

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Pretomanid FGK 200 mg tablet

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 200 mg pretomanid.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder 294 mg laktose (som monohydrat) og 5 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Tabletter.

Hvid til næsten hvid, oval tablet, præget med "M" på den ene side og "P200" på den anden side.

Tablettens mål: 18 × 9 mm.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Pretomanid FGK er indiceret i kombination med bedaquilin og linezolid til behandling af ekstremt resistent (XDR) pulmonal tuberkulose, eller behandlingsintolerant eller ikke-responsiv, multiresistent (MDR) tuberkulose (TB) hos voksne, se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1.

Officielle vejledninger i korrekt anvendelse af antibakterielle midler bør tages i betragtning.

### 4.2 Dosering og administration

Behandling med pretomanid bør indledes og monitoreres af en læge med erfaring i behandling af multiresistent tuberkulose.

Det anbefales at administrere pretomanid under overvågning (DOT, *directly observed therapy*) eller i henhold til lokal praksis.

#### Dosering

Den anbefalede dosering er 200 mg (en tablet) pretomanid en gang dagligt i 26 uger.

En længere behandlingsvarighed kan overvejes individuelt for patienter, der ikke har responderet tilstrækkeligt på behandlingen ved uge 26 (se pkt. 5.1).

Pretomanid bør kun administreres sammen med oral bedaquilin (400 mg en gang dagligt i 2 uger efterfulgt af 200 mg 3 gange om ugen [med mindst 48 timer mellem doser] i sammenlagt 26 uger) og linezolid (oral administration af 1.200 mg dagligt i op til 26 uger).

Se produktresuméet for bedaquilin og linezolid for yderligere information om brugen af disse lægemidler.

Se desuden pkt. 4.4 for information om den dosisændring af linezolid, der blev foretaget under det kliniske studie Nix-TB, og se pkt. 5.1 for oplysninger om studiet.

*Seponering af pretomanid-bedaquilin-linezolid-behandlingsregimet (se også pkt. 4.4, 4.8 og 5.1)*

- Hvis enten bedaquilin eller pretomanid seponeres uanset grund, skal hele kombinationsregimet seponeres.
- Hvis linezolid seponeres permanent i løbet af de indledende fire på hinanden følgende ugers behandling, skal hele kombinationsregiment seponeres.
- Hvis linezolid seponeres efter de indledende fire på hinanden følgende ugers behandling, kan regimet fortsættes med kun bedaquilin og pretomanid.

*Glemte doser*

Eventuelle glemte doser pretomanid og bedaquilin skal erstattes ved behandlingens afslutning. Doser med linezolid, der er blevet sprunget over grundet bivirkninger over for linezolid, skal ikke erstattes ved behandlingens afslutning.

Se produktresuméet for bedaquilin og linezolid for yderligere information om disse lægemidler.

*Behandlingsvarighed*

Den samlede behandlingsvarighed med pretomanid i kombination med bedaquilin og linezolid er 26 uger. Data vedrørende længere behandlingsvarighed er begrænsede. En længere varighed af behandlingen kan overvejes individuelt for patienter, der ikke har responderet tilstrækkeligt på behandlingen ved uge 26 (se pkt. 5.1).

*Ældre ( $\geq 65$  år)*

Der foreligger begrænsede kliniske data om anvendelsen af pretomanid til ældre patienter. Derfor er pretomanids sikkerhed og virkning hos ældre patienter ikke klarlagt.

*Nedsat leverfunktion*

Pretomanids sikkerhed og virkning hos populationer med nedsat leverfunktion er ikke klarlagt (se pkt. 4.4).

*Nedsat nyrefunktion*

Pretomanids sikkerhed og virkning hos populationer med nedsat nyrefunktion er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data. Anvendelse til patienter med nedsat nyrefunktion frarådes.

*Pædiatrisk population*

Pretomanids sikkerhed og virkning hos børn og unge er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Til oral anvendelse.

Pretomanid skal indtages sammen med føde (se pkt. 5.2).

Tabletterne skal synkes med vand.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof, andre nitroimidazoler eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

#### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Pretomanids sikkerhed og virkning er ikke klarlagt for anvendelse i kombination med lægemidler ud over bedaquilin og linezolid som del af det anbefalede doseringsregime, og derfor bør pretamanid ikke anvendes som del af noget andet regime.

##### Hepatotoksicitet

Hepatotoksicitet kan forekomme ved anvendelsen af regimet bestående af pretomanid, bedaquilin og linezolid. Leverrelaterede laborietests skal monitoreres. Alkohol og hepatotoksiske lægemidler (herunder naturlægemidler) ud over dem, der er angivet under indikationer (se pkt. 4.1), skal undgås under regimet, særligt hos patienter med nedsat leverfunktion.

Symptomer og tegn (såsom træthed, anoreksi, kvalme, gulsot, mørk urin, leverømhed og hepatomegali) skal adresseres i løbet af behandlingen. Laborietests (alaninaminotransferase [ALAT], aspartataminotransferase [ASAT], alkalisk phosphatase og bilirubin) skal monitoreres ved påbegyndelsen af behandlingen og som minimum en gang om ugen i løbet af den første behandlingsmåned, hver anden uge i løbet af den anden måned, og månedligt derefter under behandlingen og efter behov. Hvis der er tegn på forekomst af ny eller forværret leverdysfunktion, skal der testes for viral hepatitis, og eventuelle andre hepatotoksiske lægemidler skal seponeres.

Behandling med hele regimet skal afbrydes, hvis:

- Aminotransferaseforhøjelser ledsages af en forhøjelse af samlet bilirubin, der er større end 2 gange den øvre grænse for normal.
- Aminotransferaseforhøjelser er større end 8 gange den øvre grænse for normal.
- Aminotransferaseforhøjelser er større end 5 gange den øvre grænse for normal og varer længere end 2 uger.

Behandling kan genetableres under tæt overvågning, når leverenzymmer og de kliniske symptomer normaliseres.

##### Ændring/afbrydelse grundet bivirkninger ved linezolid

Ændring eller afbrydelse af linezolid-doseringen kan være nødvendig i løbet af behandlingen for at behandle kendte linezolidtoksiciteter. Nedenstående anbefalinger afspejler procedurerne, der blev anvendt i Nix-TB-studiet (pkt. 5.1).

##### *Myelosuppression*

Fuldstændig blodtælling bør udføres som minimum ved behandlingens start, efter to uger, og dernæst månedligt hos patienter, der får linezolid som del af kombinationsregimet. Hæmatologiske parametre er variable fra måling til måling, og fald i tallene skal evalueres i forhold til patientens generelle medicinske tilstand. Nedenstående retningslinjer kan overvejes, når det er sandsynligt, at linezolid har forårsaget et fald i blodtællingerne. Overvej pausering eller reduktion af dosis af linezolid i de følgende situationer.

