

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Dovprela 200 mg compressa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 200 mg di pretomanid.

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa contiene 294 mg di lattosio (come monoidrato) e 5 mg di sodio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

Compressa ovale di colore da bianco a biancastro, con la scritta M impressa su un lato e P200 sull'altro lato.

Dimensioni della compressa: 18 × 9 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Dovprela è indicato in combinazione con bedaquilina e linezolid, negli adulti, per il trattamento della tubercolosi (TB) polmonare a estesa farmacoresistenza (extensively drug resistant, XDR) o intollerante al trattamento o multifarmacoresistente (multidrug-resistant, MDR) non responsiva, vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1.

Prestare attenzione alle linee guida ufficiali sull'uso corretto degli antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con pretomanid deve essere iniziato e monitorato da un medico esperto nella terapia della tubercolosi multifarmacoresistente.

Pretomanid deve essere somministrato come terapia sotto sorveglianza diretta (directly observed therapy, DOT) o secondo la prassi locale.

Posologia

La posologia raccomandata è di 200 mg (una compressa) di pretomanid una volta al giorno, per 26 settimane.

Una durata maggiore della terapia può essere presa in considerazione su base individuale nei pazienti che non hanno risposto adeguatamente al trattamento a 26 settimane (vedere paragrafo 5.1).

Pretomanid deve essere somministrato soltanto in combinazione con bedaquilina (400 mg una volta al giorno per 2 settimane, seguiti da 200 mg 3 volte a settimana [con un intervallo di almeno 48 ore tra le dosi] per via orale, per un totale di 26 settimane) e linezolid (600 mg al giorno per via orale per un massimo di 26 settimane).

Per ulteriori informazioni sull'uso di questi medicinali, consultare le informazioni sul prodotto di bedaquilina e linezolid.

Inoltre, vedere paragrafo 4.4 per informazioni sulle modifiche della dose di linezolid effettuate nello studio clinico ZeNix, e paragrafo 5.1 per i dettagli sullo studio.

Interruzione del regime di trattamento con pretomanid-bedaquilina-linezolid (vedere anche paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1)

- Se la somministrazione di bedaquilina o pretomanid viene interrotta per una qualsiasi ragione, deve essere interrotto l'intero regime di combinazione.
- Se la somministrazione di linezolid viene interrotta definitivamente nelle prime quattro settimane consecutive di trattamento, deve essere interrotto l'intero regime di combinazione.
- Se la somministrazione di linezolid viene interrotta dopo le prime quattro settimane consecutive di trattamento, il regime terapeutico può proseguire con solo bedaquilina e pretomanid.

Dosi mancate

Eventuali dosi mancate di pretomanid e bedaquilina devono essere recuperate al termine del trattamento. Le dosi mancate di linezolid a causa di reazioni avverse a linezolid non devono essere recuperate al termine del trattamento.

Per ulteriori informazioni su questi medicinali, consultare le informazioni sul prodotto di bedaquilina e linezolid.

Durata del trattamento

La durata totale del trattamento con pretomanid in combinazione con bedaquilina e linezolid è di 26 settimane. I dati riguardo a un trattamento di durata maggiore sono limitati. Una durata maggiore della terapia può essere presa in considerazione su base individuale nei pazienti che non hanno risposto adeguatamente al trattamento a 26 settimane (vedere paragrafo 5.1).

Popolazione anziana (età ≥ 65 anni)

I dati clinici sull'uso di pretomanid in pazienti anziani sono limitati. Pertanto, la sicurezza e l'efficacia di pretomanid nei pazienti anziani non sono state stabilite.

Compromissione epatica

La sicurezza e l'efficacia di pretomanid in popolazioni con compromissione epatica non sono state stabilite (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale

La sicurezza e l'efficacia di pretomanid in popolazioni con compromissione renale non sono state stabilite (vedere paragrafo 4.4). Non ci sono dati disponibili. L'uso in pazienti con compromissione renale non è raccomandato.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di pretomanid nei bambini e negli adolescenti non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

Pretomanid deve essere assunto con un pasto (vedere paragrafo 5.2).

Le compresse vanno deglutite con acqua.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

La sicurezza e l'efficacia di pretomanid non sono state stabilite per l'uso in combinazione con medicinali diversi da bedaquilina e linezolid come componente del regime posologico raccomandato, e pertanto pretomanid non deve essere usato come componente di altri regimi terapeutici.

Epatotossicità

Con il regime a base di pretomanid, bedaquilina e linezolid può manifestarsi epatotossicità. I parametri epatici di laboratorio vanno monitorati. Durante il trattamento vanno evitati l'alcol e i medicinali epatotossici (compresi gli integratori vegetali) diversi da quelli specificati nelle indicazioni (vedere paragrafo 4.1), in particolare nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica.

Sintomi e segni (quali stanchezza, anoressia, nausea, ittero, urine scure, dolorabilità epatica ed epatomegalia) devono essere gestiti per l'intera durata del trattamento. I parametri di laboratorio (alanina aminotransferasi [ALT], aspartato aminotransferasi [AST], fosfatasi alcalina e bilirubina) devono essere monitorati all'inizio del trattamento e almeno una volta alla settimana nel primo mese di trattamento, a settimane alterne durante il secondo mese, quindi a intervalli mensili finché prosegue il trattamento, e secondo necessità. In caso di evidenza di disfunzione epatica di nuova comparsa o in peggioramento, va effettuato un test per l'epatite virale e la somministrazione di altri medicinali epatotossici va interrotta. L'intero regime di trattamento deve essere interrotto se:

- gli aumenti delle aminotransferasi sono accompagnati da un aumento della bilirubina totale superiore a 2 volte il limite normale superiore.
- gli aumenti delle aminotransferasi sono superiori a 8 volte il limite normale superiore.
- gli aumenti delle aminotransferasi sono superiori a 5 volte il limite normale superiore e persistono per più di 2 settimane.

