

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Dexdor 100 microgrammi/ml concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di concentrato contiene dexmedetomidina cloridrato equivalente a 100 microgrammi di dexmedetomidina.

Ogni fiala da 2 ml contiene 200 microgrammi di dexmedetomidina.

Ogni flaconcino da 2 ml contiene 200 microgrammi di dexmedetomidina.

Ogni flaconcino da 4 ml contiene 400 microgrammi di dexmedetomidina.

Ogni flaconcino da 10 ml contiene 1 000 microgrammi di dexmedetomidina.

La concentrazione della soluzione finale dopo la diluizione deve essere di 4 microgrammi/ml o di 8 microgrammi/ml.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile).

Il concentrato è una soluzione limpida, incolore, a pH compreso tra 4,5 – 7,0.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Per la sedazione di pazienti adulti in Unità di Terapia Intensiva (Intensive Care Unit, ICU) che necessitano di un livello di sedazione non più profondo del risveglio in risposta alla stimolazione verbale (corrispondente al valore da 0 a - 3 della Scala Richmond Sedazione-Agitazione (Richmond Agitation-Sedation Scale, RASS)).

Per la sedazione di pazienti adulti non intubati prima e/o durante procedure diagnostiche o chirurgiche che richiedono sedazione, cioè sedazione procedurale/cosciente.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Per la sedazione di pazienti adulti in Unità di Terapia Intensiva (Intensive Care Unit, ICU) che necessitano di un livello di sedazione non più profondo del risveglio in risposta alla stimolazione verbale (corrispondente al valore da 0 a - 3 della Scala Richmond Sedazione-Agitazione (Richmond Agitation-Sedation Scale, RASS)).

Solo per uso ospedaliero. Dexdor deve essere somministrato da operatori sanitari specializzati nella gestione di pazienti che necessitano di terapia intensiva.

Posologia

Pazienti già intubati e sedati possono passare a dexmedetomidina con una velocità di infusione iniziale di 0,7 microgrammi/kg/h, che può successivamente essere modificata gradualmente all'interno dell'intervallo di dosaggio compreso tra 0,2 e 1,4 microgrammi/kg/h fino al raggiungimento del livello desiderato di sedazione che dipende dalla risposta del paziente. Per i pazienti fragili deve

essere presa in considerazione una velocità di infusione iniziale più bassa. Dexmedetomidina è molto potente e la velocità di infusione è espressa **per ora**. Dopo l'aggiustamento della dose, un nuovo livello di sedazione allo stato stazionario non può essere raggiunto prima di un'ora.

Dose massima

La dose massima di 1,4 microgrammi/kg/h non deve essere superata. I pazienti che non raggiungono un adeguato livello di sedazione con la dose massima di dexmedetomidina devono essere trattati con un medicinale sedativo alternativo.

L'uso di una dose di carico di Dexdor per la sedazione in ICU non è raccomandato ed è associato ad aumento delle reazioni avverse. Se necessario, si può somministrare propofol o midazolam fino al raggiungimento degli effetti clinici di dexmedetomidina.

Durata

Non c'è esperienza nell'uso di Dexdor per più di 14 giorni. L'uso di Dexdor per un tempo più lungo di questo deve essere regolarmente rivalutato.

Per la sedazione di pazienti adulti non intubati prima e/o durante procedure diagnostiche o chirurgiche che richiedono sedazione, cioè sedazione procedurale/cosciente.

Dexdor deve essere somministrato esclusivamente da operatori sanitari specializzati nella gestione di pazienti che necessitano di anestesia in sala operatoria o durante procedure diagnostiche. Quando Dexdor viene somministrato per la sedazione cosciente, i pazienti devono essere continuamente monitorati da persone non coinvolte nello svolgimento della procedura diagnostica o chirurgica. I pazienti devono essere monitorati continuamente per poter rilevare i primi segni di ipotensione, ipertensione, bradicardia, depressione respiratoria, ostruzione delle vie aeree, apnea, dispnea e/o desaturazione dell'ossigeno (vedere paragrafo 4.8).

Ossigeno supplementare deve essere immediatamente disponibile e fornito quando indicato. La saturazione di ossigeno deve essere monitorata mediante pulsossimetria.

Dexdor viene somministrato come infusione di carico seguita da infusione di mantenimento. A seconda della procedura, può essere necessaria una concomitante anestesia locale o una analgesia per ottenere l'effetto clinico desiderato. Una ulteriore analgesia o sedativi (ad esempio oppioidi, midazolam o propofol) sono raccomandati in caso di procedure dolorose o se è necessaria una sedazione più profonda. L'emivita farmacocinetica di distribuzione di Dexdor è stata stimata in circa 6 minuti; questa deve essere presa in considerazione, insieme agli effetti degli altri farmaci somministrati, quando si valuta il tempo necessario della titolazione per ottenere l'effetto clinico desiderato di Dexdor.

Fase iniziale della sedazione procedurale:

- Un'infusione di carico di 1,0 microgrammi/kg in 10 minuti. Per procedure meno invasive come la chirurgia oftalmica, può essere adatta un'infusione di carico di 0,5 microgrammi/kg somministrata in 10 minuti.

Mantenimento della sedazione procedurale:

- L'infusione di mantenimento è generalmente iniziata a 0,6–0,7 microgrammi/kg/ora e titolata per ottenere l'effetto clinico desiderato con dosi comprese tra 0,2 e 1 microgrammo/kg/ora. La velocità d'infusione di mantenimento deve essere regolata per raggiungere il livello desiderato di sedazione.

