B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/08/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente e l'utilizzatore

Ondexxya 200 mg polvere per soluzione per infusione
andexanet alfa

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio poiché contiene importanti informazioni per lei. Notare che questo medicinale viene prevalentemente usato in situazioni d'emergenza e che il medico avrà già stabilito che è necessario.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Ondexxya e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Ondexxya
3. Come si usa Ondexxya
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Ondexxya
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Ondexxya e a cosa serve

Ondexxya contiene il principio attivo andexanet alfa, che inverte gli effetti di determinati anticoagulanti denominati inibitori del fattore Xa (apixaban o rivaroxaban). Gli inibitori del fattore Xa vengono somministrati per prevenire la formazione di coaguli nei vasi sanguigni. Il medico può decidere di somministrarle Ondexxya per invertire rapidamente gli effetti dell'anticoagulante in caso di sanguinamento potenzialmente fatale o incontrollato.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Ondexxya

Non usi Ondexxya
- se è allergico all'andexanet alfa o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se è allergico alle proteine di criceto
- se riceve eparina

Avvertenze e precauzioni
L'inversione dell'effetto di un inibitore del fattore Xa con Ondexxya può aumentare il rischio di coaguli di sangue. Dopo il trattamento con Ondexxya, il medico deciderà quando riprendere la terapia anticoagulante.

Un effetto pro-coagulante indipendente di andexanet alfa può costituire un rischio ulteriore per lo sviluppo di trombosi.

Se manifesta effetti indesiderati durante la somministrazione di Ondexxya mediante infusione (flebo), il medico può rallentare o sospendere il trattamento. Contro gli effetti indesiderati, il medico può somministrarle un antistaminico (vedere paragrafo 4).

Documento reso disponibile da AIFA il 11/08/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Se deve sottoporsi a un intervento chirurgico che richiede un'anticoagulazione con eparina, l'uso di Ondexxya deve essere evitato.

Bambini e adolescenti
Non esistono informazioni sull'uso di Ondexxya nei bambini e negli adolescenti.

Altri medicinali e Ondexxya
Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Questo medicinale è destinato a invertire soltanto gli effetti degli inibitori del fattore Xa. È improbabile che Ondexxya alteri gli effetti di altri medicinali o che altri medicinali alterino l'effetto di Ondexxya.

Il trattamento con Ondexxya deve essere evitato nel caso in cui possa rendersi necessaria un'anticoagulazione con eparina. Ondexxya causa refrattarietà all'eparina.

Gravidanza e allattamento
Informi il medico se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno.

Ondexxya non è raccomandato durante la gravidanza o se è in età fertile e non usa contraccettivi.

Durante il trattamento con questo medicinale non deve allattare. Non è noto se andexanet alfa sia escreto nel latte materno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
È improbabile che questo medicinale alteri la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

3. Come si usa Ondexxya

Questo medicinale è esclusivamente per uso ospedaliero.

Il medico o l'infermiere le somministreranno il medicinale mediante iniezione o infusione in una vena.

Il medico o l'infermiere stabiliranno la dose del medicinale adatta a lei. La dose dipende dall'anticoagulante specifico che assume, nonché dalla dose e dal tempo trascorso dall'ultima dose dell'anticoagulante.

Dopo la somministrazione di Ondexxya, il medico deciderà quando riprendere la terapia anticoagulante.

Le istruzioni dettagliate per il medico o l'infermiere sulla somministrazione di Ondexxya sono riportate in fondo a questo foglio illustrativo (vedere "Istruzioni per l'uso").

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati più comuni associati a Ondexxya in studi clinici condotti con persone sane sono state reazioni correlate all'infusione con sintomi in genere lievi quali vampate o sensazione di calore (effetti indesiderati molto comuni che possono riguardare più di 1 persona su 10). Mal di testa, tosse o

Documento reso disponibile da AIFA il 11/08/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

affanno (effetti indesiderati comuni che possono riguardare fino a 1 persona su 10) si sono manifestati da pochi minuti a poche ore dopo l'infusione.

