

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ 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

Pretomanid FGK 200 mg compressa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 200 mg di pretomanid.

Eccipienti 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

Pretomanid FGK è indicato in associazione a 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 reattiva; vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1.

È necessario 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 dose 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, caso per caso, nei pazienti che non hanno risposto adeguatamente al trattamento a 26 settimane (vedere paragrafo 5.1).

Pretomanid deve essere somministrato soltanto in associazione a 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 (1.200 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 il paragrafo 4.4 per informazioni sulle modifiche della dose di linezolid effettuate nello studio clinico Nix-TB, e il 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 è interrotta per una qualsiasi ragione, deve essere interrotto anche l'intero regime di associazione.
- Se la somministrazione di linezolid è interrotta definitivamente nelle prime quattro settimane consecutive di trattamento, deve essere interrotto anche l'intero regime di associazione.
- Se la somministrazione di linezolid è interrotta dopo le prime quattro settimane consecutive di trattamento, il regime terapeutico può proseguire con solo bedaquilina e pretomanid.

Dosi dimenticate

Eventuali dosi dimenticate di pretomanid e bedaquilina devono essere recuperate al termine del trattamento. Le dosi dimenticate 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 associazione a bedaquilina e linezolid è di 26 settimane. I dati riguardanti un trattamento di durata maggiore sono limitati. Una durata maggiore della terapia può essere presa in considerazione, caso per caso, 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. 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 devono essere 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 associazione a medicinali diversi da bedaquilina e linezolid come componente del regime posologico raccomandato. 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 devono essere monitorati. Durante il trattamento devono essere 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 affaticamento, anoressia, nausea, ittero, urine scure, dolorabilità del fegato ed epatomegalia) devono essere affrontati 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, deve essere effettuato un test per l'epatite virale e deve essere interrotta la somministrazione di altri medicinali epatotossici. 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 gestirne gli effetti tossici noti. Le raccomandazioni riportate in basso rispecchiano le procedure utilizzate nello studio Nix-TB (paragrafo 5.1).

Mielosoppressione

L'emocromo completo deve essere monitorato almeno all'inizio del trattamento, a due settimane e successivamente a intervalli mensili nei pazienti che ricevono linezolid nell'ambito del regime di associazione. 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 abbia provocato 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 nelle situazioni che seguono.

- Anemia: se l'emoglobina scende al di sotto di 80 g/l o 25% al di sotto del valore all'inizio del trattamento.
- Leucopenia: se la conta assoluta dei neutrofili (ANC) scende al di sotto di $0,75 \times 10^9/l$ o significativamente al di sotto del 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 al di sotto di $50 \times 10^9/l$ o significativamente al di sotto del 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 metà della dose iniziale. Nello studio Nix-TB (paragrafo 5.1) l'incidenza di interruzione/riduzione/sospensione di linezolid a causa di neuropatia periferica è aumentata in maniera costante a partire da circa 2 mesi di terapia fino al completamento della stessa. Monitorare i sintomi visivi in tutti i pazienti che ricevono il regime di associazione di pretomanid, bedaquilina e linezolid. Se un paziente manifesta sintomi di compromissione della visione, interrompere la somministrazione di linezolid e sottoporre tempestivamente il paziente a un esame oftalmologico per valutare i segni della neuropatia ottica.

Acidosi lattica

L'acidosi lattica è una reazione avversa nota di linezolid. I pazienti che manifestano nausea o vomito ricorrenti devono essere immediatamente sottoposti a visita medica, compresa la misurazione dei livelli di bicarbonato e acido lattico, e deve essere presa in considerazione l'interruzione di linezolid. Linezolid può essere ripreso a dosi inferiori, con uno stretto monitoraggio, una volta che si sono risolti i segni e i sintomi di acidosi lattica.

Prolungamento dell'intervallo QT

Il prolungamento dell'intervallo QT è stato segnalato con il regime di associazione di pretomanid, bedaquilina e linezolid. Il prolungamento dell'intervallo QT è una reazione avversa nota di bedaquilina. Sembra che bedaquilina in associazione a pretomanid induca un prolungamento dell'intervallo QT maggiore rispetto alla somministrazione di sola bedaquilina. Tuttavia, l'effetto di pretomanid non è stato completamente caratterizzato.

