

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Dovprela 200 mg pillola

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 200 mg pretomanid.

Eċċipjent(i) b'effett magħruf

Kull pillola fiha 294 mg lactose (bħala monohydrate) u 5 mg sodium.

Għal-lista shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pilloli.

Pillola ovali ta' lewn abjad sa abjad maħmuġ imnaqqxa b'M fuq naħa waħda u P200 fuq in-naħa l-oħra.

Dimensjonijiet tal-pillola: 18 × 9 mm.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Dovprela huwa indikat flimkien ma' bedaquiline u linezolid, f'adulti, għat-trattament ta' tuberkulosi (TB, *tuberculosis*) pulmonari reżistenti b'mod estensiv għall-mediċini (XDR, *extensively drug resistant*), jew intolleranti jew li ma tirrispondix għat-trattament, reżistenti għal ħafna mediċini (MDR, *multidrug-resistant*), ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.1.

Għandha tiġi kkunsidrata l-gwida ufficjali dwar l-użu xieraq ta' sustanzi antibatterici.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament bi pretomanid għandu jinbeda u jiġi mmonitorjat minn tabib b'esperjenza fl-immaniġġjar ta' tuberkulosi reżistenti għal ħafna mediċini.

Pretomanid għandu jingħata permezz ta' terapija osservata b'mod dirett (DOT, *directly observed therapy*) jew skont il-prattika lokali.

#### Pożoloġija

Id-dożaġġ rakkomandat huwa ta' 200 mg (pillola waħda) pretomanid darba kuljum, għal 26 ġimgħa.

Tul ta' żmien ta' terapija itwal jista' jiġi kkunsidrat f'pazjenti li ma rrispondewx b'mod adegwat għat-trattament wara 26 ġimgħa abbażi ta' każ b'każ (ara sezzjoni 5.1).

Pretomanid għandu jingħata biss flimkien ma' bedaquiline (400 mg darba kuljum għal ġimagħtejn segwit minn 200 mg 3 darbiet fil-ġimgħa [b'mill-inqas 48 siegħa bejn id-doži] mill-ħalq għal total ta' 26 ġimgħa) u linezolid (600 mg kuljum mill-ħalq għal mhux aktar minn 26 ġimgħa).

L-informazzjoni dwar il-prodott għal bedaquiline u linezolid għandha tiġi kkonsultata għal informazzjoni addizzjonali dwar l-użu ta' dawn il-prodotti mediċinali.

Barra dan, ara s-sezzjoni 4.4 għal informazzjoni dwar il-modifikazzjoni fid-doża ta' linezolid li ġiet applikata matul l-istudju kliniku ZeNix u ara s-sezzjoni 5.1 għad-dettalji tal-istudju.

*Twaqqif tal-kors ta' trattament ta' pretomanid-bedaquiline-linezolid (ara wkoll sezzjonijiet 4.4, 4.8 u 5.1)*

- Jekk bedaquiline jew pretomanid jitwaqqaf għal kwalunkwe raġuni, għandu jitwaqqaf il-kors ikkombinat kollu.
- Jekk linezolid jitwaqqaf b'mod permanenti matul l-ewwel erba' ġimgħat konsekuttivi ta' trattament, għandu jitwaqqaf il-kors ikkombinat kollu.
- Jekk linezolid jitwaqqaf matul l-ewwel erba' ġimgħat ta' trattament konsekuttiv, il-kors jista' jtkompla bi bedaquiline u pretomanid biss.

*Doži maqbuża*

Kull doża maqbuża ta' pretomanid u bedaquiline għandha titpatta fl-aħħar tat-trattament. Doži ta' linezolid li nqabżu minħabba reazzjonijiet avversi ta' linezolid m'għandhomx jitpattew fl-aħħar tat-trattament.

Irreferi għall-informazzjoni dwar il-prodott ta' bedaquiline u linezolid għal aktar informazzjoni dwar dawn il-prodotti mediċinali.

*Tul tat-trattament*

It-tul totali tat-trattament bi pretomanid flimkien ma' bedaquiline u linezolid huwa ta' 26 ġimgħa. *Data* dwar tul ta' trattament itwal hi limitata. Tul ta' żmien ta' terapija itwal jista' jiġi kkunsidrat f'pazjenti li ma rrispondewx b'mod adegwat għat-trattament wara 26 ġimgħa abbaži ta' każ b'każ (ara sezzjoni 5.1).

*Popolazzjoni anzjana (≥ 65 sena)*

Hemm *data* klinika limitata dwar l-użu ta' pretomanid f'pazjenti anzjani. Għalhekk, is-sigurtà u l-effikaċja ta' pretomanid f'pazjenti anzjani ma ġewx determinati.

*Indeboliment tal-fwied*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' pretomanid f'popolazzjonijiet b'indeboliment tal-fwied ma ġewx determinati (ara sezzjoni 4.4).

*Indeboliment tal-kliewi*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' pretomanid f'popolazzjonijiet b'indeboliment tal-kliewi ma ġewx determinati. M'hemm l-ebda *data* disponibbli. Użu f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi mhux rakkomandat.

*Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' pretomanid fit-tfal u l-adolexxenti għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali.

Pretomanid għandu jittiehed mal-ikel (ara sezzjoni 5.2).

Il-pilloli għandhom jinbelgħu mal-ilma.

### 4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

### 4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' pretomanid ma għewx stabbiliti għall-użu tiegħu flimkien ma' prodotti mediċinali oħra minbarra bedaquiline u linezolid bħala parti mill-kors ta' dożaġġ rakkomandat, u għalhekk pretomanid m'għandux jintuża bħala parti minn xi kors ieħor.

#### Epatotossicità

Epatotossicità tista' ssehh bl-użu tal-kors li jikkonsisti minn pretomanid, bedaquiline u linezolid. Testijiet tal-laboratorju relatati mal-fwied għandhom jiġu mmonitorjati. Alkoħol u prodotti mediċinali epatotossici (inklużi supplimenti mill-ħxejjex), minbarra dawk speċifikati fid-dikjarazzjoni tal-indikazzjoni (ara sezzjoni 4.1), għandhom jiġu evitati waqt il-kors, speċjalment f'pazjenti b'funzjoni tal-fwied indebolita.

Sintomi u sinjali (bħal għeja, anoressija, dardir, suffeġra, awrina skura, ugiġh fil-fwied u epatomegalija) għandhom jiġu indirizzati matul it-ttrattament. Testijiet tal-laboratorji (alanine aminotransferase [ALT], aspartate aminotransferase [AST], alkaline phosphatase, u bilirubina) għandhom jiġu mmonitorjati fil-bidu tat-ttrattament, u mill-inqas darba kull ġimgħa matul l-ewwel xahar ta' ttrattament, kull ġimgħtejn matul it-tieni xahar, u kull xahar minn hemm 'il quddiem, waqt it-ttrattament, u skont il-bżonn. Jekk ikun hemm evidenza ta' funzjoni hażina tal-fwied ġdida jew li tmur għall-aġħar, għandu jsir test għall-epatite virali u prodotti mediċinali epatotossici oħra għandhom jitwaqqfu. It-ttrattament bil-kors kollu għandu jiġi interrott jekk:

- Żidiet ta' aminotransferase ikunu akkumpanjati minn zieda ta' bilirubina totali ta' aktar minn darbtejn il-limitu ta' fuq tan-normal.
- Żidiet ta' aminotransferase ikunu aktar minn 8 darbiet il-limitu ta' fuq tan-normal.
- Żidiet ta' aminotransferase ikunu aktar minn 5 darbiet il-limitu ta' fuq tan-normal u jippersistu għal aktar minn ġimgħtejn.

It-ttrattament jista' jerga jinbeda mill-ġdid taħt sorveljanza mill-qrib meta l-enzimi tal-fwied u s-sintomi kliniċi jergħu lura għan-normal.

#### Modifikazzjoni/interruzzjoni minħabba reazzjonijiet avversi ta' linezolid

Modifikazzjoni jew interruzzjoni tad-dożaġġ ta' linezolid tista' tkun meħtieġa matul il-kors tat-terapija biex jiġu mmanigġjati t-tossicitajiet magħrufa ta' linezolid. Ir-rakkomandazzjonijiet t'hawn taħt jirriflettu l-proċeduri wżati fl-istudju ZeNix (sezzjoni 5.1).

#### *Majelosoppressjoni*

L-għadd shiħ tad-demmm għandu jiġi mmonitorjat mill-inqas fil-bidu tat-ttrattament, wara ġimgħtejn, u mbagħad kull xahar f'pazjenti li jkunu qed jirċievu linezolid bħala parti mill-kors ta' kombinazzjoni. Il-parametri ematoloġiċi huma varjabbli minn kejl għall-kejl, u t-tnaqqis għandu jiġi evalwat fil-kuntest tal-kundizzjoni medika globali tal-pazjent. Il-linji gwida ta' hawn taħt jistgħu jiġu kkunsidrati meta jkun probabbli li linezolid ikun ikkawża t-tnaqqis fl-għadd tad-demmm. Ikkunsidra li twaqqaf għal ftit jew tnaqqas id-doża ta' linezolid għal 300 mg fis-sitwazzjonijiet li ġejjin.

- Anemija - jekk l-emoglobina tinżel taħt 80 g/l jew aktar minn 25% taħt il-livell tal-bidu tat-ttrattament.
- Lewkopenija - jekk l-Għadd Assolut ta' Newtrofili (ANC, *Absolute Neutrophil Count*) jinżel taħt  $0.75 \times 10^9/l$  jew b'mod sinifikanti taħt il-linja bażi. Ikkonferma b'test ripetut qabel ma tieħu aktar deċiżjonijiet peress li l-ANCs jista' jkollhom varjabilità matul il-jum u varjabilitajiet oħrajn.
- Tromboċitopenija - jekk il-plejtlits jinżlu taħt  $550 \times 10^9/l$  jew b'mod sinifikanti taħt il-linja bażi. Idealment ikkonferma b'test ripetut qabel ma tieħu aktar deċiżjonijiet.