- Anæmi - hvis hæmoglobin falder til under 80 g/l eller mere end 25 % under niveauet ved behandlingsstart.
- Leukopeni - hvis det absolutte neutrofilantal (ANC) falder til under  $0,75 \times 10^9/l$  eller signifikant under baseline. Bekræft med en gentaget test, før der træffes yderligere beslutninger, da ANC'er kan have døgn- eller anden variabilitet.
- Thrombocytopeni - hvis koncentrationen af trombocytter falder til under  $50 \times 10^9/l$  eller signifikant under baseline. Bekræft helst med en gentaget test, før der træffes yderligere beslutninger.

Når der ses en bedring i myelosuppressionen, skal det overvejes at genoptage linezolid ved den indledende dosis eller ved halvdelen af den indledende dosis.

##### *Perifer neuropati og optisk neuropati*

Perifer neuropati forbundet med linezolid er generelt reversibel eller forbedres ved afbrydelse, dosisreduktion eller seponering af linezolid-doseringen. Når der ses en bedring i perifer neuropati, skal

det overvejes at genoptage linezolid ved halvdelen af den indledende dosis. I Nix-TB-studiet (pkt. 5.1) øgedes forekomsten af afbrydelse/reduktion/seponering af linezolid grundet perifer neuropati kontinuerligt fra ca. 2 måneders behandling til og med behandlingens afslutning. Monitorér visuelle symptomer hos alle patienter, der får kombinationsbehandling med pretomanid, bedaquilin og linezolid. Hvis en patient oplever symptomer på nedsat syn, afbrydes linezolid-doseringen, og der skal straks foretages en øjenundersøgelse, der evaluerer eventuelle tegn på optisk neuropati.

#### *Laktatacidose*

Laktatacidose er en kendt bivirkning ved linezolid. Patienter, der udvikler recidiverende kvalme eller opkastninger, skal have foretaget en øjeblikkelig medicinsk evaluering, herunder evaluering af bikarbonat- og mælkesyreniveauer. Desuden bør afbrydelse af linezolid overvejes. Linezolid kan genoptages ved en lavere dosis med tæt monitorering, når tegn og symptomer på laktatacidose er forsvundet.

#### QT-forlængelse

Der blev indberettet QT-forlængelse ved kombinationsregimet med pretomanid, bedaquilin og linezolid. QT-forlængelse er en kendt bivirkning ved bedaquilin. Bedaquilin i kombination med pretomanid synes at resultere i en højere QT-forlængelse end forventet med bedaquilin alene. Indvirkningen af pretomanid er imidlertid ikke blevet fuldstændigt karakteriseret.

Der skal laves et EKG før behandlingsstart og mindst en gang om måneden under behandlingen med kombinationsregimet med pretomanid, bedaquilin og linezolid. Serumkalium, kalcium og magnesium bør måles ved baseline og korrigeres hvis unormale. Opfølgende monitorering af elektrolytter skal udføres, hvis der ses QT-forlængelse.

Det følgende kan øge risikoen for QT-forlængelse:

- torsades de pointes (TdP) i anamnesen
- arveligt langt QT-syndrom i patientens eller familiens anamnese
- eksisterende hypothyreoidisme eller hypothyreoidisme i anamnesen
- eksisterende bradyarytmi
- hjertesvigt eller kendt strukturel hjertesygdom
- QT-interval som korrigeret efter Fridericia-metoden (QTcF) > 450 ms (bekræftet af gentaget elektrokardiogram) eller
- serumkalcium-, magnesium- eller kaliumniveauer under de nedre grænser for normal.

Hele regimet med pretomanid, bedaquilin og linezolid skal seponeres, hvis patienten udvikler klinisk signifikant ventrikulær arytmi eller et QTcF-interval på mere end 500 ms (bekræftet af gentaget EKG). Hvis der opstår synkope, skal der tages et EKG for at påvise QT-forlængelse.

QT-forlængelsesrisikoen for kombinationsregimet er ikke blevet etableret ved eksponeringer, der er højere end de terapeutiske niveauer. Risikoen kan øges, hvis den systemiske eksponering af pretomanid er forhøjet (se pkt. 4.5 og 5.2).

#### Hjælpstoffer

Pretomanid FGK indeholder laktose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption. Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

### Andre lægemidlers virkninger på pretomanid

#### *CYP3A4-induktorer*

Pretomanid metaboliseres delvist af CYP3A4. Som følge heraf kan eksponeringen over for pretomanid være reduceret under samtidig administration af CYP3A4-induktorer. I interaktionsstudier af flere doser pretomanid sammen med flere doser rifampicin eller efavirenz blev pretomanids AUC<sub>0-24h</sub> reduceret med henholdsvis 66 % eller 35 %. På grund af risikoen for en reduktion af den terapeutiske virkning af pretomanid grundet en nedsættelse af den systemiske eksponering, skal samtidig administration af pretomanid og moderate eller kraftige CYP3A4-induktorer (f.eks. efavirenz, etravirin, rifamyciner, herunder rifampicin, rifapentin og rifabutin, carbamazepin, phenytoin, prikbladet perikon (*Hypericum perforatum*)), når de anvendes systemisk, undgås (se pkt. 4.4).

I et interaktionsstudie af flere doser pretomanid sammen med flere doser ritonavir-boostet lopinavir, blev pretomanids AUC<sub>0-24h</sub> reduceret med 17 %.

### Pretomanids virkninger på andre lægemidler

#### *OAT3-substrater*

Pretomanid er en hæmmer af OAT3-transportøren *in vitro*, som klinisk kan resultere i øgede koncentrationer af lægemidler, der er OAT3-substrater og kan øge risikoen for bivirkninger ved disse lægemidler.

Hvis pretomanid administreres samtidigt med lægemidler, der er OAT3-substrater (f.eks. methotrexat, benzylpenicillin, indometacin, ciprofloxacin), skal lægemiddelrelaterede bivirkninger ved OAT3-substrater monitoreres, og doseringsreduktioner af OAT3-lægemidler skal overvejes efter behov (se pkt. 4.4).

#### *CYP2C8-, CYP2C9- og CYP2C19-substrater*

Det er påvist, at pretomanid tidsafhængigt hæmmer CYP2C8 og CYP2C19 *in vitro*. Pretomanids induktion af CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19 er ikke blevet undersøgt. Derfor er pretomanids nettovirkning på CYP2C8- og/eller CYP2C19-substrater ukendt. Samtidig behandling med substraterne CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19 skal derfor monitoreres nøje.

