

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Neofordex 40 mg compresse

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene desametasone acetato equivalente a 40 mg di desametasone.

### Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa contiene 98,1 mg di lattosio.  
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa  
Compressa bianca, oblunga (11 mm x 5,5 mm) con la dicitura "40 mg" impressa su un lato.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Neofordex è indicato negli adulti per il trattamento del mieloma multiplo sintomatico, in associazione ad altri medicinali.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere avviato e monitorato sotto la supervisione di medici esperti nella gestione del mieloma multiplo.

#### Posologia

La dose e la frequenza di somministrazione variano in base al protocollo terapeutico e al(i) trattamento(i) associato(i). La somministrazione di Neofordex deve seguire le istruzioni per la somministrazione di desametasone qualora riportate nel riassunto delle caratteristiche del prodotto del(i) trattamento(i) associato(i). In assenza di istruzioni, seguire i protocolli e le linee guida di trattamento nazionali o internazionali. I medici che prescrivono il medicinale devono valutare con attenzione la dose di desametasone da somministrare, in considerazione delle condizioni e dello stato della malattia del paziente.

La posologia abituale del desametasone è di 40 mg/die per giorno di somministrazione.

Al termine del trattamento con desametasone, la dose deve essere ridotta in modo graduale fino alla completa cessazione.

#### *Dose dimenticata*

La compressa deve essere assunta immediatamente se la dose è stata dimenticata da meno di 12 ore. Se la dose è stata dimenticata da più di 12 ore, deve essere assunta la compressa successiva all'orario consueto.

In caso di dose dimenticata, non si deve essere assumere una dose doppia.

#### Popolazioni speciali

##### *Anziani*

Nei pazienti anziani e/o cagionevoli, dove è richiesta una riduzione della dose, si può decidere di prescrivere un altro prodotto contenente un dosaggio di desametasone inferiore, secondo il regime di trattamento appropriato.

#### *Compromissione epatica*

I pazienti con compromissione epatica richiedono un adeguato monitoraggio e la dose deve essere determinata con cautela, poiché non esistono dati per questa popolazione di pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

#### *Compromissione renale*

I pazienti con compromissione renale richiedono un adeguato monitoraggio (vedere paragrafo 4.4).

#### *Popolazione pediatrica*

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Neofordex nella popolazione pediatrica per l'indicazione del mieloma multiplo.

### Modo di somministrazione

Uso orale.

Al fine di ridurre al minimo l'insonnia, la compressa deve essere assunta preferibilmente al mattino.

Le compresse devono essere conservate nella confezione blister fino al momento della somministrazione. Le singole compresse nella confezione integra devono essere separate dal blister utilizzando la perforazione, ad esempio per l'uso con portapillole multiscoperto.

### **4.3 Controindicazioni**

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

Malattia virale in atto (in particolare, epatite virale, herpes, varicella, herpes zoster).

Psicosi non controllate.

Quando il desametasone viene somministrato in associazione ad altri medicinali, consultare i relativi riassunti delle caratteristiche del prodotto per le controindicazioni supplementari.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Il desametasone è un glucocorticoide ad alto dosaggio. Questo aspetto deve essere tenuto in considerazione nel monitoraggio del paziente. Il beneficio del trattamento con desametasone deve essere attentamente e costantemente valutato rispetto ai rischi effettivi e potenziali.

#### Rischio di infezione

Il trattamento con desametasone ad alto dosaggio aumenta il rischio di sviluppare infezioni gravi, in particolare dovute a batteri, lieviti e/o parassiti. Tali infezioni possono essere provocate anche da microrganismi che di rado sono causa di patologie in circostanze normali (infezioni opportunistiche). I segni dello sviluppo di un'infezione possono essere mascherati dalla terapia con desametasone.

Prima di iniziare il trattamento deve essere eliminata qualsiasi fonte di infezione, in particolare la tubercolosi. Durante il trattamento, i pazienti devono essere tenuti sotto stretta osservazione per rilevare l'eventuale comparsa di infezioni. In particolare, è comune il sopraggiungere della polmonite. I pazienti devono essere informati dei segni e dei sintomi di polmonite ed essere avvisati di consultare il medico nel caso questi si presentino. In caso di malattia infettiva in atto, al trattamento con desametasone deve essere aggiunto un adeguato trattamento antinfettivo.

In caso di tubercolosi pregressa con importanti sequele radiologiche, o qualora non si sia certi che il paziente abbia seguito un ciclo di trattamento completo di 6 mesi con rifampicina, è richiesta la profilassi antitubercolare.

Esiste il rischio di strongiloidiasi grave. I pazienti provenienti da zone endemiche (regioni tropicali e subtropicali, Europa meridionale) devono essere sottoposti a esame delle feci e, se necessario, il parassita deve essere eradicato prima di iniziare il trattamento con desametasone.

Alcune malattie virali (varicella, morbillo) possono aggravarsi nei pazienti trattati con glucocorticoidi o che sono stati sottoposti a trattamento con glucocorticoidi nei tre mesi precedenti. I pazienti devono evitare contatti con soggetti affetti da varicella o morbillo. I pazienti immunocompromessi che non hanno contratto la varicella o il morbillo in precedenza sono particolarmente a rischio. Se tali pazienti sono venuti a contatto con persone affette da varicella o morbillo, deve essere avviato un trattamento preventivo con immunoglobulina normale per via endovenosa o mediante immunizzazione passiva con immunoglobulina anti-varicella zoster (VZIG), come opportuno. I pazienti esposti devono essere avvertiti di consultare il medico immediatamente.

### Vaccinazioni

Il desametasone non deve essere utilizzato con vaccini vivi attenuati (vedere paragrafo 4.5). Le vaccinazioni con vaccini inattivati sono di solito possibili. Tuttavia, la risposta immunitaria e quindi l'effetto della vaccinazione possono essere ridotti con l'assunzione di dosi elevate di glucocorticoidi.