Meta jiġi osservat titjib fil-majelosoppressjoni, għandu jiġi kkunsidrat li jerga' jinbada linezolid bid-doża inizjali jew b'nofs id-doża inizjali

#### *Newropatija periferali u newropatija ottika*

Newropatija periferali assoċjata ma' linezolid generalment hija reversibbli jew titjib b'interruzzjoni, tnaqqis fid-doża jew twaqqif għal kollox tad-dożaġġ ta' linezolid. Meta jiġi osservat titjib fin-newropatija periferali, ikkunsidra li terġa' tibda linezolid b'doża ta' 300 mg (nofs id-doża inizjali). Fl-istudji kliniċi (sezzjoni 5.1), l-inċidenza ta' interruzzjoni/tnaqqis/waqfien ta' linezolid minhabba newropatija periferali żdiedet b'rata stabbli minn madwar xahrejn ta' terapija sat-tmiem tat-terapija. Immonitorja s-sintomi viżivi fil-pazjenti kollha li jkunu qed jirċievu l-kors ta' kombinazzjoni ta' pretomanid, bedaquiline, u linezolid. Jekk pazjent ikollu sintomi ta' indeboliment fil-vista, interrompi d-dożaġġ ta' linezolid u ikseb eżami oftalmologiku fil-pront biex tevalwa għal sinjali ta' newropatija ottika.

#### *Aċidożi lattika*

Aċidożi lattika hija reazzjoni avversa magħrufa ta' linezolid. Pazjenti li jiżviluppaw dardir jew remettar rikorrenti għandhom jirċievu evalwazzjoni medika immedjata, inkluża evalwazzjoni tal-livelli ta' bicarbonate u ta' lactic acid, u għandha tiġi kkunsidrata interruzzjoni ta' linezolid. Meta s-sinjali u s-sintomi ta' aċidożi lattika jgħaddu linezolid jista' jinbada mill-ġdid b'doża aktar baxxa b'monitoraġġ mill-qrib.

#### Titwil ta' QT

Titwil ta' QT kien irrappurtat bil-kors ta' kombinazzjoni ta' pretomanid, bedaquiline, u linezolid. Titwil ta' QT hija reazzjoni avversa magħrufa ta' bedaquiline. Bedaquiline flimkien ma' pretomanid jidher li jwassal għal titwil ta' QT aktar minn dak mistenni bi bedaquiline waħdu. Madankollu, l-impatt ta' pretomanid ma' giex ikkaratterizzat kompletament. Għandu jinkiseb ECG qabel il-bidu tat-trattament, u tal-inqas kull xahar waqt it-trattament bil-kors ta' kombinazzjoni ta' pretomanid, bedaquiline, u linezolid. Il-potassium, il-calcium, u l-magnesium fis-serum għandhom jinkisbu fil-linja bażi u jekk anormali għandhom jiġu kkoreġuti. Għandu jitwettag segwitu b'monitoraġġ tal-elettroliti jekk jiġi osservat titwil ta' QT.

Dan li ġej jista' jżid ir-riskju ta' titwil ta' QT:

- passat ta' Torsade de Pointes,
- passat personali jew fil-familja ta' sindrome kongenitali ta' QT twil,
- passat jew preżenza ta' ipotirojdiżmu,
- preżenza ta' bradiaritmija,
- insuffiċjenza tal-qalb jew mard strutturali tal-qalb,
- Intervall ta' QT kif ikkoreġut bil-metodu Fridericia (QTcF, *QT-interval as corrected by the Fridericia method*) ta' > 450 ms (ikkonfermat permezz ta' elettrokardjogram ripetut) jew
- livelli ta' calcium, magnesium, jew potassium fis-serum taħt il-limiti l-aktar baxxi tan-normal.

Il-kors kollu ta' pretomanid, bedaquiline u linezolid għandu jitwaqqaf jekk il-pazjent jiżviluppa aritmija ventrikulari klinikament sinifikanti jew intervall QTcF ta' aktar minn 500 ms (ikkonfermat permezz ta' ECG ripetut). Jekk ikun hemm sinkope, għandu jinkiseb ECG biex jiġi osservat titwil ta' QT.

Ir-riskju ta' titwil ta' QT għall-kors ta' kombinazzjoni ma' giex stabbilit f'esponimenti oġhla mil-livelli terapewtiċi. Ir-riskju jista' jiżdied jekk l-esponiment sistemiku għal pretomanid jiżdied (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.2).

## Eċċipjenti

Dovprela fih lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari bħal intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jiehdu din il-medicina.

Dovprela fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment "hieles mis-sodium".

## **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

### Effetti ta' prodotti mediċinali oħra fuq pretomanid

#### *Indutturi ta' CYP3A4*

Pretomanid jiġi metabolizzat parzjalment minn CYP3A4. B'konsegwenza ta' dan, l-esponiment għal pretomanid jista' jiġi naqqas matul l-ghoti flimkien ma' indutturi ta' CYP3A4. Fi studji ta' interazzjoni ta' dozi multipli ta' pretomanid ma' dozi multipli ta' rifampicin jew efavirenz,  $I-AUC_{0-24\text{siegha}}$  ta' pretomanid tnaqqset b'66% jew 35%, rispettivament. Minhabba l-possibbiltà ta' tnaqqis tal-effett terapewtiku ta' pretomanid minhabba tnaqqis fl-esponiment sistemiku, l-ghoti ta' pretomanid flimkien ma' indutturi moderati jew qawwija ta' CYP3A4 (eż. efavirenz, etravirine, rifamycins inkluż rifampicin, rifapentine u rifabutin, carbamazepine, phenytoin, St. John's wort (*Hypericum perforatum*)) użati sistemikament għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.4).

Fi studju ta' interazzjoni ta' dozi multipli ta' pretomanid ma' dozi multipli ta' lopinavir imsaħħah b'ritonavir,  $I-AUC_{0-24\text{siegha}}$  ta' pretomanid tnaqqset bi 17%.

### Effetti ta' pretomanid fuq prodotti mediċinali oħra

#### *Effett fuq substrati ta' CYP2C8, 2C9 u 2C19*

Studji *in vitro* juru li pretomanid huwa induttur ta' CYP2C8 filwaqt li l-istudji fir-rigward tal-potenzjal ta' pretomanid li jinibixxi CYP2C9 u 2C19 mhumiex konklużivi. L-induzzjoni *in vivo* ma tistax tiġi eskluża peress li ma twettaq l-ebda studju kliniku. Jekk pretomanid jingħata flimkien ma' substrati ta' CYP2C8, 2C9 u 2C19, eż., paclitaxel, warfarin, mephenytoin, dawk li jippreskrivu u l-pazjenti tagħhom għandhom joqogħdu attenti għal effikaċja potenzjalment imnaqqsa ta' dawn is-substrati.

#### *Effett fuq substrati ta' OAT3, OATP1B3, P-gp u BCRP*

Pretomanid huwa inibitur tat-trasportaturi OAT3 *in vitro*, u klinikament dan jista' jwassal għal koncentrazzjonijiet miżjuda ta' prodotti mediċinali li huma substrati ta' OAT3 u jista' jżid ir-riskju ta' reazzjonijiet avversi ta' dawn il-medicini.

Jekk pretomanid jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali li huma substrati ta' OAT3 (eż., methotrexate, benzylpenicillin, indomethacin, ciprofloxacin), għandu jsir monitoraġġ għal reazzjonijiet avversi relatati mal-medicina ta' substrati ta' OAT3 u jekk meħtieġ għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-dożaġġ ta' prodott mediċinali substrati ta' OAT3 (ara sezzjoni 4.4).

L-istudji *in vitro* jindikaw li pretomanid huwa inibitur ta' BCRP, OATP1B3 u P-gp. Ma twettaq l-ebda studju kliniku biex jiġu investigati dawn l-interazzjonijiet. Għalhekk, ma jistax jiġi eskluż li l-ghoti flimkien ta' pretomanid ma' substrati sensitivi ta' OATP1B3 (eż., valsartan, statins), substrati ta' BCRP (eż., rosuvastatin, prazosin, glyburide, sulfasalazine) u substrati ta' P-gp (eż., digoxin, dabigatran etexilate, verapamil) jista' jżid l-esponiment tagħhom. Jekk pretomanid jingħata flimkien ma' substrati ta' OATP1B3, BCRP jew P-gp, għandu jsir monitoraġġ għal reazzjonijiet avversi relatati mal-medicina għall-prodott mediċinali mogħti fl-istess hin.

## 4.6 Fertilità, tqala u treddigh

### Tqala

Hemm *data* limitata hafna dwar l-użu ta' pretomanid f'nisa tqal. Studji f'annimali ma jurux effetti hżiena diretti jew indiretti fir-rigward tal-iżvilupp tal-embriju u l-fetu (ara sezzjoni 5.3).

Pretomanid għandu jintuża waqt it-tqala biss jekk il-benefiċċju għall-pazjenta huwa meqjus akbar mir-riskju potenzjali għall-fetu.

### Treddigh

Mhux magħruf jekk pretomanid/metaboliti jigux eliminati fil-halib tas-sider tal-bniedem. *Data* farmakodinamika/tossikoloġika disponibbli fl-annimali uriet tnehhija ta' pretomanid fil-halib tas-sider (ara sezzjoni 5.3) Ir-riskju għat-tarbija li qed tiġi mreddgħa ma jistax jiġi eskluż. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk jitwaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-terapija bi pretomanid, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju tat-treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-terapija għall-mara.

