

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Omidria 10 mg/mL + 3 mg/mL concentrato per soluzione per irrigazione intraoculare

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni 4 mL di soluzione nel flaconcino contiene fenilefrina cloridrato, equivalente a 40,6 mg (10,2 mg/mL) di fenilefrina, e ketorolac trometamolo, equivalente a 11,5 mg (2,88 mg/mL) di ketorolac.

Dopo la diluizione in 500 mL di soluzione per irrigazione, la soluzione contiene 0,081 mg/mL di fenilefrina e 0,023 mg/mL di ketorolac.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per irrigazione intraoculare

Soluzione limpida, da incolore a leggermente gialla, con pH: $6,3 \pm 0,3$.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Omidria è indicato negli adulti per il mantenimento della midriasi intraoperatoria, la prevenzione della miosi intraoperatoria e la riduzione del dolore oculare acuto postoperatorio negli interventi di impianto di lente intraoculare.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Omidria deve essere somministrato in un contesto chirurgico controllato, da un chirurgo specialista in oftalmologia esperto di interventi di impianto di lente intraoculare.

Posologia

La dose raccomandata è 4,0 mL di Omidria, diluiti in 500 mL di soluzione per irrigazione, somministrata mediante irrigazione intraoculare nell'occhio interessato durante l'intervento chirurgico.

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Popolazioni speciali

Compromissione renale o epatica

Non sono stati condotti studi formali con Omidria in pazienti con compromissione renale o epatica. Non si prevedono aggiustamenti della dose o considerazioni particolari per i pazienti con compromissione renale o epatica (vedere paragrafo 5.2).

Anziani

La popolazione anziana è stata studiata nel corso degli studi clinici. Non è necessario un aggiustamento della dose.

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

Uso intraoculare.

Solo monouso.

Omidria non è stato valutato in assenza di agenti midriatici e anestetici preoperatori standard. In fase preoperatoria, colliri antibiotici, anestetici, corticosteroidi, midriatici e FANS possono essere somministrati a discrezione dell'oftalmologo curante.

Prima della somministrazione del medicinale

Prima dell'uso Omidria deve essere diluito in 500 mL di soluzione per irrigazione. Per le istruzioni sulla diluizione, vedere paragrafo 6.6.

La soluzione per irrigazione contenente Omidria è destinata ad essere usata durante la procedura chirurgica, con la stessa modalità di utilizzo della soluzione per irrigazione standard.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Pazienti con glaucoma ad angolo chiuso

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Il medicinale deve essere diluito prima dell'uso intraoculare.

Omidria è indicato unicamente per l'aggiunta alla soluzione per irrigazione utilizzata durante le procedure di impianto di lente intraoculare.

Omidria non è indicato per l'uso non diluito, per l'iniezione intravitreale, per l'uso oftalmico topico generale o per l'uso sistemico non oftalmico.

La sicurezza e l'efficacia di Omidria non sono state valutate in pazienti con anamnesi positiva per uveite, trauma irideo o uso di antagonisti alfa-adrenergici.

Durante l'uso di Omidria devono essere considerate le seguenti avvertenze e precauzioni correlate all'uso oftalmico topico di fenilefrina e ketorolac:

Reazioni cardiovascolari

Vi sono state segnalazioni di reazioni cardiovascolari gravi, tra cui aritmie ventricolari e infarto del miocardio, in pazienti trattati con fenilefrina oftalmica. Questi episodi, alcuni con esito fatale, si sono verificati di solito in pazienti con patologie cardiovascolari preesistenti.

Aumenti significativi della pressione arteriosa sono stati segnalati dopo l'instillazione di fenilefrina oftalmica topica. L'esposizione sistemica prevista è minima e transitoria; tuttavia, si deve prestare cautela nel trattamento di pazienti con ipertensione non efficacemente controllata. Il rischio di un innalzamento della pressione arteriosa può essere maggiore nei pazienti che richiedono un intervento chirurgico prolungato.

L'ipertiroidismo e le patologie cardiovascolari instabili devono essere trattati prima dell'intervento chirurgico.