Deve essere effettuato un ECG prima dell'inizio del trattamento e almeno a intervalli mensili durante il trattamento con il regime di associazione di pretomanid, bedaquilina e linezolid. I valori di potassio, calcio e magnesio sierici devono essere determinati al basale e corretti in caso di anomalie. Se si rileva un prolungamento dell'intervallo QT deve essere effettuato un monitoraggio degli elettroliti.

I seguenti fattori possono aumentare il rischio di prolungamento dell'intervallo QT:

- anamnesi di torsione di punta,
- anamnesi personale o familiare di sindrome congenita del QT lungo,
- ipotiroidismo in anamnesi o ipotiroidismo in corso,
- bradiaritmia in corso,
- insufficienza cardiaca o cardiopatia strutturale nota,
- intervallo QT corretto secondo il metodo di Fridericia (QTcF) > 450 ms (confermato tramite ripetizione dell'elettrocardiogramma) o
- livelli di calcio, magnesio o potassio sierici 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, deve essere effettuato un ECG per rilevare il prolungamento dell'intervallo QT.

Il rischio di prolungamento dell'intervallo QT per il regime di associazione 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

Pretomanid FGK 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.

Pretomanid FGK 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 si è ridotta, rispettivamente, del 66% o del 35%. A causa della possibile riduzione dell'effetto terapeutico di pretomanid a seguito della diminuzione dell'esposizione sistemica, deve essere evitata la co-somministrazione per via sistemica di pretomanid con induttori moderati o potenti di CYP3A4 (ad es, efavirenz, etravirina, rifamicine incluse rifampicina, rifapentina e rifabutina, carbamazepina, fenitoina, erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*)) (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 si è ridotta del 17%.

Effetti di pretomanid su altri medicinali

Substrati di OAT3

Pretomanid è un inibitore del trasportatore OAT3 in vitro, il che può determinare un aumento, dal punto di vista clinico, 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, metotrexato, benzilpenicillina, indometacina, ciprofloxacina), devono essere monitorate le reazioni avverse dei substrati di OAT3 e devono essere prese in considerazione riduzioni della dose dei medicinali OAT3, se necessario (vedere paragrafo 4.4).

Substrati di CYP2C8, CYP2C9 e CYP2C19

È stato dimostrato che in vitro pretomanid inibisce CYP2C8 e CYP2C19 in modo tempo-dipendente. L'induzione di CYP2C8, CYP2C9 e CYP2C19 da parte di pretomanid non è stata studiata. Pertanto, l'effetto netto di pretomanid sui substrati di CYP2C8 e/o CYP2C19 non è noto. Di conseguenza, il trattamento concomitante con substrati di CYP2C8, CYP2C9 e CYP2C19 deve essere strettamente monitorato.

Substrati di P-gp, OATP1B3, OCT2 e BCRP

Il potenziale di inibizione di P-gp, OATP1B3, OCT2 e BCRP da parte di pretomanid non è noto. Si raccomanda cautela in caso di trattamento concomitante con pretomanid e substrati dei trasportatori con indice terapeutico ristretto.

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 compromissione della visione. Questi elementi devono essere presi 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 segnalate durante il trattamento con pretomanid in associazione a bedaquilina e linezolid sono state nausea (36%), vomito (28%) e aumento delle transaminasi (21%). Rispettivamente l'81% e il 37% dei pazienti ha 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

Le reazioni avverse al farmaco (*adverse drug reactions*, ADR) segnalate nello studio non controllato di fase 3 condotto su 109 pazienti trattati con pretomanid in associazione a bedaquilina e linezolid sono riassunte nella tabella in basso in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza. Le ADR attribuite a linezolid sono contrassegnate con Δ.