Popolazioni speciali

Anziani

Generalmente non è necessario un aggiustamento della dose per i pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2). I pazienti anziani possono essere predisposti ad un aumentato rischio di ipotensione (vedere paragrafo 4.4), ma i dati limitati disponibili dalla sedazione procedurale non suggeriscono una chiara dipendenza dalla dose.

Insufficienza renale

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose per i pazienti con insufficienza renale.

Insufficienza epatica

Dexmedetomidina viene metabolizzata nel fegato e deve essere usata con cautela nei pazienti con insufficienza epatica. Si può prendere in considerazione una dose di mantenimento ridotta (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Dexdor nei bambini di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state stabilite. I dati attualmente disponibili sono descritti nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione sulla posologia.

Modo di somministrazione

Dexdor deve essere somministrato soltanto per infusione endovenosa diluita, utilizzando un dispositivo d'infusione controllato. Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

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

Blocco cardiaco avanzato (grado 2 o 3) se non stimolato (da pacemaker).

Ipotensione non controllata.

Condizioni cerebrovascolari acute.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Monitoraggio

Dexdor deve essere utilizzato negli ambienti di terapia intensiva, camera operatoria e durante le procedure diagnostiche. Non è raccomandato l'utilizzo in altri ambienti. Durante l'infusione con Dexdor, tutti i pazienti devono essere sottoposti ad un costante monitoraggio cardiaco. La respirazione deve essere monitorata in pazienti non intubati a causa del rischio di depressione respiratoria e in alcuni casi apnea (vedere paragrafo 4.8).

Il tempo di ripresa dopo l'uso di dexmedetomidina è stato riportato di circa un'ora. Se utilizzato in ambiente ambulatoriale, bisogna effettuare uno stretto monitoraggio per almeno un'ora (o più a lungo in base alle condizioni del paziente), con una supervisione medica di almeno un'altra ora per garantire la sicurezza del paziente.

Precauzioni generali

Dexdor non deve essere dato come bolo e in ICU non è raccomandata una dose di carico, pertanto coloro che utilizzano questo medicinale devono essere pronti ad usare un sedativo alternativo per il controllo acuto dell'agitazione o durante le procedure, specialmente durante le prime ore di trattamento. Durante la sedazione procedurale può essere utilizzato un piccolo bolo di un altro sedativo se è necessario ottenere un rapido aumento del livello di sedazione.

Alcuni pazienti che hanno ricevuto Dexdor, sono risvegliabili e vigili quando stimolati. In assenza di altri segni e sintomi clinici questa non deve essere considerata come una prova di mancanza di efficacia.

La dexmedetomidina normalmente non causa sedazione profonda e i pazienti possono essere facilmente risvegliati. Pertanto, la dexmedetomidina non è adatta nei pazienti che non tollerano questo profilo di effetti, ad esempio quelli che richiedono una sedazione profonda continua.

Dexdor non deve essere usato come un anestetico generale d'induzione per l'intubazione o per fornire sedazione durante l'uso di medicinali miorilassanti.

Dexmedetomidina manca dell'azione anticonvulsivante di alcuni altri sedativi pertanto non sopprime l'attività delle crisi epilettiche sottostanti.

Deve essere prestata attenzione nella somministrazione di dexmedetomidina con altre sostanze ad azione sedativa o con attività cardiovascolare, in quanto si possono verificare effetti additivi.

Dexdor non è raccomandato per la sedazione controllata dal paziente. Non sono disponibili dati adeguati.

Quando Dexdor viene utilizzato in ambito ambulatoriale, i pazienti devono essere affidati normalmente sotto la responsabilità di una terza parte che possa monitorarli adeguatamente. I pazienti devono essere avvisati di astenersi dalla guida o da altre azioni pericolose e, ove possibile, di evitare l'uso di altri agenti che possono sedare (ad esempio benzodiazepine, oppioidi, alcool) per un periodo di tempo adeguato, valutato in base agli effetti osservati della dexmedetomidina, alla procedura, all'uso di farmaci concomitanti, all'età e alle condizioni del paziente.

Si deve prestare attenzione durante la somministrazione di dexmedetomidina a pazienti anziani. I pazienti anziani di età superiore a 65 anni possono essere più predisposti all'ipotensione a seguito della somministrazione di dexmedetomidina, inclusa una dose di carico, utilizzata per le procedure. Deve essere considerata una riduzione della dose. Vedere paragrafo 4.2.

Mortalità nei pazienti in ICU di età ≤ 65 anni

Nello studio SPICE III Pragmatic randomizzato controllato su 3.904 pazienti adulti ricoverati in condizioni critiche in ICU, la dexmedetomidina è stata utilizzata come sedativo primario e confrontata con le cure standard. Non vi era alcuna differenza complessiva nella mortalità a 90 giorni tra il gruppo dexmedetomidina e il gruppo di trattamento standard (mortalità 29,1% in entrambi i gruppi), ma è stata osservata un'eterogeneità dell'effetto sulla mortalità in base all'età. La dexmedetomidina è stata associata a un aumento della mortalità nel gruppo di età ≤ 65 anni (odds ratio 1,26; 95% CI 1,02 -1,56) rispetto ai sedativi alternativi. Sebbene il meccanismo non sia ancora chiaro, l'eterogeneità dell'effetto sulla mortalità per età era più evidente nei pazienti ricoverati per motivi diversi dall'assistenza postoperatoria e aumentava con l'aumento dei punteggi APACHE II e con la diminuzione dell'età. Questi risultati devono essere valutati nel considerare il beneficio clinico atteso della dexmedetomidina rispetto ai sedativi alternativi nei pazienti più giovani.

