

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Pretomanid FGK 200 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje pretomanidum 200 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 294 mg laktózy (ve formě monohydrátu laktózy) a 5 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Bílé až bělavé oválné tablety s vyraženým M na jedné straně a P200 na druhé straně.
Rozměry tablet: 18 × 9 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Pretomanid FGK je indikován v kombinaci s bedachilinem a linezolidem u dospělých k léčbě extenzivně rezistentní (XDR) plicní tuberkulózy nebo tuberkulózy s intolerancí léčby či multirezistentní (MDR) tuberkulózy (TBC) neodpovídající na léčbu, viz body 4.2, 4.4 a 5.1.

Je nutné vzít v úvahu oficiální doporučení ke správnému použití antibakteriálních látek.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu pretomanidem má zahájit a monitorovat lékař se zkušenostmi v léčbě multirezistentní tuberkulózy.

Léčba pretomanidem má být prováděna pod přímým dohledem (DOT) nebo v souladu s místní praxí.

Dávkování

Doporučené dávkování je pretomanid 200 mg (jedna tableta) jednou denně po dobu 26 týdnů.

Delší trvání léčby lze individuálně zvážit u pacientů, u kterých po 26 týdnech nedošlo k dostatečné odpovědi na léčbu (viz bod 5.1).

Pretomanid má být podáván pouze v kombinaci s bedachilinem (400 mg jednou denně po dobu 2 týdnů a poté 200 mg 3krát týdně [s odstupem mezi dávkami alespoň 48 hodin] perorálně po celkovou dobu 26 týdnů) a linezolidem (1 200 mg denně perorálně po dobu až 26 týdnů).

Další informace o použití bedachilinu a linezolidu je nutno prostudovat v informacích o přípravcích obsahujících tyto léčivé látky.

Informace o úpravě dávky linezolidu prováděné v klinickém hodnocení Nix-TB viz bod 4.4 a podrobnosti o tomto klinickém hodnocení viz bod 5.1.

Ukončení léčebného režimu pretomanid-bedachilin-linezolid (viz také body 4.4, 4.8 a 5.1)

- Pokud je z jakéhokoli důvodu vysazen bedachilin nebo pretomanid, má být ukončena léčba celým kombinovaným režimem.
- Pokud je během prvních čtyř po sobě jdoucích týdnů léčby trvale vysazen linezolid, má být ukončena léčba celým kombinovaným režimem.
- Pokud je linezolid vysazen po prvních čtyřech po sobě jdoucích týdnech léčby, lze pokračovat v léčbě pouze s bedachilinem a pretomanidem.

Vynechané dávky

Všechny vynechané dávky pretomanidu a bedachilinu mají být nahrazeny na konci léčby. Dávky linezolidu vynechané z důvodu nežádoucích účinků linezolidu nemají být na konci léčby nahrazeny. Další informace o použití těchto léčivých přípravků je nutno prostudovat v informacích o přípravcích obsahujících bedachilin a linezolid.

Trvání léčby

Celkové trvání léčby pretomanidem v kombinaci s bedachilinem a linezolidem je 26 týdnů. Údaje o delším trvání léčby jsou omezené. Delší trvání léčby lze individuálně zvážit u pacientů, u kterých po 26 týdnech nedošlo k dostatečné odpovědi na léčbu (viz bod 5.1).

Starší pacienti (ve věku ≥ 65 let)

O použití pretomanidu u starších pacientů existují pouze omezené údaje. Bezpečnost a účinnost pretomanidu u starších pacientů proto nebyly stanoveny.

Porucha funkce jater

Bezpečnost a účinnost pretomanidu u pacientů s poruchou funkce jater nebyly stanoveny (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin

Bezpečnost a účinnost pretomanidu u pacientů s poruchou funkce ledvin nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje. Použití u pacientů s poruchou funkce ledvin se nedoporučuje.

Pediatriká populace

Bezpečnost a účinnost pretomanidu u dětí a dospívajících nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek je určen k perorálnímu podání.

Pretomanid se má užívat s jídlem (viz bod 5.2).

Tablety se mají spolknout s vodou.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, na jiné nitroimidazoly nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Bezpečnost a účinnost pretomanidu nebyly stanoveny při použití v kombinaci s jinými léčivými, než jsou bedachilin a linezolid jako součást doporučeného dávkovacího režimu, a proto nemá být pretomanid používán jako součást žádného jiného režimu.

Hepatotoxicita

Při použití režimu obsahujícího pretomanid, bedachilin a linezolid se může vyskytnout hepatotoxicita. Mají být monitorována laboratorní vyšetření související s játry. Při léčbě tímto režimem mají být vyloučeny alkohol a hepatotoxické léčivé přípravky (včetně rostlinných doplňků) jiné, než jsou uvedeny v přehledu indikací (viz bod 4.1), zejména u pacientů s poruchou jaterních funkcí.

V průběhu léčby je třeba se zaměřit na známky a příznaky (jako jsou únava, anorexie, nauzea, žloutenka, tmavá moč, bolestivá játra a hepatomegalie). Laboratorní testy (alaninaminotransferáza [ALT], aspartátaminotransferáza [AST], alkalická fosfatáza a bilirubin) mají být monitorovány při zahájení léčby a minimálně jednou týdně během prvního měsíce léčby, jednou za dva týdny během druhého měsíce léčby a poté po celou dobu léčby jednou měsíčně a v případě potřeby. Pokud se objeví známka nové nebo zhoršené poruchy jater, má se provést test na virovou hepatitidu a ostatní hepatotoxické léčivé přípravky se mají vysadit. Léčba celým režimem se má přerušit, pokud:

- zvýšení hladin aminotransferáz je spojeno se zvýšením celkového bilirubinu na více než dvojnásobek horního limitu normy,
- zvýšení hladin aminotransferáz je větší než na osminásobek horního limitu normy,
- zvýšení hladin aminotransferáz je větší než na pětinašobek horního limitu normy a trvá déle než 2 týdny.

Léčbu je možno znovu zahájit za pečlivého sledování, až se jaterní enzymy a klinické příznaky normalizují.

Úprava/přerušování v důsledku nežádoucích účinků linezolidu

Úprava nebo ukončení podávání linezolidu mohou být v průběhu léčby nutné z důvodu léčby známé toxicity linezolidu. Níže uvedená doporučení vycházejí z postupů použitých v klinickém hodnocení Nix-TB (bod 5.1).

Myelosuprese

U pacientů léčených linezolidem jako součástí kombinovaného režimu má být vyšetřován kompletní krevní obraz minimálně při zahájení léčby, za dva týdny po zahájení léčby a poté jednou měsíčně. Hematologické parametry se mezi jednotlivými vyšetřeními mění; snížení hodnot je nutné vyhodnotit v kontextu celkového zdravotního stavu pacienta. Je-li pravděpodobné, že příčinou snížení hodnot krevního obrazu je linezolid, lze použít pokyny uvedené níže. Dočasné vysazení nebo snížení dávky linezolidu zvažte v níže uvedených situacích.