### Interferenza con gli esami di laboratorio

Il desametasone può sopprimere la reazione cutanea ai test allergologici. Può anche influenzare la prova al nitro-blu-tetrazolio (NBT) per le infezioni batteriche e causare risultati falsi negativi.

### Disturbi psichiatrici

I pazienti e/o le persone che se ne prendono cura devono essere avvisati della possibilità che si verifichino reazioni avverse psichiatriche gravi con l'uso di steroidi per via sistemica (vedere paragrafo 4.8). I sintomi compaiono in genere entro alcuni giorni o settimane dall'inizio del trattamento. I rischi possono aumentare in caso di dosi elevate (vedere paragrafo 4.5 per le interazioni farmacocinetiche che possono aumentare il rischio di reazioni avverse), sebbene non sia possibile prevedere l'insorgenza, il tipo, la gravità o la durata delle reazioni sulla base dei livelli di dosaggio. La maggior parte delle reazioni si risolve con la riduzione o la sospensione della dose, sebbene possa essere necessario un trattamento specifico. I pazienti e/o le persone che se ne prendono cura devono essere invitati a consultare il medico se insorgono sintomi psichiatrici preoccupanti, in particolare se si sospetta depressione dell'umore o ideazione suicida. I pazienti e/o le persone che se ne prendono cura devono inoltre prestare attenzione all'insorgenza di possibili disturbi psichiatrici durante o subito dopo la riduzione della dose/sospensione degli steroidi per via sistemica, sebbene tali reazioni siano state segnalate non frequentemente.

Si richiede particolare cautela nel considerare il ricorso a corticosteroidi sistemici nei pazienti che soffrono o hanno sofferto in passato di gravi disturbi dell'affettività, anche nel caso in cui tali disturbi abbiano riguardato familiari di primo grado. Tali disturbi comprendono patologia depressiva o maniaco-depressiva e pregresse psicosi da steroidi.

L'insonnia può essere ridotta al minimo somministrando Neofordex al mattino.

### Sindrome da lisi tumorale

Nell'esperienza post marketing è stata segnalata la sindrome da lisi tumorale (TLS) in pazienti con neoplasie ematologiche in seguito all'uso di desametasone da solo o in associazione con altri agenti chemioterapici. Pazienti ad elevato rischio di TLS, come pazienti con alto tasso di proliferazione, alto carico tumorale, e alta sensibilità agli agenti citotossici, dovrebbero essere attentamente monitorati e dovrebbero essere intraprese le precauzioni appropriate.

## Patologie gastrointestinali

Il trattamento per ulcera gastrica o duodenale in atto deve cominciare prima dell'inizio del trattamento con corticosteroidi. Per i pazienti con anamnesi positiva o fattori di rischio per ulcera, emorragia o perforazione gastrica o duodenale deve essere considerata un'opportuna profilassi. I pazienti devono essere tenuti sotto controllo clinico, anche mediante endoscopia.

## Patologie dell'occhio

Il trattamento sistemico con glucocorticoidi può indurre corioretinopatia che può provocare compromissione della visione, inclusa perdita della vista.

L'uso prolungato di corticosteroidi può provocare cataratta subcapsulare e glaucoma con possibile danno ai nervi ottici e può far aumentare la comparsa di infezioni oculari secondarie dovute a funghi o virus. È necessaria particolare cautela nel trattamento dei pazienti con glaucoma (o anamnesi familiare di glaucoma), così come nel trattamento di pazienti con herpes simplex oculare, a causa della possibile perforazione della cornea.

## Tendinite

I corticosteroidi possono favorire l'insorgere di tendinite e, in casi eccezionali, la rottura del tendine interessato. Questo rischio aumenta con l'uso concomitante di fluorochinoloni e nei pazienti sottoposti a dialisi con iperparatiroidismo secondario o dopo trapianto renale.

## Crisi da feocromocitoma

Dopo la somministrazione di corticosteroidi sistemici è stata segnalata crisi da feocromocitoma che può essere fatale. I corticosteroidi devono essere somministrati solo a pazienti con feocromocitoma sospetto o accertato dopo un'adeguata valutazione del rapporto rischio/beneficio.

## Anziani

Le reazioni avverse comuni ai corticosteroidi sistemici possono essere associate a conseguenze più gravi nell'età avanzata, in particolare osteoporosi, ipertensione, ipokaliemia, diabete, sensibilità alle infezioni e assottigliamento della cute. È richiesta un'attenta supervisione clinica per evitare reazioni potenzialmente letali.

## Monitoraggio

L'uso di corticosteroidi richiede un adeguato monitoraggio nei pazienti con colite ulcerosa (a causa del rischio di perforazione), anastomosi intestinale recente, diverticolite, infarto del miocardio recente (rischio di rottura della parete libera del ventricolo sinistro), diabete mellito (o relativa presenza nell'anamnesi familiare), insufficienza renale, compromissione della funzione epatica, osteoporosi e miastenia grave.

## Trattamento a lungo termine

Durante il trattamento si deve seguire una dieta a ridotto contenuto di zuccheri semplici e a elevato contenuto di proteine, a causa dell'effetto iperglicemizzante dei corticosteroidi e della loro azione stimolante del catabolismo proteico con bilancio azotato negativo.

La ritenzione idrica e di sodio è comune e può provocare ipertensione. Deve essere ridotto l'apporto di sodio e monitorata la pressione arteriosa. È necessaria particolare cautela nel trattamento di pazienti con compromissione della funzione renale, ipertensione o insufficienza cardiaca congestizia.