#### *Pgp-, OATP1B3-, OCT2- og BCRP-substrater*

Pretomanids potentiale for at hæmme Pgp, OATP1B3, OCT2 og BCRP *in vivo* er ukendt. Det anbefales at udvise forsigtighed ved samtidig behandling med pretomanid og transportørsubstrater med et snævert terapeutisk indeks.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

### Graviditet

Der er meget utilstrækkelige data fra anvendelse af pretomanid til gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår den embryoføtale udvikling (se pkt. 5.3).

Pretomanid må kun anvendes under graviditet, hvis fordelen for patienten menes at opveje den potentielle risiko for fostret.

### Amning

Det er ukendt, om pretomanid/metabolitter udskilles i human mælk. De tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyreforsøg viser, at pretomanid udskilles i mælk (se pkt. 5.3). En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning eller behandling med pretomanid skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

## Fertilitet

Der foreligger ingen humane data om pretomanids virkning på fertiliteten. Der sås en markant reduceret fertilitet hos hanrotter ved oral administration af pretomanid (se pkt. 5.3).

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Pretomanid kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner i mindre grad. Der er rapporteret svimmelhed hos nogle patienter, der tager pretomanid, og nogle patienter oplevede nedsat syn. Dette skal tages med i overvejelserne, når patientens evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner vurderes (se pkt. 4.8).

### **4.8 Bivirkninger**

De hyppigste bivirkninger under behandling med pretomanid i kombination med bedaquilin og linezolid var kvalme (36 %), opkastning (28 %) og forhøjede transaminaser (21 %). Henholdsvis 81 % og 37 % af patienterne oplevede perifer neuropati og anæmi, som er kendte bivirkninger ved linezolid. Kvalme, opkastning og forhøjede transaminaser er mulige bivirkninger for alle tre lægemidler i regimet. Se produktresuméet for bedaquilin og linezolid for yderligere information om bivirkninger forårsaget af disse to lægemidler.

#### Tabel over bivirkninger

Bivirkninger, der blev indberettet fra et ukontrolleret fase III-studie med 109 patienter, der blev behandlet med pretomanid i kombination med bedaquilin og linezolid, er opsummeret i nedenstående tabel efter systemorganklasse og hyppighed. Bivirkninger, der menes at skyldes linezolid er mærket med Δ.

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Meget almindelig ≥1/10</b>	<b>Almindelig ≥1/100 til &lt;1/10</b>	<b>Ikke almindelig ≥1/1.000 til &lt;1/100</b>
Infektioner og parasitære sygdomme			Svampeinfektion, oral candidiasis, oral svampeinfektion
Blod og lymfesystem	Anæmi Δ	Leukopeni Δ, neutropeni Δ, thrombocytopeni Δ	Lymphopeni Δ, pancytopeni Δ
Metabolisme og ernæring	Nedsat appetit	Hypoglykæmi, laktatacidose Δ	Acidose Δ, dehydrering, hypokalcæmi, hypovolæmi, hypomagnesiæmi
Psykkiske forstyrrelser		Insomni	Angst, depression
Nervesystemet	Perifer neuropati* Δ, hovedpine	Dysgeusi, svimmelhed	
Øjne		Nedsat syn*, øjenirritation, øjensmerter, optisk neuropati*Δ	Sygdomme i øjets linse, tørre øjne, kløe i øjne, hævelser af øjne, papilødem, presbyopi
Øre og labyrint			Døvhed
Hjerte			Palpitationer, sinustakykardi

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Meget almindelig ≥1/10</b>	<b>Almindelig ≥1/100 til &lt;1/10</b>	<b>Ikke almindelig ≥1/1.000 til &lt;1/100</b>
Vaskulære sygdomme			Hypotension
Luftveje, thorax og mediastinum			Hoste, epistaxis
Mave-tarmkanalen	Kvalme, opkastninger, dyspepsi, abdominalsmerter*	Gastritis*, diarré, forstoppelse, gastroøsofageal reflukssygdom, pankreatitis*	Abdominal distension, glossodyn, hæmatemese
Lever og galdeveje	Forhøjet transaminase*	Hyperbilirubinæmi	Hepatomegali, gulsot
Hud og subkutane væv	Akne*, pruritus*, udslæt*	Tør hud, alopeci	Allergisk dermatitis, hyperpigmentering
Knogler, led, muskler og bindevæv	Muskel- og knoglesmerter*	Muskelspasmer	Stivhed i muskler og knogler
Det reproduktive system og mammae			Erektile dysfunktion, metroragi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Træthed, asteni	Utilpashed
Undersøgelser	Forhøjet gamma-glutamyltransferase; forhøjet amylase*	Forlænget QT på EKG, forhøjet alkalisk fosfatase i blodet, forhøjet kreatin fosfokinase i blodet, forhøjet carbamid i blodet, forhøjet lipase*	Albumin i urinen, forhøjet kreatinin i blodet, forhøjet kreatin fosfokinase MB i blodet, forhøjet urinsyre i blodet, reduceret renal kreatininclearance

\*Udvalgte termer er sammensat som følger: perifer neuropati (sviende fornemmelse, hypoæstesi, hyporefleksi, perifer neuropati, paraæstesi, perifer motorisk neuropati, perifer sensomotorisk neuropati, perifer sensorisk neuropati); gastritis (gastritis, kronisk gastritis); akne (akne, dermatitis acneiform); muskel- og knoglesmerter (artragi, rygsmerte, costochondritis, myalgi, smerte i ekstremiteter); forhøjede transaminaser (alaninaminotransferase (ALAT)-forhøjelser, aspartataminotransferase (ASAT)-forhøjelser, lægemiddelinduceret leverskade, forhøjet leverenzym, unormal leverfunktion, forhøjet leverfunktionstest, forhøjede transaminaser); udslæt (udslæt, erytematøst udslæt, maculopapuløst udslæt, papuløst udslæt, vesikulært udslæt); pruritus (pruritus, generaliseret pruritus, kløende udslæt); abdominale smerter (abdominale smerter, nedre abdominale smerter, øvre abdominale smerter, abdominal ømhed); nedsat syn (sløret syn, nedsat synsskarphed, synsnedsættelse); forhøjet amylase (forhøjet amylase, hyperamylasæmi); forhøjet lipase (hyperlipasæmi, forhøjet lipase); optisk neuropati (optisk neuropati, optisk neuritis); pankreatitis (pankreatitis, hæmoragisk pankreatitis).



## Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

### *Forhøjede transaminaser*

I Nix-TB-studiet, hvor 109 patienter blev behandlet med pretomanid i kombination med bedaquilin og linezolid, oplevede 21 % af patienterne bivirkningen forhøjede transaminaser (meget almindelig). Alle patienter med undtagelse af én patient, der døde grundet pneumoni og sepsis, der oplevede forhøjede transaminaser, kunne fortsætte eller genoptage behandlingen efter afbrydelse og fuldføre hele behandlingsforløbet.

### *EKG med QT-intervalforlængelse*

QT-forlængelse er en kendt bivirkning ved bedaquil. Bedaquilin i kombination med pretomanid synes at resultere i en højere QT-forlængelse end forventet med bedaquilin alene. Indvirkningen af pretomanid er imidlertid ikke blevet fuldstændigt karakteriseret. I Nix-TB-studiet oplevede 6 patienter (5,5 %, almindelig) QT-forlængelse. Ingen forsøgsperson blev under hele Nix-TB-studiet indberettet med en behandlingsfremkaldt QTcF over 480 ms. En forsøgsperson blev indberettet med en ændring af QTcF fra baseline på over 60 ms.

### *Myelosuppression*

Myelosuppression er en kendt bivirkning ved linezolid. I Nix-TB-studiet oplevede 37 % (meget almindelig) af patienterne anæmi som den mest almindelige bivirkning af hæmatopoietisk cytopeni tilskrevet linezolid. De fleste cytopenier begyndte efter 2 ugers behandling. Samlet set oplevede tre patienter cytopenier, der blev betraget som alvorlige: neutropeni hos 1 patient og anæmi hos 2 patienter. Alle 3 alvorlige bivirkninger resulterede enten i afbrydelse af linezolid eller i afbrydelse af pretomanid, bedaquilin og linezolid og alle forsvandt igen.

### *Perifer neuropati*

Perifer neuropati er en kendt bivirkning ved linezolid. I Nix-TB-studiet oplevede 81 % (meget almindelig) af patienterne perifer neuropati. De fleste af disse bivirkninger forekom efter 8 ugers behandling og resulterede i doseringsafbrydelse, dosisreduktion eller seponering af linezolid. Ingen bivirkninger relateret til perifer neuropati førte til seponering af hele studieregimet.

### *Optisk neuropati*

Optisk neuropati er en kendt bivirkning ved linezolid. To patienter (2 %, almindelig) i Nix-TB-studiet udviklede optisk neuropati, begge efter 16 ugers behandling. Begge var alvorlige, bekræftet ved nethindeundersøgelse som optisk neuropati/neuritis, og resulterede i seponering af linezolid; begge bivirkninger forsvandt igen.

## Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#)**.

## **4.9 Overdosering**

Der er ingen erfaring med akut overdosering med pretomanid. I tilfælde af forsætlig eller utilsigtet overdosering bør der træffes generelle forholdsregler med henblik på at understøtte de vitale funktioner med monitorering af disse samt optagelse af EKG.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antimycobacterika, lægemidler til behandling af tuberkulose, ATC-kode: **endnu ikke tildelt**.

## Virkningsmekanisme

Pretomanids virkningsmekanisme menes at involvere hæmning af syntesen af lipider i cellevægge under aerobe forhold og generering af reaktive nitrogenarter under anaerobe forhold. Reduktiv aktivering af pretomanid via en mykobakteriel deazaflavin (F420)-afhængig nitroreduktase er nødvendig for aktivitet under både aerobe og anaerobe forhold (se også afsnittet om resistens nedenfor).

## Resistens

Aktiveringen af pretomanid, som finder sted i bakteriecellerne, afhænger af enzymer kodet af 5 gener: en cofaktor F420-afhængig nitroreduktase ved navn Ddn; en glukose-6-phosphat-dehydrogenase ved navn Fgd1; og enzymerne i F420's biosyntetiske vej (FbiA, FbiB og FbiC). Mutationer i de 5 gener, der koder disse enzymer (*ddn*, *fgd1*, *fbiA*, *fbiB*, *fbiC*), er blevet forbundet med det høje resistensniveau for pretomanid *in vitro*.

Ikke alle isolater med øgede, mindste hæmmende koncentrationer (MIC'er) har mutationer i disse gener, hvilket antyder eksistensen af mindst én anden resistensmekanisme.

Pretomanid udviser ikke krydsresistens med noget aktuelt anvendt lægemiddel mod tuberkulose, med undtagelse af delamanid, hvor der er blevet påvist krydsresistens *in vitro*. Dette skyldes sandsynligvis, at pretomanid og delamanid aktiveres via samme vej, se ovenfor. Indtil videre er der kun blevet observeret ét tilfælde af tilegnet pretomanidresistens i studier, der er sponsoreret af TB Alliance.

## Breakpoint i følsomhedstest

Baseret på den begrænsede information, der er tilgængelig, er der fastsat en midlertidig kritisk pretomanidkoncentration på 1 µg/ml for analyse vha. MGIT-systemet. Over 99 % af de kliniske isolater, der blev undersøgt, viste MIC-værdier på eller under 1 µg/ml. Derimod havde alle *Mycobacterium tuberculosis*-isolater med kendte resistensmekanismer over for pretomanid MIC-værdier over denne koncentration.

## Klinisk virkning og sikkerhed

Pretomanid blev evalueret i et åbent multicenter-studie, der blev udført med forsøgspersoner med XDR, behandlingsintolerant eller ikke-responsiv multiresistent pulmonal tuberkulose.

Forsøgspersonerne fik det indicerede pretomanid-bedaquilin-linezolid-regime i 6 måneder (kunne forlænges til 9 måneder) med 24 måneders opfølgning; linezolid's startdosis var enten 600 mg to gange dagligt eller 1200 mg en gang dagligt. I alt blev 109 patienter behandlet i løbet af studiet.

Det primære virkningsendepunkt for studiet var behandlingssvigt, defineret som forekomsten af bakteriologisk svigt, bakteriologisk relaps (dyrkningskonvertering til positiv status efter fuldførelse af behandling med samme *Mycobacterium tuberculosis*-stamme, efter konvertering til negativ under behandling), eller klinisk svigt i løbet af opfølgning indtil 6 måneder efter behandlingens afslutning. Forsøgspersoner med behandlingssvigt, blev kategoriseret som havende et ugunstigt resultat.

Patienternes middelalder var 35,6 år, hvor 48 % var kvinder og 52 % mænd. Middelvarigheden efter første TB-diagnose var 24 måneder. 47 %/38 % af patienterne havde unilaterale/bilaterale kaviteter og 51 % af patienterne var hiv-positive (med et middel CD4-celletal på 396 celler/µl).

Resultaterne for den primære virkningsanalyse ses i nedenstående tabel.