Effetti cardio-vascolari e precauzioni

Dexmedetomidina riduce la frequenza cardiaca e la pressione sanguigna attraverso un'azione simpaticolitica centrale, ma a concentrazioni più elevate provoca vasocostrizione periferica che porta

ad ipertensione (vedere paragrafo 5.1). Dexmedetomidina non è quindi adatto per i pazienti con grave instabilità cardiovascolare.

Deve essere prestata cautela quando si somministra dexmedetomidina a pazienti con bradicardia preesistente. I dati sugli effetti di Dexdor in pazienti con frequenza cardiaca < 60 sono molto limitati e deve essere prestata particolare attenzione con tali pazienti. La bradicardia normalmente non richiede un trattamento, ma generalmente risponde a medicinali anti-colinergici o alla riduzione della dose, se necessario. I pazienti con elevata preparazione atletica e bassa frequenza cardiaca a riposo possono essere particolarmente sensibili agli effetti bradicardici degli agonisti dei recettori alfa-2 e sono stati riportati casi di arresto sinusale transitorio. Sono stati segnalati anche casi di arresto cardiaco, spesso preceduti da bradicardia o blocco atrioventricolare (vedere paragrafo 4.8).

Gli effetti ipotensivi di dexmedetomidina possono essere di maggiore importanza in quei pazienti con preesistente ipotensione (soprattutto se non rispondono ai medicinali vasopressori), ipovolemia, ipotensione cronica o ridotta riserva funzionale, come per i pazienti con disfunzione ventricolare grave e i pazienti anziani; questi casi meritano un'assistenza speciale (vedere paragrafo 4.3). L'ipotensione normalmente non richiede un trattamento specifico, ma, ove necessario, coloro che usano questo medicinale devono essere pronti ad intervenire con una riduzione del dosaggio, liquidi e/o vasocostrittori.

I pazienti con ridotta attività periferica del sistema nervoso autonomo (ad esempio a causa di lesioni del midollo spinale), possono avere variazioni emodinamiche più pronunciate dopo aver iniziato l'infusione con dexmedetomidina e pertanto devono essere trattati con attenzione.

Ipertensione arteriosa transitoria concomitante agli effetti di vasocostrizione periferica è stata osservata principalmente durante la dose di carico che, pertanto, non è raccomandata nella sedazione in ICU. Il trattamento dell'ipertensione non è generalmente necessario, ma può essere consigliabile diminuire la velocità di infusione continua.

A concentrazioni più alte la vasocostrizione locale può essere di maggiore importanza nei pazienti con cardiopatia ischemica o grave malattia cerebrovascolare che pertanto devono essere attentamente monitorati. Nei pazienti che sviluppano segni di ischemia miocardica o cerebrale deve essere considerata la riduzione della dose o la sospensione del trattamento.

Si consiglia cautela quando si somministra dexmedetomidina insieme ad anestesia spinale o epidurale a causa di un possibile aumento del rischio di ipotensione o bradicardia.

Pazienti con insufficienza epatica

Deve essere prestata attenzione in caso di insufficienza epatica grave in quanto il dosaggio eccessivo può aumentare il rischio di reazioni avverse, sedazione eccessiva od un effetto prolungato come conseguenza della ridotta clearance di dexmedetomidina.

Pazienti con patologie neurologiche

L'esperienza sull'uso di dexmedetomidina nelle patologie neurologiche gravi, come trauma cranico e dopo neurochirurgia, è limitata ed in questi casi dexmedetomidina deve essere usata con cautela, specialmente se è richiesta una sedazione profonda. Dexmedetomidina può ridurre il flusso ematico cerebrale e la pressione intracranica e questo deve essere preso in considerazione nella scelta della terapia.

Altro

Raramente gli alfa-2 agonisti sono stati associati a reazioni da sospensione quando sono stati interrotti improvvisamente dopo un uso prolungato. Questa possibilità deve essere considerata se il paziente sviluppa agitazione e ipertensione poco dopo la sospensione di dexmedetomidina.

La dexmedetomidina può indurre ipertermia che può essere resistente ai metodi di raffreddamento tradizionali. Il trattamento con dexmedetomidina deve essere sospeso in caso di febbre persistente di origine sconosciuta e non è raccomandato per l'uso in pazienti sensibili all'ipertermia maligna.

In associazione al trattamento con dexmedetomidina è stato riportato diabete insipido. Se si verifica poliuria, si raccomanda di interrompere la dexmedetomidina e controllare il livello sierico di sodio e l'osmolalità delle urine.

Dexdor contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per ml.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Studi di interazione sono stati condotti solo negli adulti.