Durante il trattamento devono essere tenuti sotto osservazione i livelli di potassio. Devono essere somministrati integratori di potassio, in particolare in presenza di un rischio di aritmia cardiaca o somministrazione concomitante di medicinali che inducono ipokaliemia.

La terapia con glucocorticoidi può ridurre gli effetti del trattamento antidiabetico e antipertensivo. Potrebbe essere necessario aumentare la dose di insulina, di antidiabetici orali e di antipertensivi.

A seconda della durata del trattamento, può insorgere una compromissione del metabolismo del calcio. I livelli di calcio e vitamina D devono essere tenuti sotto osservazione. Nei pazienti che non assumono già bifosfonati per malattia ossea correlata al mieloma multiplo deve essere considerata la prescrizione di bifosfonati, in particolare se sono presenti fattori di rischio per osteoporosi.

#### Uso in associazione ad altri trattamenti per il mieloma multiplo

**Quando Neofordex viene somministrato in associazione ad altri medicinali, consultare i rispettivi riassunti delle caratteristiche del prodotto prima di iniziare il trattamento con Neofordex.**

**Quando Neofordex è utilizzato in associazione a noti teratogeni (ad es. talidomide, lenalidomide, pomalidomide, plerixafor), è necessario prestare particolare attenzione ai requisiti in materia di test e prevenzione della gravidanza (vedere paragrafo 4.6).**

#### *Eventi tromboembolici venosi e arteriosi*

Nei pazienti con mieloma multiplo, la co-somministrazione di desametasone con talidomide e relativi analoghi è associata a un aumento del rischio di tromboembolia venosa (principalmente trombosi venosa profonda ed embolia polmonare) e di tromboembolia arteriosa (principalmente infarto del miocardio ed evento cerebrovascolare) (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Pertanto, i pazienti con fattori di rischio noti di tromboembolia (compresa una precedente trombosi) devono essere attentamente monitorati. Si deve intervenire per tentare di minimizzare tutti i fattori di rischio modificabili (ad es. fumo, ipertensione e iperlipidemia). Anche la somministrazione concomitante di medicinali eritropoietici può aumentare il rischio di trombosi in questi pazienti. Pertanto, i medicinali eritropoietici, o altri medicinali che possono aumentare il rischio di trombosi, come la terapia sostitutiva ormonale, devono essere utilizzati con cautela nei pazienti con mieloma multiplo in trattamento con desametasone insieme a talidomide e relativi analoghi. Una concentrazione di emoglobina superiore a 12 g/dl deve comportare l'interruzione dei medicinali eritropoietici.

I pazienti e i medici devono essere consapevoli della necessità di prestare attenzione ai segni e ai sintomi di tromboembolia. I pazienti devono essere avvisati di rivolgersi al medico in caso di comparsa di sintomi quali respiro affannoso, dolore toracico, gonfiore delle braccia o delle gambe. Deve essere raccomandato il trattamento antitrombotico a scopo profilattico, soprattutto nei pazienti con ulteriori fattori di rischio trombotico. La decisione di adottare misure profilattiche antitrombotiche deve essere presa dopo un'attenta valutazione dei fattori di rischio di base del singolo paziente.

Se il paziente è soggetto a un qualsiasi evento tromboembolico, il trattamento deve essere interrotto e deve essere istituita una terapia anticoagulante standard. Dopo aver stabilizzato il paziente con il trattamento anticoagulante e aver gestito le eventuali complicanze dell'evento tromboembolico, il trattamento con desametasone e talidomide o relativi analoghi può essere ripreso alla dose originaria, in base a una valutazione del rapporto rischi/benefici. Il paziente deve continuare la terapia anticoagulante durante il trattamento con desametasone e talidomide o relativi analoghi.

#### *Neutropenia e trombocitopenia*

La co-somministrazione di desametasone con lenalidomide nei pazienti con mieloma multiplo è associata a una più elevata incidenza di neutropenia di grado 4 (5,1% nei pazienti trattati con lenalidomide/desametasone rispetto allo 0,6% nei pazienti trattati con placebo/desametasone; vedere paragrafo 4.8). Episodi di neutropenia febbrile di grado 4 sono stati osservati non di frequente (0,6% dei pazienti trattati con

lenalidomide/desametasone rispetto allo 0,0% dei pazienti trattati con placebo/desametasone; vedere paragrafo 4.8). La neutropenia è stata la reazione avversa ematologica di grado 3 o 4 segnalata più di frequente in pazienti con mieloma multiplo recidivato/refrattario trattati con l'associazione di desametasone e pomalidomide. I pazienti devono essere monitorati per le reazioni avverse ematologiche, in particolare la neutropenia. I pazienti devono essere avvertiti di riferire immediatamente la comparsa di episodi febbrili. Può essere necessaria una riduzione della dose di lenalidomide o di pomalidomide. In caso di neutropenia, il medico deve considerare il ricorso a fattori della crescita nella gestione dei pazienti.

La co-somministrazione di desametasone e lenalidomide nei pazienti con mieloma multiplo è associata a una più elevata incidenza di trombocitopenia di grado 3 e 4 (rispettivamente 9,9% e 1,4% nei pazienti trattati con lenalidomide/desametasone, rispetto a 2,3% e 0,0% nei pazienti trattati con placebo/desametasone) (vedere paragrafo 4.8). Trombocitopenia è stata inoltre segnalata con frequenza molto comune dai pazienti con mieloma multiplo recidivato/refrattario trattati con l'associazione di desametasone e pomalidomide. Si raccomanda ai pazienti e ai medici di fare attenzione alla comparsa di segni e sintomi di sanguinamento, tra cui petecchie ed epistassi, soprattutto in caso di trattamento concomitante che potrebbe indurre sanguinamento. Può essere necessaria una riduzione della dose di lenalidomide o di pomalidomide.