### Fertilità

M'hemmx *data* disponibbli dwar l-effett ta' pretomanid fuq il-fertilità tal-bniedem. L-għoti orali ta' pretomanid ikkawża tnaqqis sinifikanti tal-fertilità f'firien irġiel (ara sezzjoni 5.3).

## 4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Pretomanid jista' jkollu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Ġie rrapportat sturdament f'xi pazjenti li jieħdu pretomanid u xi pazjenti kellhom indeboliment fil-vista. Dan għandu jiġi kkunsidrat meta tiġi evalwata l-kapaċità tal-pazjent li jsuq jew ihaddem magni (ara sezzjoni 4.8).

## 4.8 Effetti mhux mixtieqa

L-aktar reazzjonijiet avversi tal-medicina frekwenti waqt it-trattament bi pretomanid flimkien ma' bedaquiline u linezolid kienu dardir, rimettar u zieda ta' transaminases. Pazjenti kellhom newropatija periferali u anemija, li huma reazzjonijiet avversi magħrufa għal linezolid, rispettivament. Dardir, rimettar u zieda ta' transaminases huma reazzjonijiet avversi possibbli għat-tliet prodotti medicinali kollha fil-kors. Irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' bedaquiline u linezolid għal aktar informazzjoni dwar reazzjonijiet avversi kkawżati minn dawn iż-żewġ prodotti medicinali.

### Lista ta' reazzjonijiet avversi ta' pretomanid f'tabella

Reazzjonijiet avversi għall-medicina (ADRs, *adverse drug reactions*) irrappurtati f'109 pazjenti ttrattati bi pretomanid flimkien ma' bedaquiline u linezolid (1 200 mg kuljum) għal 26 ġimgħa mill-prova mhux ikkontrollata ta' fażi 3 Nix-TB, flimkien ma' ADRs irrappurtati f'45 pazjent ittrattati bi pretomanid flimkien ma' bedaquiline u linezolid (1 200 mg kuljum) għal 26 ġimgħa u f'45 pazjent ittrattati bi pretomanid flimkien ma' bedaquiline u linezolid (600 mg kuljum) għal 26 ġimgħa fil-prova ta' fażi 3 ZeNix, huma miġbura fil-qosor fit-tabella hawn taht skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi u l-frekwenza. Il-lista tar-reazzjonijiet avversi għall-medicina hawn taht tirrifletti parzjalment il-profil tas-sigurtà tal-kors tal-istudju BPAL peress li huwa diffiċli li tissepara l-kawżalità ta' medicina wahda minn oħra. L-ADRs meqjusa bhala attribwiti għal linezolid huma mmarkati bi Δ.

**Tabella 1: Reazzjonijiet Avversi għall-Medicina ta' Pretomanid minn Studji Kliniċi**

<b>Klassi tas-Sistemi u tal-Organi</b>	<b>Komuni hafna ≥1/10</b>	<b>Komuni ≥1/100 sa &lt;1/10</b>	<b>Mhux komuni ≥1/1,000 sa &lt;1/100</b>
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		Kandidjaži orali*	
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Anemija* Δ	Lewkopenija Δ, newtrogenija* Δ, tromboċitopenija* Δ	Limfopenija Δ panċitopenija Δ
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Tnaqqis fl-aptit	Ipoglicemija, aċidoži lattika* Δ, ipomagnesimja	Deidratazzjoni, ipokalċemija, ipovolemija,
Disturbi psikjatriċi		Insomnja	Ansjetà, depressjoni
Disturbi fis-sistema nervuża	Newropatija periferali* Δ,	Bidla fit-togħma, sturdament, uġiġħ ta' ras	
Disturbi fl-ġhajnejn		Indeboliment fil-vista*, irritazzjoni fl-ġhajnejn, uġiġħ fl-ġhajnejn, newropatija ottika*Δ, ġhajnejn xotti	Disturb tal-lenti tal-ġhajn, ħakk fl-ġhajnejn, nefha fl-ġhajnejn, papilloedima, presbitopja
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika			Truxija
Disturbi fil-qalb			Palpitazzjonijiet, takikardija tas-sinus
Disturbi vaskulari			Pressjoni baxxa
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali			Sogħla, fsada mill-imnieħer
Disturbi gastrointestinali	Dardir, rimettar, dispepsja,	Gastrite*, dijarea, stitikezza, marda ta' rifluss gastroesofagali, pankreatite*, uġiġħ addominali*	Nefha addominali, uġiġħ fl-ilsien, rimettar ta' demm
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Żieda ta' transaminase*	Iperbilirubinimja*	Epatomegalija, suffeġra
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Akne*	Ġilda xotta, alopeċja, ħakk*, raxx*	Dermatite allergika, iperpigmentazzjoni tal-ġilda
Disturbi muskoluskeletriċi u tat-tessuti konnettivi		Uġiġħ muskoluskeletriku*, spażmi fil-muskoli*	



<b>Klassi tas-Sistemi u tal-Organi</b>	<b>Komuni hafna</b> ≥1/10	<b>Komuni</b> ≥1/100 sa <1/10	<b>Mhux komuni</b> ≥1/1,000 sa <1/100
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider			Disfunzjoni erettili, fsada mestrwali rregolari
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata		Gheja*	Telqa tal-ġisem minghajn sinjali ta' mard
Investigazzjonijiet		Żieda ta' gamma-glutamyltransferase, Titwil ta' QT fuq l-elettrokardjogram, żieda ta' alkaline phosphatase fid-dem, żieda ta' creatine phosphokinase fid-dem, żieda ta' urea fid-dem, żieda ta' lipase*, żieda ta' amylase*, żieda tal-kreatinina fid-dem	Albumina preżenti fl-awrina, żieda ta' creatine phosphokinase MB fid-dem, żieda ta' uric acid fid-dem, tnaqqis tat-tneħħija tal-kreatinina mill-kliewi

\*It-termini magħżula huma mqassra kif ġej: **newropatija periferali** (sensazzjoni ta' hruq, ipoestesija, iporiflessja, newropatija periferali, parasteżija, newropatija motorja periferali, newropatija sensorimotorja periferali, newropatija sensorja periferali, polinewropatija); **gastrite** (gastrite, gastrite kronika); **akne** (akne, dermatite akneiform); uġiġh muskolu-skelettriku (artralġja, uġiġh fid-dahar, kostokondrite, majalġija, uġiġh fl-estremitajiet, uġiġh muskolu-skelettriku); **żieda ta' transaminases** (żieda ta' alanine aminotransferase (ALT), żieda ta' aspartate aminotransferase (AST), ħsara fil-fwied ikkawżata mill-medicina, żieda fl-enzima tal-fwied, funzjoni tal-fwied mhux normali, żieda fit-test tal-funzjoni tal-fwied, żieda ta' transaminases); **raxx** (raxx, raxx eritematiku, raxx makulo-papulari, raxx bil-ponot, raxx vesikulari, raxx nodulari); **ħakk** (ħakk, ħakk ġeneralizzat, raxx bil-ħakk); **uġiġh addominali** (uġiġh addominali, uġiġh fil-parti t'isfel tal-addome, uġiġh fil-parti ta' fuq tal-addome, sensitività addominali); indeboliment fil-vista (vista mċajpra, tnaqqis fl-akutezza tal-vista, indeboliment fil-vista); **żieda ta' amylase** (żieda ta' amylase, iperamilejsimja); **żieda ta' lipase** (iperlipesimja, żieda ta' lipase); **newropatija ottika** (newropatija ottika, newrite ottika); **pankreatite** (pankreatite, pankreatite emorraġika); **anemija** (anemija, tnaqqis fl-emoglobina); **tromboċitopenija** (tromboċitopenija, tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits); **newtrogenija** (newtrogenija, tnaqqis fl-għadd tan-newtrofil); **iperbilirubinimja** (iperbilirubinimja, żieda tal-bilirubina fid-dem); **aċidożi lattika** (aċidożi lattika, aċidożi); **spazmi fil-muskoli** (spazmi fil-muskoli, ebusija muskolu-skelettrika); **gheja** (gheja, astenja); **kandidjażi orali** (kandidjażi orali, infezzjoni fungali fil-ħalq, kejlite angulari).

Δ: ADRs li huma attribwiti għal linezolid

#### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

##### *Żieda ta' transaminases*

Fil-prova Nix-TB li fiha 109 pazjenti ġew ittrattati bi pretomanid flimkien ma' bedaquiline u linezolid, flimkien mal-pazjenti ZeNix ittrattati fil-fergħat li ngħataw dozi ta' linezolid għal 26 ġimgħa, 19% tal-pazjenti kellhom l-ADR żieda ta' transaminases (komuni hafna). Hlief għal pazjent wieħed li miet minħabba pulmonite u sepsis, il-pazjenti kollha li kellhom żieda ta' transaminases setgħu jkomplu jew jergħu jibdedw it-terapija wara interruzzjoni, u jtemmu l-kors shih ta' trattament.

### *Titwil tal-intervall QT fuq l-ECG*

Titwil ta' QT hija reazzjoni avversa magħrufa ta' bedaquiline. Bedaquiline flimkien ma' pretomanid jidher li jwassal għal titwil ta' QT aktar minn dak mistenni bi bedaquiline waħdu. Madankollu, l-impatt ta' pretomanid ma' ġiex ikkaratterizzat kompletament. Fil-prova Nix-TB, 6 pazjenti (5.5%, komuni) kellhom avvenimenti avversi li tfaċċaw mit-trattament (TEAEs, *treatment-emergent adverse events*) temporanji ta' titwil ta' QT fuq l-elettrokardjogramma. Fil-prova Nix-TB shiħa, l-ebda individwu ma kien irrappurtat li kellu QTcF li tfaċċa mat-trattament ta' aktar minn 480 ms. Individwu wieħed kien irrappurtat li kellu bidla ta' QTcF mil-linja bażi ta' aktar minn 60 ms.

