

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Претоманид FGK 200 mg таблетка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 200 mg претоманид (pretomanid).

Помощно вещество с известно действие

Всяка таблетка съдържа 294 mg лактоза (като монохидрат) и 5 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Бяла до почти бяла овална таблетка с вдлъбнато релефно означение „M“ от едната страна и „P200“ от другата страна.

Размери на таблетката: 18 × 9 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Претоманид FGK е показан в комбинация с бедахилин и линезолид, при възрастни, за лечение на белодробна екстензивнорезистентна туберкулоза (extensively drug resistant - XDR), или при непоносимост към лечението или при липса на отговор към лечението на мултирезистентна (multidrug-resistant - MDR) туберкулоза (ТБ), вижте точки 4.2, 4.4 и 5.1.

Трябва да се имат предвид официалните препоръки за подходящо използване на антибактериални средства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с претоманид трябва да се започва и проследява от лекар с опит в лечението на пациенти с мултирезистентна туберкулоза.

Претоманид трябва да се прилага при пряко наблюдавано лечение (directly observed therapy - DOT) или в съответствие с местната практика.

Дозировка

Препоръчителната доза е 200 mg (една таблетка) претоманид веднъж дневно в продължение на 26 седмици.

Може да се обмисли терапия с по-голяма продължителност при пациенти, които не са отговорили адекватно на лечението към седмица 26, като това трябва да се решава индивидуално във всеки отделен случай (вж. точка 5.1).

Претоманид трябва да се прилага само в комбинация с бедахилин (400 mg веднъж дневно в продължение на 2 седмици, последван от 200 mg 3 пъти седмично [с най-малко 48 часа между дозите] перорално за общо 26 седмици) и линезолид (1 200 mg дневно перорално за до 26 седмици).

Трябва да се направи справка с продуктовата информация за бедахилин и линезолид за допълнителна информация относно употребата на тези лекарствени продукти.

В допълнение, вижте точка 4.4 за информацията относно промяната на дозата на линезолид, приложена по време на клиничното проучване Nix-TB, и вижте точка 5.1 за подробности от проучването.

Прекратяване на схемата на лечение с претоманид-бедахилин-линезолид (вж. също точки 4.4, 4.8 и 5.1)

- Ако по някаква причина бъде прекратено прилагането на бедахилин, или претоманид, цялата комбинирана схема трябва да бъде прекратена.
- Ако се стигне до трайно спиране на приложението на линезолид по време на първите четири последователни седмици от лечението, цялата комбинирана схема трябва да бъде прекратена.
- Ако се стигне до спиране на приложението на линезолид след първите четири седмици на последователно лечение, схемата може да бъде продължена само с бедахилин или претоманид.

Пропуснати дози

Всички пропуснати дози претоманид и бедахилин трябва да бъдат компенсирани в края на лечението. Пропуснатите поради нежелани реакции към линезолид дози, не трябва да се компенсират в края на лечението.

Направете справка с продуктовата информация на бедахилин и линезолид за допълнителна информация за тези лекарствени продукти.

Продължителност на лечението

Общата продължителност на лечението с претоманид в комбинация с бедахилин и линезолид е 26 седмици. Данните за по-продължително лечение са ограничени. Може да се обмисли терапия с по-голяма продължителност при пациенти, които не са отговорили адекватно на лечението към седмица 26, като това трябва да се решава индивидуално във всеки отделен случай (вж. точка 5.1).

Популация в старческа възраст (≥ 65 години)

Има ограничени клинични данни за употребата на претоманид при пациенти в старческа възраст. Поради това безопасността и ефикасността на претоманид при пациенти в старческа възраст не са установени.

Чернодробно увреждане

Безопасността и ефикасността на претоманид в популации с чернодробно увреждане не са установени (вж. точка 4.4).

Бъбречно увреждане

Безопасността и ефикасността на претоманид в популации с бъбречно увреждане не са установени. Липсват данни. Не се препоръчва употребата при пациенти с бъбречно увреждане.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на претоманид при деца и юноши все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

За перорално приложение.

Претоманид трябва да се приема с храна (вж. точка 5.2).

Таблетките трябва да се гълтат с вода.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество, други нитроимидазоли или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Безопасността и ефективността на претоманид не са установени при употребата му в комбинация с лекарствени продукти, различни от бедахилин и линезолид като част от препоръчителната схема на лечение, поради което претоманид не трябва да се използва като част от друга схема.

Хепатотоксичност

Възможно е да настъпи хепатотоксичност при използване на терапевтична схема с претоманид, бедахилин и линезолид. Трябва да се проследяват лабораторните показатели, свързани с чернодробната функция. Алкохолът и хепатотоксичните лекарствени продукти (включително билкови добавки), различни от посочените в показанието (вж. точка 4.1), трябва да се избягват по време на лечението, особено при пациенти с нарушена чернодробна функция.

По време на цялото лечение трябва да се обръща внимание на симптоми и признаци (като умора, анорексия, гадене, жълтеница, тъмна урина, болезненост в черния дроб и хепатомегалия). Трябва да се проследяват лабораторните показатели (аланин аминотрансфераза [ALT], аспартат аминотрансфераза [AST], алкална фосфатаза и билирубин) в началото на лечението и минимум веднъж седмично през първия месец от лечението, през седмица през месец 2, и веднъж месечно след това по време на лечението и при необходимост. Ако се появят данни за ново нарушение на чернодробната функция или влошаването на вече съществуващо, трябва да се направи тест за вирусен хепатит и трябва да се прекрати употребата на други хепатотоксични лекарствени продукти. Лечението с цялата схема трябва да се прекъсне, ако:

- Повишаването на аминотрансферазите е придружено от повишаване на общия билирубин до над 2 пъти горната граница на нормата.
- Повишаването на аминотрансферазите е над 8 пъти горната граница на нормата.
- Повишаването на аминотрансферазите е над 5 пъти горната граница на нормата и продължава повече от 2 седмици.

Лечението може да се започне отново при стриктно наблюдение, когато чернодробните ензими и клиничните симптоми се нормализират.

Промяна/прекъсване на лечението поради нежелани реакции към линезолид

По време на курса на лечение може да се наложи промяна или прекъсване на приложението на линезолид, за овладяване с установени токсични ефекти на линезолид. Препоръките по-долу отразяват процедурите, използвани в проучването Nix-TV (точка 5.1).