- Anemie - pokud se hodnota hemoglobinu sníží pod 80 g/l nebo více než o 25 % pod hodnotu při zahájení léčby.
- Leukopenie - pokud se hodnota absolutního počtu neutrofilů (ANC) sníží pod $0,75 \times 10^9/l$ nebo významně pod výchozí hodnotu. Než učiníte rozhodnutí, opakujte test k potvrzení výsledku, protože ANC může kolísat během dne i jinak.
- Trombocytopenie - pokud se počet trombocytů sníží pod $50 \times 10^9/l$ nebo významně pod výchozí hodnotu. Než učiníte rozhodnutí, má být ideálně test opakován k potvrzení výsledku.

Po zlepšení myelosuprese zvažte opětovné nasazení linezolidu v počáteční dávce anebo v polovině počáteční dávky.

Periferní neuropatie a optická neuropatie

Periferní neuropatie související s linezolidem je obvykle reverzibilní nebo se zlepšuje po přerušování léčby linezolidem, snížení dávky nebo vysazení linezolidu. Po zlepšení periferní neuropatie zvažte opětovné nasazení linezolidu v polovině počáteční dávky. V klinickém hodnocení Nix-TB (bod 5.1) se od přibližně 2. měsíce léčby až do dokončení léčby stále zvyšoval výskyt přerušování léčby linezolidem/snížení dávky/vysazení linezolidu v důsledku periferní neuropatie. U všech pacientů léčených kombinovaným režimem s pretomanidem, bedachilinem a linezolidem je třeba monitorovat příznaky zhoršení zraku. Pokud se u pacienta vyskytnou příznaky zhoršení zraku, je třeba přerušit podávání linezolidu a nechat pacienta vyšetřit oftalmologem, zda nemá známky optické neuropatie.

Laktátová acidóza

Laktátová acidóza je známý nežádoucí účinek linezolidu. Pacienti, u kterých se opakovaně vyskytne nauzea nebo zvracení, mají být okamžitě vyšetřeni lékařem včetně vyšetření hodnot bikarbonátů a laktátu, a je u nich nutné zvážit přerušeni léčby linezolidem. Linezolid může být za pečlivého monitorování znovu nasazen v nižší dávce, až známky a příznaky laktátové acidózy odezní.

Prodloužení intervalu QT

U kombinovaného režimu s pretomanidem, bedachilinem a linezolidem bylo hlášeno prodloužení intervalu QT. Prodloužení intervalu QT je známý nežádoucí účinek bedachilinu. Zdá se, že bedachilin v kombinaci s pretomanidem způsobuje prodloužení intervalu QT větší, než se předpokládá u samotného bedachilinu. Vliv pretomanidu však nebyl plně popsán.

EKG vyšetření má být provedeno před zahájením léčby kombinovaným režimem s pretomanidem, bedachilinem a linezolidem a poté během léčby alespoň jednou měsíčně. Ve výchozím stavu mají být vyšetřeny koncentrace draslíku, vápníku a hořčíku v séru a v případě abnormálních hodnot mají být korigovány. Je-li zjištěno prodloužení intervalu QT, má být prováděno kontrolní monitorování elektrolytů.

Zvýšené riziko prodloužení intervalu QT může být v těchto případech:

- torsade de pointes v anamnéze,
- syndrom vrozeného dlouhého intervalu QT v osobní nebo rodinné anamnéze,
- hypotyreóza v anamnéze nebo v současnosti,
- v současnosti zjištěná bradyarytmie,
- srdeční selhání nebo známé strukturální onemocnění srdce,
- interval QT korigovaný podle Fridericiova vzorce (QTcF) > 450 ms (potvrzený na opakovaném elektrokardiogramu) nebo
- koncentrace vápníku, hořčíku nebo draslíku v séru pod dolním limitem normálu.

Pokud u pacienta vznikne život ohrožující ventrikulární arytmie nebo pokud je interval QTcF delší než 500 ms (což je potvrzeno na opakovaném EKG), musí být léčba celým režimem s pretomanidem, bedachilinem a linezolidem ukončena. Dojde-li k synkopě, musí být natočen EKG k detekci prodloužení intervalu QT.

Riziko prodloužení intervalu QT u kombinovaného režimu při expozicích vyšších, než jsou terapeutické hladiny, nebylo stanoveno. Riziko se může zvýšit, pokud je zvýšena systémová expozice pretomanidu (viz body 4.5 a 5.2).

Pomocné látky

Pretomanid FGK obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými poruchami s intolerancí galaktózy, úplným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Přípravek Pretomanid FGK obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vliv jiných léčivých přípravků na pretomanid

Induktory CYP3A4

Pretomanid je částečně metabolizován cytochromem CYP3A4. Proto může být expozice pretomanidu při souběžném podávání s induktory CYP3A4 snížena. Ve studiích interakce mezi několika dávkami pretomanidu a několika dávkami rifampicinu nebo efavirenzu byla AUC_{0-24h} pretomanidu snížena o 66 %, resp. o 35 %. Vzhledem k možnosti snížení léčebného účinku pretomanidu v důsledku snížené systémové expozice se má zabránit souběžnému systémovému podávání pretomanidu a středně silných nebo silných induktorů CYP3A4 (jako je např. efavirenz, etravirin, rifamyciny včetně

rifampicinu, rifapentinu a rifabutinu, karbamazepin, fenytoin, třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*)) (viz bod 4.4).

Ve studiích interakce mezi několika dávkami pretomanidu a několika dávkami lopinaviru potencionovaného ritonavirem byla AUC_{0-24h} pretomanidu snížena o 17 %.

Vliv pretomanidu na jiné léčivé přípravky

Substráty OAT3

Pretomanid je *in vitro* inhibitor transportéru OAT3, což by mohlo vést ke klinicky patrným zvýšeným koncentracím léčivých přípravků, které jsou substráty OAT3, a může zvyšovat riziko nežádoucích účinků těchto léčivých přípravků.

Pokud je pretomanid podáván souběžně s léčivými přípravky, které jsou substráty OAT3 (jako např. methotrexát, benzylpenicilin, indometacin, ciprofloxacín), má se zvážit monitorování nežádoucích účinků souvisejících s léky, které jsou substráty OAT3, a v případě potřeby snížení dávky těchto léčivých přípravků (viz bod 4.4).

Substráty CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C19

Bylo prokázáno, že pretomanid *in vitro* způsobuje inhibici CYP2C8 a CYP2C19 v závislosti na čase. Indukce CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C19 způsobená pretomanidem nebyla zkoumána. Proto není celkový účinek pretomanidu na substráty CYP2C8 a/nebo CYP2C19 známý. Souběžná léčba substráty CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C19 má být tedy pečlivě monitorována.

Substráty Pgp, OATP1B3, OCT2 and BCRP

Není známo, za pretomanid může inhibovat Pgp, OATP1B3, OCT2 a BCRP *in vivo*. Při souběžné léčbě pretomanidem a substráty transportérů s úzkým terapeutickým indexem se doporučuje opatrnost.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

O použití pretomanidu u těhotných žen jsou dostupné pouze velmi omezené údaje. Studie na zvířatech neukazují na žádné přímé či nepřímé škodlivé účinky týkající se embryonálního či fetálního vývoje (viz bod 5.3).