Fil-prova ZeNix, l-ebda titwil ta' QT fuq l-elettrokardjogramma ma ġie osservat fl-individwi mill-fergħa tat-trattament ta' 26 ġimgha.

### *Majelosoppressjoni*

Majelosoppressjoni hija reazzjoni avversa magħrufa ta' linezolid. Fil-prova Nix-TB, 37% (komuni ħafna) tal-pazjenti kellhom anemija, bħala l-aktar ADR komuni ta' ċitopenija ematopoetika attribwita għal linezolid. Il-biċċa l-kbira ta' ċitopeniji bdew wara ġimagħtejn ta' trattament. B'mod globali, tliet pazjenti kellhom ċitopeniji li kienu kkunsidrati serji: newtopenija f'pazjent wieħed u anemija f'2 pazjenti. It-3 avvenimenti avversi serji kollha wasslu għal interruzzjoni ta' linezolid jew għal interruzzjoni ta' pretomanid, bedaquiline, u linezolid, u kollha għaddew.

Fil-prova ZeNix, kien hemm inċidenza akbar ta' avvenimenti ta' majelosoppressjoni, 28.9% kontra 13.3%, għall-grupp tat-trattament ta' 26 ġimgha b'1 200 mg ta' linezolid meta mqabbel mal-grupp tat-trattament ta' 26 ġimgha b'600 mg ta' linezolid. Il-biċċa l-kbira tat-TEAEs ta' majelosoppressjoni kienu ta' severità ta' grad 1 jew ta' grad 2. B'mod globali, il-maġġoranza tal-ewwel TEAEs ta' majelosoppressjoni seħhew fl-ewwel 9 ġimghat tat-trattament, ħlief fil-grupp tat-trattament ta' 26 ġimgha b'1 200 mg li wera madwar nofs l-avvenimenti li seħhew wara Ġimgha 9.

Fid-*data* kkombinata tal-istudju, żewġ pazjenti rrappurtaw avvenimenti serji ta' anemija b'linezolid 1 200 mg, u l-ebda avveniment ma ġie rrappurtat fil-grupp ta' 600 mg.

### *Newropatija periferali*

Newropatija periferali hija ADR magħrufa ta' linezolid. Fil-prova Nix-TB, 81% (komuni ħafna) tal-pazjenti kellhom newropatija periferali. Fil-prova ZeNix, 17 (37.8%)-il-pazjent irrappurtaw avveniment li tfaċċa mit-trattament ta' newropatija periferali fil-grupp tat-trattament ta' 26 ġimgha b'1 200 mg; wieħed minn dawn l-avvenimenti wassal għal waqfien tat-trattament. Fil-grupp tat-trattament ta' 26 ġimgha b'600 mg, għadd aktar baxx ta' pazjenti rrappurtaw newropatija periferali, 11 (24.4%), u l-ebda pazjent ma kien jeħtieġ interruzzjoni jew waqfien tat-trattament b'linezolid.

Il-biċċa l-kbira ta' dawn ir-reazzjonijiet avversi kienu ta' grad 1 u seħhew wara 8 ġimghat.

### *Newropatija ottika*

Newropatija ottika hija reazzjoni avversa magħrufa ta' linezolid. Żewġ pazjenti (2%, komuni) fil-prova Nix-TB żviluppaw newropatija ottika, it-tnejn wara 16-il ġimgha ta' trattament. It-tnejn kienu serji, ikkonfermati permezz ta' eżami tar-retina bħala newropatija/newrite ottika, u wasslu għall-waqfien ta' linezolid; iż-żewġ reazzjonijiet avversi għaddew.

B'mod globali, fil-prova ZeNix, 4 (2.2%) pazjenti rrappurtaw avveniment li tfaċċa mit-trattament ta' newropatija ottika. Dawn l-4 pazjenti kienu fil-grupp tat-trattament ta' 26 ġimgha b'1 200 mg ta' linezolid (8.9%). Is-severità massima kienet ta' grad 1 (ħafifa) għal pazjenti wieħed, ta' grad 2 (moderata) għal żewġ pazjenti, u ta' grad 3 (severa) għal pazjent wieħed. Linezolid twaqqaf b'mod permanenti għal-pazjenti kollha ħlief għal pazjent wieħed li kien diġà lesta t-trattament meta seħh l-avveniment. Il-bidu tal-avveniment seħh 3 xhur wara t-trattament, u l-avvenimenti avversi kollha għaddew. L-ebda avveniment ta' newropatija ottika ma ġie rrappurtat meta linezolid ingħata b'doża ta' 600 mg fil-prova ZeNix.

## Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professionisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazżjonali mnizżla f' Appendiċi V.

### **4.9 Doża eċċessiva**

M'hemm l-ebda esperjenza ta' doża eċċessiva akuta bi pretomanid. Għandhom jittiehdu miżuri ġenerali biex jappoġġjaw il-funzjonijiet vitali bażiċi inkluż il-monitoraġġ ta' sinjali vitali u tal-ECG f'każ ta' doża eċċessiva apposta jew aċċidentali.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Antimikobatteriči, mediċini għat-ttrattament tat-tuberkulozi, Kodiċi ATC:J04AK08.

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Il-mekkaniżmu ta' azzjoni ta' pretomanid huwa maħsub li jinvolvi inibizzjoni tas-sintesi tal-lipidi tal-hajt taċ-ċelluli taħt kondizzjonijiet aerobiċi u l-ġenerazzjoni ta' *reactive nitrogen species* taħt kondizzjonijiet anaerobiċi. Aktivazzjoni riduttiva ta' pretomanid minn nitro-reductase dipendenti minn deazaflavin (F420) ta' mikobatterja hija meħtieġa għall-attività kemm taħt kondizzjonijiet aerobiċi kif ukoll dawk anaerobiċi (ara wkoll mekkaniżmu ta' rezistenza, hawn taħt).

#### Reżistenza

L-attivazzjoni ta' pretomanid, li sseħħ fiċ-ċelluli tal-batterja, tiddependi fuq enzimi ikkodifikati minn 5 ġeni: ko-fattur ta' nitroreductase dipendenti fuq F420 imsejjaħ Ddn; glucose-6-phosphate dehydrogenase imsejjaħ Fgd1; u l-enzimi tar-rotta bijosintetika F420 (FbiA, FbiB, u FbiC).

Mutazzjonijiet fil-5 ġeni li jikkodifikaw dawn l-enzimi (*ddn, fgd1, fbiA, fbiB, fbiC*) ġew assoċjati ma' livelli għolja ta' rezistenza għal pretomanid *in vitro*.

Mhux l-iżolati kollha b'żieda fil-konċentrazzjonijiet inibitorji minimi (MICs, *minimum inhibitory concentrations*) għandhom mutazzjonijiet f'dawn il-ġeni, li jissuġġerixxi li hemm mill-inqas mekkaniżmu ta' rezistenza ieħor.

Pretomanid ma jurix rezistenza inkroċjata mal-ebda mediċina kontra t-tuberkulozi użata bħalissa, ħlief għal delamanid fejn intweriet rezistenza inkroċjata *in vitro*. Dan x'aktar iseħħ minħabba li pretomanid u delamanid jiġu attivati permezz tal-istess passaġġ, ara hawn fuq. S'issa ġie osservat każ wieħed biss ta' akkwist ta' rezistenza għal pretomanid fi provi sponsorjati minn TB Alliance.

#### Limitu ta' ittestjar tas-suxxettibilità

Abbażi tal-informazzjoni limitata disponibbli, konċentrazzjoni kritika għal pretomanid hija proviżorjament stabbilita bħala 1 µg/ml għall-ittestjar bl-użu tas-Sistema MGIT. Aktar minn 99% tal-iżolati kliniċi mistħarrġa wrew valuri ta' MIC ta' jew inqas minn 1 µg/ml. Bil-maqlub, l-iżolati kollha ta' *Mycobacterium tuberculosis* b'mekkaniżmi magħrufa ta' rezistenza għal pretomanid kellhom valuri ta' MIC 'il fuq minn din il-konċentrazzjoni.

#### Effikaċja klinika u sigurtà

##### **Prova Nix-TB:**

Pretomanid ġie evalwat fi studju *open-label*, b'aktar minn ċentru wieħed li sar f'individwi b'tuberkulozi pulmonari XDR, MDR intolleranti għat-ttrattament jew MDR li ma tirrispondix. L-

individwi rċevew il-kors indikat ta' pretomanid-bedaquiline-linezolid għal 6 xhur (li seta' jiġi estiż sa 9 xhur) b'24 xahar ta' segwitu; id-doża tal-bidu ta' linezolid kienet ta' 600 mg darbtejn kuljum jew 1 200 mg darba kuljum. Total ta' 109 pazjenti ġew ittrattati matul l-istudju.

Il-punt finali primarja tal-effikaċja għall-istudju kien il-falliment tat-trattament, definit bħala l-inċidenza ta' falliment batterjoloġiku, rikaduta batterjoloġika (bidla tal-kultura għal stat pożittiv wara t-tmiem tat-terapija bl-istess razza ta' *Mycobacterium tuberculosis*, wara bidla għan-negattiv waqt it-terapija), jew falliment kliniku waqt segwitu sa 6 xhur wara t-Tmiem tat-Trattament. Individwi ikkunsidrati bħala li ma hadimx fuqhom it-trattament kienu kklassifikati bħala li għandhom riżultat mhux favorevoli.