Миелосупресия

Пълната кръвна картина трябва да се проследява минимум в началото на лечението, на втората седмица и след това месечно при пациенти, приемащи линезолид като част от комбинирания режим. Хематологичните показатели варират от измерване до измерване и пониженията им трябва да се оценяват в контекста на цялостното състояние на пациента. Посочените по-долу препоръки могат да бъдат разгледани, когато има вероятност понижението на хематологичните

показатели да е свързано с линезолид. Обмислете временно спиране или намаляване на дозата при следните ситуации.

- Анемия - ако хемоглобинът спадне под 80 g/l или с повече от 25% от стойността в началото на лечението.
- Левкопения - ако абсолютният брой на неутрофилите (Absolute Neutrophil Count - ANC) спадне под $0,75 \times 10^9/l$ или значително под изходното ниво. Потвърдете с повторен тест, преди да вземете по-нататъшни решения, тъй стойностите за ANC варират в хода на денонощието или по други причини.
- Тромбоцитопения - ако тромбоцитите спаднат под $50 \times 10^9/l$ или значително под изходното ниво. Най-добре е изследването да се повтори за потвърждение, преди да вземете допълнителни решения.

Когато се установи подобрене на миелосупресията, обмислете подновяване на терапията с линезолид в началната доза или с половината от първоначалната доза.

Периферна невропатия и оптична невропатия

Свързаната с линезолид периферна невропатия обикновено е обратима и се подобрява при прекъсване на приема, намаляване на дозата или прекратяване на лечението с линезолид. Когато се установи подобрене на периферната невропатия, обмислете подновяване на терапията с линезолид с половината от началната доза. В проучването Nix-TB (точка 5.1) честотата на прекъсване/намаляване на дозата/прекратяване приема на линезолид поради периферна невропатия се увеличава непрекъснато от около 2-рия месец на лечение до приключване на терапията. Проследявайте за симптоми, свързани със зрението, при всички пациенти, които получават комбинирана терапия с претоманид, бедахилин и линезолид. Ако пациент получи симптоми на нарушение на зрението, прекъснете приема на линезолид и осигурете незабавно офталмологично изследване за оценка на признаци на оптична невропатия.

Лактатна ацидоза

Лактатната ацидоза е известна нежелана реакция на линезолид. Пациентите с повтарящо се гадене или повръщане трябва незабавно преминават медицински преглед, включително определяне на нивата на бикарбонат и млечна киселина и трябва да се обмисли прекъсване на лечението с линезолид. Когато признаците и симптомите на лактатна ацидоза отзвучат, може да се поднови терапията с линезолид с по-ниска доза при внимателно проследяване.

Удължаване на QT-интервала

Съобщава се за удължаване на QT-интервала при комбинирана терапия с претоманид, бедахилин и линезолид. Удължаването на QT-интервала е известна нежелана реакция на линезолид. Бедахилин в комбинация с претоманид изглежда води до по-голямо удължаване на QT-интервала от очакваното при лечение само с бедахилин. Ролята на претоманид, обаче, не е напълно охарактеризирана.

Необходимо е да се направи ЕКГ преди започване на лечението и поне веднъж месечно по време на лечението с комбинираната схема на претоманид, бедахилин и линезолид.

Необходимо е измерване на изходните нива на серумния калий, калций и магнезий и коригирането им, ако не са в норма. Необходимо е проследяване на електролитите при установяване на удължен QT-интервал.

Следното може да повиши риска от удължаване на QT-интервала:

- анамнеза за Torsade de Pointes,
- лична или фамилна анамнеза за вроден синдром на удължен QT-интервал,
- анамнеза за или персистиращ хипотиреоидизъм,
- персистираща брадиаритмия,
- сърдечна недостатъчност или вече съществуващо структурно сърдечно заболяване,
- коригиран QT-интервал по метода на Fridericia (QTcF) >450 ms (потвърден с повторна електрокардиограма) или
- серумни нива на калций, магнезий или калий под долните граници на нормата.

Трябва да се прекрати цялото лечение с претоманид, бедахилин и линезолид, ако пациентът развие клинично значима камерна аритмия или QTcF интервал над 500 ms (потвърден с повторно ЕКГ). Ако настъпи синкоп, трябва да се направи ЕКГ за установяване на удължаване на QT-интервала.

Рискът за удължаване на QT-интервала при комбинирано лечение не е установен при експозиции, по-високи от терапевтичните нива. Възможно е рискът да се увеличи, ако системната експозиция на претоманид е повишена (вж. точки 4.5 и 5.2).

Помощни вещества

Претоманид FGK съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Претоманид FGK съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на други лекарствени продукти върху претоманид

Индуктори на CYP3A4

Претоманид се метаболизира частично от CYP3A4. В следствие на това експозицията на претоманид може да бъде намалена по време на едновременно приложение с индуктори на CYP3A4. При проучвания за взаимодействия при многократно прилагане на претоманид с многократно прилагане на рифампицин или ефавиренц, AUC_{0-24h} на претоманид се намалява съответно със 66% или с 35%. Поради възможността за намаляване на терапевтичния ефект на претоманид поради намаляване на системната експозиция, едновременното приложение на претоманид и умерени или силни индуктори на CYP3A4 (напр. ефавиренц, етравирин, рифамицини, включително рифампицин, рифапентин и рифабутин, карбамазепин, фенитоин, жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)), използвани системно, трябва да се избягва (вж. точка 4.4).

При едно проучване за взаимодействия на многократно прилаган претоманид с многократно прилаган усилен с ритонавир лопинавир, AUC_{0-24h} на претоманид се намалява със 17%.

Ефекти на претоманид върху други лекарствени продукти

OAT3 субстрати

Претоманид е инхибитор на OAT3 транспортер *in vitro*, което клинично може да доведе до повишени концентрации на лекарствените продукти, субстрати на OAT3 и може да увеличи риска от нежелани реакции на тези лекарства.

Ако претоманид се прилага едновременно с лекарствени продукти, субстрати на OAT3 (напр. метотрексат, бензилпеницилин, индометацин, ципрофлоксацин), трябва да се извърши проследяване на нежеланите реакции, на лекарството субстрат на OAT3, и да се обмисли намаляване на неговата доза, ако е необходимо (вж. точка 4.4).

Субстрати на CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C19

Установено е, че претоманид инхибира CYP2C8 и CYP2C19 времезависимо *in vitro*.

Индуцирането на CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C19 от претоманид не е проучено. Следователно нетният ефект на претоманид върху субстратите на CYP2C8 и/или CYP2C19 е неизвестен. Следователно съпътстващото лечение със субстрати на CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C19 трябва да се проследява внимателно.

