

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Pretomanid FGK 200 mg tableta

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 200 mg pretomanida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tableta sadrži 294 mg laktoze (u obliku hidrata) i 5 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tablete.

Bijela do bjelkasta ovalna tableta s utisnutim slovom M s jedne strane i P200 s druge strane. Dimenzije tablete: 18 × 9 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Pretomanid FGK indiciran je u kombinaciji s bedakilinom i linezolidom, za liječenje odraslih s plućnom ekstremno rezistentnom (XDR) ili multirezistentnom (MDR) tuberkulozom (TBC) koja ne odgovara na liječenje ili je ono nepodnošljivo za bolesnike, vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.1.

Potrebno je obratiti pažnju na službene smjernice za odgovarajuću primjenu antibakterijskih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje pretomanidom treba započeti i pratiti liječnik s iskustvom u liječenju multirezistentne tuberkuloze.

Pretomanid se treba primjenjivati pod izravnim nadzorom zdravstvenog radnika ili u skladu s lokalnom praksom.

Doziranje

Preporučena doza je 200 mg (jedna tableta) pretomanida jednom na dan, tijekom 26 tjedana.

Dulje trajanje liječenja može se razmotriti u bolesnika koji nisu postigli odgovarajući odgovor na liječenje u 26 tjedana, ali za svaki slučaj pojedinačno (vidjeti dio 5.1).

Pretomanid treba primjenjivati samo u kombinaciji s bedakilinom (400 mg jednom na dan tijekom 2 tjedna, a zatim 200 mg 3 puta tjedno [s razmakom od najmanje 48 sati između doza], peroralno, tijekom ukupno 26 tjedana) i linezolidom (1200 mg na dan, peroralno, tijekom najviše 26 tjedana).

Dodatne informacije o primjeni bedakilina i linezolida nalaze se u informacijama o lijeku za te lijekove.

Dodatno, vidjeti dio 4.4 za informacije o modifikacijama doza linezolida koje su se primjenjivale tijekom kliničkog ispitivanja Nix-TB te dio 5.1 za pojedinosti o ispitivanju.

Prekidanje režima liječenja pretomanid-bedakilin-linezolid (vidjeti i dijelove 4.4, 4.8 i 5.1)

- Ako se iz bilo kojeg razloga prekida primjena bedakilina ili pretomanida, mora se prekinuti primjena cijelog kombiniranog režima liječenja.
- Ako se trajno prekida primjena linezolida tijekom početna 4 tjedna liječenja, mora se prekinuti primjena cijelog kombiniranog režima.
- Ako se primjena linezolida prekida nakon početna četiri tjedna neprekidnog liječenja, režim se može nastaviti samo bedakilinom i pretomanidom.

Propuštene doze

Sve propuštene doze pretomanida i bedakilina moraju se nadoknaditi na kraju liječenja. Doze linezolida propuštene zbog njegovih nuspojava ne smiju se nadoknađivati na kraju liječenja. Za dodatne informacije o bedakilinu i linezolidu pogledajte informacije o lijeku za te lijekove.

Trajanje liječenja

Ukupno trajanje liječenja pretomanidom u kombinaciji s bedakilinom i linezolidom je 26 tjedana. Podaci o duljem trajanju liječenja su ograničeni. Dulje trajanje liječenja može se razmotriti u bolesnika koji nisu postigli odgovarajući odgovor na liječenje u 26 tjedana, ali za svaki slučaj pojedinačno (vidjeti dio 5.1).

Starija populacija (≥ 65 godina)

Klinički podaci o primjeni pretomanida u starijih bolesnika su ograničeni. Stoga sigurnost i djelotvornost pretomanida u starijih bolesnika nisu ustanovljene.

Oštećenje funkcije jetre

Sigurnost i djelotvornost pretomanida u populacijama s oštećenjem funkcije jetre nisu ustanovljene (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Sigurnost i djelotvornost pretomanida u populacijama s oštećenjem funkcije bubrega nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka. U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega primjena se ne preporučuje.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost pretomanida u djece i adolescenata nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Pretomanid se treba uzimati s hranom (vidjeti dio 5.2).

Tablete treba progutati s vodom.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, druge nitroimidazole ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sigurnost i učinkovitost pretomanida nisu ustanovljene za primjenu u kombinacijama s drugim lijekovima osim u kombinaciji s bedakilinom i linezolidom kao dio preporučenog režima doziranja te se stoga pretomanid ne smije primjenjivati kao dio bilo kojeg drugog režima liječenja.

Hepatotoksičnost

Prilikom primjene režima s pretomanidom, bedakilinom i linezolidom može doći do pojave hepatotoksičnosti. Potrebno je pratiti laboratorijske nalaze povezane s funkcijom jetre. Za vrijeme primjene režima liječenja alkohol i hepatotoksični lijekovi (uključujući i biljne pripravke), osim onih navedenih u indikacijama (vidjeti dio 4.1), moraju se izbjegavati, osobito u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

Tijekom liječenja treba obratiti pažnju na pojavu simptoma i znakova (kao što su umor, anoreksija, mučnina, žutica, taman urin, osjetljivost jetre i hepatomegalija). Laboratorijske nalaze (alanin aminotransferazu [ALT], aspartat aminotransferazu [AST], alkalnu fosfatazu i bilirubin) treba provjeriti pri uvođenju liječenja, najmanje jednom tjedno tijekom prvog mjeseca liječenja te svaki drugi tjedan tijekom 2. mjeseca, a zatim jednom mjesečno sve dok traje liječenje ili po potrebi. Ako dođe do novog ili pogoršanja postojećeg poremećaja funkcije jetre, treba napraviti test za virusni hepatitis te prekinuti primjenu drugih hepatotoksičnih lijekova. Primjena cijelog režima liječenja mora se prekinuti ako:

- uz porast razine aminotransferaza razina ukupnog bilirubina poraste preko vrijednosti 2 puta veće od gornje granice normale.
- razine aminotransferaza porastu preko vrijednosti 8 puta veće od gornje granice normale.
- razine aminotransferaza porastu preko vrijednosti 5 puta veće od gornje granice normale i to potraje dulje od 2 tjedna.

Liječenje se može ponovno uvesti pod strogim nadzorom kada se jetreni enzimi i klinički simptomi normaliziraju.

Modifikacija/prekid zbog nuspojava linezolida

Tijekom liječenja može biti potrebna modifikacija ili prekid doziranja linezolida kako bi se zbrinulo bolesnika zbog poznate toksičnosti linezolida. Preporuke navedene u nastavku odražavaju protokole primjenjivane u ispitivanju Nix-TB (dio 5.1).

Mijelosupresija

U bolesnika koji primaju linezolid kao dio kombiniranog režima mora se provjeriti kompletna krvna slika najmanje pri početku liječenja, nakon dva tjedna te zatim jednom mjesečno. Hematološki parametri variraju od mjerenja do mjerenja te sniženja vrijednosti treba procjenjivati u kontekstu općeg zdravstvenog stanja bolesnika. Smjernice u nastavku mogu se uzeti u obzir kada je vjerojatno da su sniženja vrijednosti u krvnoj slici uzrokovana linezolidom. Privremeni prekid ili smanjenje doze linezolida razmotrite u sljedećim situacijama.

