

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nitisinone MDK 2 mg capsule rigide  
Nitisinone MDK 5 mg capsule rigide  
Nitisinone MDK 10 mg capsule rigide  
Nitisinone MDK 20 mg capsule rigide

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Nitisinone MDK 2 mg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene 2 mg di nitisinone.

### Nitisinone MDK 5 mg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene 5 mg di nitisinone.

### Nitisinone MDK 10 mg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene 10 mg di nitisinone.

### Nitisinone MDK 20 mg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene 20 mg di nitisinone.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida.

Le capsule contengono una polvere di colore da bianco a biancastro.

### Nitisinone MDK 2 mg capsule rigide

Capsule bianche opache da 15,7 mm contrassegnate con la scritta in nero "2 mg" sul tappo e "Nitisinone" sul corpo.

### Nitisinone MDK 5 mg capsule rigide

Capsule bianche opache da 15,7 mm contrassegnate con la scritta in nero "5 mg" sul tappo e "Nitisinone" sul corpo.

### Nitisinone MDK 10 mg capsule rigide

Capsule bianche opache da 15,7 mm contrassegnate con la scritta in nero "10 mg" sul tappo e "Nitisinone" sul corpo.

### Nitisinone MDK 20 mg capsule rigide

Capsule bianche opache da 15,7 mm contrassegnate con la scritta in nero "20 mg" sul tappo e "Nitisinone" sul corpo.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dei pazienti adulti e pediatrici (di qualsiasi fascia d'età) con diagnosi confermata di tirosinemia ereditaria di tipo 1 (HT-1), in associazione con ridotto apporto alimentare di tirosina e fenilalanina.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con nitisinone deve essere iniziato e monitorato da un medico esperto nel trattamento dei pazienti affetti da HT-1.

#### Posologia

Per aumentare la sopravvivenza complessiva ed evitare complicanze come insufficienza epatica, cancro del fegato e patologie renali, il trattamento di tutti i genotipi della malattia deve essere iniziato il prima possibile. È necessario associare al trattamento con nitisinone una dieta povera di fenilalanina e di tirosina, che deve essere controllata mediante monitoraggio degli aminoacidi plasmatici (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

La dose giornaliera iniziale raccomandata nella popolazione pediatrica e adulta è di 1 mg/kg peso corporeo, somministrata per via orale. La dose di nitisinone deve essere aggiustata caso per caso. Si raccomanda di somministrare la dose una volta al giorno. I dati nei pazienti con peso corporeo <20 kg sono limitati, pertanto, in questa popolazione di pazienti si raccomanda di dividere la dose totale giornaliera in due somministrazioni giornaliere.

#### *Aggiustamento della dose*

Durante il monitoraggio regolare, è opportuno tenere sotto controllo i livelli di succinilacetone urinario, i valori dei test di funzionalità epatica ed i livelli di alfa-fetoproteina (vedere paragrafo 4.4). Se dopo un mese dall'inizio del trattamento con nitisinone il succinilacetone è ancora rilevabile nell'urina, la dose di nitisinone deve essere aumentata a 1,5 mg/kg peso corporeo/die. In base alla valutazione di tutti i parametri biochimici, potrebbe essere necessaria una dose di 2 mg/kg peso corporeo/die. Tale quantità rappresenta la dose massima per tutti i pazienti.

Se la risposta biochimica è soddisfacente, la dose deve essere corretta esclusivamente in base all'aumento del peso corporeo.

In ogni caso, oltre ai suddetti test, durante la fase iniziale della terapia, dopo il passaggio dalla somministrazione due volte al giorno alla singola somministrazione giornaliera o in caso di peggioramento può essere necessario controllare più attentamente tutti i parametri biochimici disponibili (come il succinilacetone plasmatico, l'acido 5-aminolevulinico (ALA) e l'attività della porfobilinogeno (PBG)-sintasi eritrocitaria).

#### *Popolazioni speciali*

Non vi sono raccomandazioni specifiche per il dosaggio in pazienti anziani o in pazienti con compromissione della funzione renale o epatica.

#### *Popolazione pediatrica*

La dose raccomandata in mg/kg peso corporeo è uguale per bambini e adulti.

I dati nei pazienti con peso corporeo <20 kg sono limitati, pertanto in questa popolazione di pazienti si raccomanda di dividere la dose totale giornaliera in due somministrazioni giornaliere.

#### Modo di somministrazione

Uso orale.

È possibile aprire la capsula e versarne il contenuto in sospensione in una piccola quantità di acqua o in un sostitutivo del pasto in forma di bevanda subito prima dell'assunzione.