L-età medja tal-pazjenti kienet ta' 35.6 snin bi 48% kienu nisa u 52% irġiel. It-tul medju wara d-dijanjozi inizjali ta' TB kien ta' 24 xahar. 47%/38% tal-pazjenti kellhom kavitaġiet unilaterali/bilaterali u 51% tal-pazjenti kienu pożittivi għall-HIV (b'għadd medju ta' ċelluli CD4 ta' 396 ċellula/ $\mu$ l).

Ir-riżultat tal-analiżi primarja tal-effikaċja huwa ppreżentat fit-tabella hawn taħt.

**Tabella 2: Analizi Primarja tal-Effikaċja għal Nix-TB**

	<b>Total</b>	<b>XDR</b>	<b>TI/NR MDR</b>
N	109	71 (65%)	38 (35%)
Ma jistgħux jiġu evalwati	2	1	1
Total li Setgħu jiġu Evalwati	107	70	37
Favorevoli	98 (92%)	63 (90%)	35 (95%)
Mhux favorevoli	9 (8%)	7 (10%)	2 (5%)

XDR: *extensively drug resistant* (reżistenti għall-medicini b'mod estensiv)

TI/NR MDR: *treatment-intolerant or nonresponsive multidrug-resistant* (intolleranti għat-trattament jew mhux tirrispondi u reżistenti għal ħafna medicini)

Ir-riżultati kienu simili kemm f'individwi negattivi għall-HIV kif ukoll f'individwi pożittivi għall-HIV. Mid-9 riżultati mhux favorevoli, 6 kienu imwiet waqt li kienu qed jieħdu t-trattament. Żewġ individwi addizzjonali rkadew waqt segwitu wara t-Tmiem tat-Trattament; wiehed minn dawn l-individwi miet aktar tard.

### **Prova ZeNix**

Pretomanid ġie evalwat fi prova ta' fażi 3 randomised, parzjalment *blinded*, li tevalwa s-sigurtà u l-effikaċja ta' diversi dożi u t-tulijiet ta' trattament ta' linezolid flimkien ma' bedaquiline u pretomanid (BPAL) f'partecipanti b'infezzjoni pulmonari b'tuberkulosi reżistenti b'mod estensiv għall-medicini (XDR-TB, *extensively drug-resistant tuberculosis*), bi pre-XDR-TB jew b'tuberkulosi intolleranti jew li ma tirrispondix għat-trattament, reżistenti għal ħafna medicini (MDR-TB, *multi-drug resistant tuberculosis*).

Total ta' 181 individwu ġew randomizzati biex jirċievu waħda mill-4 ferġat tat-trattament, li minnhom kull wiehed minn 45 individwu rċevew 1 200 mg jew 600 mg linezolid fil-kors BPAL għal 26 ġimgħa, u 46 u 45 individwu rċevew 1 200 mg jew 600 mg linezolid fil-kors BPAL għal 9 ġimgħat, rispettivament. L-età medja tal-pazjenti kienet ta' 37.1 sena fejn 67.4% kienu rġiel. Il-maġġoranza tal-partecipanti kienu bojod (63.5%), u l-bqija tal-partecipanti kienu suwed (36.5%). Il-biċċa l-kbira tal-partecipanti kellhom dijanjozi attwali ta' TB (fattur ta' stratifikazzjoni) ta' pre-XDR-TB (47.0%) jew XDR-TB (41.4%), u l-bqija tal-partecipanti kellhom MDR-TB intolleranti jew li ma tirrispondix għat-trattament (6.6% u 5.0%, rispettivament).

Il-punt finali primarju tal-effikaċja kien l-inċidenza tal-falliment tat-trattament (riżultat mhux favorevoli) definit bħala falliment batterjoloġiku jew rikaduta batterjoloġika jew falliment kliniku 6 xhur (26 ġimgħa) wara t-tmiem tat-terapija. Il-partecipanti kienu kklassifikati bħala li għandhom

status favorevoli, mhux favorevoli, jew li ma jistax jiġi evalwat 6 xhur (26 ġimgha) wara t-tmiem tat-trattament.

Ir-riżultat tal-analiżi primarja tal-effikaċja huwa ppreżentat fit-tabella hawn taħt.

**Tabella 3: Analizi Primarja tal-Effikaċja għal ZeNix**

	<b>Linezolid 1 200 mg 26 ġimgha (N = 45) n (%)</b>	<b>Linezolid 1 200 mg 9 ġimghat (N = 46) n (%)</b>	<b>Linezolid 600 mg 26 ġimgha (N = 45) n (%)</b>	<b>Linezolid 600 mg 9 ġimghat (N = 45) n (%)</b>	<b>Total (N = 181) n (%)</b>
<b>Ma jistghux jiġu evalwati</b>	1	1	0	1	3
<b>Total li Setghu jiġu Evalwati</b>	44	45	45	44	178
<b>Favorevoli</b>	<b>41 (93.2%)</b>	<b>40 (88.9%)</b>	<b>41 (91.1%)</b>	<b>37 (84.1%)</b>	<b>159 (89.3%)</b>
<b>Mhux Favorevoli</b>	<b>3 (6.8%)</b>	<b>5 (11.1%)</b>	<b>4 (8.9%)</b>	<b>7 (15.9%)</b>	<b>19 (10.7%)</b>
95% CI għall-Favorevoli	81.3% sa 98.6%	75.9% sa 96.3%	78.8% sa 97.5%	69.9% sa 93.4%	83.8% sa 93.4%

CI = intervall ta' kunfidenza; N = għadd totali ta' parteċipanti fil-popolazzjoni tal-analiżi rilevanti; n = għadd ta' parteċipanti f'kull kategorija.

Status favorevoli u mhux favorevoli kif definit fil-pjan ta' analiżi statistika għall-popolazzjoni modifikata b'intenzjoni li tiġi trattata.

### Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'pretomanid f'wiehed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' tuberkulożi rezistenti għal ħafna medicini (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

### **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

Il-kwalitajiet farmakokinetiċi ta' pretomanid huma simili f'individwi adulti f'saħħithom u f'pazjenti adulti infettati bit-tuberkulożi.

#### Assorbiment

Il-bijodisponibilità assoluta ta' pretomanid ma ġietx determinata. Żewġ studji tal-bilanċ tal-massa indikaw li l-bijodisponibilità assoluta hija akbar minn 53% u 64%.

Il-valuri medjana ta'  $t_{max}$  ivarjaw minn 4 sa 5 sigħat.

L-għoti ta' 200 mg pretomanid ma' ikla b'ħafna xaħam u b'ħafna kaloriji zied is- $C_{max}$  medja b'76% u l-AUC<sub>0-inf</sub> medja bi 88% meta mqabbel ma' għoti fi stat sajjem.

#### Distribuzzjoni

L-irbit ta' pretomanid mal-proteini tal-plażma tal-bniedem huwa ta' 86.4%, għalhekk il-frazzjoni mhux marbuta ( $f_u$ , *fraction unbound*) hija ta' 13.6%. L-irbit mal-albumina tas-serum tal-bniedem kien simili (82.7%), li jindika li l-irbit mal-albumina huwa responsabbli għall-irbit ta' pretomanid mal-proteini tal-plażma tal-bniedem.

Il-volum ta' distribuzzjoni medju evidenti (Vd/F) wara doża waħda ta' 200 mg fi stat mitmugħ kien ta' 97 L meta l-piż medju kien ta' 72 kg.

#### Bijotrasformazzjoni

Il-profil metaboliku ta' pretomanid ma ġiex spjegat b'mod komplut. Pretomanid huwa metabolizzat b'mod estensiv b'aktar minn 19-il metabolit identifikati b'bosta rotot metabolici. Fl-istudju tal-

bilanċ tal-massa, pretomanid kellu *half-life* ta' 16-il siegħa, filwaqt li dak tar-radjuattività totali kien ta' 18-il ġurnata, li jindika l-preżenza ta' metaboliti parzjalment mhux identifikati li jdumu.

*In vitro*, pretomanid kien metabolizzat b'mod moderat minn CYP3A4. Ir-rwol ta' CYP3A4 kien appoġġjat aktar minn studju kliniku dwar l-interazzjoni tal-medicina ma' indutturi ta' CYP3A4. It-tnaqqis tan-nitro f'*Mycobacterium tuberculosis* u potenzjalment fil-mikroflora gastrointestinali wkoll huwa involut fil-metaboliżmu ta' pretomanid.

Pretomanid mhux substrat taċ-ċitokroma P450 (CYP) 2C9, 2C19 jew 2D6 *in vitro*.

### Eliminazzjoni

L-irkupru tar-radjuattività totali wara doża waħda ta' <sup>14</sup>C-pretomanid kien madwar 90% b'madwar 53-65% imnehhi fl-awrina u 26-38% fl-ippurgar.

Pretomanid, f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti, mhuwiex substrat jew inibitur għat-trasportaturi, pompa tal-esportazzjoni tal-melħ tal-bili (BSEP, *bile salt export pump*), proteina ta' tfigħ 'il barra ta' hafna medicini u tossini (MATE, *multidrug and toxin extrusion protein*)1, MATE2-K, trasportatur ta' enijins organiċi (OAT, *organic anion transporter*)1, OAT1B1, u trasportatur ta' ketajins organiċi (OCT, *organic cation transporter*)1. Pretomanid mhux substrat ta' OAT3, proteina ta' reżistenza għall-kanċer tas-sider (BCRP, *breast cancer resistance protein*), glikoproteina P (P gp, *P-glycoprotein*), OCT2 u polipeptid li jittrasporta enijins organiċi (OATP, *organic anion-transporting polypeptide*)1B3. Il-potenzjal ta' pretomanid li jinibixxi P gp, OATP1B3, OCT2 u BCRP ma ġiex investigat f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti. It-tnehhija apparenti (CL/F) wara doża waħda kienet ta' 7.6 u 3.9 l/siegħa fi stat sajjem u mitmugħ, rispettivament. Il-*half life* tal-eliminazzjoni kienet ta' 17-il siegħa.