Il trattamento può essere ripreso sotto stretta sorveglianza quando gli enzimi epatici e i sintomi clinici si sono normalizzati.

Modifica/interruzione a causa di reazioni avverse a linezolid

Durante la terapia può essere necessario modificare o interrompere la somministrazione di linezolid per la gestione dei suoi noti effetti tossici. Le raccomandazioni riportate in basso rispecchiano le procedure utilizzate nello studio ZeNix (paragrafo 5.1).

Mielosoppressione

L'emocromo deve essere monitorato almeno all'inizio del trattamento, a due settimane e successivamente a intervalli mensili nei pazienti che ricevono linezolid come componente del regime di combinazione. I parametri ematologici variano da una misurazione all'altra e le riduzioni dei valori devono essere valutate nel contesto delle condizioni mediche generali del paziente. Quando è probabile che linezolid ha portato a una riduzione dell'emocromo, possono essere prese in considerazione le indicazioni riportate in basso. Valutare l'opportunità di sospendere o ridurre la dose di linezolid a 300 mg nelle seguenti situazioni.

- Anemia - se l'emoglobina scende sotto 80 g/L o più del 25% sotto l'inizio del trattamento.
- Leucopenia - se la conta assoluta dei neutrofili (ANC) scende sotto $0,75 \times 10^9/L$ o significativamente sotto il basale. Confermare con un secondo test prima di prendere ulteriori decisioni, poiché l'ANC può presentare una variabilità diurna o di altro tipo.
- Trombocitopenia - se le piastrine scendono sotto $50 \times 10^9/L$ o significativamente sotto il basale. Confermare preferibilmente con un secondo test prima di prendere ulteriori decisioni.

Quando si osserva un miglioramento della mielosoppressione, valutare l'opportunità di riprendere linezolid alla dose iniziale o a metà della dose iniziale.

Neuropatia periferica e neuropatia ottica

La neuropatia periferica associata a linezolid è in genere reversibile o migliora con l'interruzione, la riduzione della dose o la sospensione della somministrazione di linezolid. Quando si osserva un miglioramento della neuropatia periferica, valutare l'opportunità di riprendere linezolid a 300 mg (metà della dose iniziale). Negli studi clinici (paragrafo 5.1), l'incidenza di interruzione/riduzione/sospensione di linezolid a causa di neuropatia periferica è aumentata costantemente da circa 2 mesi di terapia fino al completamento della stessa. Monitorare i sintomi visivi in tutti i pazienti che ricevono il regime di combinazione con pretomanid, bedaquilina e linezolid. Se un paziente manifesta sintomi di disturbi visivi, interrompere la somministrazione di linezolid e sottoporre tempestivamente il paziente a una visita oculistica per la valutazione dei segni di neuropatia ottica.

Acidosi lattica

L'acidosi lattica è una nota reazione avversa di linezolid. I pazienti che manifestano nausea o vomito ricorrente devono essere immediatamente sottoposti a visita medica, comprendente la misurazione di livelli di bicarbonato e acido lattico; va inoltre presa in considerazione l'interruzione di linezolid. Linezolid può essere ripreso a dosi inferiori con uno stretto monitoraggio dopo la risoluzione dei segni e sintomi di acidosi lattica.

Prolungamento QT

Il prolungamento QT è stato segnalato con il regime di combinazione con pretomanid, bedaquilina e linezolid. Il prolungamento QT è una nota reazione avversa della bedaquilina. In combinazione con pretomanid, sembra che la bedaquilina induca un prolungamento QT maggiore rispetto alla somministrazione di sola bedaquilina. Tuttavia, l'effetto di pretomanid non è stato completamente caratterizzato.

Va effettuato un ECG prima dell'inizio del trattamento e almeno a intervalli mensili durante il trattamento con il regime di combinazione con pretomanid, bedaquilina e linezolid. I valori sierici di potassio, calcio e magnesio vanno determinati al basale e corretti in caso di anomalie. In presenza di prolungamento QT vanno monitorati gli elettroliti.

I fattori seguenti possono aumentare il rischio di prolungamento QT:

- anamnesi di torsione di punta,
- anamnesi personale o familiare di sindrome congenita del QT lungo,
- ipotiroidismo in anamnesi o in atto,
- bradiaritmia in atto,
- insufficienza cardiaca o nota cardiopatia strutturale,
- intervallo QT corretto secondo il metodo di Fridericia (QTcF) > 450 ms (confermato tramite ripetizione dell'elettrocardiogramma) o
- livelli sierici di calcio, magnesio o potassio inferiori al limite normale inferiore.

L'intero regime a base di pretomanid, bedaquilina e linezolid deve essere interrotto se il paziente manifesta aritmia ventricolare clinicamente significativa o un intervallo QTcF superiore a 500 ms (confermato tramite ripetizione dell'ECG). In caso di sincope, effettuare un ECG per rilevare il prolungamento QT.