Sensibilità crociata

Esiste la possibilità che insorga sensibilità crociata all'acido acetilsalicilico, ai derivati dell'acido fenilacetico e ad altri farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS). Vi sono state segnalazioni di broncospasmo o esacerbazioni dell'asma, associati all'uso di ketorolac soluzione oftalmica, in pazienti con ipersensibilità nota ad aspirina/FANS o con anamnesi pregressa di asma. Pertanto, l'uso di Omidria in soggetti che hanno manifestato in passato sensibilità a questi principi attivi richiede cautela.

L'uso di Omidria durante l'intervento di impianto di lente intraoculare può causare un'alterazione temporanea della vista (vedere paragrafo 4.7).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

Le interazioni metaboliche intraoculari sono improbabili, perché fenilefrina e ketorolac vengono eliminati dalla camera anteriore mediante irrigazione, durante la procedura chirurgica, e mediante la normale circolazione di umor acqueo in fase postoperatoria. L'entità dell'effetto midriatico di Omidria può essere alterata nei pazienti trattati in concomitanza con medicinali che possono influire sulle dimensioni della pupilla, come oppioidi (miotici) o antistaminici non sedativi (midriatici).

In alcuni pazienti, l'uso concomitante di fenilefrina e atropina può potenziare gli effetti pressori e indurre tachicardia. La fenilefrina può potenziare gli effetti depressivi a livello cardiovascolare di alcuni medicinali anestetici per inalazione. In uno studio di farmacocinetica per la valutazione di Omidria, l'esposizione sistemica rispettivamente a fenilefrina e ketorolac è risultata minima e transitoria. Pertanto, non si prevedono interazioni.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Omidria non è raccomandato in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Gravidanza

Non esistono dati relativi all'uso di Omidria in donne in gravidanza. Omidria non è raccomandato durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se la fenilefrina sia escreta nel latte materno. Ketorolac è escreto nel latte materno dopo la somministrazione sistemica. Il rischio per i lattanti non può essere escluso. Omidria non deve essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

Non esistono dati adeguati relativi agli effetti dell'uso di fenilefrina cloridrato o ketorolac trometamolo sulla fertilità negli esseri umani.

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

Omidria può compromettere la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Dopo l'impianto della lente intraoculare nei pazienti trattati con Omidria la vista può essere temporaneamente alterata; pertanto, i pazienti devono essere avvertiti di non guidare né usare macchinari fino a quando la visione non sia tornata nitida. Per ulteriori informazioni sui disturbi visivi, vedere paragrafo 4.8.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza di Omidria si basa sui dati di 459 pazienti adulti raccolti durante lo sviluppo clinico, in studi clinici controllati randomizzati. Le reazioni avverse segnalate nei pazienti trattati con Omidria sono state quelle tipicamente rilevabili nel postoperatorio, per lo più di intensità lieve-moderata, e si sono risolte senza intervento o sequele. Le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza sono state: dolore oculare (4,8%), infiammazione della camera anteriore (3,9%), iperemia congiuntivale (2,2%), fotofobia (1,7%), edema corneale (1,3%) e infiammazione (1,3%). Ciascuno di questi eventi è stato segnalato con frequenza simile nei pazienti che hanno ricevuto il placebo.

Tabella delle reazioni avverse

La frequenza delle reazioni avverse è definita come: 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).

| Classificazione per sistemi e organi | Comune | Non comune |
|---|---|--|
| Patologie del sistema nervoso | | Cefalea |
| Patologie dell'occhio | Dolore oculare Infiammazione della camera anteriore Iperemia congiuntivale Edema corneale Fotofobia | Fastidio oculare Infiammazione oculare Irritazione oculare Edema congiuntivale Patologie della cornea Midriasi Visione offuscata Riduzione dell'acuità visiva Miodesopsie Prurito oculare Dolore palpebrale Sensazione di corpo estraneo negli occhi Abbagliamento Aumento della pressione intraoculare |
| Patologie gastrointestinali | | Nausea |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | Infiammazione | Dolore |

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

In caso di iniezione intracamerale accidentale della soluzione concentrata, la camera anteriore deve essere evacuata immediatamente e irrigata con una soluzione per irrigazione oftalmica standard.