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ≥1/10	Comune ≥1/100, <1/10	Non comune ≥1/1.000, <1/100
Infezioni ed infestazioni			Infezione micotica, candidiasi orale, infezione micotica della bocca
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia Δ	Leucopenia Δ, neutropenia Δ, trombocitopenia Δ,	Linfopenia Δ, pancitopenia Δ
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Appetito ridotto	Ipoglicemia, acidosi lattica Δ	Acidosi Δ, disidratazione, ipocalcemia, ipovolemia, ipomagnesiemia
Disturbi psichiatrici		Insonnia	Ansia, depressione

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ≥1/10	Comune ≥1/100, <1/10	Non comune ≥1/1.000, <1/100
Patologie del sistema nervoso	Neuropatia periferica* Δ, cefalea	Disgeusia, capogiro	
Patologie dell'occhio		Disturbi visivi*, irritazione oculare, dolore oculare, neuropatia ottica*Δ	Disturbo del cristallino, occhio secco, prurito oculare, tumefazione degli occhi, 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, dolore addominale*	Gastrite*, diarrea, stipsi, malattia da reflusso gastroesofageo, pancreatite*	Distensione 'dell'addome, glossodinia, ematemesi
Patologie epatobiliari	Transaminasi aumentata*	Iperbilirubinemia	Epatomegalia, ittero
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Acne*, prurito*, eruzione cutanea*	Cute secca, alopecia	Dermatite allergica, iperpigmentazione cutanea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore muscoloscheletrico*	Spasmi muscolari	Rigidità muscoloscheletrica*
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Disfunzione erettile, metrorragia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Affaticamento, astenia	Malessere
Esami diagnostici	Gamma-glutamyltransferasi aumentata; amilasi	QT dell'elettrocardiogramma prolungato, fosfatasi	Albumina urinaria presente, creatinina ematica aumentata,

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ≥1/10	Comune ≥1/100, <1/10	Non comune ≥1/1.000, <1/100
	aumentata*	alcalina ematica aumentata, creatinfosfochinasi ematica aumentata, 'urea ematica aumentata, lipasi aumentata*	creatinfosfochinasi MB ematica aumentata, acido urico ematico aumentato, clearance renale della creatinina ridotta

*I termini selezionati sono sintetizzati come descritto di seguito: neuropatia periferica (sensazione di bruciore, ipoestesia, iporeflessia, neuropatia periferica, parestesia, neuropatia motoria periferica, neuropatia sensitivo-motoria periferica, neuropatia sensoriale periferica); gastrite (gastrite, gastrite cronica); acne (acne, dermatite acneiforme); dolore muscoloscheletrico (artralgia, dolore dorsale, costocondrite, mialgia, dolore agli arti); transaminasi aumentata (alanina aminotransferasi (ALT) aumentata, aspartato aminotransferasi (AST) aumentata, danno epatico da farmaci, enzimi epatici aumentati, funzione epatica anormale, test della funzionalità epatica aumentato, transaminasi aumentate); eruzione cutanea (eruzione cutanea, eruzione eritematosa, eruzione maculo-papulare, eruzione cutanea papulare, eruzione cutanea vescicolare); prurito (prurito, prurito generalizzato, eruzione cutanea pruriginosa); dolore addominale (dolore addominale, dolore addominale inferiore, dolore addominale superiore, dolorabilità addominale); compromissione della visione (visione offuscata, acuità visiva ridotta, compromissione della visione); amilasi aumentata (amilasi aumentata, iperamilasemia); lipasi aumentata (iperlipasemia, lipasi aumentata); neuropatia ottica (neuropatia ottica, neurite ottica); pancreatite (pancreatite, pancreatite emorragica).

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Transaminasi aumentate

Nello studio Nix-TB, nel quale 109 pazienti sono stati trattati con pretomanid in associazione a bedaquilina e linezolid, il 21% dei pazienti ha manifestato come ADR aumento delle transaminasi (molto comune). Tranne un paziente che è deceduto a causa di polmonite e sepsi, tutti i pazienti che hanno manifestato l'aumento delle transaminasi hanno potuto proseguire o riprendere la terapia dopo un'interruzione, e completare l'intero ciclo di trattamento.

