è stato condotto in 203 pazienti (ilprost inalato alla concentrazione di 10 microgrammi/ml: N=101; placebo n=102) con ipertensione polmonare stabile. È stato aggiunto ilprost (o placebo) ai pazienti già in terapia, che poteva comprendere un'associazione di anticoagulanti, vasodilatatori (per esempio inibitori dei canali del calcio), diuretici, ossigeno, e digitale, ma non PG12 (prostaciclina o suoi analoghi). Dei pazienti inclusi, 108 avevano una diagnosi di ipertensione polmonare primaria, 95 una diagnosi di ipertensione polmonare secondaria di cui 56 erano associati con malattia tromboembolica cronica, 34 con malattia del connettivo (includendo CREST e scleroderma) e 4 sono stati considerati correlati a medicinali inibenti l'appetito. I valori del test basale di cammino per 6 minuti riflettono una moderata riduzione dell'esercizio: nel gruppo con ilprost la media è stata di 332 metri (valore mediano: 340 metri) e nel gruppo con placebo la media è stata di 315 metri (valore mediano: 321 metri). Nel gruppo con ilprost, la dose giornaliera inalata mediana è stata di 30 microgrammi (intervallo 12,5-45 microgrammi/die). L'obiettivo primario di efficacia definito per questo studio è stato un criterio di risposta combinata che consisteva nel miglioramento della capacità di esercizio (test del cammino di 6 minuti) a 12 settimane di almeno il 10% rispetto al basale, e nel miglioramento di almeno una classe NYHA a 12 settimane rispetto il basale, e nessun peggioramento dell'ipertensione polmonare né morte in qualsiasi momento prima delle 12 settimane. La percentuale di coloro che hanno risposto all'ilprost è stata del 16,8% (17/101) e la percentuale di coloro che hanno risposto nel gruppo del placebo è stata di 4,9% (5/102) (p=0,007).

Nel gruppo con ilprost, la modifica rispetto al basale dopo 12 settimane di trattamento nel test del cammino di 6 minuti è stata un aumento di 22 metri (-3,3 metri nel gruppo con placebo, nessun dato da imputare a morte o perdita di valori).

Nel gruppo con ilprost la classe NYHA è migliorata nel 26% dei pazienti (placebo: 15%) (p=0,032), invariata nel 67,7% dei pazienti (placebo: 76%) e peggiorata nel 6,3% dei pazienti (placebo: 9%). I parametri invasivi emodinamici sono stati stabiliti al basale e dopo 12 settimane di trattamento.

Un'analisi per sottogruppi ha mostrato che non è stato osservato alcun effetto del trattamento rispetto al placebo nel test di cammino per 6 minuti nel sottogruppo di pazienti con ipertensione polmonare secondaria. È stato osservato un aumento medio nel test di cammino per 6 minuti di 44,7 metri da un valore medio basale di 329 metri nel sottogruppo dei 49 pazienti con ipertensione polmonare primaria che hanno ricevuto il trattamento di ilprost inalato per 12 settimane (46 pazienti nel gruppo del placebo) rispetto ad un cambio di -7,4 metri da un valore medio basale di 324 metri nel gruppo con placebo (nessun dato da imputare a morte o perdita di valori).

Popolazione pediatrica

Nessuno studio è stato condotto con Ventavis in bambini con ipertensione polmonare.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione per inalazione di ilprost alla concentrazione di 10 microgrammi/ml a pazienti con ipertensione polmonare o a volontari sani (dose di ilprost al boccaglio: 5 microgrammi: tempo d'inalazione compreso tra 4,6-10,6 min), sono state osservate nel siero concentrazioni massime medie

comprese fra circa 100 e 200 picogrammi/ml al termine della seduta inalatoria. Tali concentrazioni diminuiscono con una vita media compresa approssimativamente tra 5 e 25 minuti. Entro un tempo compreso tra 30 minuti e 2 ore dalla fine dell'inalazione, ilprost non è rilevabile nel comparto centrale (limite di determinazione pari a 25 picogrammi/ml).

Distribuzione

Non sono stati eseguiti studi dopo inalazione.