Pretomanid se má během těhotenství používat pouze tehdy, pokud je přínos pro pacientku považován za vyšší, než je potenciální riziko pro plod.

Kojení

Není známo, zda se pretomanid/jeho metabolity vylučují do mateřského mléka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvířat prokázaly vylučování pretomanidu do mléka (viz bod 5.3). Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit. Je nutné učinit rozhodnutí, zda ukončit kojení, nebo zda ukončit léčbu přípravkem pretomanid, a vzít přitom v úvahu přínos kojení pro dítě a přínos léčby pro ženu.

Fertilita

Nejsou dostupné žádné údaje o účinku pretomanidu na fertilitu u lidí. Perorální podávání pretomanidu způsobilo významné snížení fertility u potkaních samců (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pretomanid může mít malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. U některých pacientů užívajících pretomanid byly hlášeny závratě a u některých pacientů došlo ke zhoršení zraku. To je nutné vzít v úvahu při posouzení schopnosti pacienta řídit nebo obsluhovat stroje (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastějšími nežádoucími účinky způsobenými léky byly během léčby pretomanidem v kombinaci s bedachilinem a linezolidem nauzea (36 %), zvracení (28 %) a zvýšení hladin aminotransferáz (21 %). U 81 %, resp. 37 % pacientů se vyskytly periferní neuropatie a anemie, což jsou známé nežádoucí účinky linezolidu. Nauzea, zvracení a zvýšení hladin aminotransferáz jsou možné nežádoucí účinky všech tří léčivých přípravků v tomto režimu. Další informace o nežádoucích účincích způsobených těmito dvěma léčivými přípravky jsou uvedeny v souhrnu údajů o přípravku pro bedachilina linezolid.

Nežádoucí účinky uvedené v tabulce

Nežádoucí účinky léčivých přípravků (NÚ) hlášené v nekontrolovaném klinickém hodnocení fáze III u 109 pacientů léčených pretomanidem v kombinaci s bedachilinem a linezolidem jsou shrnuty v níže uvedené tabulce podle třídy orgánových systémů a frekvence. NÚ, o kterých se soudí, že souvisí s linezolidem, jsou označeny Δ.

Třída orgánových systémů	Velmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Méně časté ≥ 1/1 000 až < 1/100
Infekce a infestace			Mykotické infekce, orální kandidóza, orální mykotická infekce
Poruchy krve a lymfatického systému	Anemie Δ	Leukopenie Δ, neutropenie Δ, trombocytopenie Δ,	Lymfopenie Δ, pancytopenie Δ
Poruchy metabolismu a výživy	Snížená chuť k jídlu	Hypoglykemie, laktátová acidóza Δ	Acidóza Δ, dehydratace, hypokalcemie, hypovolemie, hypomagnesemie
Psychiatrické poruchy		Insomnie	Úzkost, deprese
Poruchy nervového systému	Periferní neuropatie* Δ, bolest hlavy	Dysgeuzie, závratě	
Poruchy oka		Poruchy zraku*, podráždění očí, bolest očí, optická neuropatie*Δ	Poruchy čočky, suché oči, svědění očí, otok očí, papilodém, presbyopie
Poruchy ucha a labyrintu			Hluchota
Srdeční poruchy			Palpitace, sinusová tachykardie
Cévní poruchy			Hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Kašel, epistaxe
Gastrointestinální poruchy	Nauzea, zvracení, dyspepsie, bolest břicha*	Gastritida*, průjem, zácpa, gastroezofageální refluxní choroba, pankreatitida*	Abdominální distenze, glosodynie, hemateméza
Poruchy jater a	Zvýšení	Hyperbilirubinemie	Hepatomegalie, žloutenka

Třída orgánových systémů	Velmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Méně časté ≥ 1/1 000 až < 1/100
žlučových cest	aminotransferáz*		
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Akné*, pruritus*, vyrážka*	Suchá kůže, alopecie	Alergická dermatitida, hyperpigmentace kůže
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Muskuloskeletální bolest*	Svalové spazmy	Muskuloskeletální ztuhlost
Poruchy reprodukčního systému a prsu			Erektální dysfunkce, metroragie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Únava, astenie	Malátnost
Vyšetření	Zvýšení gama-glutamyltransferázy; zvýšení amylázy*	Prodloužení intervalu QT na elektrokardiogramu, zvýšení alkalické fosfatázy v krvi, zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi, zvýšení urey v krvi, zvýšení lipázy*	Přítomnost albuminu v moči, zvýšení kreatininu v krvi, zvýšení izoenzymu MB kreatinfosfokinázy v krvi, zvýšení kyseliny močové v krvi, snížení clearance kreatininu

*Vybrané termíny jsou zkráceny takto: periferní neuropatie (pocit pálení, hypestezie, hyporeflexie, periferní neuropatie, parestezie, periferní motorická neuropatie, periferní senzomotorická neuropatie, periferní senzoričká neuropatie); gastritida (gastritida, chronická gastritida); akné (akné, akneiformní dermatitida); muskuloskeletální bolest (artralgie, bolest zad, kostochondritida, myalgie, bolesti končetin); zvýšení hladin aminotransferáz (zvýšení hladiny alaninaminotransferázy (ALT), zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy (AST), lékové poškození jater, zvýšení hladin jaterních enzymů, abnormální jaterní funkce, zvýšené hodnoty funkčních jaterních testů, zvýšení hladin aminotransferáz); vyrážka (vyrážka, erytematózní vyrážka, makulopapulózní vyrážka, papulózní vyrážka, vezikulární vyrážka); pruritus (pruritus, generalizovaný pruritus, svědivá vyrážka); bolest břicha (bolest břicha, bolest v podbříšku, bolest v nadbříšku, citlivost břicha); poruchy zraku (rozmazané vidění, snížená zraková ostrost, porucha zraku); zvýšení hladiny amylázy (zvýšení hladiny amylázy, hyperamylazemie); zvýšení lipázy (hyperlipemie, zvýšení hladiny lipázy); optická neuropatie (optická neuropatie, optická neuritida); pankreatitida (pankreatitida, hemoragická pankreatitida).

Popis vybraných nežádoucích účinků

Zvýšení hladin aminotransferáz

V klinickém hodnocení Nix-TB, ve kterém bylo 109 pacientů léčeno přípravkem pretomanid v kombinaci s bedachilinem a linezolidem, mělo 21 % pacientů zvýšené hladiny aminotransferáz jako nežádoucí účinek (velmi častý). Kromě jednoho pacienta, který zemřel na pneumonii a sepsi, byli všichni pacienti, u kterých došlo ke zvýšení hladin aminotransferáz, schopni pokračovat v léčbě nebo ji po přerušení znovu zahájit a dokončit úplnou léčebnou kúru.