Altre forme farmaceutiche sono disponibili per i pazienti pediatrici che hanno difficoltà a deglutire le capsule.

Se il trattamento con nitisinone è iniziato a stomaco pieno, si raccomanda di proseguire con questa modalità di somministrazione, vedere paragrafo 4.5.

### **4.3 Controindicazioni**

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

Le donne che assumono il nitisinone non devono allattare al seno (vedere paragrafi 4.6 e 5.3).

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

Le visite di controllo devono essere effettuate ogni 6 mesi: in caso di eventi avversi, sono raccomandati intervalli più brevi tra le visite.

#### Monitoraggio dei livelli di tirosina plasmatica

Si raccomanda di eseguire un esame oculare con lampada a fessura prima di iniziare il trattamento con nitisinone e in seguito regolarmente, almeno una volta all'anno. Se durante il trattamento con nitisinone il paziente presenta disturbi della vista, è necessario procedere immediatamente a una visita oftalmologica. È necessario assicurarsi che il paziente segua il regime dietetico prescritto e misurare le concentrazioni plasmatiche di tirosina. Se il livello di tirosina supera 500 micromoli/L, occorre diminuire ulteriormente l'apporto alimentare di tirosina e fenilalanina. Si raccomanda di non abbassare la concentrazione di tirosina plasmatica mediante riduzione o interruzione del dosaggio di nitisinone, poiché la carenza metabolica potrebbe provocare un peggioramento della condizione clinica del paziente.

#### Monitoraggio epatico

La funzione epatica deve essere regolarmente monitorata mediante test di funzionalità epatica e tecniche di imaging. Si raccomanda inoltre di tenere sotto controllo le concentrazioni dell'alfa-fetoproteina sierica. L'aumento della concentrazione dell'alfa-fetoproteina sierica può indicare che il trattamento è inadeguato. Nei pazienti con un aumento dell'alfa-fetoproteina o segni di noduli epatici deve sempre essere verificata la presenza di eventuali tumori maligni del fegato.

#### Monitoraggio delle piastrine e dei leucociti (WBC)

Si raccomanda di monitorare regolarmente la conta leucocitaria e quella delle piastrine, poiché durante la valutazione clinica sono stati osservati alcuni casi di trombocitopenia e leucopenia reversibili.

#### Uso concomitante con altri medicinali

Il nitisinone è un inibitore moderato del CYP 2C9. Il trattamento con nitisinone può quindi determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche dei medicinali somministrati in concomitanza e metabolizzati principalmente attraverso il CYP 2C9. I pazienti trattati con il nitisone, che sono trattati contemporaneamente con medicinali aventi una finestra terapeutica stretta e che sono metabolizzati attraverso il CYP 2C9, come warfarin e fenitoina, devono essere monitorati attentamente. Può essere necessario correggere la dose di tali medicinali somministrati in concomitanza (vedere paragrafo 4.5).

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

Poiché il nitisinone viene metabolizzato *in vitro* dal CYP 3A4, potrebbe essere necessario correggere la dose in caso di somministrazione concomitante con inibitori o induttori di tale enzima.

Sulla base dei dati di uno studio clinico di interazione con 80 mg di nitisinone allo stato stazionario, il nitisinone è risultato essere un inibitore moderato del CYP 2C9 (incremento di 2,3 volte dell'AUC della tolbutamide), per cui il trattamento con nitisinone può determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche dei medicinali somministrati in concomitanza e metabolizzati principalmente attraverso il CYP 2C9 (vedere paragrafo 4.4).

Il nitisinone è un induttore debole del CYP 2E1 (riduzione del 30% dell'AUC del clorzoxazone) e un inibitore debole di OAT1 e OAT3 (incremento di 1,7 volte dell'AUC della furosemide), mentre non inibisce il CYP 2D6 (vedere paragrafo 5.2).

Non sono stati effettuati studi formali di interazione con il cibo con Nitisinone MDK capsule rigide. Tuttavia il nitisinone è stato somministrato a stomaco pieno durante la generazione dei dati sull'efficacia e sulla sicurezza. Pertanto, se il nitisinone, in forma di Nitisinone MDK capsule rigide, viene somministrato inizialmente a stomaco pieno, si raccomanda di proseguire con questa modalità di somministrazione, vedere paragrafo 4.2.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso del nitisinone in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Nitisinone MDK non deve essere usato durante la gravidanza a meno che le condizioni cliniche della donna rendano necessario il trattamento con nitisinone. Il nitisinone attraversa la placenta umana.