QT dell'elettrocardiogramma prolungato

Il prolungamento dell'intervallo QT è una reazione avversa nota della bedaquilina. Sembra che bedaquilina in associazione a pretomanid induca un prolungamento dell'intervallo 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 il prolungamento dell'intervallo QT. 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.

Mielosoppressione

La mielosoppressione è una reazione avversa nota di linezolid. Nello studio Nix-TB, il 37% dei pazienti (molto comune) ha manifestato anemia come 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 severi hanno determinato l'interruzione di linezolid o l'interruzione di pretomanid, bedaquilina e linezolid, e tutti si sono risolti.

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. La maggior parte delle reazioni avverse si è manifestata dopo 8 settimane di trattamento e ha determinato interruzione della somministrazione, riduzione della dose o sospensione di linezolid. Nessuna reazione avversa associata a neuropatia periferica ha portato alla sospensione dell'intero regime in studio.

Neuropatia ottica

La neuropatia ottica è una reazione avversa nota di linezolid. Due pazienti (2%, comune) dello studio Nix-TB hanno manifestato neuropatia ottica, entrambi dopo 16 settimane di trattamento. Entrambi i casi erano severi, 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.

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 devono essere adottate misure generali per il supporto delle funzioni vitali di base, compreso 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: **non ancora assegnato**.

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 nitroreduktasi deazaflavina micobatterica (F420)-dipendente è necessaria per la sua attività in condizioni sia aerobiche che anaerobiche (vedere anche il 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 nitroreduktasi 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

Pretomanid è stato valutato in uno studio multicentrico, in aperto, condotto su soggetti con tubercolosi polmonare XDR, MDR intollerante al trattamento o MDR non reattiva. 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 1200 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.

	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 reattiva.

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.

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).

Approvazione subordinata a condizioni

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

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. Un ruolo del CYP3A4 è stato ulteriormente 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 ^{14}C -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).

Razza

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 popolazioni razziali.

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 che hanno ricevuto 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). Nel complesso, questi studi indicano che il livello senza effetti per la cataratta era di 30 mg/kg/die nel ratto (studio di 26 settimane), pari a un'esposizione 2 volte maggiore rispetto alla MRHD di 200 mg/die.

In studi a 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 a 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 µg/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 µg/ml e la concentrazione plasmatica media nella prole di ratto era di 0,119 µg/ml. La concentrazione di pretomanid nel latte di ratto non consente di prevedere necessariamente 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.

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

24 mesi

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 cotone assorbente.

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

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 Monaco, Germania
Telefono: +49 (0) 89 893 119-22
Fax: +49 (0) 89 893 119-20

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

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

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

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

Generics (UK) Limited
Station Close
Potters Bar, EN6 1TL
Regno Unito

Mylan UK Healthcare Ltd
Building 20, Station Close
Potters Bar, EN6 1TL
Regno Unito

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

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.

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).

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è subordinata a condizioni; pertanto ai sensi dell'articolo 14-a del Regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Al fine di valutare ulteriormente la sicurezza, l'efficacia e la tollerabilità di linezolid più bedaquilina e pretomanid dopo 26 settimane di trattamento in partecipanti con XDR-TB polmonare, TB pre-XDR o MDR-TB intollerante al trattamento o non reattiva, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare e presentare i risultati dello studio in corso ZeNix - Uno studio di fase 3, randomizzato, parzialmente in cieco, volto a valutare la sicurezza e l'efficacia di varie dosi e durate del trattamento con linezolid più bedaquilina e pretomanid nei partecipanti con infezione polmonare da tubercolosi ampiamente resistente ai farmaci (XDR-TB), pre-XDR-TB o da tubercolosi intollerante o non reattiva al trattamento multifarmaco-resistente (MDR-TB)	Relazioni annuali da presentare Relazione finale entro il quarto trimestre 2022
Al fine di confermare la sicurezza e l'efficacia di pretomanid, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare e presentare i risultati dello studio in corso di fase 3, in aperto, volto a valutare la sicurezza e l'efficacia di bedaquilina più pretomanid più linezolid (B-Pa-L) nei soggetti con infezione polmonare da tubercolosi ampiamente resistente ai farmaci (XDR-TB) o da tubercolosi intollerante/non reattiva al trattamento multifarmaco-resistente (MDR-TB). (NiX)	Relazione finale entro il secondo trimestre 2021