- Anemija - ako hemoglobin padne ispod 80 g/l ili za više od 25 % od vrijednosti na početku liječenja.
- Leukopenija - ako apsolutni broj neutrofila (ABN) padne ispod $0,75 \times 10^9/l$ ili značajno ispod početne vrijednosti. Potvrditi ponavljanjem nalaza prije donošenja daljnjih odluka jer ABN može varirati tijekom dana, a i inače.
- Trombocitopenija - ako broj trombocita padne ispod $50 \times 10^9/l$ ili značajno ispod početne vrijednosti. Najbolje potvrditi ponavljanjem nalaza prije donošenja daljnjih odluka.

Kada se uoči povlačenje mijelosupresije, razmotrite nastavak primjene linezolida u početnoj dozi ili polovici početne doze.

Periferna neuropatija i optička neuropatija

Periferna neuropatija povezana s linezolidom općenito je reverzibilna ili se poboljša ako se smanji doza linezolida ili se njegovo doziranje privremeno prekine ili trajno obustavi. Kada se uoči

poboljšanje periferne neuropatije, razmotrite nastavak primjene linezolida u dozi koja odgovara polovici početne doze. U ispitivanju Nix-TB (dio 5.1) incidencija privremenog prekidanja / smanjenja doze / trajne obustave linezolida zbog periferne neuropatije ravnomjerno je rasla od otprilike 2. mjeseca liječenja do završetka liječenja. Pratite simptome povezane s vidom u svih bolesnika koji primaju kombinirani režim pretomanida, bedakilina i linezolida. Ako se u bolesnika jave simptomi oštećenja vida, privremeno prekinite doziranje linezolida i napravite hitan oftalmološki pregled kako bi se procijenili znakovi optičke neuropatije.

Laktacidoza

Laktacidoza je poznata nuspojava linezolida. U bolesnika u kojih se javlja česta mučnina ili povraćanje potrebno je napraviti hitnu procjenu, uključujući procjenu razina bikarbonata i mliječne kiseline, te razmotriti privremeni prekid primjene linezolida. Kada se znakovi i simptomi laktacidoze povuku, primjena linezolida se može nastaviti uz manju dozu i pažljivo praćenje.

Produljenje QT intervala

Uz kombinirani režim pretomanida, bedakilina i linezolida prijavljeno je produljenje QT intervala. Produljenje QT intervala poznata je nuspojava bedakilina. Čini se da primjena kombinacije bedakilina i pretomanida uzrokuje veće produljenje QT intervala nego što se očekuje pri primjeni samog bedakilina. Međutim, nisu poznate sve karakteristike utjecaja pretomanida.

Potrebno je snimiti EKG prije početka liječenja te najmanje jednom mjesečno tijekom liječenja kombiniranim režimom pretomanida, bedakilina i linezolida. Na početku liječenja treba provjeriti razine kalija, kalcija i magnezija u serumu te ih korigirati ako nisu normalne. Ako se javi produljenje QT intervala, treba pratiti razine elektrolita.

Rizik za produljenje QT intervala povećava sljedeće:

- Torsades de Pointes u anamnezi,
- nasljedni sindrom dugog QT intervala u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi,
- hipotireoza u anamnezi ili trenutno prisutna,
- prisutnost bradiaritmije,
- zatajivanje srca ili poznata strukturna bolest srca,
- QT interval korigiran prema Fridericiji (QTcF) > 450 ms (potvrđeno ponovljenim EKG-om) ili
- razine kalcija, magnezija ili kalija u serumu ispod donjih granica normale.

Cijeli kombinirani režim pretomanida, bedakilina i linezolida mora se prekinuti ako se u bolesnika razvije klinički značajna ventrikularna aritmija ili se QTcF interval produlji na više od 500 ms (potvrđeno ponovljenim EKG-om). Ako se javi sinkopa, potrebno je snimiti EKG kako bi se ustanovilo produljenje QT intervala.

Rizik od produljenja QT intervala pri primjeni kombiniranog režima nije ustanovljen za izloženost veću od one pri terapijskim razinama. Rizik može biti povećan ako je povećana sistemska izloženost pretomanidu (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).

Pomoćne tvari

Pretomanid FGK sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Pretomanid FGK sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Utjecaj drugih lijekova na pretomanid

Induktori CYP3A4

Pretomanid se djelomično metabolizira putem CYP3A4. Posljedično tome, izloženost pretomanidu može biti smanjena tijekom istodobne primjene s induktorima CYP3A4. U ispitivanjima interakcija, pri višekratnom doziranju pretomanida uz višekratno doziranje rifampicina ili efavirenza, AUC_{0-24h} pretomanida bio je smanjen za 66 % odnosno 35 %. Zbog mogućnosti smanjenja terapijskog učinka pretomanida zbog smanjene sistemske izloženosti, istodobna primjena pretomanida i sistemskih umjerenih ili jakih induktora CYP3A4 (npr. efavirenza, etravirina, rifamicina, uključujući rifampicin, rifapentin i rifabutin, karbamazepina, fenitoina, gospine trave (*Hypericum perforatum*)) treba se izbjegavati (vidjeti dio 4.4).

U ispitivanju interakcija, pri višekratnom doziranju pretomanida uz višekratno doziranje ritonaviroom pojačanog lopinavira, AUC_{0-24h} pretomanida bio je smanjen za 17 %.

Utjecaj pretomanida na druge lijekove

Supstrati OAT3

Pretomanid je inhibitor prijenosnika OAT3 *in vitro*, što bi klinički moglo dovesti do porasta koncentracija lijekova koji su OAT3 supstrati te povećati rizik od nuspojava tih lijekova. Ako se pretomanid primjenjuje istodobno s lijekovima koji su OAT3 supstrati (npr. metotreksat, benzilpenicilin, indometacin, ciprofloksacin), potrebno je pratiti nuspojave povezane s njima te po potrebi razmotriti smanjenje doze lijekova supstrata OAT3 (vidjeti dio 4.4).

Supstrati CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19

Pokazalo se da pretomanid *in vitro* inhibira CYP2C8 i CYP2C19 na način ovisan o vremenu. Indukcija CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19 pretomanidom nije ispitivana. Zbog toga konačan utjecaj pretomanida na CYP2C8 i/ili CYP2C19 supstrate nije poznat. Stoga je istodobnu primjenu pretomanida sa supstratima CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19 potrebno pažljivo pratiti.