La co-somministrazione di dexmedetomidina con anestetici, sedativi, ipnotici e oppiacei può provocare un aumento degli effetti, inclusi gli effetti sedativi, anestetici e cardiorespiratori. Studi specifici hanno confermato effetti aumentati con isoflurano, propofol, alfentanil e midazolam. Nessuna interazione farmacocinetica è stata dimostrata tra dexmedetomidina e isoflurano, propofol, alfentanil e midazolam. Tuttavia, a causa della possibile interazione farmacodinamica, quando co-somministrati con dexmedetomidina, può essere necessaria una riduzione del dosaggio di dexmedetomidina o dell'anestetico, del sedativo, dell'ipnotico o dell'oppioide somministrato contemporaneamente.

L'inibizione degli enzimi CYP, incluso il CYP2B6 da parte di dexmedetomidina è stata studiata mediante incubazioni con microsomi epatici umani. Uno studio condotto *in vitro* suggerisce l'esistenza di una potenziale interazione *in vivo* tra dexmedetomidina e substrati con metabolismo dominante da parte del CYP2B6.

E' stata osservata *in vitro* un'induzione da parte di dexmedetomidina su CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 e CYP3A4, e non può essere esclusa un'induzione *in vivo*. Il significato clinico di questa induzione non è noto.

Deve essere presa in considerazione la possibilità di effetti ipotensivi e bradicardizzanti maggiori nei pazienti trattati con altri medicinali che causano tali effetti, ad esempio beta bloccanti, anche se in uno studio di interazione con esmololo gli effetti aggiuntivi sono stati modesti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di dexmedetomidina in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato.

Studi su animali hanno evidenziato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Dexdor non deve essere usato durante la gravidanza a meno che le condizioni cliniche della donna non richiedano il trattamento con dexmedetomidina.

Allattamento

La dexmedetomidina viene escreta nel latte materno, tuttavia i livelli saranno inferiori al limite di rilevazione entro 24 ore dall'interruzione del trattamento. I rischi per i neonati non possono essere esclusi. La decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con dexmedetomidina, deve essere presa tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Negli studi sulla fertilità nel ratto, dexmedetomidina non ha avuto alcun effetto sulla fertilità maschile o femminile. Non sono disponibili dati sulla fertilità umana.

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

I pazienti devono essere avvisati di astenersi dalla guida o da altre azioni pericolose per un periodo di tempo adeguato dopo aver ricevuto Dexdor per la sedazione procedurale.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

Per la sedazione di pazienti adulti in Unità di Terapia Intensiva (Intensive Care Unit, ICU):

Le reazioni avverse con dexmedetomidina riportate più di frequente nella sedazione in ICU sono ipotensione, ipertensione e bradicardia, che si verificano, rispettivamente, in circa il 25%, 15% e 13% dei pazienti. Ipotensione e bradicardia sono state anche le più frequenti reazioni avverse gravi legate a dexmedetomidina che si sono verificate rispettivamente nell'1,7% e 0,9% dei pazienti randomizzati nelle Unità di Terapia Intensiva (ICU).

Sedazione procedurale/cosciente

Le reazioni avverse più frequentemente riportate con dexmedetomidina nella sedazione procedurale sono elencate di seguito (i protocolli di studi di fase III contenevano soglie predefinite per riportare i cambiamenti della pressione sanguigna, della frequenza respiratoria e della frequenza cardiaca come eventi avversi).

- Ipotensione (55% nel gruppo trattato con dexmedetomidina vs 30% nel gruppo placebo che ha ricevuto il trattamento di supporto con midazolam e fentanil)
- Depressione respiratoria (38% nel gruppo trattato con dexmedetomidina vs 35% nel gruppo placebo che ha ricevuto il trattamento di supporto con midazolam e fentanil)
- Bradicardia (14% nel gruppo trattato con dexmedetomidina contro il 4% nel gruppo placebo che ha ricevuto il trattamento di supporto con midazolam e fentanil)

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse elencate nella Tabella 1 sono state raccolte dai dati combinati degli studi clinici condotti in terapia intensiva.

Le reazioni avverse sono classificate in ordine di frequenza, le più frequenti prima, secondo la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), molto raro ($< 1/10\ 000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1. Reazioni avverse

Patologie endocrine

Non nota: Diabete insipido

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune: Iperglicemia, ipoglicemia

Non comune: Acidosi metabolica, ipoalbuminemia

Disturbi psichiatrici

Comune: Agitazione

Non comune: Allucinazioni

Patologie cardiache

Molto comune: Bradicardia^{1,2}
Comune: Ischemia miocardica o infarto, tachicardia
Non comune: Blocco atrioventricolare¹, diminuita gittata cardiaca, arresto cardiaco¹

Patologie vascolari:

Molto comune: Ipotensione^{1,2}, ipertensione^{1,2}

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto comune: Depressione respiratoria^{2,3}
Non comune: Dispnea, apnea

Patologie gastrointestinali

Comune: Nausea², vomito, secchezza della bocca²
Non comune: Distensione addominale

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: Sindrome da astinenza, ipertermia
Non comune: Inefficacia del medicinale, sete

¹ Vedere il paragrafo sulla descrizione delle reazioni avverse selezionate

² Reazione avversa osservata anche negli studi di sedazione procedurale

³ Incidenza 'comune' negli studi di sedazione in terapia intensiva (ICU)

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

L'ipotensione o la bradicardia clinicamente significative devono essere trattate come descritto nel paragrafo 4.4.