Prodloužení intervalu QT na EKG

Prodloužení intervalu QT je známý nežádoucí účinek bedachilinu. Zdá se, že bedachilin v kombinaci s pretomanidem způsobuje prodloužení intervalu QT větší, než se předpokládá u samotného bedachilinu. Vliv pretomanidu však nebyl plně popsán. V klinickém hodnocení Nix-TB došlo u 6 pacientů k prodloužení QT (5,5 %, časté). V celém klinickém hodnocení Nix-TB nebyl u žádného

pacienta hlášen QTcF přesahující 480 ms v souvislosti s léčbou. Pouze u jednoho pacienta byla hlášena změna QTcF přesahující 60 ms oproti výchozímu stavu.

Myelosuprese

Myelosuprese je známý nežádoucí účinek linezolidu. V klinickém hodnocení Nix-TB došlo k anemii jako nejčastějšímu nežádoucímu účinku (velmi častý) typu periferní cytopenie připisovanému linezolidu u 37 % pacientů. Cytopenie většinou začala za 2 týdny léčby. Celkově byla cytopenie považovaná za závažnou zjištěna u tří pacientů: neutropenie u 1 pacienta a anemie u 2 pacientů. Všechny 3 závažné nežádoucí příhody vedly buď k přerušení podávání linezolidu nebo k přerušení podávání přípravku pretomanid, bedachilinu a linezolidu, a všechny ustoupily.

Periferní neuropatie

Periferní neuropatie je známý nežádoucí účinek linezolidu. V klinickém hodnocení Nix-TB došlo k periferní neuropatii u 81 % pacientů (velmi časté). Většina těchto nežádoucích účinků se vyskytla po 8 týdnech léčby a vedla k přerušení podávání, snížení dávky nebo ukončení podávání linezolidu. Žádné nežádoucí účinky související s periferní neuropatií nevedly k ukončení celého hodnoceného režimu.

Optická neuropatie

Optická neuropatie je známý nežádoucí účinek linezolidu. U dvou pacientů v klinickém hodnocení Nix-TB trial se vyvinula optická neuropatie (2 %, častý), u obou po 16 týdnech léčby. Oba případy byly závažné, potvrzené při vyšetření sítnice jako optická neuropatie/neuritida, a vedly k ukončení léčby linezolidem; oba nežádoucí účinky vymizely.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Příloha V.**

4.9 Předávkování

Nejsou žádné zkušenosti s akutním předávkováním pretomanidem. V případě úmyslného nebo náhodného předávkování má být provedena obecná opatření k podpoře základních životních funkcí včetně monitorování základních životních funkcí a EKG.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antimykobakteriální léčiva, jiná léčiva k terapii tuberkulózy (tuberkulostatika) ATC kód: dosud nepřidělen.

Mechanismus účinku

Předpokládá se, že mechanismus účinku pretomanidu zahrnuje za aerobních podmínek inhibici syntézy lipidů buněčné stěny a za anaerobních podmínek vznik reaktivních dusíkových radikálů. Aktivace redukcí pretomanidu mykobakteriální deazaflavin (F420)-dependentní nitroreduktázou je pro aktivitu nutná jak za aerobních, tak za anaerobních podmínek (viz také mechanismus vzniku rezistence níže).

Rezistence

Aktivace pretomanidu, ke které dochází v bakteriální stěně, je závislá na enzymech kódovaných 5 geny: na kofaktoru F420-dependentní nitroreduktázy zvaném Ddn; na glukózo-6-fosfát-dehydrogenáze zvané Fgd1; a na enzymech biosyntetické dráhy F420 (FbiA, FbiB a FbiC). Mutace 5

genů kódujících tyto enzymy (*ddn*, *fgd1*, *fbiA*, *fbiB*, *fbiC*) jsou spojeny s vysokým stupněm rezistence na pretomanid *in vitro*.

Ne všechny izoláty se zvýšenou minimální inhibiční koncentrací (MIC) mají mutace v těchto genech, což ukazuje na existenci alespoň jednoho dalšího mechanismu vzniku rezistence.

Pretomanid nevykazuje zkříženou rezistenci s žádným v současnosti používaným antituberkulotikem vyjma delamanidu, u něhož byla zkřížená rezistence prokázána *in vitro*. Příčinou je zřejmě aktivace pretomanidu i delamanidu ve stejné cestě, viz výše. V klinických hodnoceních, jejichž zadavatelem byla TB Alliance, byl dosud pozorován pouze jeden případ získané rezistence na pretomanid.

Hraniční hodnota při vyšetření citlivosti

Na základě omezených dostupných údajů se při vyšetření s použitím systému MGIT předběžně považuje za kritickou koncentrace pretomanidu 1 µg/ml. Více než 99 % posuzovaných klinických izolátů vykazovalo hodnotu MIC ve výši 1 µg/ml nebo nižší. A naopak, všechny izoláty *Mycobacterium tuberculosis* se známým mechanismem vzniku rezistence na pretomanid měly hodnoty MIC vyšší, než je tato koncentrace.

Klinická účinnost a bezpečnost

Pretomanid byl posuzován v multicentrickém otevřeném klinickém hodnocení u pacientů s plicní tuberkulózou typu XDR, MDR s nesnášenlivostí léčby nebo MDR neodpovídající na léčbu. Pacienti byli léčeni indikovaným režimem pretomanid-bedachilin-linezolid po dobu 6 měsíců (s možností prodloužení na 9 měsíců) s 24měsíčním sledováním po léčbě; zahajovací dávka linezolidu byla buď 600 mg dvakrát denně, nebo 1200 mg jednou denně. V průběhu klinického hodnocení bylo léčeno celkem 109 pacientů.

Primární ukazatel účinnosti v klinickém hodnocení bylo selhání léčby definované jako incidence bakteriologického selhání, bakteriologického relapsu (konverze kultury na pozitivní stav po dokončení léčby stejného kmene *Mycobacterium tuberculosis*, po konverzi na negativní stav během léčby) nebo klinické selhání během sledování až do 6 měsíců po ukončení léčby. Pacienti, u nichž bylo zjištěno selhání léčby, byli zařazeni do kategorie pacientů s nepříznivým výsledkem.

Průměrný věk pacientů byl 35,6 let, 48 % byly ženy a 52 % byli muži. Průměrná doba trvání od prvotního zjištění diagnózy TBC byla 24 měsíců. 47 %/38 % pacientů mělo unilaterální/bilaterální kaverny a 51 % pacientů bylo HIV pozitivních (s průměrným počtem CD4 buněk 396 buněk/µl). Výsledek analýzy primárního ukazatele účinnosti je uveden v tabulce níže.

	Celkem	XDR	TI/NR MDR
n	109	71 (65 %)	38 (35 %)
Nehodnotitelní	2	1	1
Hodnotitelní celkem	107	70	37
Příznivý výsledek	98 (92 %)	63 (90 %)	35 (95 %)
Nepříznivý výsledek	9 (8 %)	7 (10 %)	2 (5 %)

XDR: extenzivně rezistentní na léky

TI/NR MDR: s nesnášenlivostí léčby nebo multirezistentní neodpovídající na léčbu

Výsledky byly u HIV negativních i u HIV pozitivních pacientů podobné. Z 9 nepříznivých výsledků bylo 6 úmrtí v průběhu léčby. Dva další pacienti měli během sledování po ukončení léčby relaps; jeden z nich později zemřel.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s pretomanidem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace při léčbě multirezistentní tuberkulózy (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

Podmíněné schválení

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněného schválení. Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti pretomanidu jsou u dospělých zdravých osob a u dospělých pacientů s tuberkulózní infekcí podobné.