Субстрати на Pgp, OATP1B3, OCT2 и BCRP

Не е известен потенциалът на претоманид да инхибира Pgp, OATP1B3, OCT2 и BCRP *in vivo*. Необходимо е повишено внимание при съпътстващото лечение с претоманид и субстрати на транспортерите с тесен терапевтичен индекс.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Има много ограничени данни от употребата на претоманид при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с ембрио-феталното развитие (вж. точка 5.3).

Претоманид трябва да се използва по време на бременност само ако ползите за пациента надвишават потенциалния риск за фетуса.

Кърмене

Не е известно дали претоманид/метаболитите се екскретират в кърмата. Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при животни показват екскреция на претоманид в млякото (вж. точка 5.3). Не може да се изключи риск за кърмачето. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови терапията с претоманид, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Липсват данни от проучвания при хора за ефекта на претоманид върху фертилитета. Пероралното приложение на претоманид е довело до значително намален фертилитет при мъжки плъхове (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Възможно е претоманид да повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Съобщава се замаяване при някои пациенти, приемащи претоманид, а при някои пациенти има зрителни нарушения. Това трябва да се има предвид при оценяване способността на пациента да шофира или работи с машини (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-честите нежелани лекарствени реакции по време на лечение с претоманид в комбинация с бедахилин и линезолид са гадене (36%), повръщане (28%) и повишение на трансаминази (21%). 81% и 37% от пациентите са имали периферна невропатия и анемия, които съответно са известни нежелани реакции към линезолид. Гаденето, повръщането и повишението на трансаминазите са възможни нежелани реакции към всичките три лекарствени продукта в схемата. Направете справка с кратката характеристика на продукта за бедахилин и линезолид за повече информация относно нежелани реакции, причинени от тези два лекарствени продукта.

Списък на нежелани реакции в табличен вид

Нежеланите лекарствени реакции (НЛР), съобщени в неконтролираното изпитване фаза 3 при 109 пациенти, лекувани с претоманид в комбинация с бедахилин и линезолид, са обобщени в таблицата по-долу по системно-органен клас и честота. НЛР, за които се смята че са свързани с линезолид, са маркирани с Δ.

Системо- органичен клас	Много чести ≥1/10	Чести ≥1/100 до <1/10	Нечести ≥1/1 000 до <1/100
Инфекции и инфестации			Гъбична инфекция, орална кандидоза, орална гъбична инфекция
Нарушения на кръвта и лимфната система	Анемия Δ	Левкопения Δ, неутропения Δ, тромбоцитопения Δ,	Лимфопения Δ, панцитопения Δ
Нарушения на метаболизма и храненето	Намален апетит	Хипогликемия, лактатна ацидоза Δ	Ацидоза Δ, дехидратация, хипокалциемия, хиповолемия, хипомагнезиемия
Психични нарушения		Безсъние	Тревожност, депресия
Нарушения на нервната система	Периферна невропатия* Δ, главоболие	Дисгеузия, замаяност	
Нарушения на очите		Зрителни нарушения*, раздразване на очите, болка в очите, оптична невропатия*Δ	Увреждане на лещата, сухо око, сърбеж на очите, подуване на очите, папилоедем, пресбиопия
Нарушения на ухото и лабиринта			Глухота
Сърдечни нарушения			Палпитации, синусова тахикардия
Съдови нарушения			Хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			Кашлица, епистаксис
Стомашно-чревни нарушения	Гадене, повръщане, диспепсия, коремни болки*	Гастрит*, диария, запек, гастроезофагеална рефлуксна болест, панкреатит*	Разтягане на корема, глосодиния, хематемеза
Хепатобилиарни и нарушения	Повишени трансаминази*	Хипербилирубинемия	Хепатомегалия, жълтеница
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Акне*, сърбеж*, обрив*	Сухота на кожата, алопеция	Алергичен дерматит, кожна хиперпигментация
Нарушения на мускулно-скелетната	Мускулно-скелетна болка*	Мускулни спазми	Мускулно-скелетна скованост

Системо- органен клас	Много чести ≥1/10	Чести ≥1/100 до <1/10	Нечести ≥1/1 000 до <1/100
система и съединителната тъкан			
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			Еректилна дисфункция, метрорагия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Умора, астения	Прилошаване
Изследвания	Повишена гама- глутамилтрансфер азата; повишена амилаза*	Удължен QT-интервал на електрокардиограма, повишена алкална фосфатаза в кръвта, повишена креатин фосфокиназа в кръвта, повишена урея в кръвта, повишена липаза*	Наличие на албумин в урината, повишение на креатинина в кръвта, повишена креатин- фосфокиназа МВ в кръвта, повишение на пикочната киселина в кръвта, намален бъбречен клирънс на креатинина

*Избрани термини са обединени, както следва: периферна невропатия (усещане за парене, хипестезия, хипорефлексия, периферна невропатия, парестезия, периферна двигателна невропатия, периферна сенсомоторна невропатия, периферна сензорна невропатия); гастрит (гастрит, хроничен гастрит); акне (акне, акнеiformен дерматит); мускулно-скелетна болка (артралгия, болки в гърба, костохондрит, миалгия, болка в крайниците); повишение на трансминазите (повишена аланин аминотрансфераза (ALT), повишена аспартат аминотрансфераза (AST), лекарствено индуцирано увреждане на черния дроб, повишени чернодробни ензими, отклонения в чернодробната функция, повишения на чернодробни функционални показатели, повишени трансминази); обрив (обрив, еритематозен обрив, макулопапулозен обрив, папулозен обрив, везикуларен обрив); сърбеж (сърбеж, генерализиран сърбеж, сърбящ обрив); коремна болка (коремна болка, болка ниско в корема, болка високо в корема, болезненост в областта на корема); зрителни нарушения (замъглено зрение, намалена острота на зрението, зрителни нарушения); повишена амилаза (повишена амилаза, хиперамилаземия); повишена липаза (хиперлипаземия, повишена липаза); оптична невропатия (оптична невропатия, оптичен неврит); панкреатит (панкреатит, хеморагичен панкреатит).

Описание на избрани нежелани реакции

Повишени нива на трансминазите

В проучването Nix-TV, в което 109 пациенти са били лекувани с претоманид в комбинация с бедахилин и линезолид, 21% от пациентите са имали НЛР, изразяващи се в повишение на трансминазите (много чести). С изключение на един пациент, който е починал поради пневмония и сепсис, всички пациенти, които са имали повишение на трансминазите, са били в състояние да продължат или възобновят терапията след прекъсване и да завършат пълния курс на лечение.