### Nuqqas ta' linearità

Fi stat sajjem, il-bijodisponibilità naqset b'żieda fid-doži (50 sa 1500 mg/jum), b'saturazzjoni tal-assorbiment 'il fuq minn 1000 mg. Fi stat mitmugħ, ma kien hemm l-ebda tibdil sinifikanti fil-bijodisponibilità matul doži ta' 50 mg sa 200 mg.

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Indeboliment tal-fwied*

Il-farmakokinetika ta' pretomanid ma ġietx determinata f'pazjenti b'funzjoni tal-fwied indebolita.

#### *Indeboliment tal-kliewi*

Il-farmakokinetika ta' pretomanid ma ġietx determinata f'pazjenti b'funzjoni tal-kliewi indebolita.

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

Il-farmakokinetika ta' pretomanid ma ġietx determinata fil-popolazzjoni pedjatrika.

#### *Anzjani*

Hemm *data* klinika limitata (n=5) dwar l-użu ta' pretomanid f'individwi anzjani (≥65 sena).

#### *Razza*

Ma kien hemm l-ebda differenza klinikament sinifikanti fil-farmakokinetika ta' pretomanid bejn individwi Suwed u Kawkaži. Il-farmakokinetika ta' pretomanid ma ġietx determinata f'popolazzjonijiet ta' razez oħra.

## **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Żviluppaw katarretti f'firien mogħtija pretomanid b'doži ta' 300 mg/kg/jum għal 13-il ġimgha b'esponiment 7 darbiet dak bid-doża massima rakkomandata fil-bniedem (MRHD, *maximum recommended human dose*) u b'100 mg/kg/jum għal 26 ġimgha b'esponiment 3-4 darbiet dak

b'MRHD. Il-katarretti ma kinux preżenti fl-aħħar tad-dożaġġ f'xadini mogħtija pretomanid mill-ħalq b'doża ta' 450 mg/kg/jum (esponiment 10.5 darbiet dak b'MRHD) għal 4 ġimghat u 300 mg/kg/jum (esponiment 5.4 darbiet dak b'MRHD) għal 12-il ġimgha oħra, iżda kienu osservati fi 2 minn 12-il xadina matul il-perjodu ta' rkupru ta' 13-il ġimgha ta' wara t-trattament. Fi studju sussegwenti fix-xadini, ma kinux osservati katarretti wara 13-il ġimgha ta' trattament b'doża sa 300 mg/kg/jum ta' pretomanid mill-ħalq (esponiment 5 darbiet dak b'MRHD) jew matul il-perjodu ta' rkupru ta' 20 ġimgha ta' wara t-trattament. Barra dan, ma kinux osservati katarretti fi studji dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti li damu sa' 9 xhur fix-xadini (esponiment madwar 2-3 darbiet dak b'MRHD). Barra minn hekk, fi studju dwar il-karċinogeneċità fuq perjodu ta' sentejn fil-firien, pretomanid irriżulta f'incidenza akbar ta' katarretti b'10 mg/kg/jum, u rriżulta f'esponiment fl-istess firxa bħal fl-MRHD. Ir-relevanza klinika ta' din is-sejba mhix magħrufa.

Fi studji b'doži ripetuti fil-firien, ġew osservati konvulżjonijiet b'esponimenti sistemici 4 sa 10 darbiet oghla mill-esponiment kliniku b'MHRD ta' 200 mg/jum ( $C_{max} = 3.1 \mu\text{g/ml}$  u  $AUC_{0-24} = 57 \text{ siegħa} \times \mu\text{g/ml}$ ). Fi studji b'doži ripetuti fix-xadini, ġew osservati konvulżjonijiet b'esponimenti 2 sa 8 darbiet oghla mill-esponiment b'MHRD. Fiz-żewġ speċi, ġew osservati konvulżjonijiet b'esponimenti aktar baxxi matul l-istudji li damu aktar fit-tul (6 xhur fil-firien u 9 xhur fix-xadini). Il-mekkaniżmu ta' konvulżjonijiet fi studji mhux klinici bi pretomanid mhux magħruf. Ir-rilevanza klinika ta' din is-sejba mhix magħrufa.

Pretomanid għandu l-potenzjal li jkollu effett fuq ir-ripolarizzazzjoni tal-qalb permezz ta' imblokk ta' kanali hERG tal-potassium u/jew kanali oħra tal-joni kardijaċi inklużi Nav1.5 u KCNQ1/minK.

Tossicità testikulari ġiet osservata f'firien u ġrieden mingħajr margni ta' esponiment għall-MRHD. Tnaqqis fil-fertilità sa infertilità kompluta kienet osservata f'firien irġiel ittrattati bi pretomanid mill-ħalq. Ma kien hemm l-ebda effetti diretti ta' pretomanid fuq l-organi riproduttivi f'xadini li ngħataw pretomanid mill-ħalq għal 3 xhur u 9 xhur. Tnaqqis fil-motilità tal-isperma, fl-għadd totali tal-isperma u żieda fil-proporzjon ta' sperma mhux normali ġew osservati fix-xadini. Abbażi ta' *data* ta' qabel l-użu kliniku, annimali gerriema huma suxxettibbli għall-ħsara testikulari indotta minn pretomanid. Il-livelli fis-serum tal-ormoni riproduttivi maskili huma bijomarkaturi li huma mibdula f'assoċjazzjoni ma' din il-ħsara. Fl-istudju ta' qabel l-użu kliniku tal-primati, ma kinux osservati bidliet relatati ma' pretomanid fit-testikoli jew fl-ormoni riproduttivi maskili.

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali tal-iżvilupp tal-embriju u tal-fetu u l-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

It-trasferiment ta' pretomanid mill-omm għall-frieħ permezz tal-ħalib tas-sider ġie studjat fil-firien. Wara dożaġġ ta' 14-il ġurnata b'20 mg/kg/jum, il-koncentrazzjoni medja fil-plażma tal-omm 6 sigħat wara d-doża kienet ta' 2.84  $\mu\text{g/ml}$ , li hija simili għal  $C_{max}$  medja fi stat fiss għal 200 mg pretomanid fil-bniedem. Fl-istess ħin, il-koncentrazzjoni medja fil-ħalib kienet ta' 4.07  $\mu\text{g/ml}$ , u l-koncentrazzjoni medja fil-plażma fil-frieħ tal-firien kienet ta' 0.119  $\mu\text{g/ml}$ . Il-koncentrazzjoni ta' pretomanid fil-ħalib tal-firien mhux bilfors tbassar il-koncentrazzjoni ta' pretomanid fil-ħalib tas-sider tal-bniedem.

Ma kinux osservati effetti mutagenici jew klastogenici fi studji konvenzjonali tal-effett tossiku fuq il-ġeni bi pretomanid. Metabolit ta' pretomanid fiċ-ċirkolazzjoni, M50, kien mutageniku f'analizi ta' mutazzjoni inversa tal-batterja. Ma ntwera l-ebda potenzjal karċinogeniku fi studju ta' 6 xhur fi ġrieden transġenici fejn ġie magħmul dan il-metabolit. Fi studju ta' sentejn fil-firien, kienet osservata incidenza akbar ta' adenomi taċ-ċelluli Leydig b'doża ta' 10 mg/kg/jum. L-osservazzjoni x'aktarx li hija ta' rilevanza limitata għall-bnedmin.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Lactose monohydrate  
Microcrystalline cellulose  
Sodium starch glycolate  
Magnesium stearate  
Silica, colloidal  
Sodium lauryl sulphate  
Povidone

### **6.2 Inkompatabbiltajiet**

Mhux applikabbli.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

4 snin

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.

### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Fliexken tal-polyethylene ta' densità għolja (HDPE, *high-density polyethylene*) b'għatu bil-kamin tal-polypropylene b'inforra u qoton assorbenti jew mili tal-ullage.

Daqs tal-pakkett: 26 pillola.

Pakketti bil-folji magħmula minn PVC/PVdC-fojl tal-Aluminium.

Daqsijiet tal-pakkett: 14, 14 × 1 (doża waħda), 182, 182 × 1 (doża waħda) pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi**

L-ebda htigijiet speċjali għar-rimi.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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



**8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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 TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 31 ta' Lulju 2020

Data tal-aħħar tiġdid: 23 ta' Ġunju 2023.

**10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNESS II**

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-  
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET  
RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-  
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-  
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-  
PRODOTT MEDIĊINALI**

## **A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Mylan Hungary Kft  
Mylan utca 1.  
Komarom  
2900  
L-Ungerija

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jinghata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

## **C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

### **• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-medicini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

### **• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Medicini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

**ANNEX III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA (FOLJA)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Dovprela 200 mg pilloli  
pretomanid

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola fiha 200 mg pretomanid

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih lactose.  
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola

*Folji:*

14-il pillola

182 pillola

*Folji perforati b' doża waħda:*

14 × 1 pillola

182 × 1 pillola

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

FGK Representative Service GmbH  
Heimeranstrasse 35  
80339 Munich  
Il-Ġermanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Dovprela 200 mg pilloli

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Dovprela 200 mg pilloli  
pretomanid

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

FGK Representative Services GmbH

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**



**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA (FLIXKUN)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Dovprela 200 mg pilloli  
pretomanid

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola fiha 200 mg pretomanid

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih lactose.  
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

26 pillola.