Elenco degli effetti indesiderati osservati nelle persone con sanguinamenti

Comune (può riguardare fino a 1 persona su 10)
- Ictus
- Attacco di cuore
- Coagulo di sangue nella gamba, nel braccio, nel polmone o nel cervello
- Febbre

Non comune (può riguardare fino a 1 persona su 100)
- Mini-ictus
- Arresto cardiaco

Elenco degli effetti indesiderati osservati nelle persone sane

Molto comune (può riguardare più di 1 persona su 10)
- vampate o sensazione di calore
- effetti sui marcatori della coagulazione del sangue: alcuni marcatori riguardanti la coagulazione sono aumentati per un po' di tempo e sono poi tornati normali. In queste persone sane non si sono verificati coaguli di sangue.

Comune (può riguardare fino a 1 persona su 10)
- orticaria
- capogiro
- battito cardiaco rapido o irregolare
- dolore o fastidio allo stomaco
- bocca secca
- alterazioni del gusto
- nausea
- fastidio al torace
- sensazione di freddo
- sudorazione eccessiva
- prurito
- mal di schiena
- spasmi muscolari

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Ondexxya

Questo medicinale verrà conservato in ospedale e queste istruzioni sono destinate esclusivamente al personale ospedaliero.

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul flaconcino e sulla scatola dopo "Scad".

La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/08/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Non congelare.
Dopo la ricostituzione, Ondexxya va usato immediatamente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Ondexxya
- Il principio attivo è andexanet alfa.
- Gli altri componenti sono Tris base, Tris cloridrato, L-arginina cloridrato, saccarosio, mannitolo, polisorbato 80.

Descrizione dell'aspetto di Ondexxya e contenuto della confezione
Ondexxya è fornito in flaconcini di vetro sotto forma di polvere per soluzione per infusione da bianca a biancastra, che va ricostituita (disciolta) prima dell'uso. La soluzione ricostituita è una soluzione limpida, incolore o di colore giallo chiaro.

Ogni confezione contiene quattro flaconcini.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia
Produttore

Alexion Pharma International Operations Unlimited Company
Alexion Dublin Manufacturing Facility
College Business and Technology Park
Blanchardstown Rd North
Dublin D15 R925
Irlanda

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien
AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

България
АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika
AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Danmark
AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Deutschland
AstraZeneca GmbH

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg
AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Magyarország
AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta
Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland
AstraZeneca BV

Documento reso disponibile da AIFA il 11/08/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Tel: +49 40 809034100

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα
AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España
AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France
AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska
AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland
AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC
Tel: +353 1609 7100

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Tel: +31 79 363 2222

Norge
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich
AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska
AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal
AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România
AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija
AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika
AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland
AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.
L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Altre fonti d'informazioni

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

Documento reso disponibile da AIFA il 11/08/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Andexanet non è risultato efficace e non è indicato per il trattamento delle emorragie associate a qualsiasi inibitore di FXa diverso da rivaroxaban o apixaban. Inoltre, non inverte gli effetti degli inibitori non FXa.

Posologia e somministrazione

Andexanet alfa viene somministrato sotto forma di bolo endovenoso (e.v.) a una velocità target di circa 30 mg/min in 15 minuti (dose bassa) o 30 minuti (dose elevata), seguito immediatamente da un'infusione continua di 4 mg (dose bassa) o 8 mg (dose elevata) al minuto per 120 minuti (vedere tabella 1).

Tabella 1: Regimi posologici

	Bolo endovenoso iniziale	**Infusione endovenosa continua**	**Numero totale di flaconcini da 200 mg necessari**
Dose bassa	400 mg a una velocità target di 30 mg/min	4 mg/min per 120 minuti (480 mg)	5
Dose elevata	800 mg a una velocità target di 30 mg/min	8 mg/min per 120 minuti (960 mg)	9

Le raccomandazioni posologiche sono state definite in base agli effetti di andexanet alfa in volontari sani cui è stato somministrato un inibitore diretto di FXa e alla capacità di invertire i livelli di attività anti-FXa. La posologia è stata confermata in uno studio condotto su pazienti con emorragia acuta maggiore.