Dopo infusione endovenosa, il volume apparente di distribuzione allo steady-state era compreso fra 0,6 e 0,8 l/kg in soggetti sani. Il legame totale di ilprost con le proteine del plasma è indipendente dalla concentrazione con valori compresi tra 30 e 3.000 picogrammi/ml ed ammonta a circa il 60%, il 75% del quale è dovuto al legame con l'albumina.

Biotrasformazione

Non sono stati eseguiti studi per esaminare il metabolismo di ilprost dopo inalazione di Ventavis.

Dopo somministrazione endovenosa, ilprost viene ampiamente metabolizzato mediante β -ossidazione della catena laterale carbossilica. Non viene eliminata sostanza immodificata. Il metabolita principale è tetranor-ilprost, che si ritrova nelle urine in forma libera e in forma coniugata. Esperimenti condotti negli animali mostrano che il tetranor-ilprost non possiede attività farmacologica. I risultati di studi *in vitro* hanno rivelato che il metabolismo dipendente dal CYP 450 svolge soltanto un ruolo minore nella biotrasformazione di ilprost. Ulteriori studi *in vitro* suggeriscono che il metabolismo di ilprost a livello polmonare è simile sia dopo somministrazione endovenosa che dopo inalazione.

Eliminazione

Non sono stati eseguiti studi dopo inalazione.

In soggetti con funzione renale ed epatica normale, ilprost dopo infusione endovenosa è caratterizzato nella maggioranza dei casi da un profilo farmacocinetico a due fasi con un'emivita di 3-5 minuti e 15-30 minuti rispettivamente. La clearance totale di ilprost è di circa 20 ml/Kg/min, e indica un contributo extraepatico al metabolismo di ilprost.

E' stato condotto in soggetti sani uno studio di bilancio di massa con ^3H -ilprost: dopo infusione endovenosa, il recupero di radioattività totale è pari al 81%, ed i recuperi nelle urine e nelle feci sono del 68% e del 12% rispettivamente. I metaboliti vengono eliminati dal plasma e nelle urine in due fasi, con un'emivita di circa 2 e 5 ore (plasma) e di 2 e 18 ore (urine).

Proprietà farmacocinetiche dopo inalazione con nebulizzatori differenti

Nebulizzatore Breelib:

Le proprietà farmacocinetiche di ilprost sono state analizzate in uno studio randomizzato, di crossover, condotto su 27 pazienti stabili con Ventavis 10 microgrammi/ml inalato con I-Neb, dopo inalazione di dosi singole di 2,5 o 5 microgrammi di ilprost usando il nebulizzatore Breelib o I-Neb AAD. Dopo inalazione di queste dosi con Breelib, le concentrazioni plasmatiche massime (C_{\max}) e le esposizioni sistemiche ($\text{AUC}(0-t_{\text{last}})$) sono aumentate in misura proporzionale alla dose. C_{\max} e $\text{AUC}(0-t_{\text{last}})$ dopo inalazione di 5 microgrammi di ilprost, somministrati come Ventavis 20 microgrammi/ml utilizzando Breelib, sono state maggiori, rispettivamente, del 77% e 42% in confronto all'inalazione della stessa dose utilizzando Ventavis 10 microgrammi/ml e il sistema I-Neb AAD. Tuttavia, dopo inalazione con Breelib, C_{\max} e $\text{AUC}(0-t_{\text{last}})$ di ilprost erano ancora comprese nell'intervallo di valori osservati con Ventavis 10 microgrammi/ml e altri inalatori in diversi studi.

Nebulizzatore I-Neb AAD:

In uno studio randomizzato, di crossover, le proprietà farmacocinetiche nelle condizioni sperimentali specifiche di tempo di inalazione prolungato, sono state analizzate in 19 uomini adulti sani dopo inalazione di dosi singole di Ventavis 10 microgrammi/ml e di Ventavis 20 microgrammi/ml (dose di 5 microgrammi di iloprost al boccaglio) con I-Neb. Dopo inalazione di Ventavis 20 microgrammi/ml sono state osservate esposizioni sistemiche paragonabili ($AUC(0-t_{last})$) e concentrazioni sieriche massime (C_{max}) più elevate approssimativamente del 30% circa in confronto a Ventavis 10 microgrammi/ml, il che era in linea con il tempo di inalazione più breve osservato con Ventavis 20 microgrammi/ml.