Il rischio di prolungamento QT per il regime di combinazione non è stato stabilito a esposizioni superiori ai livelli terapeutici. Il rischio può aumentare in caso di elevata esposizione sistemica a pretomanid (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

Eccipienti

Dovprela contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Dovprela contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Effetti di altri medicinali su pretomanid

Induttori di CYP3A4

Pretomanid è in parte metabolizzato da CYP3A4. Di conseguenza, l'esposizione a pretomanid può essere ridotta durante la co-somministrazione con induttori di CYP3A4. In studi d'interazione condotti con dosi multiple di pretomanid e dosi multiple di rifampicina o efavirenz, l'AUC_{0-24h} di pretomanid è stata ridotta, rispettivamente, del 66% o 35%. A causa della possibile riduzione dell'effetto terapeutico di pretomanid a seguito della riduzione dell'esposizione sistemica, va evitata la co-somministrazione di pretomanid con induttori moderati o potenti di CYP3A4 (ad es. efavirenz, etravirina, rifamicine incluse rifampicina, rifapentina e rifabutina, carbamazepina, fenitoina, iperico (*Hypericum perforatum*)) per via sistemica (vedere paragrafo 4.4).

In uno studio d'interazione condotto con dosi multiple di pretomanid e dosi multiple di lopinavir potenziato con ritonavir, l'AUC_{0-24h} di pretomanid è stata ridotta del 17%.

Effetti di pretomanid su altri medicinali

Effetti sui substrati di CYP2C8, 2C9 e 2C19

Studi *in vitro* mostrano che pretomanid è un induttore del CYP2C8, mentre i risultati degli studi riguardanti la potenziale capacità di pretomanid di indurre CYP2C9 e 2C19 non sono conclusivi. L'induzione *in vivo* non può essere esclusa, dal momento che non sono stati condotti studi clinici. Se pretomanid viene somministrato in concomitanza a substrati di CYP2C8, 2C9 e 2C19, come ad es. paclitaxel, warfarin, mefenitoina, il medico prescrittore e i relativi pazienti devono prestare attenzione alla potenziale riduzione di efficacia di tali substrati.

Effetti sui substrati di OAT3, OATP1B3, P-gp e BCRP

Pretomanid è un inibitore del trasportatore OAT3 *in vitro*, il che può determinare clinicamente un aumento delle concentrazioni dei medicinali substrati di OAT3 e un aumento del rischio di reazioni avverse di questi medicinali. Se pretomanid è co-somministrato con medicinali substrati di OAT3 (ad es., metotrexate, benzilpenicillina, indometacina, ciprofloxacina), vanno monitorate le reazioni avverse dei substrati di OAT3 e prese in considerazione riduzioni della posologia dei medicinali substrati di OAT3, se necessario (vedere paragrafo 4.4).

Studi *in vitro* indicano che pretomanid è un inibitore di BCRP, OATP1B3 e P-gp. Non sono stati condotti studi clinici volti a indagare queste interazioni. Pertanto, non si può escludere che la somministrazione concomitante di pretomanid con substrati sensibili di OATP1B3 (per es., valsartan, statine), di BCRP (per es., rosuvastatina, prazosina, gliburide, sulfasalazina) e di P-gp (per es., digossina, dabigatran etexilato, verapamil) possa aumentare l'esposizione a tali substrati. Se pretomanid viene somministrato in concomitanza a substrati di OATP1B3, BCRP o P-gp, si deve procedere al monitoraggio di eventuali reazioni avverse da farmaco relative al medicinale co-somministrato.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di pretomanid in donne in gravidanza sono in numero molto limitato. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sullo sviluppo embriofetale (vedere paragrafo 5.3).

Pretomanid deve essere usato durante la gravidanza soltanto se si ritiene che il beneficio per la paziente superi il rischio potenziale per il feto.

Allattamento

Non è noto se pretomanid/metaboliti siano escreti nel latte materno. Dati farmacodinamici/tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di pretomanid nel latte (vedere paragrafo 5.3). Il rischio per i lattanti non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con pretomanid tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono disponibili dati nell'uomo sugli effetti di pretomanid sulla fertilità. La somministrazione orale di pretomanid ha ridotto notevolmente la fertilità nei ratti maschi (vedere paragrafo 5.3).

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

Pretomanid può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. In alcuni pazienti che assumevano pretomanid è stato segnalato capogiro e alcuni pazienti hanno manifestato disturbi visivi. Questo va tenuto in considerazione quando si valuta la capacità di un paziente di guidare veicoli o di usare macchinari (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse più frequenti durante il trattamento con pretomanid in combinazione con bedaquilina e linezolid sono state nausea, vomito e aumento delle transaminasi. I pazienti hanno manifestato neuropatia periferica e anemia, che sono note reazioni avverse a linezolid. Nausea, vomito e aumento delle transaminasi sono possibili reazioni avverse a tutti e tre i medicinali del regime terapeutico. Fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di bedaquilina e linezolid per ulteriori informazioni sulle reazioni avverse causate da questi due medicinali.

Tabella delle reazioni avverse a pretomanid

Le reazioni avverse al farmaco (adverse drug reactions, ADR) segnalate in 109 pazienti trattati con pretomanid in combinazione con bedaquilina e linezolid (1.200 mg al giorno) per 26 settimane nello studio non controllato di fase 3 Nix-TB, unitamente alle ADR segnalate in 45 pazienti trattati con pretomanid in combinazione con bedaquilina e linezolid (1.200 mg al giorno) per 26 settimane e in 45 pazienti trattati con pretomanid in combinazione con bedaquilina e linezolid (600 mg al giorno) per 26 settimane nello studio di fase 3 ZeNix sono riassunte nella tabella in basso in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza. L'elenco delle reazioni avverse al farmaco riportato di seguito riflette in parte il profilo di sicurezza del regime BPAL dello studio in quanto è difficile separare la causalità relativa a un farmaco da quella relativa ad altri farmaci. Le ADR attribuite a linezolid sono contrassegnate con Δ.