Inversione di apixaban

Il regime posologico raccomandato di andexanet alfa si basa sulla dose di apixaban somministrata al paziente al momento dell'inversione della terapia anticoagulante e sul tempo trascorso dall'ultima dose di apixaban (vedere tabella 2). La decisione clinica di iniziare il trattamento deve essere sostenuta dalla misurazione del livello di anti-FXa al basale (se tale livello è disponibile entro un tempo accettabile).

Tabella 2: Riassunto delle dosi per l'inversione di apixaban

Inibitore di FXa	**Ultima dose dell'inibitore di FXa**	**Tempo dall'ultima dose dell'inibitore di FXa prima dell'inizio di andexanet alfa**	
		< 8 ore o non noto	**≥ 8 ore**
Apixaban	≤ 5 mg	Dose bassa	Dose bassa
	> 5 mg/ non nota	Dose elevata	

Inversione di rivaroxaban

Il regime posologico raccomandato di andexanet alfa si basa sulla dose di rivaroxaban somministrata al paziente al momento dell'inversione della terapia anticoagulante e sul tempo trascorso dall'ultima dose di rivaroxaban (vedere tabella 3). La decisione clinica di iniziare il trattamento deve essere sostenuta dalla misurazione del livello di anti-FXa al basale (se tale livello è disponibile entro un tempo accettabile).

Documento reso disponibile da AIFA il 11/08/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 3: Riassunto delle dosi per l'inversione di rivaroxaban

Inibitore di FXa	Ultima dose dell'inibitore di FXa	Tempo dall'ultima dose dell'inibitore di FXa prima dell'inizio di andexanet alfa	
		< 8 ore o non noto	≥ 8 ore
Rivaroxaban	≤ 10 mg	Dose bassa	Dose bassa
	> 10 mg/ non nota	Dose elevata	

I pazienti in trattamento con un inibitore del FXa soffrono di patologie di base che li predispongono agli eventi tromboembolici. L'inversione della terapia con un inibitore di FXa espone i pazienti al rischio trombotico legato alla patologia di base. Per ridurre tale rischio, la ripresa della terapia anticoagulante va presa in considerazione non appena ritenuto opportuno dal punto di vista medico.

Istruzioni per l'uso
Ricostituire andexanet alfa e quindi trasferire la soluzione da 10 mg/mL senza ulteriore diluizione in siringhe sterili di grande capacità se per la somministrazione si utilizza una siringa temporizzata o in idonee sacche per uso e.v. vuote in poliolefina (PO) o polivinilcloruro (PVC). Prima della somministrazione mediante infusione e.v., utilizzare un filtro in linea in polietersulfone (PES) da 0,2 o 0,22 micron o un filtro equivalente a basso legame proteico.

Per le soluzioni ricostituite, la stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per almeno otto ore a 25 °C. Dal punto di vista microbiologico, il prodotto aperto deve essere usato immediatamente. Se non viene usato immediatamente, i tempi di conservazione durante l'uso e le condizioni di conservazione prima dell'uso ricadono sotto la responsabilità dell'utilizzatore.

Ricostituzione

Prima di iniziare la ricostituzione, procurarsi quanto segue:
- Il numero calcolato di flaconcini riportato nella tabella 1.
- Lo stesso numero di siringhe da 20 mL (o più) con solvente, dotate di un ago da 20 gauge (o più grande).
- Tamponi imbevuti di alcool.
- Siringa sterile grande (50 mL o più). In caso di somministrazione con una siringa temporizzata, vanno usate più siringhe per contenere il volume finale del prodotto ricostituito.
- Sacche per uso endovenoso in poliolefina (PO) o polivinil cloruro (PVC) (da 150 mL o più) per contenere il volume finale del prodotto ricostituito (in caso di somministrazione con sacche e.v.).
- Acqua per preparazioni iniettabili.
- Filtro in linea in polietersulfone (PES) da 0,2 o 0,22 micron o un filtro equivalente a basso legame proteico.