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA (BLISTER)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pretomanid FGK 200 mg compresse
pretomanid

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 200 mg di pretomanid

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.
Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa

Blister:

14 compresse

182 compresse

Blister perforati a dose unitaria:

14 × 1 compressa

182 × 1 compressa

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 Monaco
Germania

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

EU/1/20/1437/001
EU/1/20/1437/002
EU/1/20/1437/004
EU/1/20/1437/005

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Pretomanid FGK 200 mg compresse

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pretomanid FGK 200 mg compresse
pretomanid

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

FGK Representative Services GmbH

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA (FLACONE)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Pretomanid FGK 200 mg compresse
pretomanid

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 200 mg di pretomanid

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.
Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

26 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 Monaco
Germania

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

EU/1/20/1437/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Pretomanid FGK 200 mg compresse

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**ETICHETTA DEL FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Pretomanid FGK 200 mg compresse
pretomanid

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 200 mg di pretomanid.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.
Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

26 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 Monaco
Germania

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

EU/1/20/1437/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Pretomanid FGK 200 mg compresse pretomanid

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

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Pretomanid FGK e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Pretomanid FGK
3. Come prendere Pretomanid FGK
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Pretomanid FGK
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Pretomanid FGK e a cosa serve

Pretomanid FGK contiene il principio attivo pretomanid, un tipo di antibiotico. Gli antibiotici sono medicinali che servono a uccidere i batteri che causano malattie.

Pretomanid FGK è usato in associazione ad altri due medicinali, denominati linezolid e bedaquilina, per trattare la tubercolosi polmonare quando la malattia è diventata resistente a molti altri antibiotici:

- tubercolosi con ampia resistenza ai farmaci o
- tubercolosi intollerante al trattamento o resistente a più farmaci

È usato negli adulti di età pari o superiore a 18 anni.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Pretomanid FGK

Non prenda Pretomanid FGK

- se è allergico a pretomanid, ad antibiotici del gruppo dei nitroimidazoli o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)

Poiché pretomanid deve essere usato in associazione ad altri medicinali contro la tubercolosi – linezolid e bedaquilina – ricordi di leggere anche il paragrafo “Non prenda” dei fogli illustrativi di questi medicinali. Se ha dubbi riguardo a qualche informazione contenuta nei fogli illustrativi, si rivolga al medico o al farmacista.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere Pretomanid FGK se:

- soffre di ridotta funzionalità del fegato
- assume regolarmente bevande alcoliche
- soffre di ridotta funzionalità dei reni
- soffre o ha sofferto di disturbi del ritmo cardiaco o se qualcuno nella sua famiglia soffre di un problema del ritmo cardiaco
- soffre di scompenso cardiaco
- soffre o ha sofferto di sottofunzione della tiroide
- soffre di livelli ridotti di calcio, magnesio o potassio nel sangue

Danni al fegato

Durante il trattamento con Pretomanid FGK, linezolid e bedaquilina esiste il rischio di danni al fegato. Il medico la terrà quindi sotto controllo per rilevare eventuali segni di danni al fegato e preleverà campioni di sangue prima dell'inizio del trattamento e a intervalli regolari durante il trattamento. Informi il medico se manifesta sintomi quali:

- affaticamento
- mancanza o perdita dell'appetito
- nausea
- colorazione giallastra della pelle e degli occhi
- urine di colore scuro
- dolore all'addome

In caso di problemi al fegato, il medico modificherà il trattamento.

Riduzione del numero delle cellule del sangue

Il trattamento con Pretomanid FGK, linezolid e bedaquilina può ridurre gravemente il numero delle cellule del sangue, come piastrine, globuli rossi e globuli bianchi denominati neutrofili. Si rivolga immediatamente al medico in caso di lividi, sanguinamenti o infezioni.

Il medico controllerà l'emocromo completo prima dell'inizio del trattamento e a intervalli regolari durante il trattamento. Il medico modificherà il trattamento se la conta delle cellule del sangue è ridotta.