Supstrati P-gp-a, OATP1B3, OCT2 i BCRP-a

Potencijal pretomanida za inhibiciju P-gp-a, OATP1B3, OCT2 i BCRP-a *in vivo* nije poznat. Preporučuje se oprez pri istodobnom liječenju pretomanidom i supstratima navedenih prijenosnika s uskim terapijskim indeksom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primjeni pretomanida u trudnica vrlo su ograničeni. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na embriofetalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

Pretomanid se smije primijeniti tijekom trudnoće samo ako se smatra da korist za bolesnicu nadmašuje mogući rizik za fetus.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se pretomanid/metaboliti u majčino mlijeko. Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci u životinja pokazuju da se pretomanid izlučuje u mlijeko (vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za dojenče. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje pretomanidom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o utjecaju pretomanida na plodnost u ljudi. Peroralna primjena pretomanida uzrokovala je značajno smanjenu plodnost u mužjaka štakora (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Pretomanid može malo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. U nekih bolesnika koji su uzimali pretomanid prijavljena je omaglica, a u nekih se javilo oštećenje vida. To treba uzeti u obzir pri procjeni bolesnikove sposobnosti upravljanja vozilima i rada sa strojevima (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Najčešće nuspojave tijekom liječenja pretomanidom u kombinaciji s bedakilinom i linezolidom bile su mučnina (36 %), povraćanje (28 %) i povišene razine transaminaza (21 %). U 81 % bolesnika javila se periferna neuropatija, a u 37 % anemija, poznate nuspojave linezolida. Mučnina, povraćanje i povišene razine transaminaza su moguće nuspojave sva tri lijeka u režimu. Za više informacija o nuspojavama bedakilina i linezolida pogledajte sažetke opisa svojstava lijeka za ta dva lijeka.

Tablični prikaz nuspojava

U tablici ispod sažete su nuspojave prijavljene tijekom nekontroliranog ispitivanja faze III u 109 bolesnika liječenih pretomanidom u kombinaciji s bedakilinom i linezolidom prikazane prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Nuspojave za koje se smatra da se mogu pripisati linezolidu označene su simbolom Δ .

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često $\geq 1/10$	Često $\geq 1/100$ i $< 1/10$	Manje često $\geq 1/1000$ i $< 1/100$
Infekcije i infestacije			Gljivična infekcija, oralna kandidijaza, oralna gljivična infekcija
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Anemija Δ	Leukopenija Δ , neutropenija Δ , trombocitopenija Δ	Limfopenija Δ , pancitopenija Δ
Poremećaji metabolizma i prehrane	Smanjen apetit	Hipoglikemija, laktacidoza Δ	Acidoza Δ , dehidracija, hipokalcijemija, hipovolemija, hipomagnezijemija
Psihijatrijski poremećaji		Nesanica	Anksioznost, depresija
Poremećaji živčanog sustava	Periferna neuropatija* Δ , glavobolja	Disgeuzija, omaglica	
Poremećaji oka		Oštećenje vida*, iritacija oka, bol u oku, optička neuropatija* Δ	Poremećaj leće, suho oko, svrbež oka, oticanje oka, edem papile, prezbiopija
Poremećaji uha i labirinta			Gluhoća
Srčani poremećaji			Palpitacije, sinusna tahikardija

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često ≥ 1/10	Često ≥ 1/100 i < 1/10	Manje često ≥ 1/1000 i < 1/100
Krvožilni poremećaji			Hipotenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			Kašalj, epistaksa
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina, povraćanje, dispepsija, bol u abdomenu*	Gastritis*, proljev, konstipacija, gastroezofagealna refluksna bolest, pankreatitis*	Distenzija abdomena, glosodinija, hematemeza
Poremećaji jetre i žuči	Povišene razine transaminaza*	Hiperbilirubinemija	Hepatomegalija, žutica
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Akne*, pruritus*, osip*	Suha koža, alopecija	Alergijski dermatitis, hiperpigmentacija kože
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mišićno-koštana bol*	Spazmi mišića	mišićno-koštana ukočenost
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			Eretilna disfunkcija, metroragija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Umor, astenija	Malaksalost
Pretrage	Povišena razina gama-glutamiltansferaze, povišena razina amilaze*	Produljenje QT intervala u EKG-u, povišena razina alkalne fosfataze u krvi, povišena razina kreatin fosfokinaze u krvi, povišena razina ureje u krvi, povišena razina lipaze*	Prisutnost albumina u urinu, povišena razina kreatinina, povišena razina kreatin fosfokinaze MB u krvi, povišena razina mokraćne kiseline u krvi, smanjen bubrežni klirens kreatinina

*Odabrani pojmovi sažeti su kako slijedi: periferna neuropatija (osjećaj pečenja, hipoestezija, hiporefleksija, periferna neuropatija, parestezija, periferna motorička neuropatija, periferna senzomotorička neuropatija, periferna senzorna neuropatija); gastritis (gastritis, kronični gastritis); akne (akne, akneiformni dermatitis); mišićno-koštana bol (artralgija, bol u leđima, kostohondritis, mialgija, bolovi u ekstremitetima); povećane razine transaminaza (porast razine alanin aminotransferaze (ALT), porast razine aspartat aminotransferaze (AST), oštećenje jetre izazvano lijekom, porast jetrenih enzima, poremećaj funkcije jetre, povećane vrijednosti rezultata testova funkcije jetre, povišene transaminaze); osip (osip, eritematozni osip, makulopapularni osip, papularni osip, vezikularni osip); pruritus (pruritus, generalizirani pruritus, pruritični osip); bol u abdomenu (bol u abdomenu, bol u donjem dijelu abdomena, bol u gornjem dijelu abdomena, osjetljivost abdomena); oštećenje vida (zamagljen vid, smanjena vidna oštrina, oštećenje vida); porast razine amilaza (porast amilaza, hiperamilazemija); porast razine lipaza (hiperlipazemija, porast lipaza); optička neuropatija (optička neuropatija, optički neuritis); pankreatitis (pankreatitis, hemoragijski pankreatitis).

Opis odabranih nuspojava

Povišene razine transaminaza

U ispitivanju Nix-TB u kojem je 109 bolesnika liječeno pretomanidom u kombinaciji s bedakilinom i linezolidom, u 21 % bolesnika javila se nuspojava povišene razine transaminaza (vrlo često). Osim jednog bolesnika sa smrtnim ishodom zbog pneumonije i sepse, svi bolesnici u kojih je došlo do porasta razina transaminaza mogli su nastaviti ili ponovno početi s liječenjem nakon privremenog prekida, te dovršiti cijeli tijek liječenja.

Produljenje QT intervala u EKG-u

Produljenje QT intervala poznata je nuspojava bedakilina. Čini se da primjena kombinacije bedakilina i pretomanida uzrokuje veće produljenje QT intervala nego što se očekuje pri primjeni samog bedakilina. Međutim, nisu poznate sve karakteristike utjecaja pretomanida. U ispitivanju Nix-TB u 6 bolesnika (5,5 %, često) javilo se produljenje QT intervala. U cijelom ispitivanju Nix-TB nije prijavljen nijedan ispitanik s QTcF intervalom većim od 480 ms koji se pojavio tijekom liječenja. Prijavljen je jedan ispitanik u kojeg je promjena QTcF intervala od početnog stanja premašila 60 ms.