Andexanet alfa non deve necessariamente essere portato a temperatura ambiente prima della ricostituzione o prima della somministrazione al paziente. Adottare tecniche di asepsi durante la procedura di ricostituzione.

Ogni flaconcino va ricostituito secondo le seguenti istruzioni:
1. Rimuovere il cappuccio a scatto da ogni flaconcino.
2. Pulire il tappo in gomma di ogni flaconcino con un tampone imbevuto di alcool.
3. Prelevare 20 mL di acqua per preparazioni iniettabili utilizzando una siringa da 20 mL (o più) e un ago da 20 gauge (o più grande).
4. Introdurre l'ago della siringa al centro del tappo di gomma.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/08/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

5. Premere lentamente lo stantuffo e iniettare i 20 mL di acqua per preparazioni iniettabili nel flaconcino, dirigendo il getto verso la parete interna del flaconcino per ridurre al minimo la formazione di schiuma.
6. Roteare delicatamente ogni flaconcino fino alla completa dissoluzione della polvere. NON AGITARE i flaconcini per evitare la formazione di schiuma. Il tempo di dissoluzione è di circa tre-cinque minuti per flaconcino.
7. Prima della somministrazione, controllare visivamente la soluzione ricostituita, per escludere la presenza di materiale corpuscolato e/o alterazioni di colore. Non usare in presenza di particelle opache o alterazioni del colore.
8. Per una ricostituzione efficace della dose necessaria e per ridurre al minimo gli errori, iniettare 20 mL di acqua per preparazioni iniettabili in ogni flaconcino prima di procedere alla fase successiva.
9. Se conservato a temperatura ambiente, usare andexanet alfa entro otto ore dalla ricostituzione.

Somministrazione mediante siringa temporizzata

1. Dopo aver ricostituito tutti i flaconcini necessari, prelevare la soluzione ricostituita da ognuno di essi utilizzando la siringa grande (50 mL o più) dotata di un ago da 20 gauge (o più grande).
2. Preparare il bolo e l'infusione in siringhe separate di grande volume.
3. A causa del maggiore volume, il bolo e l'infusione a dosi elevate devono essere suddivisi in ulteriori siringhe (due siringhe ciascuna per il bolo e l'infusione).
4. Per prevenire il trasferimento accidentale di aria, tenere l'ago della siringa rivolto verso l'alto e non deporre la siringa tra un prelievo e il successivo.
5. Prima della somministrazione, collegare gli accessori (ad es. tubi di estensione, filtro in linea in polietersulfone (PES) da 0,2 o 0,22 micron o un filtro equivalente a basso legame proteico, siringa temporizzata).
6. Somministrare la soluzione ricostituita alla velocità adeguata.
7. Eliminare tutte le siringhe, gli aghi e i flaconcini usati nonché i residui inutilizzati della soluzione ricostituita.

Somministrazione mediante sacche endovenose

1. Dopo aver ricostituito tutti i flaconcini necessari, prelevare la soluzione ricostituita da ognuno di essi utilizzando la siringa grande (50 mL o più) dotata di un ago da 20 gauge (o più grande).
2. Trasferire la soluzione ricostituita dalla siringa in apposite sacche e.v.
3. Ripetere i passaggi 1 e 2 per trasferire l'intero volume del bolo e dell'infusione in sacche e.v. in PO o PVC.
4. Per garantire una corretta velocità di somministrazione, si raccomanda di suddividere il bolo e l'infusione in due sacche separate. È anche possibile utilizzare un'unica sacca e.v. in PO o PVC per il bolo e l'infusione, ma occorre garantire la velocità d'infusone corretta al momento del passaggio dal bolo all'infusione.
5. Prima della somministrazione, collegare gli accessori (ad es. tubi di estensione, filtro in linea in polietersulfone (PES) da 0,2 o 0,22 micron o un filtro equivalente a basso legame proteico, pompa e.v.).
6. Somministrare la soluzione ricostituita alla velocità adeguata.

Smaltimento

Tutte le siringhe, gli aghi e i flaconcini usati nonché i residui inutilizzati della soluzione ricostituita devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/08/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).