Disturbi ai nervi delle mani, dei piedi o degli occhi

Durante il trattamento possono manifestarsi disturbi ai nervi delle mani, dei piedi o degli occhi. Si rivolga al medico se durante il trattamento ha problemi alla vista oppure avverte intorpidimento, formicolio o bruciore alle mani o ai piedi. In tal caso, il medico modificherà il trattamento. In caso di problemi alla vista si rivolga a un medico per una visita oculistica tempestiva.

Aumento dei livelli di acido lattico nel sangue

Durante il trattamento può manifestarsi un'eccessiva acidificazione del sangue chiamata acidosi lattica. Si rivolga al medico se soffre ripetutamente di nausea o vomito. In tal caso, il medico potrà modificare il trattamento.

Problemi al cuore

Durante il trattamento può manifestarsi un'anomalia del battito cardiaco nota come prolungamento dell'intervallo QT. Il medico effettuerà quindi un elettrocardiogramma prima dell'inizio del trattamento e a intervalli regolari durante il trattamento. In caso di anomalie del battito cardiaco, il trattamento sarà modificato. Inoltre saranno controllati, e corretti in caso di anomalie, i livelli di potassio, calcio e magnesio.

La sicurezza e l'efficacia di Pretomanid FGK non sono state studiate in associazione a medicinali diversi da linezolid e bedaquilina, e pertanto il medicinale non deve essere usato come componente di altre terapie di associazione.

Bambini e adolescenti

Questo medicinale non è raccomandato per bambini e adolescenti sotto i 18 anni, Perché non è stato studiato in questa fascia d'età.

Altri medicinali e Pretomanid FGK

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, incluse terapie a base di erbe. Altre terapie possono alterare il modo in cui Pretomanid FGK agisce o possono aumentare il rischio di effetti indesiderati.

Non assuma contemporaneamente Pretomanid FGK e uno qualsiasi dei seguenti medicinali. Questi medicinali possono ridurre l'effetto di Pretomanid FGK e quindi il trattamento può risultare inefficace. Informi immediatamente il medico se assume:

- rifampicina, rifamicina, rifapentina, rifabutina: altri medicinali per il trattamento della tubercolosi o di determinate altre infezioni
- efavirenz, etravirina: medicinali per il trattamento dell'infezione da HIV
- carbamazepina, fenitoina: medicinali per il trattamento dell'epilessia e di determinate condizioni di dolore
- erba di San Giovanni: un medicinale erboristico per il trattamento della depressione e dell'ansia.

Deve anche **evitare** l'uso di medicinali (diversi da bedaquilina e linezolid) che possono avere un effetto nocivo sul fegato. Si rivolga al medico che potrà indicarle di quali medicinali si tratta.

Informi il medico se sta usando:

- metotrexato: un medicinale per il trattamento di gravi infiammazioni alle articolazioni, di tumori maligni e della malattia alla pelle chiamata psoriasi
- benzilpenicillina, ciprofloxacina: medicinali per il trattamento di infezioni batteriche
- indometacina: un medicinale per il trattamento del dolore e delle infiammazioni
- ritonavir: un medicinale per il trattamento dell'infezione da HIV.

Pretomanid FGK e alcol

Eviti di assumere bevande alcoliche durante il trattamento con Pretomanid FGK, poiché questo aumenta il rischio di gravi danni al fegato.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

- **Gravidanza**
Le conoscenze sull'uso di Pretomanid FGK durante la gravidanza sono molto limitate. Pretomanid FGK, quindi, deve essere usato durante la gravidanza solo se il beneficio per la paziente supera il rischio potenziale per il feto. Il medico deciderà se deve iniziare il trattamento con Pretomanid FGK.
- **Allattamento**
Non è noto se pretomanid passi nel latte materno. Il medico dovrà decidere se deve interrompere l'allattamento o evitare il trattamento con Pretomanid FGK.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Dopo l'assunzione di Pretomanid FGK può avvertire capogiro o problemi alla vista. In tal caso, non guidi veicoli e non utilizzi macchinari.