Tabella 1: Reazioni avverse al farmaco associate a pretomanid derivate da studi clinici

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ≥1/10	Comune ≥1/100, <1/10	Non comune ≥1/1.000, <1/100
Infezioni ed infestazioni		Candidiasi orale*	
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia* Δ	Leucopenia Δ, neutropenia* Δ, trombocitopenia* Δ	Linfopenia Δ, pancitopenia Δ
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Riduzione dell'appetito	Ipoglicemia, acidosi lattica* Δ, ipomagnesiemia	Disidratazione, ipocalcemia, ipovolemia
Disturbi psichiatrici		Insonnia	Ansia, depressione
Patologie del sistema nervoso	Neuropatia periferica* Δ	Disgeusia, capogiro, cefalea	
Patologie dell'occhio		Disturbi visivi*, irritazione oculare, dolore oculare, neuropatia ottica* Δ, secchezza oculare	Malattia del cristallino, prurito oculare, gonfiore oculare, papilledema, presbiopia
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Sordità
Patologie cardiache			Palpitazioni, tachicardia sinusale
Patologie vascolari			Ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Tosse, epistassi
Patologie gastrointestinali	Nausea, vomito, dispepsia	Gastrite*, diarrea, stipsi, malattia da reflusso gastroesofageo, pancreatite*, dolore addominale*	Distensione addominale, glossodinia, ematemesi
Patologie epatobiliari	Aumento delle transaminasi*	Iperbilirubinemia*	Epatomegalia, ittero
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Acne*	Cute secca, alopecia, , prurito*, eruzione cutanea*	Dermatite allergica, iperpigmentazione cutanea
Patologie del sistema muscoloscheletrico o del tessuto connettivo		Dolore muscoloscheletrico*, spasmi muscolari*	
Patologie dell'apparato			Disfunzione erettile, metrorragia

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ≥1/10	Comune ≥1/100, <1/10	Non comune ≥1/1.000, <1/100
riproduttivo e della mammella			
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Stanchezza*	Malessere
Esami diagnostici		Aumento della gamma-glutamilttransferasi, prolungamento QT all'elettrocardiogramma, aumento della fosfatasi alcalina nel sangue, aumento della creatina fosfochinasi nel sangue, aumento dell'urea nel sangue, aumento della lipasi*, aumento dell'amilasi*, aumento della creatinina nel sangue	Presenza di albumina nelle urine, aumento della creatina fosfochinasi MB nel sangue, aumento dell'acido urico nel sangue, riduzione della clearance renale della creatinina

*I termini selezionati sono sintetizzati come descritto di seguito: **neuropatia periferica** (sensazione di bruciore, ipoestesia, iporeflessia, neuropatia periferica, parestesia, neuropatia periferica motoria, neuropatia periferica sensomotoria, neuropatia periferica sensoriale, polineuropatia); **gastrite** (gastrite, gastrite cronica); **acne** (acne, dermatite acneiforme); **dolore muscoloscheletrico** (artralgia, mal di schiena, costocondrite, mialgia, dolore agli arti, dolore muscoloscheletrico); **aumento delle transaminasi** (aumento dell'alanina aminotransferasi (ALT), aumento dell'aspartato aminotransferasi (AST), epatopatia indotta da farmaci, aumento degli enzimi epatici, anomalie della funzionalità epatica, aumento dei parametri di funzionalità epatica, aumento delle transaminasi); **eruzione cutanea** (eruzione cutanea, eruzione cutanea eritematosa, eruzione cutanea maculo-papulare, eruzione cutanea papulare, eruzione cutanea vescicolare, eruzione cutanea nodulare); **prurito** (prurito, prurito generalizzato, eruzione cutanea pruriginosa); **dolore addominale** (dolore addominale, dolore all'addome inferiore, dolore all'addome superiore, dolorabilità addominale); **disturbi visivi** (visione offuscata, riduzione dell'acuità visiva, disturbi visivi); **aumento dell'amilasi** (aumento dell'amilasi, iperamilasemia); **aumento della lipasi** (iperlipasemia, aumento della lipasi); **neuropatia ottica** (neuropatia ottica, neurite ottica); **pancreatite** (pancreatite, pancreatite emorragica); **anemia** (anemia, riduzione dell'emoglobina); **trombocitopenia** (trombocitopenia, riduzione della conta piastrinica); **neutropenia** (neutropenia, riduzione della conta dei neutrofili); **iperbilirubinemia** (iperbilirubinemia, aumento della bilirubina nel sangue); **acidosi lattica** (acidosi lattica, acidosi); **spasmi muscolari** (spasmi muscolari, rigidità muscoloscheletrica); **stanchezza** (stanchezza, astenia); **candidiasi orale** (candidiasi orale, infezione fungina orale, cheilite angolare).

Δ: ADR attribuite a linezolid

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Aumento delle transaminasi

Nello studio Nix-TB, nel quale 109 pazienti sono stati trattati con pretomanid in combinazione con bedaquilina e linezolid, combinati con i pazienti dello studio ZeNix trattati nell'ambito dei bracci a cui è stato somministrato linezolid per 26 settimane, il 19% dei pazienti ha manifestato l'ADR aumento delle transaminasi (molto comune). Tranne un paziente che è deceduto a causa di polmonite e sepsi,

tutti i pazienti che hanno manifestato un aumento delle transaminasi hanno potuto proseguire o riprendere la terapia dopo un'interruzione, e completare l'intero ciclo di trattamento.

Prolungamento dell'intervallo QT all'ECG

Il prolungamento QT è una nota reazione avversa della bedaquilina. In combinazione con pretomanid, sembra che la bedaquilina induca un prolungamento QT maggiore rispetto alla somministrazione di sola bedaquilina. Tuttavia, l'effetto di pretomanid non è stato completamente caratterizzato. Nello studio Nix-TB, 6 pazienti (5,5%, comune) hanno manifestato eventi avversi emergenti dal trattamento (*treatment-emergent adverse event*, TEAE) transitori di prolungamento QT all'elettrocardiogramma. In tutto lo studio Nix-TB, non è stato segnalato alcun soggetto con un QTcF emergente dal trattamento superiore a 480 ms. È stato segnalato un soggetto con una variazione del QTcF dal basale superiore a 60 ms.