Удължаване на QT-интервала на ЕКГ

Удължаването на QT-интервала е известна нежелана реакция на бедахилин. Бедахилин в комбинация с претоманид изглежда води до по-голямо удължаване на QT-интервала от

очакваното само при лечение само с бедахилин. Ролята на претоманид, обаче, не е напълно охарактеризирана. В проучването Nix-TV 6 пациенти (5,5%, често) са имали удължаване на QT-интервала. В цялото Nix-TV изпитване не се съобщава при нито един пациенти свързано с лечението повишаване на QTcF над 480 ms. Само при един пациент се съобщава за промяна в стойността на QTcF спрямо изходната над 60 ms.

Миелосупресия

Миелосупресията е известна нежелана реакция на линезолид. В проучването Nix-TV 37% (много често) от пациентите са имали анемия, като най-честата НЛР хематопоеична цитопения, се свързва с линезолид. В повечето случай цитопенията започва след 2 седмици лечение. Като цяло при трима пациенти се наблюдава цитопения, която се смята за тежка: неутропения при 1 пациент и анемия при 2 пациенти. И трите тежки нежелани събития са довели или до прекъсване на лечението с линезолид, или до прекъсване на лечението с комбинацията претоманид, бедахилин и линезолид, и всички са отзвучали.

Периферна невропатия

Периферната невропатия е известна НЛР на линезолид. В проучването Nix-TV, 81% от пациентите (много често) са имали периферна невропатия. Повечето от тези нежелани реакции са настъпили след 8 седмици лечение и са довели до прекъсване на прилагането, намаляване на дозата или прекратяване приема на линезолид. Няма нежелани реакции, свързани с периферна невропатия, които да са довели до прекратяване на цялата терапевтична схема на изпитването.

Оптична невропатия

Оптичната невропатия е известна нежелана реакция на линезолид. Двама пациенти (2%, често срещано) в проучването Nix-TV развиват оптична невропатия, и двамата след 16 седмици лечение. И двата случая са били тежки, потвърдено при прегледа на ретината като оптична невропатия/неврит и са довели до прекратяване на терапията с линезолид; и двете нежелани реакции са отзвучали.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Липсва опит от остро предозиране на претоманид. Трябва да се вземат общи мерки за подпомагане на основните жизнени функции, включително проследяване на жизнените показатели и ЕКГ в случай на умишлено или случайно предозиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антимикобактериални средства, лекарства за лечение на туберкулоза, АТС код: **все още не е определен**.

Механизъм на действие

Смята се, че механизмът на действие на претоманид включва инхибиране на синтеза на липидите на клетъчната стена при аеробни условия и образуване на реактивни азотни видове при анаеробни условия. Необходима е редукираща активация на претоманид от

микобактериална дезафлавин (F420)-зависима нитроредуктаза за активност както при аеробни, така и при анаеробни условия (вж. също механизъм на резистентност, по-долу).

Резистентност

Активирането на претоманид, което се осъществява в бактериалната клетка, зависи от ензими, кодирани от 5 гена: ко-фактор F420-зависима нитроредуктаза, наречена Ddn; глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа, наречена Fgd1; и ензимите на биосинтетичния път на F420 (FbiA, FbiB и FbiC). Мутациите в 5-те гена, кодиращи тези ензими (ddn, fgd1, fbiA, fbiB, fbiC), са свързани с високо ниво на резистентност към претоманид *in vitro*.

Не всички изолати с повишени минимални инхибиторни концентрации (MICs) имат мутации в тези гени, което предполага съществуването на поне още един механизъм на резистентност. Претоманид не показва кръстосана резистентност с каквито и да било използвани понастоящем противотуберкулозни лекарства, с изключение на делаганид, при който е доказана кръстосана резистентност *in vitro*. Това вероятно се дължи на факта, че претоманид и делаганид се активират по един и същи път, вижте по-горе. Досега е наблюдаван само един случай на придобиване на резистентност към претоманид при проучвания, спонсорирани от TB Alliance.

Гранични стойности на тест за чувствителност

Въз основа на ограничената налична информация, условно е определена критична концентрация за претоманид 1 µg/ml за тестване с MGIT System. Над 99% от изследваните клинични изолати показват стойности на MIC от или под 1 µg/ml. От друга страна всички изолати *Mycobacterium tuberculosis* с известни механизми на резистентност към претоманид имат стойности на MIC над тази концентрация

Клинична ефикасност и безопасност

Претоманид е оценен в многоцентрово, отворено проучване, проведено при участници с XDR, с непоносимост към лечението при MDR или с липса на отговор при лечение на MDR туберкулоза. Пациентите са получавали посочената терапевтична схема с преманид-бедахилин-линезолид в продължение на 6 месеца (с възможност за удължаване до 9 месеца) с 24 месеца проследяване; началната доза на линезолид е била 600 mg два пъти дневно или 1 200 mg веднъж дневно. В хода на проучването са лекувани общо 109 пациенти.

Първичната крайна точка за ефикасност на проучването е неуспех на лечението, дефиниран като честота на бактериологичен неуспех, бактериологичен рецидив (обратно позитивиране на посевките със същия щам *Mycobacterium tuberculosis* след приключване на терапията, след като са били отрицателни по време на терапията) или клиничен неуспех при проследяването до 6 месеца след края на лечението. Пациентите, които се приема, че са с неуспешно лечение са били класифицирани като имащи неблагоприятен изход.

Средната възраст на пациентите е била 35,6 години, като 48% са жени и 52% мъже. Средната продължителност след поставяне на първоначалната диагноза за туберкулоза е 24 месеца. 47%/38% от пациентите са имали едностранни/двустранни каверни, а 51% от пациентите са били HIV положителни (със среден брой на CD4 клетките 396 клетки/µl).

Резултатите от първичния анализ за ефикасност са представени в таблицата по-долу.

	Общо	XDR	TI/NR MDR
N	109	71 (65%)	38 (35%)
Не може да се оцени	2	1	1
Общо подлежащи на оценка	107	70	37
Благоприятен	98 (92%)	63 (90%)	35 (95%)
Неблагоприятен	9 (8%)	7 (10%)	2 (5%)

XDR: extensively drug resistant - екстензивнорезистентна туберкулоза

TI/NR MDR: treatment-intolerant or nonresponsive multidrug-resistant - с непоносимост към лечението или без отговор на лечението мултирезистентна туберкулоза

Резултатите са били сходни както при HIV отрицателни, така и при HIV положителните лица. От 9-те случая с неблагоприятен изход, 6 са починали по време на лечение. Други двама пациенти са имали рецидив в хода на проследяването след края на лечението; по-късно един от тези пациенти умира.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с претоманид в една или повече подгрупи на педиатричната популация за лечение на мултирезистентна туберкулоза (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

Разрешаване под условие

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за този лекарствен продукт се очакват допълнителни данни. Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за този лекарствен продукт поне веднъж годишно и тази КХП съответно ще се актуализира.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства на претоманид са сходни при възрастни здрави участници и при възрастни пациенти с инфекция с туберкулоза.