Pretomanid FGK contiene lattosio e sodio

Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

3. Come prendere Pretomanid FGK

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Pretomanid FGK è usato in associazione a linezolid e bedaquilina. Legga anche i fogli illustrativi di questi medicinali. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata è

- Pretomanid FGK: 1 compressa una volta al giorno
- linezolid: 1.200 mg al giorno
- bedaquilina: 400 mg una volta al giorno per 2 settimane, seguiti da 200 mg 3 volte alla settimana (con un intervallo di almeno 48 ore tra le dosi). Per esempio, può prendere bedaquilina ogni settimana il lunedì, mercoledì e venerdì a partire dalla settimana 3.

Modo d'impiego

Prenda Pretomanid FGK contemporaneamente a linezolid e bedaquilina. Deglutisca le compresse con un bicchiere d'acqua durante un pasto.

Le compresse vanno assunte sotto la supervisione diretta di un operatore sanitario o secondo la prassi locale.

Durata d'impiego

La durata del trattamento combinato con Pretomanid FGK, linezolid e bedaquilina è di 26 settimane. Il medico può decidere di prolungare il trattamento o di interrompere la somministrazione per far sì che il trattamento sia sicuro ed efficace.

Se prende più Pretomanid FGK di quanto deve

Si rivolga immediatamente al medico e porti con sé la confezione del medicinale.

Se dimentica di prendere Pretomanid FGK

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Si raccomanda di recuperare eventuali dosi dimenticate di pretomanid e bedaquilina al termine del trattamento. Non si raccomanda di recuperare le dosi dimenticate di linezolid a causa di reazioni avverse a linezolid. Si rivolga al medico o al farmacista se ha saltato una dose e non sa come procedere.

Se interrompe il trattamento con Pretomanid FGK

Non interrompa il trattamento con Pretomanid FGK o con i medicinali linezolid o bedaquilina, che vanno assunti in associazione, senza il consenso del medico. Se salta delle dosi o non completa l'intero ciclo di terapia, il trattamento può essere inefficace e la tubercolosi può peggiorare. Inoltre, ciò aumenterebbe la possibilità che i batteri diventino resistenti a questi medicinali.

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

4. Possibili effetti indesiderati

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

Con l'uso di Pretomanid FGK insieme a linezolid e bedaquilina sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati:

Si rivolga immediatamente al medico se presenta uno dei seguenti effetti:

Molto comune (può riguardare più di 1 persona su 10)

- riduzione del numero di globuli rossi
I possibili segni sono sensazione di stanchezza, debolezza, fiato corto, perdita di conoscenza e aumento della sete;
- aumento dei livelli nel sangue di enzimi del fegato chiamati:
 - gamma GT (che indica se il fegato funziona correttamente)
 - transaminasi come ALT, ASTInformi il medico se presenta sintomi come affaticamento, mancanza o perdita di appetito, nausea, ingiallimento della pelle e degli occhi, urine scure o dolore addominale.

Comune (può riguardare fino a 1 persona su 10)

- riduzione del numero di globuli bianchi o di piastrine
I possibili segni sono lividi, sanguinamenti o infezioni;
- aumento del livello nel sangue di acido lattico
Si rivolga al medico se ha nausea o vomito ricorrenti.

Altri effetti indesiderati possono verificarsi con le seguenti frequenze:

Molto comune (può riguardare più di 1 persona su 10)

- mal di testa
- nausea, vomito, indigestione
- dolore addominale
- acne, prurito, eruzione cutanea
- riduzione dell'appetito
- problemi ai nervi delle mani o dei piedi, quali dolore, bruciore, sensazione anomala o intorpidimento
- dolore muscolare e scheletrico, come dolore alle articolazioni, alla schiena, ai muscoli
- aumento dei livelli nel sangue di:
 - amilasi
 - un enzima del fegato denominato gamma GT (che indica se il fegato funziona correttamente)
 - enzimi del fegato denominati transaminasi, quali ALT, AST

Comune (può riguardare fino a 1 persona su 10)