Nello studio ZeNix, non è stato osservato alcun caso di prolungamento QT all'elettrocardiogramma nei soggetti del braccio di trattamento per 26 settimane.

Mielosoppressione

La mielosoppressione è una nota reazione avversa di linezolid. Nello studio Nix-TB, il 37% dei pazienti (molto comune) ha manifestato anemia come l'ADR più comune della citopenia emopoietica attribuita a linezolid. La maggior parte delle citopenie è iniziata dopo 2 settimane di trattamento. Complessivamente, tre pazienti hanno manifestato una citopenia considerata grave: neutropenia in 1 paziente e anemia in 2 pazienti. Tutti e 3 gli eventi avversi gravi hanno determinato l'interruzione di linezolid o l'interruzione di pretomanid, bedaquilina e linezolid, e tutti si sono risolti.

Nello studio ZeNix, è stata osservata un'incidenza più elevata di eventi di mielosoppressione, 28,9% rispetto a 13,3%, per il gruppo di trattamento per 26 settimane con linezolid 1.200 mg rispetto a quello con 600 mg. La maggior parte dei TEAE di mielosoppressione presentava una gravità di grado 1 o di grado 2. Nel complesso, la maggior parte dei primi TEAE di mielosoppressione si è manifestata entro le prime 9 settimane di trattamento, ad eccezione del gruppo di trattamento con 1.200 mg per 26 settimane, nel quale circa la metà degli eventi si è verificata dopo la Settimana 9.

Nei dati degli studi combinati, 2 pazienti hanno riportato eventi gravi di anemia con linezolid 1.200 mg e nessun evento è stato riportato nel gruppo di trattamento con 600 mg.

Neuropatia periferica

La neuropatia periferica è un'ADR nota di linezolid. Nello studio Nix-TB, l'81% dei pazienti (molto comune) ha manifestato neuropatia periferica. Nello studio ZeNix, 17 (37,8%) pazienti hanno riportato un evento emergente dal trattamento di neuropatia periferica nel gruppo di trattamento con 1.200 mg per 26 settimane; uno di questi eventi ha portato alla sospensione del trattamento. Nel gruppo di trattamento con 600 mg per 26 settimane, un numero inferiore di pazienti ha riportato neuropatia periferica, 11 (24,4%), e nessuno ha richiesto l'interruzione del trattamento con linezolid o la sospensione del trattamento.

La maggior parte delle reazioni avverse era di grado 1 e si è manifestata dopo 8 settimane.

Neuropatia ottica

La neuropatia ottica è una nota reazione avversa di linezolid. Due pazienti (2%, comune) dello studio Nix-TB hanno manifestato neuropatia ottica, entrambi dopo 16 settimane di trattamento. Entrambi i casi erano gravi, sono stati confermati come neuropatia/neurite ottica all'esame della retina e hanno determinato la sospensione di linezolid; entrambe le reazioni avverse si sono risolte.

Nel complesso, nello studio ZeNix, 4 (2,2%) pazienti hanno riportato un evento emergente dal trattamento di neuropatia ottica. Tutti e 4 i pazienti erano nel gruppo di trattamento con linezolid 1.200 mg per 26 settimane (8,9%). La gravità massima era di grado 1 (lieve) per 1 paziente, di grado 2 (moderata) per 2 pazienti e di grado 3 (grave) per 1 paziente. In tutti i pazienti il trattamento con linezolid è stato interrotto definitivamente, tranne che in 1 paziente che aveva già completato il trattamento al momento dell'insorgenza dell'evento. L'insorgenza dell'evento si è manifestata dopo

3 mesi di trattamento e tutti i casi si sono risolti. Non sono stati riportati eventi di neuropatia ottica quando linezolid è stato somministrato alla dose di 600 mg nello studio ZeNix.

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

Non vi è alcuna esperienza con il sovradosaggio acuto di pretomanid. In caso di sovradosaggio deliberato o accidentale vanno adottate misure generali per il supporto delle funzioni vitali di base, comprendenti il monitoraggio dei segni vitali e l'ECG.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antimicobatterici, farmaci per il trattamento della tubercolosi, codice ATC: J04AK08.

Meccanismo d'azione

Si ritiene che il meccanismo d'azione di pretomanid comprenda l'inibizione della sintesi dei lipidi della parete cellulare in condizioni aerobiche e la generazione di specie reattive dell'azoto in condizioni anaerobiche. L'attivazione riduttiva di pretomanid da parte di una nitroreductasi deazaflavina micobatterica (F420)-dipendente è necessaria per la sua attività in condizioni sia aerobiche che anaerobiche (vedere anche Meccanismo di resistenza, in basso).

Resistenza

L'attivazione di pretomanid, che avviene all'interno della cellula batterica, è dipendente da enzimi codificati da 5 geni: una nitroreductasi co-fattore F420-dipendente denominata Ddn; una glucosio-6-fosfato deidrogenasi denominata Fgd1; e gli enzimi della biosintesi di F420 (FbiA, FbiB e FbiC). Mutazioni dei 5 geni che codificano questi enzimi (*ddn*, *fgd1*, *fbiA*, *fbiB*, *fbiC*) sono state associate a livelli elevati di resistenza a pretomanid *in vitro*.