Абсорбция

Абсолютната бионаличност на претоманид не е установена. Две проучвания за баланс на масите показват, че абсолютната бионаличност е по-голяма от 53% и 64%.

Медианите на стойностите за t_{max} варират от 4 до 5 часа.

Приложението на 200 mg претоманид при прием на богата на мазнини, висококалорична храна повишава средната C_{max} със 76% и средната AUC_{0-inf} с 88% в сравнение с приложението на гладно.

Разпределение

Свързването на претоманид с човешките плазмени протеини е 86,4%, така че фракцията на несвързания (f_u) е 13,6%. Свързването с човешки серумен албумин е подобно (82,7%), което показва, че свързването с албумина е отговорно за свързването на претоманид с човешките плазмени протеини.

Средният привиден обем на разпределение (Vd/F) след единична доза 200 mg след прием на храна е бил 97 l при средно тегло 72 kg.

Биотрансформация

Метаболитният профил на претоманид не е напълно изяснен. Претоманид се метаболизира в голяма степен до повече от 19 метаболита, идентифицирани чрез множество метаболитни пътища. При проучването за баланс на масите претоманид има полуживот 16 часа, докато общата радиоактивност е била 18 дни, което е показателно за наличие на неустановни напълно метаболити с дълъг живот.

In vitro претоманид се метаболизира в умерена степен от СYP3A4. Ролята на СYP3A4 беше допълнително подкрепено от клинично проучване за лекарствено взаимодействие с индуктори на СYP3A4. В метаболизма на претоманид се включват нитроредукция в *Mycobacterium tuberculosis* и евентуално нитроредукция от микрофлората на стомашно-чревния тракт.

Претоманид не е субстрат на цитохром P450 (CYP) 2C9, 2C19 или 2D6 *in vitro*.

Елиминиране

Възстановяването на общата радиоактивност след единична доза ¹⁴C-преотманид е приблизително 90%, като около 53-65% се екскретира с урината и 26-38% с фецеса.

Претоманид, в клинично значими концентрации, не е субстрат или инхибитор на транспортерите, експортната помпа за жлъчни соли (bile salt export pump, BSEP), протеина за екструзия на множество лекарства и токсини (multidrug and toxin extrusion protein, MATE) 1, MATE2-K, транспортер на органични аниони (organic anion transporter, OAT) 1, OAT1B1, и транспортер на органични катиони (organic cation transporter, OCT)1. Претоманид не е субстрат на OAT3, протеина на резистентност на рака на гърдата (breast cancer resistance protein, BCRP), P-гликопротеин (P gp), OCT2 и полипептида, транспортиращ органични аниони (organic anion-transporting polypeptide, OATP) 1B3. Потенциалът на претоманид да инхибира P gp, OATP1B3, OCT2 и BCRP не е проучен при клинично значими концентрации.

Привидният клирънс (CL/F) след единична доза е 7,6 и 3,9 l/h съответно на гладно и след прием на храна. Полуживотът на елиминиране е бил 17 часа.

Нелинейност

В състояние на гладно бионаличността намалява с увеличаване на дозите (50 до 1 500 mg/ден), с насищане на абсорбцията над 1 000 mg. След прием на храна няма значителни промени в бионаличността при дози от 50 mg до 200 mg.

Специални популации

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на претоманид при пациенти с увредена чернодробна функция не е проучена.

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на претоманид при пациенти с увредена бъбречна функция не е проучена.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на претоманид не е установена при педиатричната популация.

Старческа възраст

Има ограничени клинични данни (n=5) за употребата на претоманид при пациенти в старческа възраст (≥65 години).

Раса

Няма клинично значими разлики във фармакокинетиката на претоманид между пациенти от негроидната и европеидната раса. Фармакокинетиката на претоманид не е установена при пациенти от други раси.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При плъхове, на които е прилаган претоманид в доза 300 mg/kg/ден в продължение на 13 седмици, 7 пъти експозицията при максималната препоръчителна доза при хора (maximum recommended human dose, MRHD) и 100 mg/kg/ден в продължение на 26 седмици, 3-4 пъти експозицията при MRHD, се е развила катаракта. При маймуни, на които е прилаган перорален претоманид в доза 450 mg/kg/ден (10,5 пъти експозицията при MRHD) в продължение на 4 седмици и в доза 300 mg/kg/ден (5,4 пъти експозицията при MRHD) за още 12 седмици, не е била наблюдавана катаракта в края на прилагането, но е наблюдавана при 2 от 12 маймуни през 13-седмичния период на възстановяване след лечението. В последващо проучване при маймуни не се наблюдава катаракта след 13-седмично лечение с до 300 mg/kg/ден перорален претоманид (5 пъти експозицията при MRHD) или през 20-седмичния период на възстановяване след лечението. Освен това при проучвания за токсичност при многократно прилагане с продължителност до 9 месеца при маймуни не се наблюдава катаракта (приблизително 2-3 пъти експозицията при MRHD). При обединяване, от тези проучвания се предполага, че нивото, при което няма ефект катаракта, е 30 mg/kg/ден, наблюдавано при плъхове (26-седмично проучване), което е 2-пъти експозицията при MRHD 200 mg/ден.

При проучвания с многократно прилагане при плъхове са наблюдавани конвулсии при системна експозиция 4 до 10 пъти по-висока от клиничната експозиция при MHRD 200 mg/ден ($C_{max} = 3,1 \mu\text{g/ml}$ и $AUC_{0-24} = 57 \text{ h} \times \mu\text{g/ml}$). При проучвания с многократно прилагане при маймуни се наблюдават конвулсии при експозиция 2 до 8 пъти по-висока от експозицията при MHRD. И при двата вида са наблюдавани конвулсии при по-ниска експозиция по време на по-продължителните проучвания (6-месеца при плъхове и 9-месеца при маймуни). Механизмът на развитие на конвулсии при неклинични изследвания с претоманид е неизвестен. Не е ясно клиничното значение на тази находка.

Претоманид има потенциал да повлияе на сърдечната реполяризация чрез блокиране на hERG калиеви канали и/или други сърдечни йонни канали, включително Nav1.5 и KCNQ1/minK.