In soggetti relativamente sani, non ricoverati in terapia intensiva e trattati con dexmedetomidina, la bradicardia ha portato occasionalmente ad arresto o pausa sinusale. I sintomi hanno risposto al sollevamento delle gambe e all'uso di anticolinergici come atropina o glicopirrolato. In casi isolati la bradicardia è progredita a periodi di asistolia nei pazienti con preesistente bradicardia. Sono stati segnalati anche casi di arresto cardiaco, spesso preceduti da bradicardia o blocco atrioventricolare.

L'ipertensione è stata associata all'uso di una dose di carico e questa reazione può essere ridotta evitando tale dose di carico o riducendo la velocità di infusione o la quantità della dose di carico.

Popolazione pediatrica

Bambini di età superiore ad 1 mese, prevalentemente nella fase post-operatoria, sono stati valutati per il trattamento fino a 24 ore in ICU ed è stato dimostrato un profilo di sicurezza simile a quello degli adulti. I dati nei neonati (28–44 settimane di gestazione) sono molto limitati e ristretti alle dosi di mantenimento $\leq 0,2$ microgrammi/kg/h. Un singolo caso di bradicardia ipotermica in un neonato è stato riportato in letteratura.

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

Diversi casi di sovradosaggio da dexmedetomidina sono stati riportati sia nella sperimentazione clinica che nell'esperienza post-marketing. In questi casi sono state riportate velocità di infusione di dexmedetomidina più alte, che hanno raggiunto 60 microgrammi/kg/h per 36 minuti e 30 microgrammi/kg/h per 15 minuti rispettivamente in un bimbo di 20 mesi e in un adulto. Le reazioni avverse più comuni riportate relative al sovradosaggio in questi casi hanno incluso bradicardia, ipotensione, ipertensione, sedazione eccessiva, depressione respiratoria e arresto cardiaco.

Gestione

In caso di sovradosaggio con sintomi clinici, l'infusione di dexmedetomidina deve essere ridotta o bloccata. Gli effetti attesi sono principalmente cardiovascolari e devono essere trattati secondo le indicazioni cliniche (vedere paragrafo 4.4). Ad alte concentrazioni l'ipertensione potrebbe essere più importante dell'ipotensione. Negli studi clinici, i casi di arresto sinusale si sono risolti spontaneamente o hanno risposto al trattamento con atropina e glicopirrolato. La rianimazione è stata necessaria in casi isolati di sovradosaggio grave con conseguente arresto cardiaco.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Psicolettici, altri ipnotici e sedativi, Codice ATC: N05CM18

Dexmedetomidina è un agonista selettivo dei recettori alfa-₂ adrenergici con una vasta gamma di proprietà farmacologiche. Ha un effetto simpaticolitico attraverso l'inibizione del rilascio di noradrenalina nelle terminazioni nervose simpatiche. Gli effetti sedativi sono mediati dalla diminuzione dell'attività di scarica del locus coeruleus, il nucleo noradrenergico predominante che è situato nel tronco encefalico. La somministrazione di dexmedetomidina consente di ridurre la dose di analgesici e anestetici/analgesici. Gli effetti cardiovascolari dipendono dalla dose; alle velocità d'infusione più basse, gli effetti centrali predominano, portando alla diminuzione della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa. A dosi più elevate, prevalgono gli effetti vasocostrittori periferici, portando ad un aumento delle resistenze vascolari sistemiche e della pressione arteriosa, mentre l'effetto bradicardizzante viene ulteriormente enfatizzato. Dexmedetomidina è relativamente priva di effetti depressivi respiratori, quando viene somministrata in monoterapia nei soggetti sani.

Sedazione di pazienti adulti in Unità di Terapia Intensiva (Intensive Care Unit, ICU)

In studi clinici controllati con placebo condotti in pazienti ricoverati in terapia intensiva nel periodo post-operatorio, precedentemente intubati e sedati con midazolam o propofol, Dexdor ha ridotto significativamente il ricorso urgente a sedativi (midazolam o propofol) e oppioidi durante la sedazione fino a un massimo di 24 ore. La maggior parte dei pazienti trattati con dexmedetomidina non hanno richiesto alcun trattamento sedativo aggiuntivo. I pazienti potrebbero essere estubati con successo senza interrompere l'infusione di Dexdor. Gli studi condotti al di fuori delle terapie intensive hanno confermato che Dexdor può essere somministrato con sicurezza nei pazienti senza intubazione endotracheale se si provvede ad un adeguato monitoraggio.

In una popolazione medicalizzata e ricoverata in terapia intensiva che ha richiesto prevalentemente una sedazione prolungata da lieve a moderata (RASS da 0 a -3) per un massimo di 14 giorni, dexmedetomidina è risultata simile al midazolam (rapporto 1,07; 95% CI 0,971-1,176) e al propofol (rapporto 1,00; 95% CI 0,922-1,075) considerando il tempo nell'intervallo target di sedazione; dexmedetomidina ha ridotto la durata della ventilazione meccanica rispetto al midazolam e ha ridotto il tempo di intubazione rispetto al midazolam e al propofol. Rispetto a propofol e midazolam, i pazienti sono stati risvegliati più facilmente, sono risultati più cooperativi e maggiormente in grado di comunicare la presenza o meno di dolore.