Il quadro emocromocitometrico, inclusi conta leucocitaria anche differenziale, conta piastrinica, emoglobina ed ematocrito, deve essere monitorato al basale, ogni settimana per le prime 8 settimane di trattamento con desametasone/lenalidomide e successivamente una volta al mese, al fine di rilevare una possibile citopenia.

#### Intolleranza al lattosio

Neofordex contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit totale di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere il medicinale.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

**Prima di utilizzare Neofordex in associazione a qualsiasi altro medicinale, consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto di tale medicinale.**

#### Interazioni farmacodinamiche

*Per motivi connessi alla sicurezza devono essere evitate le associazioni seguenti*

- con acido acetilsalicilico, a dosi  $\geq 1$  g per somministrazione o 3 g/die, a causa di un aumento del rischio di sanguinamento. A dosi  $\geq 500$  mg per somministrazione o  $< 3$  g/die, sono necessarie precauzioni a causa di un aumento del rischio di emorragia, ulcerazioni e perforazione gastrointestinale. È tuttavia possibile la profilassi antitrombotica con acido acetilsalicilico a basso dosaggio;
- Con vaccini vivi attenuati, a causa del rischio di malattia, potenzialmente letale, correlata al vaccino (vedere paragrafo 4.4).

*Per motivi connessi alla sicurezza richiedono precauzioni le associazioni seguenti*

- con medicinali ipokaliemizzanti: diuretici ipokaliemizzanti, in monoterapia o in associazione, lassativi, tetracosactide, amfotericina B per via endovenosa, a causa del rischio di ipokaliemia. I livelli di potassio devono essere monitorati e corretti, se necessario. Inoltre, l'amfotericina B comporta il rischio di ingrandimento cardiaco e insufficienza cardiaca in caso di uso concomitante.
- Con la digitale, perché l'ipokaliemia ne potenzia gli effetti tossici. L'eventuale ipokaliemia deve essere corretta e i pazienti devono essere tenuti sotto osservazione clinica, con controllo degli elettroliti e mediante elettrocardiogramma.
- Con medicinali che comportano un rischio di torsioni di punta, a causa dell'aumento del rischio di aritmia ventricolare. L'eventuale ipokaliemia deve essere corretta e i pazienti devono essere tenuti sotto osservazione clinica, con controllo degli elettroliti e mediante elettrocardiogramma.
- Con i medicinali eritropoietici o altri medicinali che possono aumentare il rischio di trombosi, come la terapia sostitutiva ormonale, nei pazienti trattati con talidomide o relativi analoghi insieme a Neofordex (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

- Con i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), a causa di un aumento del rischio di ulcerazione gastrointestinale.
- Con i medicinali ipoglicemizzanti, perché il desametasone può aumentare i livelli glicemici e ridurre la tolleranza al glucosio, con possibilità di chetoacidosi. I pazienti devono essere informati di questo rischio e deve essere intensificato l'automonitoraggio del sangue e delle urine, soprattutto durante le fasi iniziali del trattamento. Potrebbe essere necessario aggiustare la posologia dei medicinali antidiabetici durante e dopo il trattamento con desametasone.
- Con i medicinali antipertensivi, a causa di una riduzione del loro effetto (ritenzione di acqua e sodio). Potrebbe essere necessario aggiustare la dose degli antipertensivi durante il trattamento con desametasone.
- Con i fluorochinoloni, a causa di un possibile aumento del rischio di tendinite e, in casi eccezionali, di rottura del tendine interessato, in particolare dopo un trattamento prolungato.
- Con metotrexato, a causa di un aumento del rischio di tossicità ematologica.

### Interazioni farmacocinetiche

#### *Effetti di altri medicinali sul desametasone*

Il desametasone è metabolizzato tramite il citocromo P450 3A4 (CYP3A4) ed è trasportato dalla P-glicoproteina (P-gp, nota anche come MDR1). La somministrazione concomitante di desametasone con induttori o inibitori del CYP3A4 o della P-gp può provocare rispettivamente una riduzione o un aumento delle concentrazioni plasmatiche di desametasone.

#### *A causa di alterazioni della farmacocinetica del desametasone richiedono precauzioni le associazioni seguenti*

- Medicinali che possono ridurre la concentrazione plasmatica di desametasone:
  - aminoglutetimide, a causa di una riduzione dell'efficacia del desametasone dovuta a un aumento del suo metabolismo epatico.
  - Anticonvulsivanti induttori degli enzimi epatici: carbamazepina, fosfenitoina, fenobarbital, fenitoina, primidone, a causa della riduzione dei livelli plasmatici di desametasone e quindi della sua efficacia.
  - Con rifampicina, a causa di una riduzione delle concentrazioni plasmatiche e dell'efficacia del desametasone connessa all'aumento del suo metabolismo epatico.
  - Medicinali topici gastrointestinali, antiacidi e carbone attivo, oltre a colestiramina, a causa della riduzione dell'assorbimento intestinale di desametasone. La somministrazione di tali medicinali e Neofordex deve avvenire con un intervallo di almeno due ore.
  - Efedrina, a causa di una riduzione dei livelli plasmatici di desametasone dovuti a un aumento della clearance metabolica.
- Medicinali che possono aumentare la concentrazione plasmatica di desametasone:
  - Aprepitant e fosaprepitant, a causa di un aumento delle concentrazioni plasmatiche del desametasone dovuto a una riduzione del suo metabolismo epatico.
  - Claritromicina, eritromicina, telitromicina, itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, voriconazolo, nelfinavir, ritonavir: aumento della concentrazione plasmatica del desametasone a causa della riduzione del suo metabolismo epatico da parte di questi inibitori enzimatici.