Токсичност за тестисите се наблюдава при плъхове и при мишки без граница на експозиция сравнима с MRHD. Намален фертилитет до пълно безплодие се наблюдава при мъжки плъхове, на които е прилаган перорален претоманид. Не са установени директни ефекти на претоманид върху репродуктивните органи при маймуни, на които се прилага перорален претоманид в продължение на 3 месеца и 9 месеца. Наблюдава се намалена подвижност на сперматозоидите, намален общ брой на сперматозоидите и повишено съотношение на абнормните сперматозоиди при маймуни. Въз основа на предклиничните данни гризачите са податливи на индуцирано от претоманид увреждане на тестисите. Серумните нива на мъжките репродуктивни хормони са биомаркери, които се променят във връзка с това увреждане. В предклиничното проучване при примати не са наблюдавани свързани с претоманид промени в тестисите или мъжките репродуктивни хормони.

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база конвенционалните изпитвания за ембрио-фетално развитие, перинаталното или постнаталното развитие.

Проучено е преминаването на претоманид от майката към малките чрез кърмата при плъхове. След 14 дни прилагане на 20 mg/kg/ден, средната плазмена концентрация при майката 6 часа след прилагане на дозата е 2,84 $\mu\text{g/ml}$, която е сходна със средната C_{max} при 200 mg претоманид при хора в равновесно състояние. В същото време средната концентрация в млякото е 4,07 $\mu\text{g/ml}$, а средната плазмена концентрация при малките плъхове е 0,119 $\mu\text{g/ml}$. От концентрацията на претоманид в млякото на плъхове не може непременно да се предположи концентрацията на претоманид в кърмата.

Не са установени мутагенни или кластогенни ефекти при конвенционални генотоксични проучвания с претоманид. В бактериален тест за обратни мутации е установено, че един

метаболит на претоманид в кръвообръщението, M50, е мутаген. При 6-месечно проучване при трансгенни мишки, при които се образува този метаболит, не е установен канцерогенен потенциал.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Микрокристална целулоза
Натриев нишестен гликолат
Магнезиев стеарат
Силициев диоксид, колоиден
Натриев лаурилсулфат
Повидон

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

24 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE) с капачка на винт от полипропилен с вложка с целулозна обвивка и абсорбиращ памучен тампон.
Опаковка: 26 таблетки.

Блистери с фолио от PVC/PVdC-алуминий.

Опаковки: 14, 14 × 1 (единична доза), 182, 182 × 1 (единична доза) таблетки.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания за изхвърляне.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 Munich, Германия
Телефон: +49 (0) 89 893 119-22
Факс: +49 (0) 89 893 119-20

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1.
Komarom
2900
Унгария

Generics (UK) Limited
Station Close
Potters Bar, EN6 1TL
Обединено кралство

Mylan UK Healthcare Ltd
Building 20, Station Close
Potters Bar, EN6 1TL
Обединено кралство

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

C. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

G. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в

съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ

Това е разрешение за употреба под условие и съгласно чл. 14-а, от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
<p>За да се оцени допълнително безопасността, ефикасността и поносимостта на линезолид плюс бедахилин и претоманид след 26 седмици лечение при участници с белодробна екстензивнорезистентна туберкулоза (extensively drug resistant - XDR-TB), белодробна туберкулоза преди развитие на екстензивна резистентност (pre-XDR TB) или непоносимост към лечението или без отговор към лечението мултирезистентна (multidrug-resistant - MDR) туберкулоза притежателят на разрешението за употреба трябва да завърши и предостави резултатите от текущото проучване ZeNix – Частично заслепено, рандомизирано проучване Фаза 3, оценяващо безопасността и ефикасността на различни дози и курсове на лечение с различна продължителност с Линезолид плюс Бедахилин и Претоманид при пациенти с белодробна инфекция тип екстензивнорезистентна туберкулоза (XDR-TB), туберкулоза преди развитие на екстензивна резистентност (pre-XDR TB) или с непоносимост към лечението или без отговор на лечението на мултирезистентна туберкулоза (MDR-TB)</p>	<p>Следва да се подават годишни доклади</p> <p>Окончателен доклад до Q4 2022</p>
<p>С цел потвърждаване на безопасността и ефикасността на претоманид притежателят на разрешението за употреба трябва да завърши и да представи резултатите от провежданото в момента отворено проучване Фаза 3, оценяващо безопасността и ефикасността на Бедахилин плюс Претоманид плюс Линезолид (B-Ra-L) при пациенти с белодробна инфекция по тип екстензивнорезистентна туберкулоза (XDR-TB) или с непоносимост към лечението/липса на отговор на лечението мултирезистентна туберкулоза (MDR-TB). (NiX)</p>	<p>Окончателен доклад до Q2 2021</p>

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ (БЛИСТЕР)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Претоманид FGK 200 mg таблетки
претоманид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 200 mg претоманид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза.
За допълнителна информация, вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Таблетка

Блистери:

14 таблетки

182 таблетки

Перфорирани блистери с единични дози:

14 × 1 таблетка

182 × 1 таблетка

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 Munich
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Претоманид FGK 200 mg таблетки

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Претоманид FGK 200 mg таблетки
претоманид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

FGK Representative Services GmbH

3. СРОК НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

5. ДРУГО

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ (БУТИЛКА)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Претоманид FGK 200 mg таблетки
претоманид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 200 mg претоманид

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза.
За допълнителна информация, вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

26 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА
ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ
ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 Munich
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1437/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Претоманид FGK 200 mg таблетки

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Претоманид FGK 200 mg таблетки
претоманид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 200 mg претоманид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза.
За допълнителна информация, вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

26 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 Munich
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1437/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Претоманид FGK 200 mg таблетки претоманид (pretomanid)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Виж точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Претоманид FGK и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Претоманид FGK
3. Как да приемате Претоманид FGK
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Претоманид FGK
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Претоманид FGK и за какво се използва

Претоманид FGK съдържа активното вещество претоманид, вид антибиотик. Антибиотиците са лекарства, използвани за унищожаване на бактериите, които причиняват заболявания.