Mijelosupresija

Mijelosupresija je poznata nuspojava linezolida. U ispitivanju Nix-TB, u 37 % bolesnika (vrlo često) javila se anemija kao najčešća nuspojava hematopoetske citopenije koja se pripisuje linezolidu. Većina citopenija počinje nakon 2 tjedna liječenja. Ukupno su tri bolesnika imala citopenije koje su se smatrale ozbiljnima: neutropenija u 1 bolesnika i anemija u 2 bolesnika. Sva 3 ozbiljna štetna događaja dovela su do privremenog prekida primjene linezolida ili pretomanida, bedakilina i linezolida i sva su se tri povukla.

Periferna neuropatija

Periferna neuropatija je poznata nuspojava linezolida. U ispitivanju Nix-TB u 81 % bolesnika (vrlo često) javila se periferna neuropatija. Većina tih nuspojava javila se nakon 8 tjedana liječenja i dovela do privremenog prekida doziranja, smanjenja doze ili trajne obustave linezolida. Nijedna nuspojava povezana s perifernom neuropatijom nije dovela do trajne obustave cijelog ispitivanog režima.

Optička neuropatija

Optička neuropatija je poznata nuspojava linezolida. U ispitivanju Nix-TB u dva bolesnika (2 %, često) razvila se optička neuropatija, u oba nakon 16 tjedana liječenja. Obje su nuspojave bile ozbiljne, potvrđene pregledom mrežnice kao optička neuropatija/neuritis i dovele su do trajne obustave linezolida, nakon čega je došlo do povlačenja.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Nema iskustava s akutnim predoziranjem pretomanidom. U slučaju namjernog ili nehotičnog predoziranja potrebno je provoditi opće mjere za potporu osnovnih vitalnih funkcija, uključujući praćenje vitalnih znakova i EKG-a.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi protiv mikobakterija, lijekovi za liječenje tuberkuloze, ATK
oznaka: nije još dodijeljena.

Mehanizam djelovanja

Smatra se da mehanizam djelovanja pretomanida uključuje inhibiciju sinteze lipida stanične stijenke u aerobnim uvjetima i stvaranje reaktivnih dušikovih spojeva u anaerobnim uvjetima. Za aktivnost pretomanida i u aerobnim i u anaerobnim uvjetima potrebna je reduktivna aktivacija mikobakterijskom nitroreduktazom ovisnom o deazaflavinu (F420) (također vidjeti u nastavku mehanizam rezistencije).

Rezistencija

Aktivacija pretomanida, koja se odvija unutar bakterijske stanice, ovisna je o enzimima koje kodira 5 gena: nitroreduktazi ovisnoj o kofaktoru F420 pod nazivom Ddn, glukoza-6-fosfat dehidrogenazi pod nazivom Fgd1 i enzimima puta biosinteze F420 (FbiA, FbiB i FbiC). Mutacije 5 gena koji kodiraju te enzime (*ddn*, *fgd1*, *fbiA*, *fbiB*, *fbiC*) povezane su s visokom razinom rezistencije na pretomanid *in vitro*.

Nemaju svi izolati s povećanom minimalnom inhibitornom koncentracijom (MIK) mutacije ovih gena, što ukazuje na postojanje još barem jednog mehanizma rezistencije.

Nije zabilježena križna rezistencija pretomanida i bilo kojeg drugog antituberkulotika koji se trenutno koristi, osim delamanida, za koji je križna rezistencija dokazana *in vitro*. To je vjerojatno zbog toga što se pretomanid i delamanid aktiviraju istim putem (vidjeti iznad). Do sada je uočen samo jedan slučaj stjecanja rezistencije na pretomanid u ispitivanjima koje je sponzorirala organizacija TB Alliance.

Granična koncentracija ispitivanja osjetljivosti

Na temelju ograničenih dostupnih podataka, kritična koncentracija pretomanida privremeno je postavljena na 1 µg/ml za testiranje MGIT sustavom. Preko 99 % ispitanih kliničkih izolata imalo je vrijednost MIK jednaku ili manju od 1 µg/ml. S druge strane, svi izolati *Mycobacterium tuberculosis* s poznatim mehanizmima rezistencije na pretomanid imali su vrijednost MIK veću od te koncentracije.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Pretomanid je ispitan u multicentričnom, otvorenom ispitivanju provedenom u ispitanika s XDR plućnom tuberkulozom, MDR plućnom tuberkulozom čije je liječenje bilo nepodnošljivo ili MDR plućnom tuberkulozom koja nije odgovarala na liječenje. Ispitanici su primali indicirani režim pretomanid-bedakilin-linezolid tijekom 6 mjeseci (s mogućim produljenjem na 9 mjeseci) te su praćeni 24 mjeseca. Početna doza linezolida bila je ili 600 mg dva puta na dan ili 1200 mg jednom na dan. Tijekom ispitivanja liječeno je ukupno 109 bolesnika.

Primarna mjera ishoda djelotvornosti u ispitivanju bio je neuspjeh liječenja, definiran kao pojava bakteriološkog neuspjeha, bakteriološkog relapsa (konverzija kulture u pozitivnu na isti soj *Mycobacterium tuberculosis* poslije završetka liječenja, a nakon što je tijekom terapije došlo do konverzije u negativnu) ili klinički neuspjeh tijekom praćenja do 6 mjeseci od završetka liječenja. Ispitanici kod kojih je zabilježen neuspjeh liječenja svrstani su u one s nepovoljnim ishodom. Prosječna dob bolesnika bila je 35,6 godina, 48 % bilo ih je ženskog, a 52 % muškog spola. Prosječno vrijeme od postavljanja dijagnoze TBC-a bilo je 24 mjeseca. 47 % bolesnika imalo je unilateralne i 38 % bilateralne kaverne, a 51 % bolesnika bilo je HIV-pozitivno (s prosječnim brojem CD4 limfocita 396 stanica/µl).

Ishod primarne analize djelotvornosti prikazan je u tablici ispod.

	Ukupno	XDR	TI/NR MDR
N	109	71 (65 %)	38 (35 %)
Nije se moglo procijeniti	2	1	1
Ukupno procjenjivo	107	70	37
Povoljno	98 (92 %)	63 (90 %)	35 (95 %)
Nepovoljno	9 (8 %)	7 (10 %)	2 (5 %)

XDR: ekstremno rezistentna tuberkuloza

TI/NR MDR: multirezistentna tuberkuloza čije je liječenje bilo nepodnošljivo (engl. *treatment-intolerant*, TI) ili koja nije odgovarala na liječenje (engl. *nonresponsive*, NR)

Ishod je bio sličan u HIV-negativnih i u HIV-pozitivnih bolesnika. Od 9 nepovoljnih ishoda, 6 ih je bilo smrt tijekom liječenja. Još dva ispitanika doživjela su relaps tijekom praćenja nakon završetka liječenja. Jedan od njih je kasnije umro.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja pretomanida u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju multirezistentne tuberkuloze (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Uvjetno odobrenje

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog „uvjetnog odobrenja”. To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetička svojstva pretomanida slična su u odraslih zdravih ispitanika i u odraslih bolesnika s tuberkulozom.