Non tutti gli isolati con aumento delle minime concentrazioni inibenti (MIC) presentano mutazioni di questi geni, il che suggerisce l'esistenza di almeno un altro meccanismo di resistenza.

Pretomanid non presenta resistenza crociata con nessuno dei farmaci antitubercolari di uso comune, con l'eccezione di delamanid, per il quale una resistenza crociata è stata dimostrata *in vitro*.

Verosimilmente, ciò è dovuto alla via di attivazione comune di pretomanid e delamanid, vedere sopra. Finora, negli studi sponsorizzati da TB Alliance è stato osservato un unico caso di resistenza acquisita a pretomanid.

Concentrazione limite dei test di sensibilità

Sulla base delle informazioni limitate disponibili, è stata provvisoriamente stabilita una concentrazione critica di pretomanid di 1 µg/mL per i test con il sistema MGIT. Oltre il 99% degli isolati clinici analizzati presentava valori MIC pari o inferiori a 1 µg/mL. Per contro, tutti gli isolati di *Mycobacterium tuberculosis* con meccanismi noti di resistenza a pretomanid presentavano valori MIC superiori a questa concentrazione.

Efficacia e sicurezza clinica

Studio Nix-TB:

Pretomanid è stato valutato in uno studio multicentrico, in aperto, condotto su soggetti con tubercolosi polmonare XDR, MDR intollerante al trattamento o MDR non responsiva. I soggetti hanno ricevuto il regime indicato con pretomanid-bedaquilina-linezolid per 6 mesi (prolungabile a 9 mesi) con 24 mesi di follow-up; la dose iniziale di linezolid è stata di 600 mg due volte al giorno o 1.200 mg una volta al giorno. Durante lo studio è stato trattato un totale di 109 pazienti.

L'endpoint primario di efficacia per lo studio è stato il fallimento del trattamento, definito come l'incidenza di fallimento batteriologico, recidiva batteriologica (conversione delle colture alla positività dopo il completamento della terapia con lo stesso ceppo di *Mycobacterium tuberculosis*, dopo la conversione alla negatività durante la terapia), o fallimento clinico durante il follow-up fino a 6 mesi dopo il termine del trattamento. I soggetti considerati fallimenti del trattamento sono stati classificati come esito sfavorevole.

L'età media dei pazienti era di 35,6 anni, il 48% era di sesso femminile e il 52% di sesso maschile. La durata media dalla diagnosi iniziale di TB era di 24 mesi. Il 47%/38% dei pazienti presentava cavità monolaterali/bilaterali e il 51% dei pazienti era HIV positivo (con una conta media di cellule CD4 di 396 cellule/ μ L).

L'esito dell'analisi primaria di efficacia è riportato nella tabella in basso.

Tabella 2: Analisi primaria di efficacia per Nix-TB

	Totale	XDR	TI/NR MDR
N	109	71 (65%)	38 (35%)
Non valutabili	2	1	1
Totale valutabili	107	70	37
Favorevole	98 (92%)	63 (90%)	35 (95%)
Sfavorevole	9 (8%)	7 (10%)	2 (5%)

XDR: estesa farmacoresistenza

TI/NR MDR: multifarmacoresistente intollerante al trattamento o non responsiva

Gli esiti sono stati simili nei soggetti HIV negativi e HIV positivi. Dei 9 esiti sfavorevoli, 6 erano decessi durante il trattamento. Altri due soggetti hanno presentato recidiva nel follow-up dopo il termine del trattamento e uno di questi soggetti è successivamente deceduto.

Studio ZeNix

Pretomanid è stato valutato in uno studio randomizzato di fase 3, parzialmente in cieco, volto a valutare la sicurezza e l'efficacia di varie dosi e durate del trattamento con linezolid in combinazione con bedaquilina e pretomanid (BPaL) in partecipanti con infezione polmonare da tubercolosi a estesa farmacoresistenza (XDR-TB), pre-XDR-TB o tubercolosi multifarmacoresistente (MDR-TB) intollerante al trattamento o non responsiva.

In totale, 181 soggetti sono stati randomizzati in uno dei 4 bracci di trattamento, di cui due bracci di 45 soggetti ciascuno hanno ricevuto 1.200 mg o 600 mg di linezolid nel regime BPaL per 26 settimane e due bracci di 46 e 45 soggetti hanno ricevuto rispettivamente 1.200 mg o 600 mg di linezolid in regime BPaL per 9 settimane. L'età media dei pazienti era di 37,1 anni e il 67,4% era di sesso maschile. La maggior parte dei partecipanti era di etnia caucasica (63,5%) e la percentuale restante era di etnia nera (36,5%). La maggior parte dei partecipanti presentava una diagnosi di TB in corso (un fattore di stratificazione) di pre-XDR-TB (47,0%) o XDR-TB (41,4%) e la percentuale restante presentava MDR-TB non responsiva o intollerante al trattamento (rispettivamente 6,6% e 5,0%).

L'endpoint primario di efficacia era l'incidenza di fallimento del trattamento (esito sfavorevole), definito come fallimento batteriologico o recidiva batteriologica o fallimento clinico a 6 mesi

(26 settimane) dopo la fine della terapia. I partecipanti sono stati classificati in base allo stato favorevole, sfavorevole o non valutabile a 6 mesi (26 settimane) dopo il termine del trattamento.

L'esito dell'analisi primaria di efficacia è riportato nella tabella in basso.