#### *Effetti del desametasone su altri medicinali*

Il desametasone è un moderato induttore del CYP3A4 e della P-gp. La somministrazione concomitante di desametasone con sostanze metabolizzate tramite il CYP3A4 o trasportate dalla P-gp potrebbe determinare un aumento della clearance e una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di queste sostanze:

- contraccettivi orali, perché non si può escludere una riduzione dell'efficacia dei contraccettivi orali durante il trattamento. Non sono stati effettuati studi d'interazione con contraccettivi orali. Devono essere adottate misure efficaci per evitare una gravidanza (vedere paragrafo 4.6). Anche l'efficacia della terapia sostitutiva ormonale può risultare ridotta.
- Anticoagulanti orali, a causa del possibile impatto dei corticosteroidi sul metabolismo dell'anticoagulante orale e sui fattori della coagulazione nonché del rischio emorragico (mucosa del

tratto digerente, fragilità vascolare) della terapia con desametasone stessa, a dosi elevate o per una durata di trattamento superiore ai 10 giorni. Nel caso in cui sia richiesta tale associazione, si deve rafforzare il monitoraggio e i parametri della coagulazione devono essere controllati dopo una settimana e successivamente a settimane alterne di trattamento, così come dopo la fine del trattamento.

- Docetaxel e ciclofosfamide, a causa della riduzione dei rispettivi livelli plasmatici dovuta a induzione del CYP3A e della P-gp.
- Lapatinib, a causa dell'aumento dell'epatotossicità di lapatinib, probabilmente dovuto a induzione del metabolismo del CYP3A4.
- Ciclosporina, a causa di una riduzione della biodisponibilità e dei livelli plasmatici della ciclosporina. La ciclosporina può aumentare inoltre la captazione intracellulare del desametasone. Inoltre, con l'uso concomitante di desametasone e ciclosporina sono state riferite convulsioni. L'uso concomitante di desametasone e ciclosporina deve essere evitato.
- Midazolam, a causa di una riduzione dei livelli plasmatici di midazolam per induzione del CYP3A4. L'efficacia del midazolam può essere ridotta.
- Ivermectina, a causa di una riduzione dei livelli plasmatici dell'ivermectina. L'eradicazione dei parassiti deve essere conclusa con esito positivo prima dell'impiego di desametasone (vedere paragrafo 4.4).
- Rifabutina, a causa di una riduzione dei livelli plasmatici di rifabutina dovuta a induzione del CYP3A4 intestinale ed epatico.
- Indinavir, a causa di una forte riduzione dei livelli plasmatici dell'indinavir per induzione del CYP3A4 intestinale.
- Eritromicina, a causa di un aumento del metabolismo dell'eritromicina in soggetti non portatori dell'allele CYP3A5\*1 dopo il trattamento con desametasone.
- Isoniazide, perché i glucocorticoidi possono ridurre le concentrazioni plasmatiche di questa sostanza, probabilmente a causa di una stimolazione del metabolismo epatico dell'isoniazide e di una riduzione del metabolismo dei glucocorticoidi.
- Praziquantel, a causa della riduzione delle concentrazioni plasmatiche di praziquantel dovuta a un aumento del suo metabolismo epatico da parte del desametasone, con rischio di insuccesso del trattamento. I trattamenti con i due medicinali devono essere effettuati ad almeno una settimana di distanza.

La somministrazione giornaliera ripetuta di desametasone provoca inoltre una riduzione dei livelli plasmatici del desametasone, dovuta a induzione del CYP3A4 e della P-gp. Non è necessario un aggiustamento della dose nel trattamento del mieloma multiplo.

Il desametasone non ha alcuna interazione farmacocinetica clinicamente significativa con talidomide, lenalidomide, pomalidomide, bortezomib, vincristina o doxorubicina.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Donne in età fertile

Le donne devono evitare una gravidanza durante il trattamento con Neofordex. Il desametasone può causare malformazioni congenite (vedere paragrafo 5.3). Il desametasone può essere utilizzato con noti teratogeni (ad es. talidomide, lenalidomide, pomalidomide, plerixafor) o con sostanze citotossiche che sono controindicate durante la gravidanza. Le pazienti trattate con Neofordex in associazione a medicinali contenenti talidomide, lenalidomide o pomalidomide devono seguire i programmi di prevenzione della gravidanza previsti per tali medicinali. Prima di iniziare qualsiasi trattamento in associazione, consultare tutti i riassunti delle caratteristiche del prodotto pertinenti per ulteriori informazioni.

##### Contraccezione negli uomini e nelle donne

Le donne in età fertile e i loro partner di sesso maschile devono adottare adeguate misure contraccettive. In particolare, devono essere seguite le indicazioni del programma di prevenzione della gravidanza per il trattamento in associazione con talidomide o relativi analoghi. L'efficacia dei contraccettivi orali può essere ridotta durante il trattamento con desametasone (vedere paragrafo 4.5).

## Gravidanza

Sulla base dei dati sull'uomo, si ritiene che il desametasone possa causare malformazioni congenite, in particolare ritardo della crescita intrauterina e raramente insufficienza surrenalica neonatale, quando somministrato durante la gravidanza.

Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Neofordex non deve essere usato durante la gravidanza a meno che le condizioni cliniche della donna rendano necessario il trattamento con desametasone.

## Allattamento

I glucocorticoidi sono escreti nel latte materno e sono stati evidenziati effetti in neonati/lattanti allattati da donne trattate.

La decisione se interrompere l'allattamento al seno o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Neofordex deve essere presa tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e il beneficio della terapia per la madre.

## Fertilità

Gli studi sugli animali hanno mostrato una riduzione della fertilità femminile (vedere paragrafo 5.3). Non sono disponibili dati sulla fertilità maschile.