Apsorpcija

Apsolutna bioraspoloživost pretomanida nije ustanovljena. Dva ispitivanja masene bilance pokazala su da je apsolutna bioraspoloživost veća od 53 % odnosno 64 %.

Medijan vrijednosti t_{max} je u rasponu između 4 i 5 sati.

Primjena 200 mg pretomanida uz visokokaloričan obrok s visokim udjelom masti povećala je prosječni C_{max} za 76 % i prosječni AUC_{0-inf} za 88 % u usporedbi s primjenom natašte.

Distribucija

Vežanje pretomanida za proteine ljudske plazme je 86,4 %, tako da je nevezana frakcija (f_u) 13,6 %. Vežanje za albumin u serumu bilo je slično (82,7 %), što upućuje na to da je za vežanje pretomanida za proteine ljudske plazme odgovorno vežanje na albumin.

Prosječni prividni volumen distribucije (V_d/F) nakon pojedinačne doze od 200 mg u stanju sitosti bio je 97 l, dok je prosječna težina bila 72 kg.

Biotransformacija

Metabolički profil pretomanida nije još potpuno razjašnjen. Pretomanid se opsežno metabolizira te je pronađeno više od 19 metabolita koji nastaju preko različitih metaboličkih puteva. U ispitivanju masene bilance pretomanid je imao poluvijek eliminacije od 16 sati, dok je onaj za ukupnu

radioaktivnost iznosio 18 dana, što upućuje na prisutnost djelomično neidentificiranih metabolita s dugim poluvijekom eliminacije.

In vitro se pretomanid umjereno metabolizirao putem CYP3A4. Uloga CYP3A4 potvrđena je i u kliničkom ispitivanju interakcija lijekova s induktorima CYP3A4. U metabolizam pretomanida uključena je i nitroredukcija u *Mycobacterium tuberculosis* te moguće i u gastrointestinalnoj mikroflori.

Pretomanid nije supstrat citokroma P450 (CYP) 2C9, 2C19 niti 2D6 *in vitro*.

Eliminacija

Nakon jednokratne doze ¹⁴C-pretomanida izlučilo se približno 90 % ukupne radioaktivnosti, s tim da se 53-65 % izlučilo u urin, a 26-38 % u fecesu.

Pri klinički relevantnim koncentracijama, pretomanid nije supstrat ni inhibitor prijenosnika, pumpe za izbacivanje žučnih soli (engl. *bile salt export pump*, BSEP), proteina za ekstruziju više lijekova i toksina (engl. *multidrug and toxin extrusion*, MATE) 1, MATE2-K, prijenosnika organskih aniona (engl. *organic anion transporter*, OAT) 1, OAT1B1 i prijenosnika organskih kationa (engl. *organic cation transporter*, OCT) 1. Pretomanid nije supstrat OAT3, proteina rezistencije raka dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP), P-glikoproteina (P-gp), OCT2 i polipeptidnog prijenosnika organskih aniona (engl. *organic anion-transporting polypeptide*, OATP) 1B3. Potencijal pretomanida za inhibiciju P-gp-a, OATP1B3, OCT2 i BCRP-a nije istraživao pri klinički relevantnim koncentracijama.

Prividni klirens (CL/F) nakon jednokratne doze bio je 7,6 l/h natašte i 3,9 l/h u stanju sitosti. Poluvijek eliminacije bio je 17 sati.

Nelinearnost

Bioraspoloživost je natašte opadala uz povećanje doza (50 do 1500 mg/dan), sa saturacijom apsorpcije iznad 1000 mg. U stanju sitosti nije bilo značajnih promjena bioraspoloživosti u rasponu doza od 50 do 200 mg.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika pretomanida u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre nije ustanovljena.

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika pretomanida u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega nije ustanovljena.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika pretomanida u pedijatrijskoj populaciji nije ustanovljena.

Starije osobe

Klinički podaci o primjeni pretomanida u starijih ispitanika (≥ 65 godina) su ograničeni (n=5).

Rasa

Nije bilo klinički značajnih razlika u farmakokinetici pretomanida između ispitanika crne i bijele rase. Farmakokinetika pretomanida u populacijama drugih rasa nije ustanovljena.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U štakora kojima se davao pretomanid u dozi od 300 mg/kg/dan tijekom 13 tjedana, sa izloženošću 7 puta većom od izloženosti pri maksimalnoj preporučenoj dozi u ljudi (engl. *maximum recommended human dose*, MRHD), te u dozi od 100 mg/kg/dan tijekom 26 tjedana, sa izloženošću 3-4 puta većom od one pri MRHD, razvila se katarakta. Katarakta se nije razvila do kraja doziranja u majmuna kojima se pretomanid davao oralno u dozi od 450 mg/kg/dan (izloženost 10,5 puta veća od izloženosti pri

MRHD) tijekom 4 tjedna i 300 mg/kg/dan (izloženost 5,4 puta veća od izloženosti pri MRHD) tijekom još 12 tjedana, ali je uočena u 2 od 12 majmuna tijekom razdoblja oporavka poslije liječenja u trajanju od 13 tjedana. U sljedećem ispitivanju na majmunima katarakta nije uočena nakon 13 tjedana liječenja oralnom dozom pretomanida do 300 mg/kg/dan (izloženost 5 puta veća od izloženosti pri MRHD) niti tijekom razdoblja oporavka poslije liječenja u trajanju od 20 tjedana. Uz to, katarakta nije uočena u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza na majmunima koja su trajala do 9 mjeseci (izloženost približno 2-3 puta veća od izloženosti pri MRHD). Ukupno gledano, ova ispitivanja ukazuju da je razina koja u štakora nije izazvala kataraktu bila 30 mg/kg/dan (ispitivanje od 26 tjedana), što je izloženost 2 puta veća od izloženosti pri MRHD od 200 mg/dan.

U ispitivanjima ponovljenih doza u štakora, uočene su konvulzije pri sistemske izloženosti 4-10 puta većoj od kliničke izloženosti pri MRHD od 200 mg/dan ($C_{max} = 3,1 \mu\text{g/ml}$ i $AUC_{0-24} = 57 \text{ h}\times\mu\text{g/ml}$). U ispitivanjima ponovljenih doza u majmuna, konvulzije su uočene pri izloženosti 2-8 puta većoj od izloženosti pri MRHD. U obje vrste konvulzije su uočene pri nižoj izloženosti tijekom ispitivanja duljeg trajanja (6 mjeseci za štakore i 9 mjeseci za majmune). Mehanizam nastanka konvulzija u nekliničkim ispitivanjima pretomanida nije poznat. Klinički značaj ovih nalaza nije poznat.

Pretomanid može utjecati na repolarizaciju srca putem blokade hERG kalijevih kanala i/ili drugih ionskih kanala u srcu uključujući Nav1.5 i KCNQ1/minK.