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN  
MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/20/1437/003

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Dovprela 200 mg pilloli

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA  
TIKKETTA TAL-FLIXKUN**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Dovprela 200 mg pilloli  
pretomanid

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola fiha 200 mg pretomanid.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih lactose.  
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

26 pillola.

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN  
MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZZONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/20/1437/003

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

**B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

### Dovprela 200 mg pilloli pretomanid

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

#### **Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiegħu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### **F'dan il-fuljett**

1. X'inhum Dovprela u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiegħu Dovprela
3. Kif għandek tiegħu Dovprela
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Dovprela
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### **1. X'inhum Dovprela u għalxiex jintuza**

Dovprela fih is-sustanza attiva pretomanid, tip ta' antibijotiku. L-antibijotiċi huma mediċini użati biex joqtlu batterja li tikkawża l-mard.

Dovprela jintuza flimkien ma' żewġ mediċini oħra imsejja linezolid u bedaquiline biex jitratta t-tuberkulozi li taffettwa l-pulmuni, meta l-marda tkun saret reżistenti għal ħafna antibijotiċi oħra:

- tuberkulozi reżistenti b'mod estensiv għall-mediċini jew
- tuberkulozi intolleranti għat-trattament jew reżistenti għal ħafna mediċini

Jintuza f'adulti minn 18-il sena 'l fuq.

#### **2. X'għandek tkun taf qabel ma tiegħu Dovprela**

##### **Tihux Dovprela**

- jekk inti allergiku għal pretomanid, antibijotiċi tal-grupp imsejja nitroimidazoles, jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

Peress li pretomanid għandu jintuza flimkien ma' mediċini oħra kontra t-tuberkulozi – linezolid u bedaquiline – jekk jogħġbok kun ċert li taqra s-sezzjoni "Tihux" tal-fuljetti ta' tagħrif għal dawn il-mediċini wkoll. Jekk m'intix ċert dwar xi informazzjoni fil-fuljetti ta' tagħrif, jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

## Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tiegħu Dovprela jekk:

- għandek funzjoni tal-fwied imnaqqsa
- tixrob l-alkoħol fuq bażi regolari
- għandek funzjoni tal-kliewi mnaqqsa
- għandek jew kellek disturbi fir-ritmu tal-qalb, jew jekk xi hadd fil-familja tiegħek għandu problema fir-ritmu tal-qalb
- għandek insuffiċjenza tal-qalb
- għandek jew kellek tirojde mhux attiva biżżejjed
- għandek livelli mnaqqsa ta' calcium, magnesium jew potassium fid-demm

### *Ħsara fil-fwied*

Hemm riskju ta' ħsara fil-fwied meta tkun ittrattat bi Dovprela, linezolid u bedaquiline. Għalhekk it-tabib tiegħek se jimmonitorja għal sinjali ta' ħsara fil-fwied u jiehku kampjuni tad-demm qabel il-bidu tat-trattament u b'mod regolari waqt il-trattament.

Għid lit-tabib tiegħek jekk ikollok sintomi bħal:

- għeja
- nuqqas jew telf t'apetit
- dardir
- sfurija tal-ġilda u tal-ġhajnejn
- awrina skura
- uġiġħ ta' żaqq

It-tabib se jaġġusta t-trattament tiegħek jekk il-fwied tiegħek ikun affettwat.

### *Numru mnaqqas ta' ċelluli tad-demm*

It-trattament bi Dovprela, linezolid u bedaquiline jista' jnaqqas b'mod sever in-numru ta' ċelluli tad-demm, bħal plejtlits tad-demm, ċelluli ħomor tad-demm u ċelluli bojod tad-demm imsejja newtrofili. Ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih dwar kwalunkwe sinjali ta' tbengi, fsada jew infezzjonijiet.

It-tabib tiegħek se jimmonitorja l-għadd sħiħ tad-demm qabel il-bidu tat-trattament u b'mod regolari waqt it-trattament. It-tabib se jaġġusta t-trattament tiegħek jekk l-għadd ta' ċelluli tad-demm tiegħek jitnaqqas.

### *Disturbi fin-nervaturi fl-idejn, fis-saqajn jew fl-ġhajnejn*

Disturbi fin-nervaturi fl-idejn, fis-saqajn jew fl-ġhajnejn jistgħu jseħħu waqt it-trattament.

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jekk ikollok problemi fil-vista, jew tnemnim, tingiż jew hruq f'idejk jew f'saqajk waqt it-trattament. It-tabib tiegħek se jaġġusta t-trattament tiegħek f'dawn il-każijiet. Jekk iseħħu problemi fil-vista ikkuntattja lit-tabib għal eżami immedjat tal-ġhajnejn.

### *Żieda fil-livell ta' lactic acid fid-demm*

Waqt it-trattament jista' jseħħ disturb ta' aċidifikazzjoni żejda tad-demm imsejjaħ aċidożi lattika. Ikkuntattja lit-tabib jekk ikollok dardir jew rimettar rikorrenti. It-tabib tiegħek jista' jaġġusta t-trattament tiegħek f'dawn il-każijiet.

### *Problemi tal-qalb*

Waqt it-trattament tista' sseħħ ċerta anormalità fit-taħbit tal-qalb magħrufa bħala titwil ta' QT. Għalhekk it-tabib tiegħek se jwettaq ECG qabel il-bidu tat-trattament u b'mod regolari waqt it-trattament. It-trattament tiegħek se tiġi aġġustat jekk iseħħu anormalitajiet fit-taħbit tal-qalb. Barra dan, il-livelli ta' potassium, calcium u magnesium se jiġu mmonitorjati u kkoreġuti jekk ma jkunux normali.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Dovprela ma ġewx studjati flimkien ma' medicini oħra għajr linezolid u bedaquiline u għalhekk m'għandux jintuża bħala parti minn xi trattament ieħor ta' kombinazzjoni.

## Tfal u adolexxenti

Din il-medicina mhix rakkomandata għal tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena. Dan għax ma gietx studjata f'dan il-grupp ta' età.

## Mediċini oħra u Dovprela

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, haadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra, inklużi terapiji mill-ħxejjex. Dawn jista' jkollhom effett fuq il-mod kif jaħdem Dovprela jew iżidu r-riskju ta' effetti sekondarji.

**Evita trattament** bi Dovprela u kwalunkwe waħda mill-mediċini li ġejjin fl-istess hin. Dawn jistgħu jnaqqsu l-effett ta' Dovprela għalhekk t-trattament tiegħek jista' ma jaħdimx; għalhekk, għarraf lit-tabib tiegħek minnufih dwar dawn:

- rifampicin, rifamycin, rifapentine, rifabutin: mediċini oħra biex jittrattaw it-tuberkulozi jew ċerti infezzjonijiet oħra
- efavirenz, etravirine: mediċini biex jittrattaw infezzjoni bl-HIV
- carbamazepine, phenytoin: mediċini biex jittrattaw l-epilessija u ċerti kondizzjonijiet ta' uġiġħ
- St John's wort: medicina mill-ħxejjex biex jittratta d-depressjoni u l-ansjetà

Għandek **tevita** wkoll l-użu ta' mediċini li jistgħu jagħmlu ħsara lill-fwied tiegħek (minbarra bedaquiline u linezolid). Kellem lit-tabib tiegħek li se jkun jista' jgħidlek għal liema mediċini japplika.

Għarraf lit-tabib tiegħek jekk qed tuża:

- methotrexate: medicina biex tittratta infjammazzjoni severa fil-ġogi, kanċer u l-marda tal-ġilda psorjasi
- benzylpenicillin, ciprofloxacin: mediċini biex jittrattaw infezzjonijiet ikkawżati minn batterja
- indomethacin: medicina biex tittratta uġiġħ u infjammazzjoni
- ritonavir: medicina biex tittratta infezzjoni bl-HIV

## Dovprela mal-alkoħol

Evita li tixrob l-alkoħol waqt li tkun qed tiġi ttrattat bi Dovprela peress li dan iżid ir-riskju ta' ħsara serja fil-fwied.

## Tqala u treddiġħ

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-medicina.

- **Tqala**  
Hemm tagħrif limitat ħafna dwar l-użu ta' Dovprela waqt it-tqala. Għalhekk, Dovprela jintuża waqt it-tqala biss jekk il-benefiċċju għall-pazjent ikun akbar mir-riskju potenzjali għall-fetu. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk għandekx tiġi ttrattata bi Dovprela.
- **Treddiġħ**  
Mhux magħruf jekk pretomanid jgħaddix fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. It-tabib tiegħek għandu jiddeċiedi jekk għandekx twaqqaf it-treddiġħ jew tevita it-trattament bi Dovprela.

## Sewqan u thaddim ta' magni

Jista' jkun li tħossok sturdut wara li tieħu Dovprela jew jista' jkollok problemi bil-vista tiegħek. Issuqx u thaddimx magni jekk jiġri dan.



### **Dovprela fih lactose u sodium**

Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

### **3. Kif għandek tiehu Dovprela**

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Dovprela jintuża flimkien ma' linezolid u bedaquiline. Jekk jogħġbok aqra wkoll il-fuljetti ta' tagħrif ta' dawn il-mediċini. Jekk għandek xi mistoqsijiet staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

#### **Id-doża rakkomandata hija**

- Dovprela: pillola waħda darba kuljum
- linezolid: 600 mg kuljum
- bedaquiline: 400 mg darba kuljum għal ġimagħtejn, segwit minn 200 mg 3 darbiet fil-ġimgħa (b'mill-inqas 48 siegħa bejn id-doži). Eżempju tista' tiehu bedaquiline it-Tnejn, l-Erbgħa u l-Ġimgħa kull ġimgħa minn ġimgħa 3 'il quddiem.