I pazienti trattati con dexmedetomidina hanno avuto più frequentemente ipotensione e bradicardia, ma meno tachicardia rispetto a quelli trattati con midazolam; hanno avuto tachicardia più frequente, ma ipotensione simile ai pazienti trattati con propofol. In uno studio di confronto con midazolam il delirio misurato mediante scala CAM-ICU è risultato ridotto e gli eventi avversi correlati al delirio sono risultati minori per dexmedetomidina rispetto al propofol. I pazienti che sono stati ritirati a causa di sedazione insufficiente sono stati passati a propofol o midazolam. Il rischio di sedazione insufficiente era aumentato nei pazienti difficili da sedare con le cure standard immediatamente prima del passaggio di terapia.

Evidenze di efficacia pediatrica sono state osservate in uno studio dose-controllato in ICU in un'ampia popolazione in fase post-operatoria di età compresa tra 1 mese e ≤ 17 anni. Circa il 50% dei pazienti trattati con dexmedetomidina non ha richiesto una terapia di supporto con midazolam durante un periodo di trattamento [mediano] di 20,3 ore, non superiore a 24 ore. Non sono disponibili dati per un trattamento > 24 ore. I dati nei neonati (28–44 settimane di gestazione) sono molto limitati e ristretti a dosi inferiori ($\leq 0,2$ microgrammi/kg/h) (vedere paragrafi 5.2 e 4.4). I neonati possono essere particolarmente sensibili agli effetti bradicardici di Dexdor in presenza di ipotermia e in condizioni di gittata cardiaca dipendente dalla frequenza cardiaca.

In studi in doppio cieco controllati con medicinale di confronto condotti in Unità di Terapia Intensiva (ICU), l'incidenza della soppressione di cortisolo nei pazienti trattati con dexmedetomidina ($n = 778$) è stata dello 0,5% rispetto allo 0% nei pazienti trattati con midazolam ($n = 338$) o propofol ($n = 275$). L'evento è stato riportato come lieve in 1 caso e moderato in 3 casi.

Sedazione procedurale/cosciente

La sicurezza e l'efficacia di dexmedetomidina per la sedazione di pazienti non intubati prima e/o durante procedure chirurgiche e diagnostiche è stata valutata in due studi clinici multicentrici randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo.

- Studio 1 pazienti randomizzati sottoposti a interventi/procedure elettive sotto anestesia monitorata e anestesia locale/regionale hanno ricevuto un'infusione di carico di dexmedetomidina 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ($n = 129$) o 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ($n = 134$), o placebo (soluzione fisiologica; $n = 63$) somministrata in 10 minuti e seguita da un'infusione di mantenimento iniziata a 0,6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$. L'infusione di mantenimento del farmaco in studio poteva essere titolata da 0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ a 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$. La proporzione di pazienti che hanno raggiunto il livello di sedazione targetizzato (Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale ≤ 4) senza il bisogno di ricevere midazolam come trattamento di supporto è stata del 54% nei pazienti trattati con dexmedetomidina 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ e del 40% nei pazienti trattati con dexmedetomidina 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ rispetto al 3% dei pazienti che hanno ricevuto il placebo. La differenza di rischio in proporzione nei soggetti randomizzati al gruppo dexmedetomidina 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ e al gruppo dexmedetomidina 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ che non necessitavano di midazolam come terapia di supporto era del 48% (IC 95%: 37% – 57%) e del 40% (IC 95%: 28% – 48%), rispettivamente rispetto al placebo. La dose media (range) di supporto di midazolam è stata di 1,5 (0,5–7,0) mg nel gruppo dexmedetomidina 1,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 2,0 (0,5–8,0) mg nel gruppo dexmedetomidina 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ e 4,0 (0,5–14,0) mg nel gruppo placebo. La differenza in termini di dose di midazolam come terapia di supporto nel gruppo dexmedetomidina 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ e dexmedetomidina 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ rispetto al placebo è stata di -3,1 mg (IC 95%: -3,8–2,5) e -2,7 mg (IC 95%: -3,3 – -2,1), favorendo rispettivamente la dexmedetomidina. Il tempo medio alla prima dose di supporto è stato di 114 minuti nel gruppo dexmedetomidina 1,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 40 minuti nel gruppo dexmedetomidina 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ e 20 minuti nel gruppo placebo.
- Studio 2 pazienti randomizzati sottoposti ad una procedura di intubazione a fibra ottica da coscienti hanno ricevuto in anestesia topica un'infusione di carico di dexmedetomidina 1 mg/kg ($n = 55$) o placebo (soluzione fisiologica) ($n = 50$) somministrati in 10 minuti e seguiti da infusione di mantenimento fissa di 0,7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$. Per mantenere una Ramsay Sedation Scale ≥ 2 il 53% dei pazienti trattati con dexmedetomidina non ha richiesto midazolam come trattamento di supporto rispetto al 14% dei pazienti trattati con placebo. La differenza di rischio in proporzione nei soggetti randomizzati al gruppo dexmedetomidina che non

necessitavano di midazolam come terapia di supporto era del 43% (IC 95%: 23% – 57%) rispetto al placebo. La dose media di supporto con midazolam è stata di 1,1 mg nel gruppo trattato con dexmedetomidina e 2,8 mg nel gruppo placebo. La differenza in termini di dose di midazolam come terapia di supporto è stata di -1,8 mg (IC 95%: -2,7 – -0,86), favorendo la dexmedetomidina.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di dexmedetomidina è stata valutata durante somministrazione endovenosa (e.v.) a breve termine nei volontari sani e durante infusione a lungo termine in pazienti ricoverati in terapia intensiva.