U štakora i miševa uočena je testikularna toksičnost bez margine izloženosti za MRHD. U mužjaka štakora liječenih pretomanidom peroralno, uočena je smanjena plodnost do potpune neplodnosti. Nije bilo izravnih učinaka pretomanida na reproduktivne organe u majmuna kojima se pretomanid davao peroralno tijekom 3 i 9 mjeseci. U majmuna je uočena smanjena pokretljivost spermija, smanjen ukupan broj spermija te povećan udio abnormalnih spermija. Na temelju nekliničkih podataka, glodavci su podložni testikularnim oštećenjima uzrokovanim pretomanidom. Serumske razine muških spolnih hormona su biomarkeri koji se mijenjaju ovisno o tim oštećenjima. U nekliničkim ispitivanjima na primatima nisu uočene promjene na testisima ni u muškim spolnim hormonima povezane s pretomanidom.

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja embriofetalnog razvoja te perinatalnog i postnatalnog razvoja.

Prijenos pretomanida s majke na mladunče putem majčinog mlijeka ispitivano je u štakora. Nakon 14 dana doziranja s 20 mg/kg/dan, prosječna tkoncentracija u plazmi majke 6 sati poslije doze bila je 2,84 $\mu\text{g/ml}$, što je slično prosječnom C_{max} u stanju dinamičke ravnoteže za 200 mg pretomanida u ljudi. U isto vrijeme, prosječna koncentracija u mlijeku bila je 4,07 $\mu\text{g/ml}$, a prosječna koncentracija u plazmi mladunčadi bila je 0,119 $\mu\text{g/ml}$. Koncentracija pretomanida u mlijeku štakora ne mora nužno biti mjerilo predviđanja koncentracije pretomanida u majčinom mlijeku u ljudi.

U konvencionalnim ispitivanjima genotoksičnosti pretomanida nisu zabilježeni mutageni ni klastogeni učinci. Cirkulirajući metabolit pretomanida, M50, bio je mutagen u bakterijskom testu povratnih mutacija. U šestomjesečnom ispitivanju na transgениčnim miševima u kojih se stvarao taj metabolit nije se pokazao kancerogeni potencijal.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

laktoza hidrat
mikrokristalična celuloza
natrijev škroboglikolat
magnezijev stearat
koloidni silicijev dioksid
natrijev laurilsulfat

povidon

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok trajanja

24 mjeseca.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Boce od polietilena visoke gustoće (HDPE) s navojnim čepom od polipropilena sa zaštitnim pokrovom i smotuljkom vate.

Veličina pakiranja: 26 tableta

Blister pakiranja od PVC/PVdC-aluminijske folije.

Veličine pakiranja: 14, 14 × 1 (jedinična doza), 182, 182 × 1 (jedinična doza) tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

FGK Representative Service GmbH

Heimeranstrasse 35

80339 Munich, Njemačka

Telefon: +49 (0) 89 893 119-22

Telefaks: +49 (0) 89 893 119-20

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1.
Komarom
2900
Mađarska

Generics (UK) Limited
Station Close
Potters Bar, EN6 1TL
Ujedinjeno Kraljevstvo

Mylan UK Healthcare Ltd
Building 20, Station Close
Potters Bar, EN6 1TL
Ujedinjeno Kraljevstvo

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Budući da je ovo uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet, sukladno članku 14.-a Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
Kako bi se dalje procijenila sigurnost, djelotvornost i podnošljivost linezolida s bedakilinom i pretomanidom nakon 26 tjedana liječenja u ispitanika s XDR-TBC pluća, pre-XDR-TBC pluća ili MDR-TBC pluća koja ne odgovara na liječenje ili je ono nepodnošljivo, nositelj odobrenja treba završiti i podnijeti rezultate ispitivanja koje je u tijeku: ZeNix – djelomično zaslijepljeno, randomizirano ispitivanje faze 3 za procjenu sigurnosti i djelotvornosti različitih doza i trajanja liječenja linezolidom s bedakilinom i pretomanidom u ispitanika s ekstremnerezistentnom tuberkulozom (XDR-TBC) pluća, pre-XDR-TBC pluća ili multirezistentnom tuberkulozom pluća koja ne odgovara na liječenje ili je ono nepodnošljivo (MDR-TBC)	Podnošenje godišnjih izvješća Završno izvješće do 4. kvartala 2022.
Kako bi se potvrdila sigurnost i djelotvornost pretomanida nositelj odobrenja treba završiti i podnijeti rezultate ispitivanja koje je u tijeku: Otvoreno ispitivanje faze 3 za procjenu sigurnosti i djelotvornosti bedakilina, pretomanida i linezolida (B-Pa-L) u ispitanika s ekstremnerezistentnom tuberkulozom (XDR-TBC) pluća ili multirezistentnom tuberkulozom pluća koja ne odgovara na liječenje ili je ono nepodnošljivo (MDR-TBC). (NiX)	Završno izvješće do 2. kvartala 2021.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA (BLISTER)

1. NAZIV LIJEKA

Pretomanid FGK 200 mg tablete
pretomanid

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 200 mg pretomanida

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.
Za ostale informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tableta

Blisteri:

14 tableta

182 tablete

Perforirani blisteri djeljivi na jedinične doze:

14 × 1 tableta

182 × 1 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 Munich
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Pretomanid FGK 200 mg tablete

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Pretomanid FGK 200 mg tablete
pretomanid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

FGK Representative Services GmbH

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA (BOCA)

1. NAZIV LIJEKA

Pretomanid FGK 200 mg tablete
pretomanid

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 200 mg pretomanida

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.
Za ostale informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

26 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 Munich
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1437/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Pretomanid FGK 200 mg tablete

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA BOCE

1. NAZIV LIJEKA

Pretomanid FGK 200 mg tablete
pretomanid

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 200 mg pretomanida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.
Za ostale informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

26 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 Munich
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1437/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Pretomanid FGK 200 mg tablete pretomanid

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Pretomanid FGK i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Pretomanid FGK
3. Kako uzimati Pretomanid FGK
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Pretomanid FGK
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Pretomanid FGK i za što se koristi

Pretomanid FGK sadrži djelatnu tvar pretomanid, vrstu antibiotika. Antibiotici su lijekovi koji se koriste za uništavanje bakterija koje uzrokuju bolesti.

Pretomanid FGK se primjenjuje u kombinaciji s još dva lijeka, linezolidom i bedakilinom, za liječenje tuberkuloze koja zahvaća pluća u slučajevima kad je bolest postala otporna na mnoge druge antibiotike:

- ekstremnerezistentna tuberkuloza ili
 - tuberkuloza čije liječenje bolesnik ne može podnijeti ili multirezistentna tuberkuloza
- Primjenjuje se u odraslih u dobi od 18 godina i starijih.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Pretomanid FGK

Nemojte uzimati Pretomanid FGK

- ako ste alergični na pretomanid, antibiotike iz skupine pod nazivom nitroimidazoli ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Budući da se pretomanid mora primjenjivati u kombinaciji s drugim lijekovima protiv tuberkuloze (linezolidom i bedakilinom), svakako pročitajte dio pod naslovom "Nemojte uzimati" i u uputama o lijeku za te lijekove. Ako niste sigurni u vezi bilo koje informacije u uputi o lijeku, obratite se liječniku ili ljekarniku.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Pretomanid FGK ako:

- Vam je funkcija jetre oslabljena
- redovito pijete alkohol
- Vam je funkcija bubrega oslabljena
- imate ili ste imali poremećaje srčanog ritma ili je netko u Vašoj obitelji imao poremećaje srčanog ritma
- imate zatajivanje srca
- Vam je funkcija štitnjače oslabljena ili je bila oslabljena
- imate snižene razine kalcija, magnezija ili kalija u krvi

Oštećenje jetre

Za vrijeme liječenja lijekom Pretomanid FGK, linezolidom i bedakilinom postoji rizik od oštećenja jetre. Stoga će Vas liječnik pratiti kako bi uočio znakove oštećenja jetre i uzet će uzorke krvi prije početka liječenja i redovito tijekom liječenja.