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

Neofordex altera moderatamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Il desametasone può causare stato confusionale, allucinazioni, capogiri, sonnolenza, affaticamento, sincope e vista offuscata (vedere paragrafo 4.8). In presenza di tali sintomi, i pazienti devono essere avvisati di non guidare, usare macchinari o svolgere attività pericolose durante il trattamento con desametasone.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse a Neofordex corrispondono al profilo di sicurezza prevedibile dei glucocorticoidi. Iperglicemia, insonnia, dolore e debolezza muscolare, astenia, affaticamento, edema e aumento ponderale si verificano con frequenza molto comune. Reazioni avverse meno comuni ma gravi comprendono polmonite e altre infezioni e disturbi psichiatrici (vedere paragrafo 4.4). In associazione con talidomide o relativi analoghi, le reazioni avverse più gravi sono state eventi tromboembolici venosi, principalmente trombosi venosa profonda ed embolia polmonare, e mielosoppressione, in particolare neutropenia e trombocitopenia (vedere paragrafo 4.4).

L'incidenza di reazioni avverse prevedibili, inclusa atrofia renale, è correlata alla dose, alla tempistica di somministrazione e alla durata del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

#### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse osservate nei pazienti trattati con desametasone sono elencate di seguito, classificate per sistemi e organi e frequenza. La frequenza 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 ( $< 1/10.000$ , comprese segnalazioni isolate); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Reazioni avverse</b>
---	-------------------------

Infezioni ed infestazioni	<i>Comune:</i> polmonite, herpes zoster, infezione delle vie respiratorie superiori, infezione delle vie respiratorie inferiori, candidosi orale, infezione micotica orale, infezione del tratto urinario, herpes simplex, infezione da candida; <i>Non nota:</i> infezione, sepsi.
Patologie del sistema emolinfopoietico	<i>Comune:</i> neutropenia, anemia, trombocitopenia, linfopenia, leucopenia, leucocitosi; <i>Non comune:</i> neutropenia febbrile, pancitopenia, coagulopatia.
Patologie endocrine	<i>Comune:</i> sindrome di Cushing; <i>Non comune:</i> ipotiroidismo; <i>Non nota:</i> atrofia surrenale, sindrome da sospensione di steroidi, insufficienza surrenalica, irsutismo, irregolarità mestruale.
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	<i>Molto comune:</i> iperglicemia; <i>Comune:</i> ipokaliemia, diabete mellito, anoressia, aumento o diminuzione dell'appetito, ipoalbuminemia, ritenzione di liquidi, iperuricemia; <i>Non comune:</i> disidratazione, ipocalcemia, ipomagnesiemia; <i>Non nota:</i> tolleranza al glucosio alterata, ritenzione di sodio, alcalosi metabolica.
Disturbi psichiatrici	<i>Molto comune:</i> insonnia; <i>Comune:</i> depressione, ansia, aggressività, stato confusionale, irritabilità, nervosismo, alterazione dell'umore, agitazione, umore euforico; <i>Non comune:</i> sbalzi d'umore, allucinazioni; <i>Non nota:</i> mania, psicosi, disturbi del comportamento.
Patologie del sistema nervoso	<i>Comune:</i> neuropatia periferica, capogiri, iperattività psicomotoria, disturbo dell'attenzione, compromissione della memoria, tremore, parestesia, cefalea, ageusia, disgeusia, sonnolenza, letargia, alterazione dell'equilibrio, disfonia; <i>Non comune:</i> accidente cerebrovascolare, attacco ischemico transitorio, amnesia, coordinazione anormale, atassia, sincope; <i>Non nota:</i> convulsioni.
Patologie dell'occhio	<i>Comune:</i> vista offuscata, cataratta; <i>Non comune:</i> congiuntivite, aumento della lacrimazione; <i>Non nota:</i> corioretinopatia, glaucoma.
Patologie dell'orecchio e del labirinto	<i>Comune:</i> vertigine.
Patologie cardiache	<i>Comune:</i> fibrillazione atriale, extrasistoli sopraventricolari, tachicardia, palpitazioni; <i>Non comune:</i> ischemia miocardica, bradicardia; <i>Non nota:</i> insufficienza cardiaca congestizia.
Patologie vascolari	<i>Comune:</i> reazioni tromboemboliche venose, principalmente trombosi venosa profonda ed embolia polmonare, ipertensione, ipotensione, vampate, aumento della pressione arteriosa, abbassamento della pressione arteriosa diastolica; <i>Non nota:</i> porpora, lividi.
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	<i>Comune:</i> bronchite, tosse, dispnea, dolore faringolaringeo, raucedine, singhiozzo.
Patologie gastrointestinali	<i>Molto comune:</i> costipazione; <i>Comune:</i> vomito, diarrea, nausea, dispepsia, stomatite, gastrite, dolore addominale, secchezza della bocca, distensione addominale, flatulenza; <i>Non nota:</i> pancreatite, perforazione gastrointestinale, emorragia gastrointestinale, ulcera gastrointestinale.
Patologie epatobiliari	<i>Comune:</i> anomalie nei test della funzione epatica, aumento dell'alanina aminotransferasi.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<i>Comune:</i> eruzione cutanea, eritema, iperidrosi, prurito, secchezza cutanea, alopecia; <i>Non comune:</i> orticaria; <i>Non nota:</i> atrofia cutanea, acne.
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	<i>Molto comune:</i> debolezza muscolare, crampi muscolari; <i>Comune:</i> miopatia, dolore muscoloscheletrico, artralgia, dolore agli arti; <i>Non nota:</i> frattura patologica, osteonecrosi, osteoporosi, rottura di tendine.
Patologie renali e urinarie	<i>Comune:</i> pollachiuria; <i>Non comune:</i> insufficienza renale.
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	<i>Molto comune:</i> affaticamento, astenia, edema (incluso edema periferico e facciale); <i>Comune:</i> dolore, infiammazione delle mucose, piressia, brividi, malessere; <i>Non nota:</i> guarigione compromessa.
Esami diagnostici	<i>Comune:</i> calo ponderale, aumento ponderale.