Il sovradosaggio sistemico di fenilefrina può causare un rapido aumento della pressione arteriosa. Può causare inoltre cefalea, ansia, nausea e vomito e aritmie ventricolari. In caso di sovradosaggio di fenilefrina, è stata raccomandata la tempestiva iniezione di un agente bloccante alfa-adrenergico ad azione rapida, come la fentolamina.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: {non ancora assegnata}, codice ATC: {non ancora assegnato}

Meccanismo d'azione

La fenilefrina e il ketorolac contenuti in Omidria agiscono, con meccanismi distinti, per mantenere la midriasi intraoperatoria, per prevenire la miosi intraoperatoria e per ridurre il dolore acuto postoperatorio. La fenilefrina è un agonista dei recettori α 1-adrenergici ed esercita un'azione midriatica attraverso la contrazione del muscolo radiale dell'iride, dilatando la pupilla con cicloplegia minima o assente. La vasocostrizione si verifica nella circolazione congiuntivale e in altri vasi oculari, nella misura in cui sono esposti al medicinale.

Ketorolac è un FANS che inibisce entrambi gli enzimi ciclossigenasi (COX1 e COX2), attenuando il dolore e l'infiammazione grazie alla riduzione delle concentrazioni tissutali di prostaglandine conseguenti al trauma chirurgico. Inibendo la sintesi delle prostaglandine secondaria all'insulto chirurgico oculare o alla stimolazione meccanica diretta dell'iride, ketorolac può contribuire inoltre alla prevenzione della miosi indotta dall'intervento chirurgico.