Obratite se svom liječniku ako Vam se jave simptomi kao što su:

- umor
- smanjen apetit ili gubitak apetita
- mučnina
- žuta boja kože i očiju
- tamna mokraća
- bol u trbuhu

Ako dođe do oštećenja jetre, liječnik će prilagoditi liječenje.

Smanjen broj krvnih stanica

Liječenje lijekom Pretomanid FGK, linezolidom i bedakilinom može jako smanjiti broj krvnih stanica, kao što su krvne pločice, crvene krvne stanice i bijele krvne stanice koje se nazivaju neutrofili. Ako Vam se jave bilo kakvi znakovi modrica, krvarenja ili infekcija odmah se obratite svom liječniku. Vaš će liječnik provjeriti kompletnu krvnu sliku prije početka liječenja i redovito tijekom liječenja. Ako Vam se smanji broj krvnih stanica, liječnik će prilagoditi liječenje.

Poremećaji živaca u šakama, stopalima ili očima

Tijekom liječenja može doći do poremećaja živaca u šakama, stopalima ili očima. Ako Vam se tijekom liječenja jave problemi s vidom, utnulost, trnci ili osjećaj pečenja u šakama ili stopalima, obratite se svom liječniku. U takvim slučajevima liječnik će prilagoditi liječenje. Ako se jave problemi s vidom, obratite se liječniku zbog hitnog pregleda očiju.

Povišena razina mliječne kiseline u krvi

Tijekom liječenja može doći do poremećaja pretjeranog zakiseljavanja krvi koji se naziva laktacidoza. Ako često imate mučnine ili povraćate, obratite se svom liječniku. U takvim slučajevima liječnik može prilagoditi liječenje.

Problemi sa srcem

Tijekom liječenja može doći do poremećaja srčanog ritma koji se naziva produljenje QT intervala. Zato će Vam liječnik snimiti EKG prije početka liječenja te redovito tijekom liječenja. Ako dođe do poremećaja srčanog ritma, liječenje će se prilagoditi. Dodatno će se pratiti razine kalija, kalcija i magnezija te će ih se ispraviti ako ne budu normalne.

Sigurnost i djelotvornost lijeka Pretomanid FGK nisu ispitivane u kombinacijama s drugim lijekovima, osim s linezolidom i bedakilinom i zato ga se ne smije primjenjivati kao dio bilo koje druge kombinacije lijekova.

Djeca i adolescenti

Ovaj se lijek ne preporučuje djeci i adolescentima mlađim od 18 godina. Razlog je nedostatak ispitivanja u tim dobnim skupinama.

Drugi lijekovi i Pretomanid FGK

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući i biljne lijekove. Oni mogu utjecati na djelovanje lijeka Pretomanid FGK ili povećati rizik od nuspojava.

Izbjegavajte liječenje lijekom Pretomanid FGK i bilo kojim od sljedećih lijekova u isto vrijeme. Oni mogu smanjiti učinak lijeka Pretomanid FGK tako da liječenje možda neće djelovati, zato odmah obavijestite liječnika ako uzimate:

- rifampicin, rifamicin, rifapentin, rifabutin: drugi lijekovi za liječenje tuberkuloze ili nekih drugih infekcija
- efavirenz, etravirin: lijekovi za liječenje infekcije HIV-om
- karbamazepin, fenitoin: lijekovi za liječenje epilepsije i nekih bolnih stanja
- gospinu travu: biljni lijek za liječenje depresije i tjeskobe

Također trebate **izbjegavati** lijekove koji mogu štetno djelovati na jetru (osim bedakilina i linezolida). Obratite se svom liječniku koji Vam može reći koji su to lijekovi.

Obavijestite liječnika ako uzimate:

- metotreksat: lijek za liječenje teških upala zglobova, raka i kožne bolesti psorijaze
- benzilpenicilin, ciprofloksacin: lijekovi za liječenje bakterijskih infekcija
- indometacin: lijek za liječenje boli i upale
- ritonavir: lijek za liječenje infekcije HIV-om

Pretomanid FGK s alkoholom

Izbjegavajte konzumaciju alkohola za vrijeme liječenja lijekom Pretomanid FGK jer to povećava rizik od ozbiljnog oštećenja jetre.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

- **Trudnoća**
O primjeni lijeka Pretomanid FGK tijekom trudnoće zna se vrlo malo. Zato se lijek Pretomanid FGK primjenjuje tijekom trudnoće samo ako korist za bolesnicu nadmašuje mogući rizik za plod. Vaš će liječnik odlučiti smijete li se liječiti lijekom Pretomanid FGK.
- **Dojenje**
Nije poznato prelazi li pretomanid u majčino mlijeko. Vaš će liječnik odlučiti trebate li prekinuti dojenje ili izbjeći liječenje lijekom Pretomanid FGK.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nakon uzimanja lijeka Pretomanid FGK možete osjećati omaglicu ili možete imati probleme s vidom. Ako do toga dođe, nemojte voziti niti raditi sa strojevima.

Pretomanid FGK sadrži laktozu i natrij

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Pretomanid FGK

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Pretomanid FGK se primjenjuje u kombinaciji s linezolidom i bedakilinom. Pročitajte upute o lijeku i za ta dva lijeka. U slučaju bilo kakvih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.

Preporučena doza je

- Pretomanid FGK: 1 tableta, jednom na dan
- linezolid: 1200 mg na dan
- bedakilin: 400 mg jednom na dan tijekom 2 tjedna, a zatim 200 mg 3 puta tjedno (s razmakom od najmanje 48 sati između doza). Na primjer, možete uzimati bedakilin ponedjeljkom, srijedom i petkom svaki tjedan od 3. tjedna nadalje.

Način primjene

Uzmite Pretomanid FGK u isto vrijeme kad i linezolid i bedakilin. Progutajte tablete uz čašu vode i uzmite ih s hranom.

Tablete se uzimaju pod izravnim nadzorom zdravstvenog radnika ili u skladu s lokalnim uputama.

Trajanje primjene

Trajanje liječenja kombinacijom lijeka Pretomanid FGK, linezolida i bedakilina je 26 tjedana. Liječnik može odlučiti produžiti ili privremeno prekinuti liječenje kako bi se osiguralo da ono bude sigurno i učinkovito.