	<b>I alt</b>	<b>XDR</b>	<b>TI/NR MDR</b>
N	109	71 (65 %)	38 (35 %)
Ikke-vurderbare	2	1	1
I alt vurderbare	107	70	37
Gunstige	98 (92 %)	63 (90 %)	35 (95 %)
Ugunstige	9 (8 %)	7 (10 %)	2 (5 %)

XDR: Ekstremt lægemiddelresistent

TI/NR MDR: behandlingsintolerant eller ikke-responsiv multilægemiddelresistent

Resultaterne var ensartede hos både hiv-negative og hiv-positive forsøgspersoner. Ud af de 9 ugunstige resultater var 6 dødsfald under modtagelse af behandling. To yderligere forsøgspersoner recidiverede i opfølgningen efter behandlingsafslutningen, hvoraf en af disse forsøgspersoner senere døde.

### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med pretomanid i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af multiresistent tuberkulose (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

### Betinget godkendelse

Dette lægemiddel er godkendt under ”betingede omstændigheder”. Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Pretomanids farmakokinetiske egenskaber er sammenlignelige hos voksne, raske forsøgspersoner og hos voksne tuberkuloseinficerede patienter.

### Absorption

Pretomanids absolutte biotilgængelighed er ikke klarlagt. To massebalancestudier har indikeret, at den absolutte biotilgængelighed er større end 53 % og 64 %.

Medianværdierne for  $t_{max}$  ligger fra 4 til 5 timer.

Administration af 200 mg pretomanid sammen med et kalorierigt måltid med højt fedtindhold øgede middelværdien for  $C_{max}$  med 76 % og middelværdien for  $AUC_{0-inf}$  med 88 % sammenlignet med fastende tilstand.

### Fordeling

Pretomanids binding til humane plasmaproteiner er 86,4 %, så den ubundne fraktion ( $f_u$ ) er 13,6 %. Binding til humant serumalbumin var sammenlignelig (82,7 %), hvilket antydede, at bindingen til albumin er ansvarlig for pretomanids humane plasmaproteinbinding.

Middelværdien for det tilsyneladende fordelingsvolumen ( $V_d/F$ ) efter en enkelt dosis på 200 mg i den ikke-fastende tilstand var 97 l ved en middelvægt på 72 kg.

### Biotransformation

Pretomanids metaboliske profil er ikke blevet fuldstændigt belyst. Pretomanid metaboliseres i stort omfang med over 19 metabolitter, der er blevet identificeret gennem flere metaboliseringsveje. I

massebalancestudiet havde pretomanid en halveringstid på 16 timer, mens den samlede radioaktivitet var 18 dage, hvilket indikerer tilstedeværelsen af delvist uidentificerede metabolitter med lang levetid.

*In vitro* blev pretomanid metaboliseret moderat af CYP3A4. CYP3A4's involvering blev yderligere understøttet af et klinisk lægemiddelinteraktionsstudie med CYP3A4-induktorer. Nitroreduktion i *mycobacterium tuberculosis* og potentielt i gastrointestinal mikroflora er også involveret i pretomanids metabolisme.

Pretomanid er ikke et substrat af cytochrom P450 (CYP), 2C9, 2C19 eller 2D6 *in vitro*.

### Elimination

Genfindingen af samlet radioaktivitet efter en enkelt dosis <sup>14</sup>C-pretomanid var ca. 90 % med ca. 53-65 % udskilt i urinen og 26-38 % i fæces.

Pretomanid er ved klinisk relevante koncentrationer ikke et substrat eller en inhibitor for transportørerne, galdesalt-eksportpumpe (BSEP), multilægemedel- og toksinekstruderingsprotein (MATE)1, MATE2-K, organisk aniontransportør (OAT)1, OAT1B1 og organisk kationstransportør, (OCT)1. Pretomanid er ikke et substrat af OAT3, brystcancerresistensprotein (BCRP), P-glycoprotein (P-gp), OCT2 og organisk aniontransporterende polypeptid (OATP)1B3. Pretomanids potentiale for at hæmme P-gp, OATP1B3, OCT2 og BCRP er ikke blevet undersøgt i klinisk relevante koncentrationer. Tilsyneladende clearance (CL/F) efter en enkelt dosis var henholdsvis 7,6 og 3,9 l/t i fastende og ikke-fastende tilstand. Eliminationshalveringstiden var 17 timer.

### Non-linearitet

I den fastende tilstand faldt biotilgængeligheden med stigende doser (50 til 1500 mg/dag), med en mætning af absorptionen på over 1000 mg. I den ikke-fastende tilstand var der ingen signifikante ændringer i biotilgængeligheden på tværs af doser på 50 mg til og 200 mg.

### Særlige populationer

#### *Nedsat leverfunktion*

Pretomanids farmakokinetik er ikke klarlagt hos patienter med nedsat leverfunktion.

#### *Nedsat nyrefunktion*

Pretomanids farmakokinetik er ikke klarlagt hos patienter med nedsat nyrefunktion.

#### *Pædiatrisk population*

Pretomanids farmakokinetik er ikke klarlagt hos den pædiatriske population.

#### *Ældre*

Der foreligger begrænsede kliniske data (n = 5) om anvendelsen af pretomanid til ældre (≥65 år).

#### *Race*

Der var ingen klinisk relevante forskelle i pretomanids farmakokinetik mellem sorte personer og kaukasere. Pretomanids farmakokinetik er ikke klarlagt hos andre etniske populationer.

## **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Der udviklede sig katarakter hos rotter, der fik pretomanid 300 mg/kg/dag i 13 uger med 7 gange den maksimale, anbefalede humane dosis (MRHD) -eksponering og 100 mg/kg/dag i 26 uger med 3-4 gange MRHD-eksponering. Katarakterne var ikke til stede ved afslutning af dosering hos aber, der fik oral pretomanid 450 mg/kg/dag (10,5 gange MRHD-eksponering) i 4 uger og 300 mg/kg/dag (5,4 gange MRHD-eksponering) i yderligere 12 uger, men blev observeret hos 2 ud af 12 aber i løbet af den 13-ugers restitutionperiode efter behandlingen. I et efterfølgende forsøg med aber blev der ikke observeret katarakter efter 13 ugers behandling med op til 300 mg/kg/dag oral pretomanid (5 gange MRHD-eksponering) eller i løbet af den 20-ugers restitutionperiode efter behandlingen.