Distribuzione

Dexmedetomidina mostra un modello di distribuzione a due compartimenti.

Nei volontari sani, presenta una rapida fase di distribuzione con una stima a livello centrale dell'emivita di distribuzione ($t_{1/2\alpha}$) di circa 6 minuti.

La stima media dell'emivita di eliminazione terminale ($t_{1/2}$) è di circa 1,9-2,5 h (min 1,35, max 3,68 h) e la stima media del volume di distribuzione allo stato stazionario (V_{ss}) è di circa 1,16-2,16 l/kg (90 – 151 litres.). La clearance plasmatica (Cl) ha un valore medio stimato di 0,46-0,73 l/h/kg (35,7-51,1 l/h). Il peso corporeo medio associato a queste stime di V_{ss} e Cl era di 69 kg.

La farmacocinetica plasmatica di dexmedetomidina è simile nei pazienti ricoverati in terapia intensiva dopo infusione > 24 h. I parametri farmacocinetici stimati sono: $t_{1/2}$ circa 1,5 ore, V_{ss} circa 93 litri e Cl circa 43 l/h. La farmacocinetica di dexmedetomidina è lineare nel range di dosaggio 0,2-1,4 µg/kg/h e non c'è accumulo nei trattamenti della durata massima di 14 giorni. Dexmedetomidina è per il 94% legata alle proteine plasmatiche. Il legame alle proteine plasmatiche è costante nell'intervallo di concentrazione compreso fra 0,85 e 85 ng/ml. Dexmedetomidina si lega sia all'albumina sierica umana che alla alfa-1-glicoproteina acida. L'albumina rappresenta la principale proteina di legame di dexmedetomidina nel plasma.

Biotrasformazione ed eliminazione

Dexmedetomidina viene eliminata principalmente attraverso il metabolismo epatico. Ci sono tre tipi di reazioni metaboliche iniziali; N-glucuronidazione diretta, N-metilazione diretta e ossidazione catalizzata dal citocromo P450. I metaboliti più abbondanti di dexmedetomidina circolanti sono i due isomeri N-glucuronidi. Il metabolita H-1, l'N-metil 3-idrossimetil dexmedetomidina O-glucuronide, è anche uno dei principali metaboliti circolanti dopo la biotrasformazione di dexmedetomidina. Il citocromo P-450 catalizza la formazione di due metaboliti circolanti minori: 3-idrossimetil dexmedetomidina prodotto dalla idrossilazione del gruppo 3-metile di dexmedetomidina e H-3 prodotto dalla ossidazione dell'anello imidazolico. I dati disponibili suggeriscono che la formazione dei metaboliti ossidati è mediata da diverse forme del CYP (CYP2A6, CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6 e CYP2C19). Questi metaboliti hanno attività farmacologica trascurabile.

A seguito della somministrazione e.v. di dexmedetomidina marcata radioattivamente, una media del 95% della radioattività è stata rilevata nelle urine e il 4% nelle feci dopo nove giorni. I principali metaboliti escreti nelle urine sono i due isomeri N-glucuronidi, che insieme rappresentano circa il 34% della dose, e la N-metil 3-idrossimetil dexmedetomidina O-glucuronide, che rappresenta il 14,51% della dose. I metaboliti minori quali l'acido carbossilico di dexmedetomidina, la 3-idrossimetil dexmedetomidina e il suo O-glucuronide, comprendono individualmente l'1,11-7,66% della dose. Meno dell'1% del medicinale immodificato è stato recuperato nelle urine. Circa il 28% dei metaboliti ritrovati nell'urina sono metaboliti minori non identificati.

Popolazioni speciali

Non sono state osservate importanti differenze farmacocinetiche in base al sesso o all'età.

Il legame di dexmedetomidina alle proteine plasmatiche è ridotto nei soggetti con insufficienza epatica rispetto ai soggetti sani. La percentuale media di dexmedetomidina libera nel plasma variava dall'8,5% nei soggetti sani al 17,9% nei soggetti con insufficienza epatica grave. Nei soggetti con vari gradi di insufficienza epatica (Classe di Child-Pugh A, B o C) la clearance epatica di dexmedetomidina era diminuita e il tempo di eliminazione plasmatica $t_{1/2}$ era prolungato. I valori medi della clearance plasmatica di dexmedetomidina non legata alle proteine plasmatiche per i soggetti con insufficienza epatica lieve, moderata e grave sono stati rispettivamente del 59%, 51% e 32% rispetto a quelli osservati nei soggetti normali sani. Il $t_{1/2}$ medio per i soggetti con insufficienza epatica lieve, moderata o grave era prolungato a 3,9; 5,4, e 7,4 ore, rispettivamente. Anche se dexmedetomidina viene somministrata fino all'ottenimento dell'effetto, può essere necessario prendere in considerazione una riduzione della dose iniziale/mantenimento nei pazienti con insufficienza epatica a seconda del grado di compromissione e della risposta.

La farmacocinetica di dexmedetomidina in soggetti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina < 30 ml/min) non è alterata rispetto ai soggetti sani.