##### Allattamento

Non è noto se il nitisinone sia escreto nel latte materno. Studi sugli animali hanno dimostrato effetti postnatali nocivi attraverso l'esposizione al nitisinone nel latte materno. Pertanto le donne che assumono il nitisinone non devono allattare con latte materno, in quanto non si può escludere un danno al lattante (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

##### Fertilità

Non ci sono dati sull'influenza esercitata dal nitisinone sulla fertilità.

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

Nitisinone altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Le reazioni avverse a carico degli occhi (vedere paragrafo 4.8) possono compromettere la vista. Se la vista è compromessa, il paziente non deve guidare veicoli o usare macchinari fino alla risoluzione dell'evento.

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Sintesi del profilo di sicurezza

In base al meccanismo d'azione, il nitisinone aumenta i livelli di tirosina in tutti i pazienti trattati con nitisinone. Reazioni avverse a carico degli occhi, come congiuntivite, opacità corneale, cheratite, fotofobia e dolore agli occhi, correlate agli alti livelli di tirosina sono pertanto comuni. Altre reazioni

avverse comuni includono trombocitopenia, leucopenia e granulocitopenia. La comparsa di dermatite esfoliativa è un evento non comune.

#### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse, elencate di seguito in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e alla frequenza assoluta, si basano sui dati ottenuti da uno studio clinico e dall'utilizzo successivo all'immissione in commercio. 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 ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Effetto indesiderato</b>
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune	Trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia
	Non comune	Leucocitosi
Patologie dell'occhio	Comune	Congiuntivite, opacità corneale, cheratite, fotofobia, dolore oculare
	Non comune	Blefarite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Dermatite esfoliativa, esantema eritematoso, prurito
Esami diagnostici	Molto comune	Livelli di tirosina elevati

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

Il trattamento con nitisinone determina livelli elevati di tirosina. L'aumento dei livelli di tirosina è stato associato a reazioni avverse a carico dell'occhio quali per es. opacità corneale e lesioni ipercheratosiche. La restrizione dell'apporto di tirosina e fenilalanina con la dieta ha lo scopo di limitare la tossicità associata a questo tipo di tirosinemia mediante una riduzione dei livelli di tirosina (vedere paragrafo 4.4).

Negli studi clinici, la granulocitopenia è risultata di grado severo solo con frequenza non comune ( $< 0,5 \times 10^9/L$ ) e non è stata associata a infezioni. Le reazioni avverse riguardanti la classe per sistemi e organi secondo MedDRA "Patologie del sistema emolinfopoietico" si sono attenuate con la prosecuzione del trattamento con nitisinone.

#### Popolazione pediatrica

Il profilo di sicurezza è basato principalmente sulla popolazione pediatrica in quanto il trattamento con nitisinone deve essere iniziato non appena la diagnosi di HT-1 sia stata effettuata. Dallo studio clinico e dai dati successivi all'immissione in commercio non emergono indicazioni che il profilo di sicurezza sia diverso nei diversi sottogruppi della popolazione pediatrica o dal profilo di sicurezza nei pazienti adulti.

#### 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**

L'ingestione accidentale di nitisinone da parte di soggetti che seguono un regime alimentare normale, senza restrizioni di tirosina e fenilalanina, provoca l'aumento dei livelli di tirosina. Livelli elevati di tirosina sono stati associati a tossicità a livello degli occhi, della cute e del sistema nervoso. Riducendo

la tirosina e la fenilalanina nella dieta si dovrebbe poter limitare la tossicità associata a questo tipo di tirosinemia. Non sono disponibili informazioni relative al trattamento specifico del sovradosaggio.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri farmaci dell'apparato gastro intestinale e del metabolismo, prodotti vari dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo, codice ATC: A16AX04.

#### Meccanismo d'azione

Il difetto biochimico nella HT-1 è la carenza della fumarilacetato idrolasi, enzima finale del percorso catabolico della tirosina. Il nitisinone è un inibitore competitivo della 4-idrossifenilpiruvato diossigenasi, un enzima che precede la fumarilacetato idrolasi nel percorso catabolico della tirosina. Inibendo il normale catabolismo della tirosina nei pazienti affetti da HT-1, il nitisinone impedisce l'accumulo degli intermedi tossici maleilacetato e fumarilacetato. Nei pazienti con HT-1, tali intermedi si convertono nei metaboliti tossici succinilacetone e succinilacetato. Il succinilacetone inibisce il percorso di sintesi della porfirina, provocando l'accumulo dell'acido 5-aminolevulinico.