Desuden blev der ikke observeret katarakter i toksicitetsforsøg med gentagne doser i op til 9 måneder hos aber (ca. 2-3 gange MRHD-eksponeringen). Når disse forsøg vurderes sammenlagt, antyder de, at nuleffektniveauet for katarakter var 30 mg/kg/dag observeret hos rotter (26-ugers forsøg), hvilket er 2 gange eksponeringen ved MRHD på 200 mg/dag.

Ved gentagne dosisforsøg med rotter blev der observeret kramper ved systemisk eksponering, der var 4 til 10 gange højere end den kliniske eksponering ved MHRD på 200 mg/dag ( $C_{\max} = 3,1 \mu\text{g/ml}$  og  $\text{AUC}_{0-24} = 57 \text{ t} \times \mu\text{g/ml}$ ). I forsøg med gentagne doser med aber blev der observeret kramper ved eksponeringer, der var 2 til 8 gange højere end eksponeringen ved MHRD. I begge arter blev der observeret kramper ved lavere eksponeringer under de længerevarende forsøg (6 måneder for rotter og 9 måneder for aber). Krampemekanismen i non-kliniske forsøg med pretomanid er ukendt. Den kliniske relevans af dette fund er ukendt.

Pretomanid har potentiale til at påvirke repolarisering af hjertet via blokade af hERG-kaliumkanaler og/eller andre ionkanaler i hjertet, herunder Nav1.5 og KCNQ1/minK.

Der blev observeret testikeltoksicitet hos rotter og mus uden eksponeringsmargen til MRHD. Der blev observeret nedsat fertilitet til fuldstændig infertilitet hos hanrotter, der blev behandlet med oral pretomanid. Pretomanid havde ingen direkte virkninger på reproduktionsorganer hos aber, der fik oral pretomanid i 3 måneder og 9 måneder. Der blev observeret nedsat sædmotilitet, samlet sædtal og øget unormal sædratio hos aber. Baseret på non-kliniske data er gnavere modtagelige over for pretomanid-inducerede testikelskader. Serumniveauer af de mandlige reproduktive hormoner er biomarkører, der ændres i forbindelse med denne skade. I det non-kliniske forsøg med primater blev der ikke observeret pretomanid-relaterede ændringer i testis eller de mandlige reproduktive hormoner.

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af embryoføtal, peri- og postnatal udvikling.

Overførsel af pretomanid fra moder til unge via brystmælken blev studeret hos rotter. Efter 14 dages dosering med 20 mg/kg/dag, var middelkoncentrationen i maternel plasma 6 timer efter dosering 2,84  $\mu\text{g/ml}$ , som er sammenlignelig med middelværdien for steady state  $C_{\max}$  for 200 mg pretomanid hos mennesker. Samtidig var middelkoncentrationen i mælk 4,07  $\mu\text{g/ml}$ , og middelkoncentrationen i plasma hos rotteunger 0,119  $\mu\text{g/ml}$ . Koncentrationen af pretomanid i rottemælk forudsiger ikke nødvendigvis koncentrationen af pretomanid i human mælk.

Der blev ikke påvist mutagene eller clastogene virkninger i konventionelle genotoksicitetsforsøg med pretomanid. En cirkulerende metabolit af pretomanid, M50, var mutagen i en bakteriel omvendt mutationsanalyse. Der blev ikke påvist karcinogent potentiale i et 6-måneders forsøg af transgene mus, hvor denne metabolit produceres.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Lactosemonohydrat  
Mikrokrystallinsk cellulose  
Natriumstivelsesglycolat  
Magnesiumstearat  
Silica, kolloid  
Natriumlaurilsulfat  
Povidon

### **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

24 måneder

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

HDPE (høj densitet polyethylen)-beholdere med skruelåg af polypropylen med en celluloseforing og absorberende vat.

Pakningsstørrelse: 26 tabletter.

PVC/PVdC-aluminiumfolie blisterpakninger.

Pakningsstørrelser: 14, 14 × 1 (enkeltdosis), 182, 182 × 1 (enkeltdosis) tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

FGK Representative Service GmbH

Heimeranstrasse 35

80339 München, Tyskland

Tlf.: +49 (0) 89 893 119-22

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**
- E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER**

## **A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Mylan Hungary Kft  
Mylan utca 1.  
Komarom  
2900  
Ungarn

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

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en særlig recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur



- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER**

Dette er en betinget markedsføringstilladelse, og i henhold til artikel 14-a, i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
For at kunne evaluere sikkerheden, virkningen og tolerabiliteten ved linezolid plus bedaquilin og pretomanid efter 26 ugers behandling hos deltagere med enten XDR-TB, præ-XDR TB eller behandlingsintolerant eller ikke-responsiv MDR-TB, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen gennemføre og indsende resultaterne af det igangværende studie ZeNix – Et delvist blindet, randomiseret fase 3-forsøg, der vurderer sikkerheden og virkningen af forskellige doser og behandlingsvarigheder med linezolid plus bedaquilin og pretomanid hos deltagere med lungeinfektion, der enten er lægemiddelresistent tuberkulose (XDR-TB), præ-XDR-TB eller behandlingsintolerant eller ikke-responsiv multiresistent tuberkulose (MDR-TB)	Årlige rapporter skal indsendes  Endelig rapport 4. kvartal 2022
For at kunne bekræfte pretomanids sikkerhed og virkning skal indehaveren af markedsføringstilladelsen gennemføre og indsende resultaterne af det igangværende åbne fase 3-forsøg, der vurderer sikkerheden og virkningen ved bedaquilin plus pretomanid plus linezolid (B-Pa-L) hos forsøgspersoner med lungeinfektion, der enten er ekstremt lægemiddelresistent tuberkulose (XDR-TB) eller behandlingsintolerant/ikke-responsiv multiresistent tuberkulose (MDR-TB). (NiX)	Endelig rapport 2. kvartal 2021

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**ÆSKE (BLISTER)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Pretomanid FGK 200 mg tabletter  
pretomanid

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 200 mg pretomanid.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose.  
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tablet

*Blistere:*

14 tabletter

182 tabletter

*Perforerede enkeltosisblistere:*

14 × 1 tablet

182 × 1 tablet

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

FGK Representative Service GmbH  
Heimeranstrasse 35  
80339 München  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Pretomanid FGK 200 mg tabletter

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Pretomanid FGK 200 mg tabletter  
pretomanid

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

FGK Representative Service GmbH

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**UDVENDIG ÆSKE (BEHOLDER)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Pretomanid FGK 200 mg tabletter  
pretomanid

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 200 mg pretomanid.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose.  
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

26 tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

FGK Representative Service GmbH  
Heimeranstrasse 35  
80339 München  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/20/1437/003

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Pretomanid FGK 200 mg tabletter

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**MÆRKAT PÅ BEHOLDER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Pretomanid FGK 200 mg tabletter  
pretomanid

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 200 mg pretomanid.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose.  
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

26 tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

FGK Representative Service GmbH  
Heimeranstrasse 35  
80339 München  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/20/1437/003

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til patienten

### Pretomanid FGK 200 mg tabletter pretomanid

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Pretomanid FGK
3. Sådan skal du tage Pretomanid FGK
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Pretomanid FGK indeholder det aktive stof pretomanid, som er en type antibiotikum. Antibiotika er lægemidler, der dræber sygdomsfremkaldende bakterier.