Efficacia e sicurezza clinica

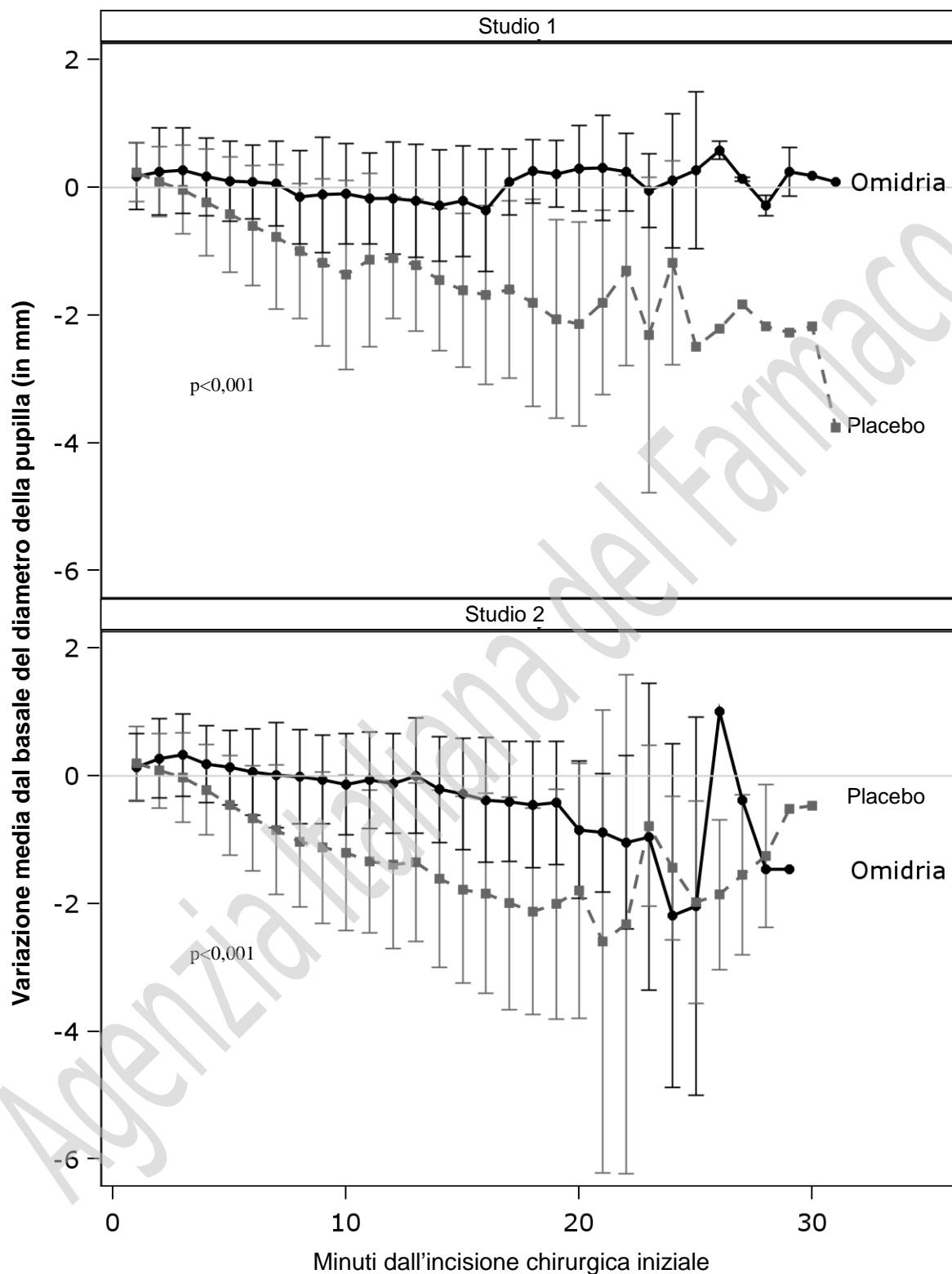
L'efficacia e la sicurezza di Omidria sono state valutate in due studi clinici di fase 3 randomizzati, multicentrici, in doppio cieco e controllati verso placebo, condotti in 808 pazienti adulti sottoposti a impianto di lente intraoculare. La popolazione degli studi aveva un'età compresa tra 26 e 90 anni (59% di sesso femminile, 41% di sesso maschile; 80% bianca, 12% nera e 8% di altra razza). Il diciannove per cento delle cataratte era classificata come LOCS II nucleare di grado 2 o 3. Il cinquantatré per cento dei pazienti aveva iridi marroni, il 28% iridi blu e il 19% iridi di altri colori.

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere Omidria o placebo (in rapporto 1:1). Tutti i pazienti sono stati trattati con agenti midriatici e anestetici topici preoperatori standard. Il diametro della pupilla è stato misurato durante l'intera procedura chirurgica. Il dolore postoperatorio è stato valutato mediante una scala visiva analogica (VAS) su 0-100 mm auto-somministrata.

I test statistici per la variazione rispetto al basale del diametro della pupilla (mm) durante l'intervento sono state eseguite con il test di Cochran-Mantel-Haenszel (CMH), aggiustato per i fattori di randomizzazione. Nello studio 1, la differenza media ponderata CMH (Omidria – placebo) dell'area sotto la curva (AUC) media è stata di 0,58 mm [intervallo di confidenza al 95%: 0,48; 0,68] ($p < 0,0001$). Nello studio 2, la differenza media ponderata al CMH (Omidria – placebo) nell'AUC media è stata di 0,59 mm [intervallo di confidenza al 95%: 0,49; 0,69] ($p < 0,0001$).

La midriasi è stata mantenuta nei gruppi trattati con Omidria, mentre nei gruppi che hanno ricevuto il placebo si è manifestata una progressiva costrizione della pupilla (vedere figura).