Претоманид FGK се използва в комбинация с две други лекарства, наречени линезолид и бедахилин за лечение на туберкулоза, която засяга белите дробове, когато болестта е станала резистентна към много други антибиотици:

- екстензивнорезистентна туберкулоза или
- при непоносимост към лечението или мултирезистентна туберкулоза

Използва се при възрастни на и над 18 години.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Претоманид FGK

Не приемайте Претоманид FGK

- ако сте алергични към претоманид, андтибиотици от групата на нитроимидазоловите антибиотици или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б)

Тъй като претоманид трябва да се използва в комбинация с други лекарства срещу туберкулоза - линезолид и бедахилин - моля, не забравяйте да прочетете и точка „Не приемайте“ в

листовките на тези лекарства. Ако не сте сигурни за каквато и да е информация в листовките, моля свържете се с Вашия лекар или фармацевт.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Претоманид FGK ако:

- имате намалена функция на черния дроб
- пиете алкохол редовно
- имате намалена бъбречна функция
- имате или сте имали нарушения на сърдечния ритъм или ако някой в семейството Ви има нарушения на сърдечния ритъм
- имате сърдечна недостатъчност
- имате или сте имали щитовидна жлеза с намалена функция
- имате намалени нива на калций, магнезий или калий в кръвта

Увреждане на черния дроб

Съществува риск от увреждане на черния дроб, когато се лекувате с Претоманид FGK, линезолид и бедахилин. Поради това Вашият лекар ще Ви наблюдава за признаци на чернодробно увреждане и ще взема кръвни проби за изследване преди началото на лечението и редовно по време на лечението.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако при Вас се появят симптоми като:

- умора
- липса или загуба на апетит
- гадене
- пожълтяване на кожата и очите
- тъмна урина
- коремна болка

Лекарят ще коригира лечението Ви, ако е засегнат черният Ви дроб.

Намален брой кръвни клетки

Лечението с Претоманид FGK, линезолид и бедахилин може значително да намали броя на кръвните клетки, като тромбоцити в кръвта, червени кръвни клетки и белите кръвни клетки, наречени неутрофили. Свържете се незабавно с Вашия лекар при признаци на синини, кървене или инфекции.

Вашият лекар ще проследява пълната кръвна картина преди началото на лечението и редовно по време на лечението. Лекарят ще коригира лечението Ви, ако броят на кръвните клетки при Вас спадне.

Увреждания на нервите на ръцете, краката или очите

Възможно е по време на лечението да настъпят увреждания на нервите на ръцете, краката или очите. Свържете се с Вашия лекар, ако имате проблеми със зрението или изтръпване, мравучкане или парене на дланите или ходилата по време на лечението. В тези случаи Вашият лекар ще коригира лечението Ви. Ако възникнат проблеми със зрението, свържете се с лекар за неотложен очен преглед.

Повишено ниво на млечна киселина в кръвта

По време на лечението е възможно да възникне нарушение на кръвта, изразяващо се в повишена киселинност, наречено лактатна ацидоза. Свържете се с Вашия лекар, ако имате повтарящи се гадене или повръщане. В подобни случаи е възможно Вашият лекар да коригира лечението Ви.

Сърдечни проблеми

По време на лечението може да възникне един вид нарушение на сърдечния ритъм, наречено удължаване на QT-интервала. По тази причина Вашият лекар ще Ви направи ЕКГ преди началото на лечението и редовно по време на лечението. Вашето лечение ще бъде коригирано,

ако се появят нарушения на ритъма на сърцето. В допълнение ще бъдат проследявани нивата на калий, калций и магнезий и ще бъдат коригирани, ако са извън нормите.

Безопасността и ефикасността на Претоманид FGK не са проучени в комбинация с лекарства, различни от линезолид и бедахилин, поради което той не трябва да се използва като част от друга комбинация за лечение.

Деца и юноши

Не се препоръчва употребата на това лекарство при деца и юноши под 18-годишна възраст. Това е така, защото не е проучено в тази възрастова група.

Други лекарства и Претоманид FGK

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, включително билкови терапии. Възможно е те да повлияят на начина, по който действа Претоманид FGK или да повишат риска от нежелани лекарствени реакции.

Избягвайте едновременното лечение с Претоманид FGK и което и да е от следните лекарства. Те могат да намалят ефекта на Претоманид FGK, така че лечението Ви може да не е ефективно; по тази причина, незабавно информирайте Вашия лекар за:

- рифампицин, рифамицин, рифапентин, рифабутин: други лекарства за лечение на туберкулоза или някои други инфекции
- ефавиренц, етравирин: лекарства за лечение на ХИВ инфекция
- карбамазепин, фенитоин: лекарства за лечение на епилепсия и определени състояния на болка
- Жълт кантарион: билково лекарство за лечение на депресия и тревожност

Също така трябва да **избягвате** употребата на лекарства, които евентуално може да увредят черния Ви дроб (различни от бедахилин и линезолид). Говорете с Вашия лекар, който ще може да Ви каже за кои лекарства се отнася това.

Информирайте Вашия лекар ако използвате:

- метотрексат: лекарство за лечение на силно възпаление на ставите, рак и кожното заболяване псориазис
- бензилпеницилин, ципрофлоксацин: лекарства за лечение на бактериални инфекции
- индометацин: лекарство за лечение на болка и възпаление
- ритонавир: лекарство за лечение на ХИВ инфекция

Претоманид FGK и алкохол

Избягвайте да пиете алкохол, докато се лекувате с Претоманид FGK, тъй като това увеличава риска от тежки увреждания на черния дроб.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

- **Бременност**
Съществуват силно ограничени познания за употребата на Претоманид FGK по време на бременност. По тази причина Претоманид FGK се използва по време на бременност само ако ползата за пациента надвишава потенциалните рискове за плода. Вашият лекар ще реши дали трябва да се лекувате с Претоманид FGK.
- **Кърмене**

Не е известно дали претоманид преминава в кърмата. Вашият лекар трябва да реши дали трябва да преустановите кърменето или да не провеждате лечението с Претоманид FGK.

Шофиране и работа с машини

Възможно е да се почувствате замаяни след прием на Претоманид FGK или може да имате проблеми със зрението. Не шофирайте и не работете с машини, ако това се случи.

Претоманид FGK съдържа лактоза и натрий

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, посъветвайте се с него, преди да вземете това лекарство.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Претоманид FGK

Винаги приемайте това лекарство точно, както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Претоманид FGK се използва в комбинация с линезолид и бедахилин. Моля, прочетете и листовките на тези лекарства. Ако имате някакви въпроси моля, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза е

- Претоманид FGK: 1 таблетка един път дневно
- линезолид: 1 200 mg дневно
- бедахилин: 400 mg веднъж дневно в продължение на 2 седмици, последвано от 200 mg 3 пъти седмично (с поне 48 часа между дозите). Например можете да приемате бедахилин в понеделник, сряда и петък всяка седмица от 3-та седмица нататък.

Начин на употреба

Приемайте Претоманид FGK едновременно с линезолид и бедахилин. Гълтайте таблетките с чаша вода и ги приемайте с храна.

Таблетките се приемат под пряко наблюдение на медицински специалист или в съответствие с местната практика.

Продължителност на употребата

Продължителността на лечението с комбинацията Претоманид FGK, линезолид и бедахилин е 26 седмици. Вашият лекар може да реши да удължи този период или да прекъсне прилагането, за да гарантира, че лечението е безопасно и ефективно за вас.