Pretomanid FGK anvendes i kombination med to andre lægemidler ved navn linezolid og bedaquilin til behandling af tuberkulose i lungerne, når sygdommen er blevet resistent (modstandsdygtig) over for mange andre antibiotika:

- ekstremt resistent tuberkulose eller
- behandlingsintolerant eller multiresistent tuberkulose.

Det anvendes til voksne over 18 år.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Pretomanid FGK

##### Tag ikke Pretomanid FGK

- hvis du er allergisk over for pretomanid, antibiotika tilhørende gruppen ved navn nitroimidazoler eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).

Eftersom pretomanid skal anvendes i kombination med andre lægemidler mod tuberkulose – linezolid og bedaquilin – skal du også læse punktet "Tag ikke" i indlægssedlen for disse lægemidler. Hvis du er usikker på oplysningerne i indlægssedlen, så spørg din læge eller apotekspersonalet.

## Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Pretomanid FGK, hvis du:

- har nedsat leverfunktion
- drikker alkohol regelmæssigt
- har nedsat nyrefunktion
- har eller har haft forstyrrelser i hjerterytmen, eller hvis nogen i familien har forstyrrelser i hjerterytmen
- har hjertesvigt
- har eller har haft en underaktiv skjoldbruskkirtel
- har for lavt indhold af kalcium, magnesium eller kalium i blodet

### *Lever-skade*

Der er risiko for leverskade, når du behandles med Pretomanid FGK, linezolid og bedaquilin. Lægen vil derfor overvåge dig for tegn på leverskade og tage blodprøver før behandlingsstart og regelmæssigt under behandlingen.

Fortæl det til lægen, hvis du har symptomer som:

- træthed
- manglende eller ingen appetit
- kvalme
- gulfarvning af hud og øjne
- mørk urin
- mavesmerter

Lægen vil justere din behandling, hvis din lever er påvirket.

### *Nedsat antal blodlegemer*

Behandlingen med Pretomanid FGK, linezolid og bedaquilin kan kraftigt reducere antallet af blodlegemer, såsom blodpladerne, de røde blodlegemer og hvide blodlegemer kaldet neutrofiler. Kontakt straks lægen, hvis du har tegn på blå mærker, blødninger eller infektioner. Lægen vil overvåge alle blodtællinger før behandlingsstart og regelmæssigt under behandlingen. Lægen vil justere din behandling, hvis dine blodcelletal er nedsat.

### *Nervelidelser i hænder, fødder eller øjne*

Nervelidelser i hænder, fødder eller øjne kan forekomme under behandlingen. Kontakt lægen, hvis du har problemer med synet eller følelseløshed, prikken eller svien i hænder eller fødder under behandlingen. Lægen vil justere din behandling, hvis det er tilfældet. Hvis der opstår problemer med synet, skal du kontakte lægen for at få en øjeblikkelig undersøgelse af øjnene.

### *Forhøjet mælkesyre i blodet*

Under behandlingen kan der opstå en lidelse, kaldet mælkesyreacidose, hvor der dannes for megen syre i blodet. Fortæl det til lægen, hvis du har tilbagevendende kvalme eller opkastninger. Lægen vil muligvis justere din behandling, hvis det er tilfældet.

### *Hjerteproblemer*

Der kan opstå en form for unormale hjerteslag under behandlingen, der kaldes QT-forlængelse. Lægen vil derfor tage et EKG før behandlingsstart og regelmæssigt under behandlingen. Din behandling vil blive justeret, hvis der opstår unormale hjerteslag. Desuden vil kalium-, kalcium- og magnesiumniveauer blive målt og korrigeret hvis de er unormale.

Sikkerheden og virkningen af Pretomanid FGK er ikke blevet undersøgt i kombination med lægemidler ud over linezolid og bedaquilin, og bør derfor ikke anvendes som del af nogen anden behandlingskombination.

## Børn og unge

Dette lægemiddel anbefales ikke til børn og unge under 18. Det skyldes, at lægemidlet ikke er undersøgt hos denne aldersgruppe.

## Brug af anden medicin sammen Pretomanid FGK

Fortæl lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin, herunder naturlægemidler. Andre lægemidler kan have en indvirkning på, hvordan Pretomanid FGK virker eller øge risikoen for bivirkninger.

**Undgå behandling** med Pretomanid FGK og en eller flere af de følgende lægemidler samtidigt. Disse kan nedsætte Pretomanid FGK's virkning, så behandlingen måske ikke virker; derfor skal du straks fortælle lægen om disse:

- rifampicin, rifamycin, rifapentine, rifabutin: andre lægemidler til behandling af tuberkulose eller visse andre infektion
- efavirenz, etravirine: lægemidler til behandling af hiv-infektion
- carbamazepin, phenytoin: lægemidler til behandling af epilepsi og visse smertetilstande
- prikbladet perikon: et naturlægemiddel til behandling af depression og angst

Du bør også **undgå** at anvende lægemidler, der kan have en skadelig virkning på din lever (ud over bedaquilin og linezolid). Tal med lægen, der vil kunne fortælle dig, hvilke lægemidler, det drejer sig om.

Fortæl det til lægen, hvis du tager:

- methotrexat: et lægemiddel til behandling af alvorlig ledbetændelse, cancer og hudsygdommen psoriasis
- benzylpenicillin, ciprofloxacin: lægemidler til behandling af bakterieinfektioner
- indometacin: et lægemiddel til behandling af smerter og betændelse
- ritonavir: et lægemiddel til behandling af hiv-infektion

## Brug af Pretomanid FGK sammen med alkohol

Undgå at drikke alkohol under behandlingen med Pretomanid FGK, da dette øger risikoen for alvorlig leverskade.

## Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

- **Graviditet**  
Der er meget begrænset viden om anvendelse af Pretomanid FGK under graviditet. Derfor anvendes Pretomanid FGK kun under graviditet, hvis fordelen for patienten opvejer den mulige risiko for fostret. Din læge vil beslutte, om du skal behandles med Pretomanid FGK.
- **Amning**  
Det er ukendt, om pretomanid udskilles i human mælk. Din læge vil beslutte, om du skal ophøre med at amme eller undgå behandling med Pretomanid FGK.