#### **Metodu ta' kif għandu jintuża**

Ħu Dovprela fl-istess hin bħal linezolid u bedaquiline. Ibla' l-pilloli ma' tazza ilma u hudhom mal-ikel.

Il-pilloli jittiehdu taht osservazzjoni diretta ta' professjonist tal-kura tas-saħħa jew skont il-prattika lokali.

#### **Tul tal-użu**

It-tul tat-trattament bil-kombinazzjoni ta' Dovprela, linezolid u bedaquiline huwa ta' 26 ġimgħa. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jespandi dan il-perjodu jew li jinterrompi d-dożagġ biex jiżgura li t-trattament ikun sikur u effettiv għalik.

#### **Jekk tiehu Dovprela aktar milli suppost**

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih u ħu l-pakkett tal-mediċina miegħek.

#### **Jekk tinsa tiehu Dovprela**

M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Kull doża maqbuża ta' pretomanid u bedaquiline huwa rakkomandat li titpatta fl-aħħar tat-trattament. Doži maqbuża ta' linezolid minhabba reazzjonijiet avversi ta' linezolid mhux rakkomandat li jitpattew. Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qbiżt doża u mhux ċert x'għandek tagħmel.

#### **Jekk tieqaf tiehu Dovprela**

Tieqafx tiehu Dovprela jew il-mediċini kkombinati miegħu linezolid jew bedaquiline mingħajr il-permess tat-tabib tiegħek. Jekk taqbez doži jew ma tlestix il-kors kollu tat-terapija tista' tagħmel it-trattament ineffettiv u t-tuberkulozi tiegħek tista' tmur għall-aġħar. Barra minn hekk, dan iżid iċ-ċans li l-batterja ssir rezistenti għal dawn il-mediċini.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

#### 4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Meta Dovprela jintuża flimkien ma' linezolid u bedaquilina kienu rrapportati l-effetti sekondarji li ġejjin:

**Ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjament** jekk ikollok xi wiehed minn dawn li ġejjin:

**Komuni hafna** (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)

- numru mnaqqas ta' ċelluli ħomor tad-demmm  
Is-sinjali possibbli huma tħossok għajjen, dgħjufija, qtugħ ta' nifs, tintilef minn sensik u żieda fl-għatx.
- żieda fil-livelli fid-demmm ta' enzimi tal-fwied imsejha transaminase bħal ALT, AST  
Għid lit-tabib tiegħek jekk ikollok sintomi bħal għeja, nuqqas jew telf t'aptit, dardir, sfurija tal-gilda u tal-għajnejn, awrina skura jew uġiġħ ta' żaqq.

**Komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- numru mnaqqas ta' ċelluli bojod tad-demmm jew ta' plejtlits  
Sinjali possibbli huma tbenġil, fsada jew infezzjonijiet.
- żieda fid-demmm ta' enzima tal-fwied imsejha gamma GT (li tindika kemm qed jaħdem tajjeb il-fwied tiegħek)
- żieda fil-livell ta' aċidu lattiku fid-demmm  
Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jekk ikollok dardir jew rimettar rikorrenti.

Effetti sekondarji oħra jistgħu jseħħu bil-frekwenzi li ġejjin:

**Komuni hafna** (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)

- dardir, rimettar, indigestjoni
- akne,
- tnaqqis fl-aptit
- problemi tan-nervituri fl-idejn jew fis-saqajn, bħal uġiġħ, ħruq, sensazzjoni anormali jew tmemnim

**Komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- infezzjoni fungali (inklużi kandida, ħmira, fungi) fil-ħalq jew fil-grizmejn, li tidher bħala rqajja bojod
- diffikultajiet fl-irqad
- għeja
- disturb fit-togħma
- sturdament
- uġiġħ ta' ras
- spażmu fil-muskoli, uġiġħ fil-muskoli u fl-iskelettru, bħal uġiġħ fil-ġogi, uġiġħ fid-dahar, uġiġħ fil-muskoli
- dijarea, stitikezza
- infjammazzjoni tal-kisja tal-istonku, infjammazzjoni tal-frixa
- rifluss tal-meraq tal-istonku fl-esofagu
- uġiġħ ta' żaqq
- telf ta' xagħar, ġilda xotta, ħakk fil-ġilda, raxx
- irritazzjoni jew uġiġħ fl-għajnejn, għajnejn xotti, problemi fil-vista
- ħsara fin-nerv ottiku u/jew infjammazzjoni b'nefha u disturb fil-vista
- Attività elettrika tal-qalb anormali (intervall QT fuq l-elettrokardjogramm imtawwal)
- livelli miżjuda fid-demmm:
  - amylase
  - bilirubina, li hija s-sustanza safra tat-tkissir tal-pigment tad-demmm

- lipase
- alkaline phosphatase
- creatinine
- creatine phosphokinase
- urea
- tnaqqis fil-livell ta' zokkor fid-demmm
- tnaqqis fil-livell ta' magnesium fid-demmm

**Mhux komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

- infezzjoni fungali
- telf żejjed ta' fluwidu, volum imnaqqas ta' fluwidu fil-ġisem
- ansjetà, depressjoni
- fwied imkabbar
- sfurija tal-ġilda, tal-organi interni u/jew tal-abjad tal-ġhajnejn (suffejra)
- disturb fil-lenti tal-ġhajn
- ħila li tmur għal-aġħar li tiffoka b'mod ċar fuq oġġetti fil-vicin
- ħakk fl-ġhajnejn, nefha fl-ġhajnejn
- nefha tad-diska ottika (li twassal għal telf tal-vista)
- telf ta' smiġħ
- sensazzjoni ta' taħbit tal-qalb aktar mġhaġġel
- taħbit tal-qalb aktar mġhaġġel
- pressjoni baxxa
- sogħla, fsada mill-immieħer
- tħossok minfuħ
- ħruq fl-ilsien, tkabbir tal-istrutturi zġħar, qishom ponot fis-superfiċje ta' fuq tal-ilsien
- ekżema, pigmentazzjoni eċċessiva tal-ġilda
- nuqqas ta' abilità li jkollok jew iżżomm erezzjoni
- fsada mill-ġuf f'intervalli irregolari, b'mod partikolari bejn il-pirjids mestrwali tas-soltu
- tħossok ma tiflaħx
- preżenza anormali tal-proteina albumina fl-awrina
- rimettar ta' demm
- eliminazzjoni mnaqqsa tal-kreatinina l-prodott tat-tkissir tat-tessut tal-muskoli mill-kliewi
- nuqqas ta' ċelluli tad-demmm bojod u ħomor, u tal-plejtlits tad-demmm
- livell imnaqqas ta' calcium fid-demmm
- livelli miżjuda fid-demmm:
  - ižoenzima tal-creatine phosphokinase (MB)
  - aċidu uriku

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mħuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

### **5. Kif taħzen Dovprela**

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna, il-flixxkun jew il-folja wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

### **X'fih Dovprela**

- Is-sustanza attiva hi pretomanid. Kull pillola fiha 200 mg pretomanid.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate, magnesium stearate, silica colloidal, sodium lauryl sulphate, povidone.

### **Kif jidher Dovprela u l-kontenut tal-pakkett**

Dovprela huwa pillola ovali ta' lewn abjad sa abjad maħmuġ b'“M” imnaqqxa fuq naħa waħda u “P200” fuq in-naħa l-oħra. Dimensjonijiet tal-pillola: 18 × 9 mm.

Il-pilloli huma pprovduti f':

Pakketti bil-folji li fihom 14, 14 × 1, 182 or 182 × 1 pillola

Fliexken tal-plastik li fihom 26 pillola

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq**

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

### **Il-Manifattur**

Mylan Hungary Kft.  
H-2900, Komárom  
Mylan utca 1  
L-Ungerija

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

**België/Belgique/Belgien**

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

**България**

Майлан ЕООД  
Тел.: +359 2 44 55 400

**Česká republika**

Viatris CZ s.r.o.  
Tel: + 420 222 004 400

**Danmark**

Viatris ApS  
Tlf: +45 28 11 69 32

**Deutschland**

Viatris Healthcare GmbH  
Tel: +49 800 0700 800

**Eesti**

BGP Products Switzerland GmbH Eesti  
filiaal  
Tel: + 372 6363 052

**Ελλάδα**

Viatris Hellas Ltd  
Τηλ: +30 2100 100 002

**España**

Viatris Pharmaceuticals, S.L.U.  
Tel: + 34 900 102 712

**France**

Viatris Santé  
Tél : +33 1 40 80 15 55

**Hrvatska**

Viatris Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 23 50 599

**Ireland**

Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Lietuva**

Mylan Healthcare UAB  
Tel: +370 5 205 1288

**Luxembourg/Luxemburg**

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

**Magyarország**

Mylan EPD Kft  
Tel.: + 36 1 465 2100

**Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd  
Tel: + 356 21 22 01 74

**Nederland**

Mylan BV  
Tel: +31 (0)20 426 3300

**Norge**

Viatris AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 2418

**Polska**

Mylan Healthcare Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 546 64 00

**Portugal**

Viatris Healthcare, Lda  
Tel: + 351 21 412 72 00

**România**

BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**

Viatris d.o.o.  
Tel: + 386 1 23 63 180

**Ísland**

Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Slovenská republika**

Viatris Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 32 199 100

**Italia**

Viatris Italia S.r.l.  
Tel: + 39 (0)2 612 46921

**Suomi/Finland**

Viatris OY  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd  
Τηλ: +357 2220 7700

**Sverige**

Viatris AB  
Tel: + 46 (0) 8 630 19 00

**Latvija**

Mylan Healthcare SIA  
Tel: +371 676 055 80

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}**

**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>