I dati nei neonati (28–44 settimane di gestazione) fino ai bambini di 17 anni di età sono limitati. L'emivita di dexmedetomidina nei bambini (da 1 mese a 17 anni) appare simile a quella osservata negli adulti, ma nei neonati (meno di 1 mese) appare superiore. Nei gruppi di età da 1 mese a 6 anni, la clearance plasmatica aggiustata in base al peso corporeo è apparsa più elevata, ma è diminuita nei bambini più grandi. La clearance plasmatica aggiustata in base al peso corporeo nei neonati (meno di 1 mese) è apparsa minore (0,9 l/h/kg) rispetto ai gruppi di età superiore a causa di immaturità. I dati disponibili sono riassunti nella seguente tabella:

Età	N	Media (95% CI)	
		Cl (l/h/kg)	$t_{1/2}$ (h)
Meno di 1 mese	28	0,93 (0,76; 1,14)	4,47 (3,81; 5,25)
Da 1 a < 6 mesi	14	1,21 (0,99; 1,48)	2,05 (1,59; 2,65)
Da 6 a < 12 mesi	15	1,11 (0,94; 1,31)	2,01 (1,81; 2,22)
Da 12 a < 24 mesi	13	1,06 (0,87; 1,29)	1,97 (1,62; 2,39)
Da 2 a < 6 anni	26	1,11 (1,00; 1,23)	1,75 (1,57; 1,96)
Da 6 a < 17 anni	28	0,80 (0,69; 0,92)	2,03 (1,78; 2,31)

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi singole e ripetute e genotossicità.

Negli studi di tossicità riproduttiva, dexmedetomidina non ha avuto effetti sulla fertilità maschile e femminile nel ratto e non sono stati osservati effetti teratogeni nel ratto o coniglio. Nello studio su coniglio la somministrazione per via endovenosa di una dose massima di 96 µg/kg/die ha dato un'esposizione simile a quella osservata clinicamente. Nel ratto, la somministrazione sottocutanea alla dose massima di 200 µg/kg/die ha causato un aumento della mortalità embriofetale e ha ridotto il peso corporeo del feto. Questi effetti erano associati a evidenti segni di tossicità nella madre. Una riduzione del peso corporeo fetale è stata osservata anche nello studio di fertilità nel ratto alla dose di 18 µg/kg/die ed è stata accompagnata da un'ossificazione ritardata a dosi di 54 µg/kg/die. I livelli di esposizione osservati nel ratto sono al di sotto dell'intervallo di esposizione clinica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cloruro di sodio
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli riportati nel paragrafo 6.6.

Studi di compatibilità hanno mostrato un potenziale adsorbimento di dexmedetomidina da parte di alcuni tipi di gomma naturale.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Dopo la diluizione

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 24 ore a 25°C.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente.

Se non utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione e le condizioni prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono superare le 24 ore a 2-8°C, a meno che la diluizione sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Tenere i flaconcini o le fiale nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

2 ml fiale di vetro di tipo I
2, 5 o 10 ml flaconcini di vetro di tipo I (con volumi di riempimento di 2, 4 e 10 ml), chiusura in gomma grigia bromobutilica con rivestimento in fluoro polimero.

Confezioni

5 x 2 ml fiale
25 x 2 ml fiale
5 x 2 ml flaconcini
4 x 4 ml flaconcini
4 x 10 ml flaconcini

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Fiale e flaconcini sono destinati ad un uso su singolo paziente.

Preparazione della soluzione

Dexdor può essere diluito in glucosio 50 mg/ml (5%), Ringer, mannitolo e soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) al fine di raggiungere la concentrazione richiesta di

4 microgrammi/ml o 8 microgrammi/ml prima della somministrazione. Vedere nella tabella sottostante i volumi necessari per preparare l'infusione.

Nel caso in cui la concentrazione richiesta è 4 microgrammi/ml

Volume di Dexdor 100 microgrammi/ml concentrato per soluzione per infusione	Volume di diluente	Volume totale di infusione
2 ml	48 ml	50 ml
4 ml	96 ml	100 ml
10 ml	240 ml	250 ml
20 ml	480 ml	500 ml

Nel caso in cui la concentrazione richiesta è 8 microgrammi/ml

Volume di Dexdor 100 microgrammi/ml concentrato per soluzione per infusione	Volume di diluente	Volume totale di infusione
4 ml	46 ml	50 ml
8 ml	92 ml	100 ml
20 ml	230 ml	250 ml
40 ml	460 ml	500 ml

La soluzione deve essere agitata delicatamente per mescolarla bene.

Dexdor deve essere controllato visivamente per rilevare la presenza di particelle e cambiamenti di colore prima della somministrazione.

Dexdor è compatibile se somministrato con le seguenti soluzioni per via endovenosa e i seguenti medicinali:

Ringer lattato, soluzione di glucosio al 5%, soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%), mannitolo 200 mg/ml (20%), sodio tiopentale, etomidate, bromuro di vecuronio, bromuro di pancuronio, succinilcolina, atracurio besilato, cloruro di mivacurio, bromuro di rocuronio, bromuro glicopirrolato, fenilefrina cloridrato, solfato di atropina, dopamina, noradrenalina, dobutamina, midazolam, solfato di morfina, fentanil citrato, plasma-sostituti.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finlandia

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

EU/1/11/718/001-002, EU/1/11/718/004, EU/1/11/718/006-007

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 16 Settembre 2011

Data del rinnovo più recente: 26 Maggio 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI 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

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finlandia

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 (PSUR)

I requisiti per la sottomissione 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 successivi aggiornamenti pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali europei.

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 concordato 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 risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).