Ako uzmete više lijeka Pretomanid FGK nego što ste trebali

Odmah se obratite liječniku i ponesite sa sobom pakiranje lijeka.

Ako ste zaboravili uzeti Pretomanid FGK

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Preporučuje se da se svaka propuštena doza pretomanida i bedakilina nadoknadi na kraju liječenja. Ne preporučuje se nadoknađivati doze linezolida propuštene zbog njegovih nuspojava. Ako ste propustili dozu i niste sigurni što učiniti, obratite se liječniku ili ljekarniku.

Ako prestanete uzimati Pretomanid FGK

Nemojte prestati uzimati lijek Pretomanid FGK ili druge lijekove iz kombinacije, linezolid i bedakilin, bez odobrenja liječnika. Zbog preskakanja doza ili nedovršavanja potpunog ciklusa liječenja, ono može biti neučinkovito i tuberkuloza Vam se može pogoršati. Osim toga, to može povećati šanse da bakterija postane otporna na te lijekove.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Kada se Pretomanid FGK primjenjivao zajedno s linezolidom i bedakilinom prijavljene su sljedeće nuspojave:

Odmah se obratite liječniku ako Vam se javi nešto od sljedećeg:

Vrlo često (može se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- smanjen broj crvenih krvnih stanica
Mogući znakovi su osjećaj umora, slabost, nedostatak zraka, gubitak svijesti i pojačana žeđ.
- povišene razine sljedećih jetrenih enzima u krvi
 - GGT (pokazuje koliko Vam dobro jetra radi)
 - transaminaze kao što su AST i ALTObratite se liječniku ako imate simptome kao što su umor, smanjenje ili gubitak apetita, mučninu, žutu boju kože i očiju, tamnu mokraću ili bol u trbuhu.

Često (može se javiti u najviše 1 na 10 osoba)

- smanjen broj bijelih krvnih stanica ili trombocita
Mogući znakovi su nastajanje modrica, krvarenje ili infekcije.
- povišena razina mliječne kiseline u krvi
Obratite se liječniku ako Vam se stalno javljaju mučnina ili povraćanje.

Druge nuspojave mogu se javiti sa sljedećom učestalošću:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- glavobolja
- mučnina, povraćanje, probavne smetnje
- bol u trbuhu
- akne, svrbež kože, osip
- smanjen apetit
- problemi sa živcima u šakama ili stopalima, kao što su bol, pečenje, nenormalan osjet ili utrnulost
- bolovi u mišićima i kostima, kao što su bolovi u zglobovima, bolovi u leđima, bolovi u mišićima
- povišene razine sljedećih tvari u krvi:
 - amilaze
 - jetrenog enzima koji se zove GGT (pokazuje koliko dobro Vam jetra radi)
 - jetrenih enzima koji se zovu transaminaze, kao što su ALT i AST

Često (mogu se javiti u najviše 1 na 10 osoba)

- problemi sa spavanjem
- slabost, umor
- poremećaj osjeta okusa
- omaglica
- grčevi u mišićima
- proljev, zatvor
- upala sluznice želuca, upala gušterače
- vraćanje želučanih sokova u jednjak
- gubitak kose, suha koža
- nadražaj oka ili bol u oku, problemi s vidom
- oštećenje vidnog živca i/ili upala s oticanjem i poremećajem vida
- poremećena električna aktivnost srca (produljen QT interval u EKG-u)
- povišene razine sljedećih tvari u krvi:
 - bilirubina, žute tvari koja nastaje razgradnjom krvnog pigmenta
 - lipaze
 - alkalne fosfataze

- kreatin fosfokinaze
- ureje
- smanjena razina šećera u krvi

Manje često (mogu se javiti u najviše 1 na 100 osoba)

- gljivična infekcija (uključujući kandidu) usne šupljine ili grla, koja se javlja u obliku bijelih mrlja
- gljivična infekcija
- gubitak prevelike količine tekućine, smanjen volumen tjelesne tekućine
- tjeskoba, depresija
- povećana jetra
- žuta boja kože, unutarnjih organa i/ili bjeloočnica (žutica)
- poremećaj očne leće, suho oko
- oslabljena sposobnost izoštavanja pri gledanju u objekte iz blizine
- svrbež očiju, oticanje očiju
- oticanje vidnog diska (dovodi do gubitka vida)
- gluhoća
- osjećaj pojačanog kucanja srca
- pojačano kucanje srca
- nizak krvni tlak
- kašalj, krvarenje iz nosa
- osjećaj napuhnutosti
- pečenje jezika, povećanje malih tvorbi nalik bradavicama na gornjoj površini jezika
- ekcem, pretjerana pigmentacija kože
- ukočenost mišića i kostiju
- nemogućnost postizanja ili održavanja erekcije
- krvarenje iz maternice u nepravilnim razmacima, osobito između očekivanih mjesečnica
- loše osjećanje
- nenormalna prisutnost proteina albumina u mokraći
- povraćanje krvi
- kiselost krvi
- smanjena eliminacija kreatinina, proizvoda razgradnje mišićnog tkiva, putem bubrega
- manjak bijelih i crvenih krvnih stanica te krvnih pločica
- smanjene razine sljedećih tvari u krvi:
 - kalcija
 - magnezija
- povišene razine sljedećih tvari u krvi:
 - kreatinina i kreatin fosfokinaze
 - mokraćne kiseline

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Pretomanid FGK

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji, boci ili blisteru iza oznake "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Pretomanid FGK sadrži

- Djelatna tvar je pretomanid. Jedna tableta sadrži 200 mg pretomanida.
- Drugi sastojci su laktoza hidrat, mikrokristalična celuloza, natrijev škroboglikolat, magnezijev stearat, koloidni silicijev dioksid, natrijev laurilsulfat, povidon.

Kako Pretomanid FGK izgleda i sadržaj pakiranja

Pretomanid FGK je bijela do bjelkasta ovalna tableta s utisnutim slovom "M" s jedne strane i "P200" s druge strane. Dimenzije tablete: 18 × 9 mm.

Tablete se isporučuju u:

Blister pakiranjima koja sadrže 14, 14 × 1, 182 ili 182 × 1 tabletu

Plastičnim bocama koje sadrže 26 tableta

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 Munich
Njemačka

Proizvođač

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

Generics [UK] Limited
Station Close, Potters Bar
Hertfordshire, EN6 1TL
Ujedinjeno Kraljevstvo

Mylan UK Healthcare Ltd
Building 20, Station Close
Potters Bar, EN6 1TL
Ujedinjeno Kraljevstvo

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}

Ovom lijeku izdano je „uvjetno odobrenje”. To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovome lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

Prilog IV.

Zaključci Europske agencije za lijekove o davanju uvjetnog odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Zaključci Europske agencije za lijekove:

- **Uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet**

Nakon razmatranja zahtjeva, mišljenje je CHMP-a da je omjer rizika i koristi povoljan te se može preporučiti davanje uvjetnog odobrenja za stavljanje lijeka u promet, što je dodatno pojašnjeno u Europskom javnom izvješću o ocjeni lijeka.