Absorpce

Absolutní biologická dostupnost pretomanidu nebyla stanovena. Dvě studie hmotnostní bilance ukázaly, že absolutní biologická dostupnost je vyšší než 53 % a 64 %.

Medián hodnot t_{max} je v rozsahu od 4 do 5 hodin.

Podání 200 mg pretomanidu s jídlem s vysokým obsahem tuku a kalorií zvýšilo v porovnání s podáním na lačno průměrnou C_{max} o 76 % a průměrnou AUC_{0-inf} o 88 %.

Distribuce

Vazba pretomanidu na proteiny lidské plazmy je 86,4 %, nevázaná frakce (f_u) je tedy 13,6 %. Vazba na albumin v lidském séru byla podobná (82,7 %), což znamená, že za vazbu pretomanidu na proteiny v lidské plazmě odpovídá vazba na albumin.

Průměrný zdánlivý distribuční objem (V_d/F) po jedné dávce 200 mg v systémovém stavu byl 97 l při průměrné tělesné hmotnosti 72 kg.

Biotransformace

Metabolický profil pretomanidu nebyl úplně objasněn. Pretomanid je rozsáhle metabolizován za vzniku více než 19 metabolitů identifikovaných v několika metabolických cestách. V bilanční studii (mass-balance study) měl pretomanid poločas 16 hodin, přičemž poločas celkové radioaktivity byl 18 dnů, což ukazuje na přítomnost rovněž neidentifikovaných metabolitů s dlouhým poločasem.

In vitro byl pretomanid mírně metabolizován cytochromem CYP3A4. Role cytochromu CYP3A4 byla dále podepřena klinickou studií lékových interakcí s induktory CYP3A4. V metabolismu pretomanidu hraje také roli redukce dusíkatých skupin v *Mycobacterium tuberculosis* a potenciálně v gastrointestinální mikroflóře.

Pretomanid není *in vitro* substrátem cytochromů P450 (CYP) 2C9, 2C19 ani 2D6.

Eliminace

Opětné obnovení celkové radioaktivity po jednorázové dávce ^{14}C -pretomanidu bylo přibližně 90 %, přičemž přibližně 53-65 % bylo vyloučeno močí a 26-38 % stolicí.

Pretomanid v klinicky relevantních koncentracích není substrát ani inhibitor transportérů, exportní pumpy solí žlučových kyselin (BSEP), proteinu mnohočetné lékové a toxinové extruze (MATE)1, MATE2-K, transportérů organických aniontů (OAT)1, OAT1B1 a transportérů organických kationtů (OCT)1. Pretomanid není substrát transportéru OAT3, proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP), P-glykoproteinu (P gp), OCT2 a polypeptidu transportujícího organické anionty (OATP)1B3. Potenciál pretomanidu inhibovat P gp, OATP1B3, OCT2 a BCRP nebyl zkoumán v klinicky relevantních koncentracích.

Zdánlivá clearance (CL/F) po jedné dávce byla 7,6 a 3,9 l/h ve stavu na lačno, resp. v systémovém stavu. Eliminační poločas byl 17 hodin.

Nelinearita

Ve stavu na lačno klesala biologická dostupnost se zvyšujícími se dávkami (50 až 1500 mg/den), se saturací absorpce nad 1000 mg. V sytém stavu nebyly v dávkách od 50 mg do 200 mg žádné významné změny biologické dostupnosti.

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

Farmakokinetika pretomanidu nebyla u pacientů s poruchou jaterních funkcí stanovena.

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika pretomanidu nebyla u pacientů s poruchou funkce ledvin stanovena.

Pediatrická populace

Farmakokinetika pretomanidu nebyla u pediatrické populace stanovena.

Starší pacienti

O použití pretomanidu u starších pacientů (≥ 65 let) existují pouze omezené údaje (n=5).

Rasa

Mezi černošskými a bělošskými subjekty nebyly žádné významné rozdíly ve farmakokinetice pretomanidu. Farmakokinetika pretomanidu nebyla u populací ostatních ras stanovena.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Katarakta se vyvinula u potkanů, jimž byl podáván pretomanid v dávce 300 mg/kg/den po dobu 13 týdnů při expozici 7násobku maximální doporučené dávky pro člověka (MRHD) a 100 mg/kg/den po dobu 26 týdnů při expozici 3-4násobku MRHD. Katarakta nebyla zjištěna na konci podávání u opic, kterým byl podáván pretomanid perorálně v dávce 450 mg/kg/den (expozice 10,5násobku MRHD) po dobu 4 týdnů a 300 mg/kg/den (expozice 5,4násobku MRHD) po dobu 12 dalších týdnů, ale byla zjištěna u 2 ze 12 opic během 13týdenního období zotavení po léčbě. V další studii na opicích katarakta nebyla zjištěna po 13 týdnech léčby pretomanidem podávaným perorálně v dávce až 300 mg/kg/den (expozice 5násobku MRHD) ani během 20týdenního období zotavení po léčbě. Dále nebyla katarakta zjištěna ve studiích toxicity po opakovaných dávkách v trvání až 9 měsíců u opic (přibližně expozice 2-3násobku MRHD). Souhrnem, tyto studie ukazují, že velikost dávky bez následků co se týče katarakty byla 30 mg/kg/den, jak bylo pozorováno u potkanů (26týdenní studie), což je 2násobek expozice MRHD 200 mg/den.

Ve studiích s opakovanými dávkami u potkanů byly pozorovány křeče při systémové expozici 4krát až 10krát vyšší, než je klinická expozice MHRD 200 mg/den ($C_{max} = 3,1 \mu\text{g/ml}$ a $AUC_{0-24} = 57 \text{ h} \times \mu\text{g/ml}$). Ve studiích s opakovanými dávkami u opic byly pozorovány křeče při expozicích 2-8krát vyšších, než je expozice MHRD. U obou druhů byly křeče pozorovány při nižších expozicích ve studiích s delším trváním (6 měsíců u potkanů a 9 měsíců u opic). Mechanismus vzniku křečí v neklinických studiích s pretomanidem není známý. Klinický význam tohoto zjištění není známý.

Pretomanid může ovlivnit srdeční repolarizaci blokádu draslíkových kanálů hERG a/nebo jiných iontových kanálů v srdci včetně Nav1.5 a KCNQ1/minK.

Testikulární toxicita byla pozorována u potkanů a myší bez zvýšení expozice oproti MRHD. Snížená fertilita až úplná infertilita byla pozorována u potkaních samců léčených pretomanidem perorálně. Nebyl žádný přímý účinek pretomanidu na reprodukční orgány u opic, jimž byl podáván pretomanid perorálně po dobu 3 měsíců a 9 měsíců. Snížená motilita spermií, snížený počet spermií a zvýšený podíl abnormálních spermií byly pozorovány u opic. Podle preklinických údajů jsou hlodavci citliví na pretomanidem navozené testikulární poškození. Sérové hladiny samčích reprodukčních hormonů jsou

biomarkery změněné v souvislosti s tímto poškozením. V preklinické studii s primáty nebyly pozorovány žádné změny varlat či samčích reprodukčních hormonů související s pretomanidem.