#### Descrizione di reazioni avverse particolari

#### **Prima di utilizzare Neofordex in associazione a qualsiasi altro medicinale, consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto di tale medicinale.**

Il tasso di incidenza di alcune reazioni avverse varia a seconda del trattamento in associazione utilizzato.

La co-somministrazione di lenalidomide con desametasone nei pazienti con mieloma multiplo recidivato o refrattario è associata a una più elevata incidenza di neutropenia di grado 4 (5,1% nei pazienti trattati con lenalidomide/desametasone rispetto allo 0,6% nei pazienti trattati con placebo/desametasone). Episodi di neutropenia febbrile di grado 4 sono stati osservati non di frequente (0,6% dei pazienti trattati con lenalidomide/desametasone rispetto allo 0,0% dei pazienti trattati con placebo/desametasone). Un'incidenza simile di neutropenia di grado elevato è stata segnalata nei pazienti di nuova diagnosi trattati con lenalidomide e desametasone in associazione.

La neutropenia si è verificata nel 45,3% dei pazienti con mieloma multiplo recidivato e refrattario che avevano ricevuto desametasone a basso dosaggio più pomalidomide (Pom + LD-Dex) e nel 19,5% dei pazienti che avevano ricevuto desametasone a dosaggio elevato (HD-Dex). La neutropenia è stata di grado 3 o 4 nel 41,7% dei pazienti che avevano ricevuto Pom + LD-Dex, rispetto al 14,8% di quelli che avevano ricevuto HD-Dex. Nei pazienti trattati con Pom + LD-Dex la neutropenia grave non è stata frequente (2,0% dei pazienti), non ha portato alla sospensione del trattamento ed è stata associata all'interruzione del trattamento nel 21,0% dei pazienti e alla riduzione del dosaggio nel 7,7% dei pazienti. La neutropenia febbrile (FN) si è verificata nel 6,7% dei pazienti che avevano ricevuto Pom + LD-Dex e in nessun paziente che aveva ricevuto HD-Dex. Tutti i casi segnalati sono stati di grado 3 o 4. La FN è stata segnalata come grave nel 4,0% dei pazienti. La FN è stata associata all'interruzione del trattamento nel 3,7% dei pazienti, alla riduzione del dosaggio nell'1,3% dei pazienti e non è stata associata a sospensioni del trattamento.

L'associazione di lenalidomide e desametasone nei pazienti con mieloma multiplo recidivato o refrattario è associata a una più elevata incidenza di trombocitopenia di grado 3 e 4 (rispettivamente 9,9% e 1,4% nei pazienti trattati con lenalidomide/desametasone, rispetto a 2,3% e 0,0% nei pazienti trattati con placebo/desametasone). Un'incidenza simile di trombocitopenia di grado elevato è stata segnalata nei pazienti di nuova diagnosi trattati con lenalidomide e desametasone in associazione. La trombocitopenia si è verificata nel 27,0% dei pazienti con mieloma multiplo recidivato e refrattario che avevano ricevuto Pom + LD-Dex e nel 26,8% dei pazienti che avevano ricevuto HD-Dex. La trombocitopenia è stata di grado 3 o 4 nel 20,7% dei pazienti che avevano ricevuto Pom + LD-Dex e nel 24,2% di quelli che avevano ricevuto HD-Dex. Nei pazienti trattati con Pom + LD-Dex la trombocitopenia è stata grave nell'1,7% dei pazienti, ha portato alla riduzione del dosaggio nel 6,3% dei pazienti, all'interruzione del dosaggio nell'8% dei pazienti e alla sospensione del trattamento nello 0,7% dei pazienti.

La co-somministrazione di lenalidomide, talidomide o pomalidomide e desametasone è associata a un aumento del rischio di trombosi venosa profonda ed embolia polmonare nei pazienti con mieloma multiplo (vedere paragrafo 4.5). Anche la somministrazione concomitante di medicinali eritropoietici o un'anamnesi di trombosi venosa profonda può aumentare il rischio di trombosi in questi pazienti.

Reazioni di neuropatia periferica di basso grado, principalmente parestesia di grado 1, possono essere osservate con desametasone da solo in una percentuale pari fino al 34% dei pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi. Tuttavia, sia l'incidenza sia la gravità di neuropatia periferica aumentano con la somministrazione concomitante di bortezomib e talidomide. In uno studio, il 10,7% dei pazienti trattati con talidomide e desametasone ha manifestato reazioni neuropatiche di grado 3/4, rispetto allo 0,9% dei pazienti trattati con desametasone da solo.

#### 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**

La tossicità acuta del desametasone è debole e gli effetti tossici sono stati osservati di rado dopo un sovradosaggio acuto. Non esiste un antidoto e il trattamento è sintomatico.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: corticosteroidi per uso sistemico, glucocorticoidi, codice ATC: H02AB02

#### Meccanismo d'azione

Il desametasone è un glucocorticoide sintetico che combina elevati effetti antinfiammatori con una bassa attività mineralcorticoide. A dosi elevate (ad es. 40 mg) riduce la risposta immunitaria.

È stato evidenziato che il desametasone induce la morte delle cellule (apoptosi) del mieloma multiplo tramite una sottoregolazione dell'attività del fattore nucleare- $\kappa$ B e un'attivazione della caspasi-9 attraverso il rilascio di un secondo attivatore mitocondriale delle caspasi (Smac; un fattore promotore dell'apoptosi). È stata necessaria un'esposizione prolungata per raggiungere i livelli massimi di marcatori apoptotici unitamente a un aumento dell'attivazione della caspasi-3 e della frammentazione del DNA. Il desametasone ha indotto inoltre la sottoregolazione dei geni anti-apoptotici e ha aumentato i livelli di proteina I $\kappa$ B- $\alpha$ .