Altre popolazioni speciali:

Compromissione renale

In uno studio con infusione endovenosa di iloprost, pazienti con insufficienza renale all'ultimo stadio, sottoposti a trattamento intermittente con dialisi, hanno manifestato una clearance significativamente inferiore (CL media = 5 ± 2 ml/minuto/kg) a quella osservata in pazienti con insufficienza renale non sottoposti a trattamento intermittente con dialisi (CL media = 18 ± 2 ml/minuto/kg).

Compromissione epatica

Poiché iloprost è ampiamente metabolizzato dal fegato, i livelli plasmatici del principio attivo sono influenzati dalle alterazioni della funzionalità epatica. In uno studio con somministrazione endovenosa, i risultati sono stati ricavati dall'osservazione di 8 pazienti affetti da cirrosi epatica. La clearance media di iloprost è stimata in 10 ml/minuto/kg.

Sesso

Il sesso non ha alcuna rilevanza clinica sulla farmacocinetica di iloprost.

Anziani

Le proprietà farmacocinetiche nei pazienti anziani non sono state studiate.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità sistemica

In studi di tossicità acuta, dosi singole di iloprost somministrate per via endovenosa e orale circa due volte superiori alla dose terapeutica endovenosa hanno causato sintomi gravi di intossicazione o morte (via endovenosa). Considerata l'elevata potenza farmacologica di iloprost e le dosi assolute necessarie a scopo terapeutico, i risultati ottenuti dagli studi di tossicità acuta non indicano un rischio di effetti avversi acuti nell'uomo. Come era da attendersi con una prostaciclina, l'iloprost ha prodotto effetti emodinamici (vasodilatazione, arrossamento cutaneo, ipotensione, inibizione della funzione piastrinica, difficoltà respiratoria) e segni generali di intossicazione come apatia, disturbi deambulatori, e alterazioni della postura.

L'infusione continua endovenosa/sottocutanea di iloprost fino a 26 settimane in roditori e non roditori di dosi che superavano da 14 a 47 volte (sulla base dei livelli plasmatici) l'esposizione terapeutica sistemica per l'uomo non ha provocato tossicità sugli organi. Sono stati osservati soltanto effetti farmacologici attesi come ipotensione, arrossamento cutaneo, dispnea, e aumento della motilità intestinale.

In uno studio sull'inalazione cronica, condotto nei ratti per 26 settimane, la dose massima ottenibile corrispondente a 48,7 microgrammi/kg/die veniva identificata come il "livello di nessun effetto avverso osservabile" (no observed adverse effect level - NOAEL). Dopo l'inalazione, l'esposizione sistemica superava di oltre 10 volte (C_{max} , AUC cumulativa) l'esposizione terapeutica in soggetti umani.

Potenziale genotossico, tumorigenicità

Studi in-vitro (batteri, cellule di mammiferi, umane e linfociti) e studi in-vivo (test del micronucleo) per gli effetti genotossici, non hanno prodotto nessuna evidenza di potenziale mutagenico. Nessun potenziale tumorigenico di iloprost è stato osservato negli studi sulle tumorigenicità condotti sui ratti e sui topi.

Tossicità riproduttiva

In studi di embrio-fetotossicità nei ratti la somministrazione endovenosa continua di iloprost ha provocato anomalie in singole falangi degli arti anteriori in alcuni dei feti/neonati, in modo non dose-dipendente.

Tali alterazioni non sono considerate come effetti teratogeni, ma più probabilmente sono legate ad un ritardo della crescita indotto da iloprost nelle ultime fasi di organogenesi dovuto ad alterazioni emodinamiche nell'unità fetoplacentare. Nella prole allevata non sono stati osservati disturbi dello sviluppo postnatale e della funzione riproduttiva: il ritardo dell'accrescimento osservato nel ratto è stato quindi compensato durante lo sviluppo postnatale. In studi analoghi di embriotossicità condotti in conigli e in scimmie, non sono state osservate le suddette anomalie delle falangi o altre grosse anomalie nei feti/neonati, nemmeno a dosi considerevolmente maggiori e di molte volte superiori alla dose umana.