Neklinické údaje neukazují na základě konvenčních studií embryofetálního vývoje a peri- a postnatálního vývoje na žádné zvláštní riziko pro lidi.

Přenos pretomanidu ze samic na mláďata mateřským mlékem byl zkoumán u potkanů. Po 14 dnech podávání dávky 20 mg/kg/den byla průměrná koncentrace v plazmě samice za 6 hodin po podání dávky 2,84 µg/ml, což je podobné průměrné C_{max} v ustáleném stavu u dávky 200 mg pretomanidu u lidí. Zároveň byla průměrná koncentrace v mléce 4,07 µg/ml a průměrná plazmatická koncentrace u potkaních mláďat byla 0,119 µg/ml. Koncentrace pretomanidu v potkaním mléce není nutně predikcí koncentrace pretomanidu v lidském mateřském mléce.

V konvenčních studiích genotoxicity pretomanidu nebyly zjištěny žádné mutagenní či klastogenní účinky. Cirkulující metabolit pretomanidu M50 byl mutagenní v testu reverzních mutací u bakterií. V 6měsíční studii s transgenními myšmi, v níž vznikal tento metabolit, nebyl zjištěn žádný karcinogenní potenciál.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktózy
Mikrokrytalická celulóza
Sodná sůl karboxymethylškrobu
Magnesium-stearát
Kolooidní bezvodý oxid křemičitý
Natrium-lauryl-sulfát
Povidon

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvičky z polyethylenu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylenovým šroubovacím uzávěrem s buničinovou vložkou a absorpční vatou.

Velikost balení: 26 tablet.

Blistry s PVC/PVdC/Al fólií.

Velikosti balení: 14, 14 × 1 (jednodávkové balení), 182, 182 × 1 (jednodávkové balení) tableta.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 Munich, Německo
tel. +49 (0) 89 893 119-22
fax: +49 (0) 89 893 119-20

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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 PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO PODMÍNĚNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce/výrobců odpovědných za propouštění šarží

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1.
Komarom
2900
Maďarsko

Generics (UK) Limited
Station Close
Potters Bar, EN6 1TL
Velká Británie

Mylan UK Healthcare Ltd
Building 20, Station Close
Potters Bar, EN6 1TL
Velká Británie

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO PODMÍNĚNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU

Tato registrace byla schválena postupem tzv. podmíněného schválení, a proto podle čl. 14-a nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění
<p>Aby mohly být dále hodnoceny bezpečnost, účinnost a snášenlivost linezolidu s bedachilinem a pretomanidem po 26 týdnech léčby účastníků s plicní XDR-TB, pre-XDR TB nebo tuberkulózy s nesenlivostí léčby nebo multirezistentní tuberkulózy neodpovídající na léčbu (MDR-TB), musí držitel rozhodnutí o registraci dokončit a předložit výsledky probíhající studie ZeNix – částečně zaslepené randomizované klinické studie fáze III posuzující bezpečnost a účinnost různých dávek a různého trvání léčby přípravkem linezolid s bedachilinem a pretomanidem u účastníků s plicní infekcí buď tuberkulózou extenzivně rezistentní na léky (XDR-TB), Pre-XDR-TB nebo tuberkulózou s nesenlivostí léčby nebo multirezistentní tuberkulózou neodpovídající na léčbu (MDR-TB).</p>	<p>Předložení výročních zpráv Závěrečná zpráva do 4. čtvrtletí 2022</p>
<p>K potvrzení bezpečnosti a účinnosti přípravku pretomanid musí držitel rozhodnutí o registraci dokončit a předložit výsledky probíhající otevřené klinické studie fáze III posuzující bezpečnost a účinnost přípravku bedachilin s pretomanidem a s linezolidem (B-Pa-L) u subjektů s plicní infekcí buď tuberkulózou extenzivně rezistentní na léky (XDR-TB) nebo tuberkulózou s nesenlivostí léčby/multirezistentní tuberkulózou neodpovídající na léčbu (MDR-TB). (NiX)</p>	<p>Závěrečná zpráva do 2. čtvrtletí 2021</p>

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA (na blister)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pretomanid FGK 200 mg tablety
Pretomanidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje pretomanidum 200 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu
Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tablety

Blistry:

14 tablet

182 tablet

Jednodávkové perforované blistry :

14 × 1 tableta

182 × 1 tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 Munich
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Pretomanid FGK 200 mg tablety

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pretomanid FGK 200 mg tablety
pretomanidum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

FGK Representative Services GmbH

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA (na lahvičku)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pretomanid FGK 200 mg tablety
pretomanidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje pretomanidum 200 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu
Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

26 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 Munich
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/20/1437/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Pretomanid FGK 200 mg tablety

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA LAHVIČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pretomanid FGK 200 mg tablety
pretomanidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje pretomanidum 200 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu
Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

26 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 Munich
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/20/1437/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Pretomanid FGK 200 mg tablety pretomanidum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Pretomanid FGK a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Pretomanid FGK užívat
3. Jak se přípravek Pretomanid FGK užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Pretomanid FGK uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Pretomanid FGK a k čemu se používá

Přípravek Pretomanid FGK obsahuje léčivou látku pretomanid, která patří do skupiny antibiotik. Antibiotika jsou léčivé přípravky, které působí tak, že zabíjejí bakterie, které způsobují nemoci.

Přípravek Pretomanid FGK se používá v kombinaci se dvěma dalšími léčivými látkami linezolidem a bedachilinem při léčbě tuberkulózy postihující plíce, když se onemocnění stane rezistentním na mnoho dalších antibiotik:

- tuberkulózy extenzivně rezistentní na léky, nebo
- tuberkulózy s nesnášenlivostí léčby nebo multirezistentní tuberkulózy

Používá se u dospělých ve věku 18 let a starších.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Pretomanid FGK užívat

Neužívejte přípravek Pretomanid FGK

- jestliže jste alergický(á) na pretomanid, na antibiotika ze skupiny zvané nitroimidazoly nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Protože se pretomanid musí užívat v kombinaci s dalšími léčivými přípravky proti tuberkulóze – linezolidem a bedachilinem, nezapomeňte si prosím přečíst bod „Neužívejte“ také v příbalových informacích těchto léčivých přípravků. Pokud si nejste jistý(á) významem kteréhokoli sdělení v těchto příbalových informacích, poraďte se prosím se svým lékařem nebo lékárníkem.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Pretomanid FGK se poraďte se svým lékařem, nebo lékárníkem nebo zdravotní sestrou, pokud:

- máte zhoršené jaterní funkce,
- konzumujete pravidelně alkohol,
- máte zhoršenou funkci ledvin,
- Vy nebo někdo ve Vaší rodině máte nebo měl(a) jste poruchy srdečního rytmu nebo srdeční selhání má poruchu srdečního rytmu,
- máte srdeční selhání,
- máte nebo měl(a) jste nedostatečnou činnost štítné žlázy,
- máte sníženou hladinu vápníku, hořčíku nebo draslíku v krvi.