#### Effetti farmacodinamici

Il trattamento con nitisinone regolarizza il metabolismo della porfirina, normalizzando l'attività della porfobilinogeno-sintasi eritrocitaria e l'acido 5-aminolevulinico nell'urina, diminuendo l'escrezione urinaria di succinilacetone e aumentando la concentrazione plasmatica della tirosina e l'escrezione urinaria degli acidi fenolici. I dati provenienti da uno studio clinico indicano che in più del 90% dei pazienti il livello di succinilacetone nell'urina si normalizzava durante la prima settimana di trattamento. Se la dose di nitisinone è stata adeguatamente titolata, il succinilacetone non deve essere rilevabile nell'urina né nel plasma.

#### Efficacia e sicurezza clinica

Lo studio clinico era in aperto e non controllato. La frequenza di somministrazione nello studio era di due volte al giorno. Le probabilità di sopravvivenza dopo 2, 4 e 6 anni di trattamento con nitisinone sono riassunte nella seguente tabella.

Studio NTBC (N=250)			
Età all'inizio del trattamento	2 anni	4 anni	6 anni
≤2 mesi	93%	93%	93%
≤6 mesi	93%	93%	93%
>6 mesi	96%	95%	95%
Totale	94%	94%	94%

I dati di uno studio utilizzato come controllo storico (van Spronsen et al., 1994) hanno mostrato le seguenti probabilità di sopravvivenza.

Età all'esordio dei sintomi	1 anno	2 anni
<2 mesi	38%	29%
2-6 mesi	74%	74%
>6 mesi	96%	96%

È stato inoltre constatato che il trattamento con nitisinone riduce il rischio di sviluppo del carcinoma epatocellulare rispetto ai dati storici relativi al trattamento basato esclusivamente sulle restrizioni alimentari. È stato riscontrato che l'inizio tempestivo del trattamento portava ad un'ulteriore riduzione del rischio di sviluppo del carcinoma epatocellulare (HCC, *hepatocellular carcinoma*).

La probabilità a 2, 4 e 6 anni che non si presenti un HCC durante il trattamento con nitisinone nei pazienti di età pari o inferiore a 24 mesi all'inizio del trattamento e in quelli di età superiore a 24 mesi all'inizio del trattamento è riportata nella tabella seguente:

Studio NTBC (N=250)							
	Numero di pazienti				Probabilità che non si presenti un HCC (intervallo di confidenza al 95%)		
	Inizio	2 anni	4 anni	6 anni	2 anni	4 anni	6 anni
Tutti i pazienti	250	155	86	15	98% (95; 100)	94% (90; 98)	91% (81; 100)
Inizio a un'età ≤ 24 mesi	193	114	61	8	99% (98; 100)	99% (97; 100)	99% (94; 100)
Inizio a un'età > 24 mesi	57	41	25	8	92% (84; 100)	82% (70; 95)	75% (56; 95)

In un'analisi internazionale di pazienti con HT-1 in trattamento con sola dieta è stato evidenziato che un HCC era stato diagnosticato nel 18% di tutti i pazienti di età pari o superiore a 2 anni.

È stato condotto uno studio in 19 pazienti con HT-1, volto a valutare la farmacocinetica, l'efficacia e la sicurezza della singola somministrazione giornaliera rispetto alla somministrazione due volte al giorno. Non sono state riscontrate differenze clinicamente rilevanti in termini di eventi avversi (AEs, *adverse events*) o di altre valutazioni della sicurezza tra la singola somministrazione giornaliera e la somministrazione due volte al giorno. Nessun paziente presentava livelli rilevabili di succinilacetone (SA) al termine del periodo di trattamento con singola somministrazione giornaliera. Lo studio indica che la somministrazione una volta al giorno è sicura ed efficace in pazienti di qualsiasi età. Tuttavia, i dati sono limitati nei pazienti con peso corporeo <20 kg.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non sono stati eseguiti studi formali per lo studio dell'assorbimento, della distribuzione, del metabolismo e dell'eliminazione del nitisinone. In 10 volontari maschi sani, in seguito alla somministrazione di una dose singola di capsule di nitisinone (1 mg/kg peso corporeo), l'emivita terminale (mediana) del nitisinone nel plasma era di 54 ore (in un intervallo compreso tra 39 e 86 ore). È stata eseguita un'analisi farmacocinetica della popolazione su un gruppo di 207 pazienti affetti da HT-1. La clearance e l'emivita erano rispettivamente di 0,0956 L/kg peso corporeo/die e di 52,1 ore.