Ако сте приели повече от необходимата доза Претоманид FGK

Свържете се веднага с Вашия лекар и вземете опаковката на лекарството със себе си.

Ако сте пропуснали да приемете Претоманид FGK

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Препоръчва се всички пропуснати дози претоманид и бедахилин да бъдат компенсирани в края на лечението. Не се препоръчва компенсиране на дозите линезолид, които сте пропуснали поради нежелани реакции, . Говорете с Вашия лекар или фармацевт, ако сте пропуснали доза и не сте сигурни какво да правите.

Ако сте спрели приема на Претоманид FGK

Не спирайте да приемате Претоманид FGK или лекарствата линезолид или бедахилин, с които той е в комбинация, без разрешение от Вашия лекар. Пропускането на дози или незавършване на пълния курс на терапия може да направи лечението неефективно и туберкулоза при Вас може да се влоши. Допълнително, това би увеличило възможността бактериите да станат резистентни към тези лекарства.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Съобщавани са следните нежелани реакции при употреба на Претоманид FGK заедно с линезолид и бедахилин:

Свържете се незабавно с Вашия лекар, ако забележите някой от описаните по-долу симптоми:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на всеки 10 души)

- намален брой на червените кръвни клетки
Възможните признаци са усещане за умора, слабост, задух, загуба на съзнание и повишена жажда.
- повишени нива в кръвта на чернодробните ензими
 - гама-глутамил трансферазата (гама-ГТ) (показва до колко добре функционира черният ви дроб)
 - трансаминаза като аланин аминотрансфераза (АЛАТ), аспартат аминотрансфераза (АСАТ)

Информирайте Вашия лекар, ако имате симптоми като умора, липса или загуба на апетит, гадене, пожълтяване на кожата и очите, тъмна урина или болки в корема.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- намален брой бели кръвни клетки или тромбоцити
Възможни признаци са синини, кървене или инфекции.
- повишено ниво в кръвта на млечна киселина
Свържете се с Вашия лекар, ако имате повтарящи се гадене или повръщане.

Други нежелани реакции могат да възникнат със следните честоти:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на всеки 10 души)

- главоболие
- гадене, повръщане, лошо храносмилане
- коремна болка
- акне, сърбеж по кожата, обрив
- понижен апетит
- проблеми с нервите на ръцете или краката, като болка, парене, необичайно усещане или изтръпване
- болки в мускулите и костите като болки в ставите, болки в гърба, болки по мускулите
- повишени нива в кръвта на:
 - амилаза
 - чернодробен ензим, наречен гама-ГТ (показва до колко добре функционира черният ви дроб)
 - чернодробни ензими, наречени трансаминази, като АЛАТ, АСАТ

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- проблеми със съня
- слабост, умора
- нарушение на вкуса
- замаяност
- мускулни спазми
- диария, запек
- възпаление на стомашната лигавица, възпаление на панкреаса
- рефлукс на стомашни сокове в хранопровода
- косопад, суха кожа
- дразнене или болки в очите, проблеми със зрението
- увреждане на зрителния нерв и/или възпаление с отоци и зрителни нарушения
- отклонения в електрическата активност на сърцето (удължен QT-интервал на електрокардиограма)
- повишени нива в кръвта на:
 - билирубин - жълтият продукт, който се получава при разпадане на пигмент на кръвта
 - липаза
 - алкална фосфатаза
 - креатинфосфокиназа
 - урея
- понижаване на кръвната захар

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- гъбична (включително от дрожди, вид кандида) инфекция в устата или гърлото, която се проявява като бели плаки
- гъбична инфекция
- прекомерна загуба на течности, намален обем на телесните течности
- тревожност, депресия
- увеличение на черния дроб
- жълто оцветяване на кожата, вътрешните органи и/или на бялата част на очите (жълтеница)
- увреждане на лещата на очите, сухо око
- влошаване на способността за ясно фокусиране върху близки обекти
- сърбеж на очите, подуване на очите
- оток на зрителния диск (което води до загуба на зрение)
- глухота
- усещане за учестен пулс
- учестен пулс
- ниско кръвно налягане
- кашлица, кървене от носа
- усещане за подуване
- усещане за парене по езика, уголемяване на малките структури, наподобяващи зрънца по горната повърхност на езика
- екзема, прекомерна пигментация на кожата
- скованост на мускулите и скелета
- невъзможност за получаване или поддържане на ерекция
- нерегулярно маточно кървене, особено между очакваните менструални цикли
- общо неразположение
- абнормално наличие на протеина албумин в урината
- повръщане на кръв
- повишена киселинност на кръвта
- намалено елиминиране през бъбреците на креатинин - продукт от разграждането на мускулната тъкан
- намален брой на бели и червени кръвни клетки и на тромбоцити

- понижени нива в кръвта на:
 - калций
 - магнезий
- повишени нива в кръвта на:
 - креатинин и креатинфосфокиназа
 - пикочна киселина

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Претоманид FGK

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка, бутилката или върху блистера след "Годен до:". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Претоманид FGK

- Активно вещество: претоманид. Всяка таблетка съдържа 200 mg претоманид.
- Други съставки: лактоза монохидрат, микрокристална целулоза, натриев нишестен гликолат, магнезиев стеарат, колоиден силициев диоксид, натриев лаурилсулфат, повидон.

Как изглежда Претоманид FGK и какво съдържа опаковката

Претоманид FGK е бяла до почти бяла овална таблетка с вдлъбнато релефно означение "M" от едната страна и "P200" от другата страна. Размери на таблетката: 18 × 9 mm.

Таблетките се предлагат в:

Блистери, съдържащи 14, 14 × 1, 182 или 182 × 1 таблетки

Пластмасови бутилки, съдържащи 26 таблетки

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 Munich
Германия

Производител

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

Generics [UK] Limited
Station Close, Potters Bar
Hertfordshire, EN6 1TL
Обединено кралство

Mylan UK Healthcare Ltd
Building 20, Station Close
Potters Bar, EN6 1TL
Обединено кралство

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ /ГГГГ}

Това лекарство е разрешено за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за лекарството се очакват допълнителни данни. Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството поне веднъж годишно и тази листовка съответно ще се актуализира.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>

Приложение IV

Заключения относно издаването на разрешение за употреба под условие, представени от европейската агенция по лекарствата

Заключения, представени от Европейската агенция по лекарствата, относно:

- **Разрешение за употреба под условие**

Предвид заявлението, СНМР е на мнение, че съотношението полза/риск е благоприятно, за да се препоръча издаване на разрешение за употреба под условие, както е обяснено по-подробно в Европейския публичен оценъчен доклад.