Porucha funkce jater

Při léčbě přípravkem Pretomanid FGK, linezolidem a bedachilinem existuje riziko poškození jater. Váš lékař proto u Vás bude sledovat případný výskyt známek poškození jater a odebere Vám před zahájením léčby vzorek krve a během léčby Vám bude vzorky krve pravidelně odebírat.

Informujte svého lékaře, pokud se u Vás vyskytnou příznaky jako např.:

- únava,
- snížení nebo ztráta chuti k jídlu,
- pocit na zvracení,
- zežloutnutí kůže a očního bělma,
- tmavá moč,
- bolest břicha.

Pokud u Vás dojde k poškození jater, lékař Vám upraví léčbu.

Snížený počet krvinek

Léčba přípravkem Pretomanid FGK, linezolidem a bedachilinem může významně snížit počet krevních buněk, jako jsou krevní destičky, červené krvinky a bílé krvinky zvané neutrofilů. Kontaktujte okamžitě svého lékaře, pokud se u Vás vyskytne tvorba podlitin, krvácení nebo infekce. Váš lékař u Vás bude kontrolovat před zahájením léčby a pravidelně během léčby kompletní krevní obraz. Pokud u Vás dojde ke snížení počtu krevních buněk, lékař Vám upraví léčbu.

Poruchy nervů v rukou, nohou a očích

Během léčby může dojít k poruše nervů v rukou, nohou a očích. Kontaktujte svého lékaře, pokud budete mít během léčby potíže se zrakem nebo sníženou citlivost, mravenčení nebo pocit pálení v rukou nebo nohou. V takových případech Vám lékař upraví léčbu. Pokud se vyskytnou potíže se zrakem, kontaktujte lékaře kvůli okamžitému vyšetření očí.

Zvýšená koncentrace kyseliny mléčné v krvi

Během léčby může dojít ke zvýšené kyselosti krve zvané laktátová acidóza. Kontaktujte svého lékaře, pokud budete mít opakovaně pocit na zvracení nebo budete opakovaně zvracet. V takovém případě Vám lékař může upravit léčbu.

Srdeční poruchy

Během léčby se může vyskytnout určitá odchylka srdeční činnosti známá jako prodloužení intervalu QT. Váš lékař Vám proto před zahájením léčby a pravidelně během léčby bude vyšetřovat EKG. Vyskytnou-li se odchylky srdeční činnosti, bude Vám léčba upravena. Dále budou sledovány koncentrace draslíku, vápníku a hořčíku v krvi a v případě abnormálních hodnot budou upraveny.

Bezpečnost a účinnost přípravku Pretomanid FGK nebyly zkoumány v kombinaci s jinými léčivými látkami, než jsou linezolid a bedachilin, a proto nemá být přípravek Pretomanid FGK používán jako součást jiné léčebné kombinace.

Děti a dospívající

Tento léčivý přípravek se nedoporučuje u dětí a dospívajících ve věku do 18 let, protože v této věkové skupině nebyl zkoumán.

Další léčivé přípravky a přípravek Pretomanid FGK

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích včetně rostlinných přípravků, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Mohly by ovlivňovat způsob, jakým přípravek Pretomanid FGK účinkuje nebo zvyšovat riziko nežádoucích účinků.

Vyhňte se současné léčbě přípravkem Pretomanid FGK a léčbě kterýmkoli z následujících léčivých přípravků. Ty by mohly snížit účinek přípravku Pretomanid FGK, takže by u Vás léčba nemusela být účinná; proto okamžitě informujte svého lékaře o těchto přípravcích:

- rifampicin, rifamycin, rifapentin, rifabutin: další léčivé přípravky k léčbě tuberkulózy nebo určitých dalších infekcí,
- efavirenz, etravirin: léčivé přípravky k léčbě infekce HIV;
- karbamazepin, fenytoin: léčivé přípravky k léčbě epilepsie a určitých bolestivých stavů,
- třezalka tečkovaná: rostlinný léčivý přípravek k léčbě deprese a úzkosti.

Vyhňte se také užívání léčivých přípravků poškozujících játra (jiných než bedachilin a linezolid). Poradte se se svým lékařem, který Vám bude moci říci, o kterých lécích to platí.

Informujte svého lékaře, pokud užíváte:

- methotrexát: léčivý přípravek k léčbě těžkého zánětu kloubů, zhoubných nádorů a kožního onemocnění lupénky,
- benzylpenicilin, ciprofloxacin: léčivé přípravky k léčbě bakteriálních infekcí,
- indometacin: léčivý přípravek k léčbě bolesti a zánětu,
- ritonavir: léčivý přípravek k léčbě infekce HIV.

Přípravek Pretomanid FGK s alkoholem

Během léčby přípravkem Pretomanid FGK nekonzumujte alkohol, protože to zvyšuje riziko závažného poškození jater.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- **Těhotenství**
O použití přípravku Pretomanid FGK během těhotenství jsou k dispozici pouze velmi omezené údaje. Proto se Pretomanid FGK během těhotenství používá pouze tehdy, pokud přínos pro pacientku převažuje nad potenciálním rizikem pro plod. Váš lékař rozhodne, zda máte být přípravkem Pretomanid FGK léčena.
- **Kojení**
Není známo, zda pretomanid přechází do mateřského mléka. Váš lékař rozhodne, zda máte přerušit kojení nebo nebýt léčena přípravkem Pretomanid FGK.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Po užití přípravku Pretomanid FGK můžete mít závratě nebo mít potíže se zrakem. Pokud k tomu dojde, neřídte dopravní prostředky ani neobsluhujte stroje.

Přípravek Pretomanid FGK obsahuje laktózu a sodík

Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Pretomanid FGK užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Přípravek Pretomanid FGK se užívá v kombinaci s linezolidem a bedachilinem. Přečtěte si prosím také příbalové informace těchto léčivých přípravků. Máte-li jakékoli otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

Doporučená dávka přípravku je

- Pretomanid FGK: 1 tableta jednou denně
- linezolid: 1 200 mg denně
- bedachilin: 400 mg jednou denně po 2 týdny a poté 200 mg 3krát týdně (s odstupem mezi dávkami alespoň 48 hodin). Od 3. týdne dále můžete například užívat bedachilin každý týden v pondělí, ve středu a v pátek.

Způsob použití

Přípravek Pretomanid FGK užívejte ve stejnou dobu jako linezolid a bedachilin. Tablety zapijte vodou a užívejte je s jídlem.

Tablety se užívají pod přímým dohledem zdravotníka nebo v souladu s místní praxí.

Doba užívání

Trvání kombinované léčby přípravkem Pretomanid FGK, linezolidem a bedachilinem je 26 týdnů. Váš lékař může rozhodnout o prodloužení této doby nebo o přerušení léčby, aby bylo zajištěno, že léčba u Vás bude bezpečná a účinná.