Gli studi *in vitro* su microsomi di fegato umano ed enzimi P450 espressi dal cDNA hanno dimostrato che il metabolismo mediato dal CYP 3A4 era limitato.

Sulla base dei dati di uno studio clinico di interazione con 80 mg di nitisinone allo stato stazionario, il nitisinone ha causato un incremento di 2,3 volte dell' $AUC_{\infty}$  di tolbutamide, utilizzato come substrato del CYP 2C9, il che indica un'inibizione moderata del CYP 2C9. Il nitisinone ha causato una riduzione del 30% circa dell' $AUC_{\infty}$  del cloroxazone, il che indica un'induzione debole del CYP 2E1. Il nitisinone non inibisce il CYP 2D6 poiché l' $AUC_{\infty}$  del metoprololo non è stata influenzata dalla somministrazione di nitisinone. L' $AUC_{\infty}$  della furosemide è stata incrementata di 1,7 volte, il che indica un'inibizione debole di OAT1/OAT3 (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

In base agli studi *in vitro*, non si prevede che il nitisinone inibisca il metabolismo mediato dal CYP 1A2, 2C19 o 3A4 o che induca il metabolismo mediato dal CYP 1A2, 2B6 o 3A4/5. Non si prevede che il nitisinone inibisca il trasporto mediato da P-gp, BCRP o OCT2. Non si prevede che la concentrazione plasmatica del nitisinone in un contesto clinico inibisca il trasporto mediato da OATP1B1 o OATP1B3.



### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

A livelli di dose clinicamente significativi il nitisinone ha mostrato tossicità embriofetale nel topo e nel coniglio. Nel coniglio il nitisinone ha indotto un aumento delle malformazioni correlato alla dose (ernia ombelicale e gastroschisi) a partire da un livello di dose 2,5 volte più elevato della dose massima raccomandata nell'uomo (2 mg/kg peso corporeo/die).

Uno studio di sviluppo pre e post-natale sui topi ha dimostrato una ridotta sopravvivenza e una ridotta crescita della prole statisticamente significative durante il periodo di svezzamento a livelli di esposizione rispettivamente 125 e 25 volte la dose massima raccomandata nell'uomo, con una tendenza verso un effetto negativo sulla sopravvivenza della prole a partire dalla dose di 5 mg/kg/die. Nei ratti, l'esposizione attraverso il latte materno ha provocato una diminuzione del peso medio della prole e lesioni corneali.

Negli studi *in vitro* non è stata osservata alcuna attività mutagena, mentre era presente una debole attività clastogenica. Non sono state rilevate prove di genotossicità *in vivo* (nel test del micronucleo di topo e in quello di sintesi non programmata del DNA nel fegato di topo). Nitisinone non ha mostrato alcun potenziale cancerogeno in uno studio di cancerogenesi di 26 settimane condotto su topi transgenici (TgrasH2).

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

#### Contenuto della capsula

Amido pregelatinizzato (di mais)

#### Rivestimento della capsula

Gelatina

Titanio diossido (E 171)

#### Inchiostro

Ossido di ferro nero (E 172)

Lacca

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

#### Nitisinone MDK 2 mg, 5mg e 10 mg capsule rigide

2 anni.

#### Nitisinone MDK 20 mg capsule rigide

3 anni.

#### Dopo la prima apertura

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

In alternativa, le capsule possono essere conservate per un unico periodo di 2 mesi ad una temperatura non superiore ai 25°C, trascorso il quale il medicinale dovrà essere smaltito.

#### *Se la capsula è aperta*

Se la capsula viene aperta e il contenuto in sospensione versato in una piccola quantità di acqua o in un sostitutivo del pasto (vedere paragrafo 4.2), la polvere in sospensione deve essere consumata immediatamente.

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

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Conservare nel flacone originale, per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura vedere paragrafo 6.3.

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

Flacone di plastica di polietilene ad alta densità (HDPE) con tappo di plasticadi polietilene a bassa densità (LDPE), contenente 60 capsule rigide.

Ogni confezione di cartone contiene un flacone.

#### **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.

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

MendeliKABS Europe Limited  
Unit 3D, North Point House  
North Point Business Park  
New Mallow Road  
Cork, T23 AT2P, Irlanda

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

EU/1/17/1217/001  
EU/1/17/1217/002  
EU/1/17/1217/003  
EU/1/17/1217/004

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

Data della prima autorizzazione: 24 agosto 2017  
Data del rinnovo più recente:

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

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

## 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

Elara Pharmservices Europe Limited  
239 Blanchardstown Corporate Park  
Ballycoolin, Dublin  
D15 KV21, Irlanda

## **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).