- difficoltà a dormire
- debolezza, affaticamento
- disturbi del gusto
- capogiro
- spasmo muscolare
- diarrea, stitichezza
- infiammazione della mucosa dello stomaco, infiammazione del pancreas
- reflusso di succo gastrico nell'esofago
- caduta dei capelli, pelle secca
- irritazione o dolore agli occhi, problemi alla vista
- danno e/o infiammazione del nervo ottico, con gonfiore e disturbi della vista

- anomalie dell'attività elettrica del cuore (prolungamento dell'intervallo QT dell'elettrocardiogramma)
- aumento dei livelli nel sangue di:
 - bilirubina, la sostanza gialla di degradazione del pigmento del sangue
 - lipasi
 - fosfatasi alcalina
 - creatina fosfochinasi
 - urea

riduzione del livello di zucchero nel sangue

Non comune (può riguardare fino a 1 persona su 100)

- infezione fungina (inclusa candida) della bocca o della gola, che si manifesta con macchie bianche
- infezione fungina
- perdita eccessiva di liquidi, volume ridotto di liquidi nell'organismo
- ansia, depressione
- fegato ingrossato
- colorazione giallastra della pelle, degli organi interni e/o del bianco degli occhi (ittero)
- disturbi del cristallino degli occhi, occhi secchi
- peggioramento della capacità di mettere bene a fuoco gli oggetti vicini
- prurito agli occhi, gonfiore agli occhi
- gonfiore del disco ottico (con conseguente perdita della vista)
- sordità
- sensazione di aumento del battito cardiaco del cuore
- aumento del battito cardiaco del cuore
- bassa pressione arteriosa
- tosse, perdite di sangue dal naso
- sensazione di gonfiore
- bruciore alla lingua, ingrossamento delle papille gustative sulla superficie superiore della lingua
- eczema, eccessiva pigmentazione della pelle
- rigidità muscolare e scheletrica
- incapacità ad avere o mantenere un'erezione
- sanguinamenti uterini a intervalli irregolari, in particolare tra un ciclo mestruale previsto e l'altro
- sensazione di malessere
- presenza anomala della proteina albumina nelle urine
- vomito di sangue
- acidità del sangue
- eliminazione ridotta di creatinina, un prodotto della degradazione del tessuto muscolare, attraverso i reni
- carenza di globuli bianchi, globuli rossi e piastrine nel sangue
- riduzione dei livelli nel sangue di:
 - calcio
 - magnesio
- aumento dei livelli nel sangue di:
 - creatinina e creatina fosfochinasi
 - acido urico

Segnalazione degli effetti indesiderati

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

5. Come conservare Pretomanid FGK

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

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola, sul flacone o sul blister dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Pretomanid FGK

- Il principio attivo è pretomanid. Ogni compressa contiene 200 mg di pretomanid.
- Gli altri componenti sono lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, sodio amido glicolato, magnesio stearato, silice colloidale, sodio laurilsolfato, povidone.

Descrizione dell'aspetto di Pretomanid FGK e contenuto della confezione

Pretomanid FGK è una 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.

Le compresse sono fornite in:
confezioni blister contenenti 14, 14 × 1, 182 o 182 × 1 compresse
flaconi di plastica contenenti 26 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 Monaco
Germania

Produttore

Mylan Hungary Kft.
H-2900, Komárom
Mylan utca 1
Ungheria

Generics [UK] Limited
Station Close, Potters Bar
Hertfordshire, EN6 1TL
Regno Unito

Mylan UK Healthcare Ltd
Building 20, Station Close
Potters Bar, EN6 1TL
Regno Unito

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario

Altre fonti d'informazioni

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

Allegato IV

Conclusioni relative al rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio subordinata a condizioni presentate dall'Agenzia Europea per i Medicinali

Conclusioni presentate dall'Agenzia europea per i medicinali su:

- **Rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio subordinata a condizioni**

A seguito della valutazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, il Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products, CHMP*) ritiene che il rapporto beneficio/rischio sia favorevole al fine di raccomandare il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio subordinata a condizioni, come ulteriormente descritto nella relazione pubblica di valutazione europea (*European Public Assessment Report, EPAR*).