Variazione rispetto al basale del diametro intraoperatorio della pupilla (in mm)



La prevenzione della miosi è stata confermata in un'analisi categorica. Nello studio 1, solo il 4% dei pazienti nel gruppo Omidria, rispetto al 23% dei pazienti nel gruppo placebo, ha evidenziato un diametro della pupilla < 6 mm al momento della pulizia corticale, e il 3% dei pazienti nel gruppo Omidria, rispetto al 28% dei pazienti nel gruppo placebo, ha evidenziato costrizione della pupilla $\geq 2,5$ mm ($p < 0,0001$ in entrambi i casi, test chi-quadrato). Nello studio 2, solo il 4% dei pazienti nel gruppo Omidria, rispetto al 23% dei pazienti nel gruppo placebo, ha evidenziato un diametro della pupilla < 6 mm al momento della pulizia corticale, e l'1% dei pazienti nel gruppo Omidria, rispetto al

27% dei pazienti nel gruppo placebo, ha evidenziato costrizione della pupilla $\geq 2,5$ mm ($p < 0,0001$, test chi-quadrato).

| | Placebo | Omidria |
|---|----------------|----------------|
| Studio 1 | N=201 | N=201 |
| Dataset (n) | (n=180) | (n=184) |
| Variatione dell'AUC rispetto al basale del diametro della pupilla (mm) durante l'intervento (endpoint co-primario) [media (DS)] | -0,5 (0,58) | 0,1 (0,41) |
| Diametro < 6 mm in qualsiasi punto temporale | 85 (47%) | 19 (10%) |
| Diametro < 6 mm alla pulizia corticale | 41 (23%) | 7 (4%) |
| Costrizione della pupilla $\geq 2,5$ mm | 50 (28%) | 6 (3%) |
| Studio 2 | N=204 | N=202 |
| Dataset (n) | (n=200) | (n=195) |
| Variatione dell'AUC rispetto al basale del diametro della pupilla (mm) durante l'intervento (endpoint co-primario) [media (DS)] | -0,5 (0,57) | 0,1 (0,43) |
| Diametro < 6 mm in qualsiasi punto temporale | 76 (38%) | 18 (9%) |
| Diametro < 6 mm alla pulizia corticale | 46 (23%) | 8 (4%) |
| Costrizione della pupilla $\geq 2,5$ mm | 53 (27%) | 2 (1%) |

È stata dimostrata inoltre una riduzione significativa del dolore oculare durante le prime 10-12 ore postoperatorie. I test statistici per il dolore, determinato dalla VAS su 100 mm, sono stati eseguiti con un test CMH, aggiustato per i fattori di randomizzazione. Nello studio 1, la differenza media ponderata al CMH (Omidria – placebo) nell'AUC media è stata di -5,20 mm [intervallo di confidenza al 95%: -7,31; -3,09] ($p < 0,001$). Nello studio 2, la differenza media ponderata CMH (Omidria – placebo) nell'AUC media è stata di -4,58 mm [intervallo di confidenza al 95%: -6,92; -2,24] ($p < 0,001$).

| | Placebo | Omidria |
|---|-----------------|----------------|
| Studio 1 | N=201 | N=201 |
| Dataset (n) | (n=201) | (n=201) |
| AUC del punteggio VAS del dolore oculare a 12 ore (endpoint co-primario) [media \pm DS] | 9,2 \pm 12,9 | 4,1 \pm 8,07 |
| Soggetti con VAS = 0 in tutti i punti temporali | 28 (14%) | 48 (24%) |
| Soggetti con VAS ≥ 40 in qualsiasi punto temporale | 30 (15%) | 13 (7%) |
| Studio 2 | N=204 | N=202 |
| Dataset (n) | (n=202) | (n=202) |
| AUC del punteggio VAS del dolore oculare a 12 ore (endpoint co-primario) [media \pm DS] | 8,9 \pm 15,19 | 4,3 \pm 8,75 |
| Soggetti con VAS = 0 in tutti i punti temporali | 41 (20%) | 56 (28%) |
| Soggetti con VAS ≥ 40 in qualsiasi punto temporale | 27 (13%) | 16 (8%) |

L'esame istologico negli studi di tossicologia preclinici non ha evidenziato alcun effetto correlato al trattamento sulla cornea e, nelle sperimentazioni cliniche con Omidria, non sono stati osservati effetti negativi sulla migliore acuità visiva corretta (BCVA). Non è stata eseguita la conta delle cellule endoteliali durante gli studi clinici.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Omidria in uno o più sottogruppi di popolazione pediatrica per le procedure terapeutiche sul cristallino (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

In uno studio di farmacocinetica per la valutazione di Omidria, l'esposizione sistemica a fenilefrina e ketorolac è risultata minima e transitoria.