Tabella 3: Analisi primaria di efficacia per ZeNix

	Linezolid 1.200 mg 26 settimane (N = 45) n (%)	Linezolid 1.200 mg 9 settimane (N = 46) n (%)	Linezolid 600 mg 26 settimane (N = 45) n (%)	Linezolid 600 mg 9 settimane (N = 45) n (%)	Totale (N = 181) n (%)
Non valutabili	1	1	0	1	3
Totale valutabili	44	45	45	44	178
Favorevole	41 (93,2%)	40 (88,9%)	41 (91,1%)	37 (84,1%)	159 (89,3%)
Sfavorevole	3 (6,8%)	5 (11,1%)	4 (8,9%)	7 (15,9%)	19 (10,7%)
IC al 95% per favorevole	Da 81,3% a 98,6%	Da 75,9% a 96,3%	Da 78,8% a 97,5%	Da 69,9% a 93,4%	Da 83,8% a 93,4%

IC = intervallo di confidenza; N = numero totale di partecipanti nella pertinente popolazione di analisi; n = numero di partecipanti in ciascuna categoria.

Stato favorevole e sfavorevole come definito nel piano di analisi statistica per la popolazione intent-to-treat modificata.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con pretomanid in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della tubercolosi multifarmacoresistente (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le proprietà farmacocinetiche di pretomanid sono simili nei soggetti adulti sani e nei pazienti adulti con infezione da tubercolosi.

Assorbimento

La biodisponibilità assoluta di pretomanid non è stata stabilita. Due studi di equilibrio di massa hanno evidenziato che la biodisponibilità assoluta è superiore al 53% e 64%.

I valori mediani di t_{max} sono compresi tra 4 e 5 ore.

La somministrazione di 200 mg di pretomanid con un pasto ad elevato contenuto lipidico e altamente calorico ha aumentato la C_{max} media del 76% e l' AUC_{0-inf} media dell'88% rispetto alla somministrazione a digiuno.

Distribuzione

Il legame di pretomanid alle proteine plasmatiche umane è dell'86,4% e quindi la frazione non legata (f_u) è del 13,6%. Il legame con l'albumina sierica umana è stato simile (82,7%), il che indica che il legame all'albumina è responsabile del legame di pretomanid alle proteine plasmatiche umane.

Il volume di distribuzione apparente medio (V_d/F) dopo una dose singola di 200 mg con un pasto è stato di 97 L con un peso medio di 72 kg.

Biotrasformazione

Il profilo metabolico di pretomanid non è stato completamente chiarito. Pretomanid è ampiamente metabolizzato e sono stati identificati oltre 19 metaboliti prodotti attraverso diverse vie metaboliche. Nello studio di equilibrio di massa, pretomanid ha presentato un'emivita di 16 ore, mentre l'emivita

della radioattività totale è stata di 18 giorni, il che indica la presenza di metaboliti a lunga vita parzialmente non identificati.

In vitro, pretomanid è stato moderatamente metabolizzato da CYP3A4. Il ruolo del CYP3A4 è stato confermato da uno studio clinico d'interazione farmacologica con induttori del CYP3A4. Nel metabolismo di pretomanid è anche coinvolta la nitro-riduzione in *Mycobacterium tuberculosis* e, potenzialmente, nella microflora gastrointestinale.

Pretomanid non è un substrato del citocromo P450 (CYP) 2C9, 2C19 o 2D6 *in vitro*.

Eliminazione

Il recupero della radioattività totale dopo una singola dose di ¹⁴C-pretomanid è stato approssimativamente del 90%, con circa il 53-65% escreto nelle urine e il 26-38% nelle feci.

Pretomanid, a concentrazioni clinicamente rilevanti, non è un substrato o un inibitore di trasportatori, pompa di esportazione dei sali biliari (bile salt export pump, BSEP), proteina di estrusione multifarmaco e tossine (multidrug and toxin extrusion protein, MATE)1, MATE2-K, trasportatore di anioni organici (organic anion transporter, OAT)1, OAT1B1 e trasportatore di cationi organici (organic cation transporter, OCT)1. Pretomanid non è un substrato di OAT3, proteina di resistenza del carcinoma mammario (breast cancer resistance protein, BCRP), P-glicoproteina (P-gp), OCT2 e polipeptide trasportatore di anioni organici (organic anion-transporting polypeptide, OATP)1B3. Il potenziale di inibizione di P-gp, OATP1B3, OCT2 e BCRP da parte di pretomanid non è stato studiato a concentrazioni clinicamente rilevanti.

La clearance apparente (CL/F) dopo una singola dose è stata di 7,6 e 3,9 L/h, rispettivamente, a digiuno e con un pasto. L'emivita di eliminazione è stata di 17 ore.

Non linearità

A digiuno, la biodisponibilità è diminuita con l'aumento della dose (da 50 a 1500 mg/die), con una saturazione dell'assorbimento sopra i 1000 mg. Con un pasto, non sono state osservate variazioni significative della biodisponibilità con dosi comprese tra 50 mg e 200 mg.

Popolazioni particolari

Compromissione epatica

La farmacocinetica di pretomanid non è stata stabilita in pazienti con compromissione epatica.

Compromissione renale

La farmacocinetica di pretomanid non è stata stabilita in pazienti con compromissione renale.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di pretomanid non è stata stabilita nella popolazione pediatrica.

Anziani

I dati clinici sull'uso di pretomanid in soggetti anziani (≥ 65 anni) sono limitati (n=5).