L'attività apoptotica del desametasone è potenziata dall'associazione con talidomide o relativi analoghi e con inibitori del proteasoma (ad es. bortezomib).

Il mieloma multiplo è una rara malattia ematologica progressiva. È caratterizzato da un numero eccessivo di plasmacellule anomale nel midollo osseo e da sovrapproduzione di immunoglobulina monoclonale intatta (IgG, IgA, IgD o IgE) o sola proteina di Bence-Jones (catene leggere monoclonali di tipo  $\kappa$  e  $\lambda$  delle immunoglobuline libere).

#### Efficacia e sicurezza clinica

Non sono stati condotti studi di efficacia e sicurezza clinica con Neofordex nel trattamento del mieloma multiplo.

L'efficacia e la sicurezza del trattamento con desametasone in associazione nel mieloma multiplo sono state confermate, in numerosi studi clinici, in pazienti di nuova diagnosi e in pazienti con malattia recidivata o refrattaria. La popolazione di pazienti studiata comprendeva un ampio intervallo di età, oltre a pazienti considerati idonei o inidonei per il trapianto di cellule staminali autologhe. Il desametasone orale ad alto dosaggio (40 mg o 20 mg) è stato studiato nel trattamento del mieloma multiplo in associazione a chemioterapia con regime VAD (vincristina, adriamicina/doxorubicina e desametasone) o in associazione ad agenti nuovi, inclusi talidomide e relativi analoghi così come inibitori del proteasoma. In studi controllati, il trattamento in associazione con desametasone ha dimostrato costantemente esiti migliori in termini di sopravvivenza e di risposta in confronto al desametasone in monoterapia.

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Neofordex in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il mieloma multiplo (vedere il paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Dopo la somministrazione orale di Neofordex, i livelli plasmatici massimi di desametasone si raggiungono a una mediana di tre ore. La biodisponibilità del desametasone è di circa l'80%. Esiste una relazione lineare tra la dose somministrata e la dose biodisponibile.

Il desametasone è trasportato dalla P-glicoproteina (nota anche come MDR1). Anche altri trasportatori MDR possono avere un ruolo nel trasporto del desametasone.

### Distribuzione

Il desametasone è legato dalle proteine plasmatiche, principalmente l'albumina, fino all'80% circa, a seconda della dose somministrata. A dosi molto elevate, la maggior parte del desametasone circola nel sangue in forma non legata. Il volume di distribuzione è circa 1 l/kg. Il desametasone attraversa la barriera ematoencefalica e la barriera placentare e passa nel latte materno.

### Biotrasformazione

Una parte minore del desametasone somministrato viene escreta immodificata per via renale. La maggior parte viene idrogenata o idrossilata nell'uomo, ove i principali metaboliti sono idrossi-6-desametasone e diidro-20-desametasone. Dal 30 al 40% è coniugato in acido glucuronico o solfato nel fegato umano ed escreto in questa forma nelle urine. Il desametasone è metabolizzato tramite il citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Anche altri isoenzimi del citocromo P450 potrebbero contribuire alla biotrasformazione del desametasone.

### Eliminazione

L'emivita plasmatica del desametasone è di circa 250 minuti.

### Gruppi specifici di pazienti

Non ci sono dati disponibili sulla biotrasformazione del desametasone in pazienti con compromissione della funzione epatica.

Il fumo non ha alcuna influenza sulla farmacocinetica del desametasone. Non sono state riscontrate differenze nella farmacocinetica del desametasone tra soggetti di origine europea e asiatica (indonesiana e giapponese).

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I glucocorticoidi hanno solo una debole tossicità acuta. Non sono disponibili dati sulla tossicità cronica e sulla cancerogenicità. I risultati di genotossicità si sono dimostrati artefattuali. Negli studi sulla tossicità della riproduzione condotti in topi, ratti, criceti, conigli e cani il desametasone ha provocato malformazioni embrio-fetali, quali: aumento della palatoschisi e dei difetti scheletrici; riduzione del peso del timo, della milza e del surrene; anomalie polmonari, epatiche e renali; inibizione della crescita. La valutazione dello sviluppo postnatale di animali trattati in fase prenatale ha evidenziato riduzione della tolleranza al glucosio e della sensibilità all'insulina, alterazioni del comportamento e riduzione del peso del cervello e del peso corporeo. Negli uomini, la fertilità può essere ridotta a causa di apoptosi delle cellule germinali e difetti della spermatogenesi. I dati sulla fertilità femminile sono contraddittori.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Lattosio monoidrato  
Cellulosa microcristallina  
Magnesio stearato  
Silice colloidale anidra

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

Le compresse devono essere conservate nella confezione blister fino al momento della somministrazione. Le singole compresse nella confezione integra devono essere separate dal blister utilizzando la perforazione, ad esempio per l'uso in portapillole multiscoperto.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

10 x 1 compresse in blister perforato per dose unitaria in OPA/Alluminio /PVC-Alluminio.

Confezione da 10 compresse.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. Si raccomanda ai pazienti di non smaltire le compresse non utilizzate nelle acque di scarico o nei rifiuti domestici.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

THERAVIA  
16 Rue Montrosier  
92200 Neuilly-sur-Seine  
Francia

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

EU/1/15/1053/001

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 16 marzo 2016

Data del rinnovo più recente: 9 dicembre 2020

**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>.

Agenzia Italiana del Farmaco

## **ALLEGATO II**

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

## A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

THERAVIA  
16 Rue Montrosier  
92200 Neuilly-sur-Seine  
Francia

## 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 presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

## D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).