Concentrazioni plasmatiche rilevabili di fenilefrina sono state osservate solo in uno dei 14 pazienti. La concentrazione massima osservata in questo paziente è stata 1,7 ng/mL, raggiunta dopo l'instillazione di gocce di fenilefrina preoperatorie topiche e prima dell'esposizione a Omidria.

Le concentrazioni plasmatiche di ketorolac sono state rilevate in 11 pazienti su 14. La concentrazione massima di ketorolac osservata è stata 4,2 ng/mL.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici riportati in letteratura per i singoli componenti di Omidria non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

Uno studio di tossicità a dose singola è stato condotto in scimmie verdi africane esposte a soluzioni per irrigazione oculare contenenti l'associazione di fenilefrina e ketorolac, usate durante l'intervento di sostituzione del cristallino. Non sono stati osservati eventi avversi correlati al farmaco o rilievi patologici con le associazioni di fenilefrina e ketorolac in soluzione per irrigazione, somministrata a concentrazioni fino a 7.200 µM di fenilefrina e 900 µM di ketorolac. Queste concentrazioni sono oltre 10 volte più elevate della concentrazione di ciascun agente somministrato nella pratica clinica ai pazienti trattati con Omidria.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido citrico monoidrato
Sodio citrato diidrato
Sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH)
Acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

Confezione integra: 3 anni

Una volta aperto, il medicinale deve essere diluito immediatamente.

Dopo la diluizione, la stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 6 ore a 25°C. Usare entro 6 ore dalla diluizione. Dal punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere utilizzato

immediatamente. In caso contrario, l'utilizzatore è responsabile dei tempi di conservazione in uso e delle condizioni prima dell'uso.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Dopo la diluizione, non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro di tipo I da 5 mL incolore, con tappo in gomma butilica e una capsula di chiusura a strappo in polipropilene. Ogni flaconcino monouso è confezionato in una scatola di cartone.

Confezione multipla contenente 10 (1 confezione da 10) flaconcini monouso.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Per preparare Omidria per l'irrigazione intraoculare, diluire 4,0 mL di concentrato in 500 mL di soluzione per irrigazione oftalmica standard.

Devono essere rispettate le istruzioni seguenti:

- il flaconcino deve essere ispezionato visivamente per verificare l'eventuale presenza di particolato. Deve essere usata solo una soluzione limpida, da incolore a leggermente gialla, senza particelle visibili;
- con una tecnica asettica, prelevare 4,0 mL di soluzione concentrata utilizzando un ago sterile idoneo;
- 4,0 mL di soluzione concentrata devono essere iniettati in una sacca/flacone da 500 mL di soluzione per irrigazione;
- la sacca deve essere delicatamente capovolta per miscelare la soluzione. La soluzione deve essere utilizzata entro 6 ore dalla preparazione;
- la sacca deve essere ispezionata visivamente per verificare l'eventuale presenza di particolato. Deve essere usata solo una soluzione limpida, incolore, senza particelle visibili;
- non devono essere aggiunti altri medicinali alla soluzione per irrigazione preparata.

Il flaconcino usato e l'eventuale soluzione per irrigazione non utilizzata devono essere smaltiti, dopo l'uso singolo, in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Omeros London Limited
Berkeley Square
London, W1J 6BD
Regno Unito
Tel: +44 (0) 20 7887 6296
Fax: +44 (0) 20 7887 6001
e-mail: regulatory@omeros.co.uk

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

EU/1/15/1018/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 28 Luglio 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

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

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate, Craigavon, Co. Armagh
BT63 5QD
Irlanda del Nord

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)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione. In seguito, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenterà gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web 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).

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