Jestliže jste užil(a) více přípravku FGK, než jste měl(a)

Okamžitě kontaktujte svého lékaře a vezměte s sebou balení tohoto léčivého přípravku.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Pretomanid FGK

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Doporučuje se, aby byly všechny vynechané dávky pretomanidu a bedachilinu nahrazeny na konci léčby. Dávky linezolidu vynechané z důvodu nežádoucích účinků linezolidu se nedoporučuje nahrazovat. Pokud jste vynechal(a) dávku a nejste si jistý(á), co máte udělat, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Pretomanid FGK

Nepřestávejte užívat přípravek Pretomanid FGK ani jeho kombinaci s léčivými přípravky linezolidem nebo bedachilinem bez povolení svého lékaře. Vynechání dávky nebo nedokončení úplné léčebné kúry může způsobit, že léčba nebude účinná a tuberkulóza by se u Vás mohla zhoršit. Navíc by to zvýšilo pravděpodobnost, že se u bakterií vyvine rezistence na tyto léčivé přípravky.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Při užívání přípravku Pretomanid FGK společně s linezolidem a bedachilinem byly hlášeny tyto nežádoucí účinky:

Kontaktujte okamžitě svého lékaře, pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z následujících příznaků:
Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- snížený počet červených krvinek,
Možné známky jsou pocit únavy, slabost, dušnost, ztráta vědomí nebo zvýšená žízeň.
- zvýšené hladiny jaterních enzymů v krvi zvaných
 - gamaglutamyltransferáza (ukazuje, jak dobře játra pracují),
 - aminotransferázy, jako jsou ALT, AST.Informujte svého lékaře, pokud se u Vás vyskytnou příznaky, jako jsou únava, nechutenství či ztráta chuti k jídlu, pocit na zvracení, zežloutnutí kůže a očního bělma, tmavá moč či bolest břicha.

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- snížený počet bílých krvinek nebo krevních destiček,
Možné známky jsou tvorba podlitin, krvácení nebo infekce.
- zvýšená hladina kyseliny mléčné v krvi.
Kontaktujte svého lékaře, pokud budete mít opakovaně pocit na zvracení nebo budete opakovaně zvracet.

Další nežádoucí účinky se mohou vyskytnout s touto frekvencí:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- bolest hlavy,
- pocit na zvracení, zvracení, zažívací potíže,
- bolest břicha,
- akné, svědění kůže, vyrážka,
- snížená chuť k jídlu,
- poruchy nervů rukou a nohou, jako jsou bolest, pálení, poruchy cití nebo snížená citlivost,
- bolest svalů a kostí, jako jsou bolesti kloubů, bolest v zádech, bolest svalů,
- zvýšená koncentrace v krvi:
 - amylázy,
 - jaterního enzymu zvaného gamaglutamyltransferáza (ten ukazuje, jak dobře játra pracují),
 - jaterních enzymů zvaných aminotransferázy, jako jsou ALT, AST.

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- poruchy spánku,
- slabost, únava,
- poruchy chuti,
- závratě,
- svalové křeče,
- průjem, zácpa,
- zánět žaludeční sliznice, zánět slinivky břišní,
- reflux (pronikání) žaludečních šťáv do jícnu,
- padání vlasů, suchá kůže,
- podráždění nebo bolest očí, poruchy zraku,
- poškození a/nebo zánět očního nervu s otokem a poruchami zraku,
- abnormální elektrická aktivita srdce (prodloužený interval QT na elektrokardiogramu),
- zvýšená koncentrace v krvi:
 - bilirubinu, což je žlutý produkt rozpadu krevního pigmentu,

- lipázy,
- alkalické fosfatázy,
- kreatinfosfokinázy,
- močoviny,
- snížená hladina cukru v krvi,

Méně časté (mohou postihnout až 1 z 100 osob)

- plísňové infekce (včetně vyvolaných kvasinkou rodu *Candida*) v ústní dutině nebo v krku, které vypadají jako bílé skvrny,
- plísňová infekce,
- příliš velká ztráta tekutin, snížený objem tělních tekutin,
- úzkost, deprese,
- zvětšená játra,
- zežloutnutí kůže, vnitřních orgánů a/nebo očního bělma (žloutenka),
- poruchy očních čoček, suché oči,
- zhoršení schopnosti dobře zaostřit na blízké předměty,
- svědění očí, otok očí,
- otok sítnice v oblasti slepé skvrny (který vede ke ztrátě vidění),
- hluchota,
- pocit bušení srdce,
- zvýšená srdeční frekvence,
- nízký krevní tlak,
- kašel, krvácení z nosu,
- pocit nadýmání,
- pálení jazyka, zvětšení malých bradavičnatých struktur na horním povrchu jazyka,
- ekzém, nadměrná pigmentace kůže,
- svalová a kosterní ztuhlost,
- nemožnost dosáhnout erekce či udržet ji,
- děložní krvácení v nepravidelných intervalech, zejména mezi pravidelným menstruačním krvácením,
- pocit, že se pacient necítí dobře,
- abnormální přítomnost albuminu v moči,
- zvracení krve,
- kyselost krve,
- omezené vylučování produktu rozpadu svalové tkáně, kreatininu, ledvinami,
- nízký počet bílých a červených krvinek a krevních destiček,
- snížená koncentrace v krvi:
 - vápníku,
 - hořčíku,
- zvýšená koncentrace v krvi:
 - kreatininu a kreatinfosfokinázy,
 - kyseliny močové.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Příloha V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Pretomanid FGK uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce, lahvičce nebo blistru za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Pretomanid FGK obsahuje

- Léčivou látkou je pretomanidum. Jedna tableta obsahuje pretomanidum 200 mg.
- Dalšími složkami jsou monohydrát laktózy, mikrokrystalická celulóza, sodná sůl karboxymethylškrobu, magnesium-stearát, koloidní bezvodý oxid křemičitý, natrium-lauryl-sulfát, povidon.

Jak přípravek Pretomanid FGK vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Pretomanid FGK jsou bílé až bělavé oválné tablety s vyraženým „M“ na jedné straně a „P200“ na druhé straně. Rozměry tablet: 18 × 9 mm.

Tablety jsou dodávány v:
blistrech obsahujících 14, 14 × 1, 182 nebo 182 × 1 tabletu
plastových lahvičkách obsahujících 26 tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 Munich
Německo

Výrobce

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

Generics [UK] Limited
Station Close, Potters Bar
Hertfordshire, EN6 1TL
Velká Británie

Mylan UK Healthcare Ltd
Building 20, Station Close
Potters Bar, EN6 1TL
Velká Británie

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Tomuto léčivému přípravku bylo uděleno tzv. podmíněné schválení. Znamená to, že informace o tomto přípravku budou přibývat. Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA IV

**ZÁVĚRY O UDĚLENÍ PODMÍNĚNÉ REGISTRACE PŘÍPRAVKU A PŘEDLOŽENÉ
EVROPSKOU AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY**

Závěry předložené Evropskou agenturou pro léčivé přípravky:

- **Podmíněná registrace přípravku**

Výbor CHMP posoudil žádost a je toho názoru, že poměr přínosů a rizik je příznivý, a proto doporučuje, aby přípravku byla udělena podmíněná registrace, jak je podrobněji popsáno v Evropské veřejné zprávě o hodnocení.