Nei ratti è stato osservato un passaggio di dosi basse di iloprost e/o dei metaboliti nel latte materno (meno dell'1% della dose di iloprost somministrata per via endovenosa). Negli animali esposti al medicinale durante l'allattamento non sono stati osservati disturbi dello sviluppo postnatale e della funzione riproduttiva.

Tollerabilità locale, sensibilizzazione cutanea e potenziale di antigenicità

In studi condotti in ratti con applicazione per via inalatoria, la somministrazione di una formulazione di iloprost alla concentrazione di 20 microgrammi/ml fino a 26 settimane non ha provocato alcuna irritazione locale delle vie respiratorie inferiori e superiori.

Uno studio sulla sensibilizzazione cutanea (test di massimizzazione) e di antigenicità in cavie non hanno evidenziato alcun potenziale di sensibilizzazione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Trometamolo
Etanolo 96%
Sodio cloruro
Acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Ventavis 10 microgrammi/ml soluzione per nebulizzatore
2 anni.

Ventavis 20 microgrammi/ml soluzione per nebulizzatore
5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ventavis 10 microgrammi/ml soluzione per nebulizzatore

- Fiale da 1 ml, vetro tipo I, incolore, contenenti 1 ml di soluzione per nebulizzatore, contrassegnate con due anelli colorati (bianco - giallo).
- Fiale da 3 ml, vetro tipo I, incolore, contenenti 2 ml di soluzione per nebulizzatore, contrassegnate con due anelli colorati (bianco – rosa).

Fiale con 1 ml di soluzione per nebulizzatore (per l'uso con Breelib o I-Neb AAD):

Confezioni contenenti:

- 30 fiale
- 42 fiale.

Confezioni multiple contenenti:

- 168 (4 x 42) fiale
- 168 (4 x 42) fiale confezionate insieme al materiale di consumo Breelib (comprendente 1 boccaglio e 1 camera del nebulizzatore).

Fiale con 2 ml di soluzione per nebulizzatore (per l'uso con Venta-Neb):

Confezioni contenenti:

- 30 fiale
- 90 fiale
- 100 fiale
- 300 fiale.

Confezioni multiple contenenti:

- 90 (3 x 30) fiale
- 300 (10 x 30) fiale.

Ventavis 20 microgrammi/ml soluzione per nebulizzatore

- Fiale da 1 ml, vetro tipo I, incolore, contenenti 1 ml di soluzione per nebulizzatore, contrassegnate con due anelli colorati (giallo - rosso).

Fiale con 1 ml di soluzione per nebulizzatore (per l'uso con Breelib o I-Neb AAD):

Confezioni contenenti:

- 30 fiale
- 42 fiale.

Confezioni multiple contenenti:

- 168 (4 x 42) fiale
- 168 (4 x 42) fiale confezionate insieme al materiale di consumo Breelib (comprendente 1 boccaglio e 1 camera del nebulizzatore).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Per ciascuna seduta inalatoria, trasferire l'intero contenuto di una fiala di Ventavis nella camera del nebulizzatore immediatamente prima dell'uso.

Alla fine di ciascuna seduta inalatoria, l'eventuale prodotto residuo non utilizzato deve essere eliminato. Inoltre, devono essere osservate con attenzione le istruzioni relative all'igiene e alla pulizia del nebulizzatore, fornite dal produttore del dispositivo.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

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

Ventavis 10 microgrammi/ml soluzione per nebulizzatore

EU/1/03/255/001
EU/1/03/255/002
EU/1/03/255/003
EU/1/03/255/004
EU/1/03/255/005
EU/1/03/255/006
EU/1/03/255/007
EU/1/03/255/008
EU/1/03/255/011
EU/1/03/255/013

Ventavis 20 microgrammi/ml soluzione per nebulizzatore

EU/1/03/255/009
EU/1/03/255/010
EU/1/03/255/012
EU/1/03/255/014

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 16 settembre 2003

Data del rinnovo più recente: 26 agosto 2013

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

Berlimed S.A.
Polígono Industrial Santa Rosa s/n
28806 Alcalá de Henares
Madrid
Spagna

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

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

• Rapporti Periodici di Aggiornamento sulla Sicurezza

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.

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 richiesti e dettagliati 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 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 a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).