Etnia

Non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti della farmacocinetica di pretomanid tra soggetti neri e caucasici. La farmacocinetica di pretomanid non è stata stabilita in altre etnie.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In ratti a cui è stato somministrato pretomanid a dosi di 300 mg/kg/die per 13 settimane, con esposizioni 7 volte maggiori rispetto alla dose massima raccomandata nell'uomo (maximum recommended human dose, MRHD) e a dosi di 100 mg/kg/die per 26 settimane, con esposizioni 3-4

volte maggiori rispetto alla MRHD, si è manifestata cataratta. La cataratta non si è manifestata al termine della somministrazione in scimmie a cui è stato somministrato pretomanid per via orale a dosi di 450 mg/kg/die (esposizione 10,5 volte maggiore rispetto alla MRHD) per 4 settimane e a dosi di 300 mg/kg/die (esposizione 5,4 volte maggiore rispetto alla MRHD) per altre 12 settimane, ma è stata osservata in 2 scimmie su 12 nel periodo di riposo di 13 settimane dopo il trattamento. In uno studio successivo nelle scimmie, non è stata osservata cataratta dopo 13 settimane di trattamento con dosi di pretomanid fino a 300 mg/kg/die per via orale (esposizione 5 volte maggiore rispetto alla MRHD) o durante il periodo di riposo di 20 settimane dopo il trattamento. Inoltre, non è stata osservata cataratta in studi di tossicità a dosi ripetute fino a 9 mesi nelle scimmie (esposizione approssimativamente 2-3 volte maggiore rispetto alla MRHD). Inoltre, in uno studio di cancerogenicità della durata di 2 anni condotto sui ratti, la somministrazione di pretomanid ha comportato un aumento dell'incidenza di cataratta a dosi di 10 mg/kg/die, con conseguente esposizione a livelli equivalenti alla MRHD. La rilevanza clinica di questo risultato non è nota.

In studi con dosi ripetute nel ratto, sono state osservate convulsioni a esposizioni sistemiche 4-10 volte maggiori rispetto all'esposizione clinica con la MHRD di 200 mg/die ($C_{max} = 3,1 \mu\text{g/mL}$ e $AUC_{0-24} = 57 \text{ h}\times\mu\text{g/mL}$). In studi con dosi ripetute nella scimmia, sono state osservate convulsioni a esposizioni 2-8 volte maggiori rispetto all'esposizione con la MHRD. In entrambe le specie, le convulsioni sono state osservate a esposizioni più basse negli studi di durata maggiore (6 mesi nel ratto e 9 mesi nella scimmia). Il meccanismo delle convulsioni negli studi non clinici condotti con pretomanid non è noto. La rilevanza clinica di questo effetto non è nota.

Pretomanid può alterare la ripolarizzazione cardiaca tramite il blocco dei canali del potassio hERG e/o di altri canali ionici cardiaci, inclusi Nav1.5 e KCNQ1/minK.

Una tossicità sui testicoli è stata osservata nel ratto e nel topo senza margine di esposizione rispetto alla MRHD. Nei ratti maschi trattati con pretomanid per via orale è stata osservata una riduzione della fertilità fino all'infertilità completa. Nelle scimmie a cui è stato somministrato pretomanid per via orale per 3 mesi e 9 mesi non sono stati osservati effetti diretti di pretomanid sugli organi della riproduzione. Nelle scimmie sono stati osservati una diminuzione della motilità e della conta totale di spermatozoi e un aumento della percentuale di spermatozoi anomali. Sulla base dei dati preclinici, i roditori sono sensibili ai danni testicolari indotti da pretomanid. I livelli sierici degli ormoni riproduttivi maschili sono biomarcatori che risultano alterati in presenza di danni di questo tipo. Nello studio preclinico sui primati non sono state osservate alterazioni associate a pretomanid a carico dei testicoli o degli ormoni riproduttivi maschili.

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sviluppo embriofetale e peri-postnatale.

Il passaggio di pretomanid dalla femmina alla prole attraverso il latte è stato studiato nel ratto. Dopo 14 giorni di somministrazione di 20 mg/kg/die, la concentrazione plasmatica materna media 6 ore dopo la dose era di 2,84 $\mu\text{g/mL}$, un valore simile a quello della C_{max} media allo stato stazionario per 200 mg di pretomanid nell'uomo. Contemporaneamente, la concentrazione media nel latte era di 4,07 $\mu\text{g/mL}$ e la concentrazione plasmatica media nella prole di ratto era di 0,119 $\mu\text{g/mL}$. La concentrazione di pretomanid nel latte di ratto non consente necessariamente di prevedere la concentrazione di pretomanid nel latte materno.

Negli studi convenzionali di genotossicità condotti con pretomanid non sono stati osservati effetti mutageni o clastogeni. Un metabolita circolante di pretomanid, M50, è risultato mutageno in un test di mutazione inversa batterica. Non è stato osservato alcun potenziale cancerogeno in uno studio di 6 mesi in topi transgenici in cui viene prodotto questo metabolita. In uno studio della durata di 2 anni condotto nei ratti, è stato osservato un aumento dell'incidenza di adenomi a cellule di Leydig a una dose di 10 mg/kg/die. Tale osservazione è probabilmente di limitata rilevanza per l'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina
Sodio amido glicolato
Magnesio stearato
Silice, colloidale
Sodio laurilsolfato
Povidone

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi in polietilene ad alta densità (HDPE) con tappo a vite in polipropilene con fodera in polpa di cellulosa e un cotone assorbente o un riempitivo..

Confezione: 26 compresse.

Confezioni blister in PVC/PVdC-pellicola di alluminio.

Confezioni: 14, 14 × 1 (dose unitaria), 182, 182 × 1 (dose unitaria) compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare 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

Mylan IRE Healthcare Limited
Unit 35/36
Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Irlanda

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

EU/1/20/1437/001
EU/1/20/1437/002
EU/1/20/1437/003

EU/1/20/1437/004
EU/1/20/1437/005

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 31 luglio 2020
Data del rinnovo più recente: 23 giugno 2023

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

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

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

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1.
Komarom
2900
Ungheria

Rottapharm Limited,
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
D15 XD71
Irlanda

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in question.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica speciale e 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.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

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).