## Trafik- og arbejdssikkerhed

Du kan føle dig svimmel efter at have taget Pretomanid FGK, eller du kan opleve problemer med synet. I så fald må du ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

## **Pretomanid FGK indeholder lactose og natrium**

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

### **3. Sådan skal du tage Pretomanid FGK**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Pretomanid FGK anvendes i kombination med linezolid og bedaquilin. Læs også disse lægemidlers indlægssedler. Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.

#### **Den anbefalede dosis er**

- Pretomanid FGK: 1 tablet en gang dagligt
- linezolid: 1.200 mg dagligt
- bedaquilin: 400 mg en gang dagligt i 2 uger efterfulgt af 200 mg 3 gange om ugen (med mindst 48 timer mellem doser). Du kan for eksempel tage bedaquilin mandag, onsdag og fredag hver uge fra uge 3 og derefter.

#### **Anvendelsesmetode**

Tag Pretomanid FGK på samme tid som linezolid og bedaquilin. Synk tabletterne med et glas vand og tag dem med mad.

Tabletterne tages under direkte overvågning af en sundhedsfaglig person eller i henhold til lokal praksis.

#### **Anvendelsesvarighed**

Den samlede behandlingsvarighed med Pretomanid FGK i kombination med bedaquilin og linezolid er 26 uger. Din læge kan beslutte at forlænge denne periode eller at afbryde doseringen for at sikre, at behandlingen er sikker og virker for dig.

#### **Hvis du har taget for meget Pretomanid FGK**

Kontakt straks lægen og tag medicinpakningen med dig.

#### **Hvis du har glemt at tage Pretomanid FGK**

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Det anbefales at erstatte eventuelle glemte doser pretomanid og bedaquilin ved behandlingens afslutning. Det anbefales ikke at erstatte doser med linezolid, der er blevet sprunget over grundet bivirkninger. Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis du har glemt en dosis, og du er i tvivl om, hvad du skal gøre.

#### **Hvis du holder op med at tage Pretomanid FGK**

Hold ikke op med at tage Pretomanid FGK eller kombinationsmedicinen linezolid eller bedaquilin uden din læges tilladelse. Hvis doser springes over eller behandlingsforløbet ikke fuldføres, kan det gøre behandlingen ineffektiv og din tuberkulose kan blive værre. Desuden kan det øge risikoen for, at bakterierne blive modstandsdygtige over for disse lægemidler.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

#### 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Når Pretomanid FGK anvendes sammen med linezolid og bedaquilin, er de følgende bivirkninger blevet indberettet:

**Kontakt straks lægen**, hvis du oplever en af de følgende bivirkninger:

**Meget almindelig** (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter)

- nedsat antal røde blodlegemer  
Mulige tegn er en følelse af træthed, svaghed stakåndethed, bevidstløshed og øget tørst.
- øgede niveauer af leverenzymmer i blodet ved navn
  - Gamma GT (viser, hvor godt din lever virker)
  - Transaminase såsom ALAT, ASATFortæl lægen, hvis du oplever symptomer som træthed, nedsat eller manglende appetit, kvalme, gulfarvning af hud og øjne, mørk urin eller mavesmerter.

**Almindelig** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- nedsat antal hvide blodlegemer eller blodplader  
Mulige tegn er blå mærker, blødninger eller infektioner.
- øgede mængder mælkesyre i blodet  
Kontakt lægen, hvis du har tilbagevendende kvalme eller opkastninger.

Andre bivirkninger kan forekomme med følgende hyppigheder:

**Meget almindelig** (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter)

- hovedpine
- kvalme, opkastninger, fordøjelsesbesvær
- mavesmerter
- akne, kløende hud, udslæt
- nedsat appetit
- nerveproblemer i hænder og fødder, såsom smerter, svie, unormal fornemmelse eller følelsesløshed
- muskel- og skeletsmerter, som ledsmerter, rygsmerter, muskelsmerter
- stigning i blodets indhold af:
  - amylase
  - et leverenzym ved navn gamma GT (viser, hvor godt din lever virker)
  - leverenzymmer ved navn transaminase såsom ALAT, ASAT

**Almindelig** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- søvnbesvær
- svækkelse, træthed
- smagsforstyrrelser
- svimmelhed
- muskelkramper
- diarré, forstoppelse
- betændelse i mavens slimhinde, betændelse i bugspytkirtlen
- tilbageløb af mavesyre i spiserøret
- hårtab, tør hud
- irritation eller smerter i øjnene, synsproblemer
- beskadigelse af synsnerven og/eller betændelse med hævelser og synsforstyrrelser
- unormal elektrisk aktivitet i hjertet (forlænget QT-interval i EKG)
- stigning i blodets indhold af:
  - bilirubin, som er det gule nedbrydningsstof i blodpigmentet
  - lipase
  - alkalisk fosfatase



- kreatinfosfokinase
- carbamid
- fald i blodsukker

**Ikke almindelig** (kan forekomme hos op 1 ud af 100 patienter)

- svampeinfektion (herunder candidagærsvampe) i mund eller hals, der optræder som hvide pletter
- svampeinfektion
- for meget væsketab, nedsat kropsvæskemængde
- angst, depression
- forstørret lever
- gulfarvning af hud, indre organer og/eller de hvide i øjnene (gulsot)
- sygdomme i øjets linse, tørre øjne
- forværret evne til at fokusere klart på genstande, der er tæt på
- kløe i øjne, hævelse af øjne
- hævelse af synsnervepapillen (fører til synstab)
- døvhed
- følelse af hurtigere hjerteslag
- hurtigere hjerteslag
- lavt blodtryk
- hoste, næseblod
- følelse af oppustethed
- sviende tunge, forstørrelse af de små strukturer på tungens overside
- eksem, kraftig hudpigmentering
- stive muskler og skelet
- manglende evne til at få og bibeholde en erektion
- uregelmæssige blødninger fra livmoder, særligt mellem de forventede menstruationscykluser
- følelse af utilpashed
- unormal tilstedeværelse af proteinet albumin i urinen
- opkastning af blod
- syre i blodet
- nedsat udskillelse af muskelvævsnedbrydningsproduktet kreatinin via nyrer
- mangel på hvide og røde blodlegemer og blodplader
- fald i blodets indhold af:
  - kalcium
  - magnesium
- stigning i blodets indhold af:
  - kreatinin og kreatinfosfokinase
  - urinsyre

### Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Tag ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken, beholderen eller blisteren efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Pretomanid FGK indeholder:

- Aktivt stof: pretomanid. Hver tablet indeholder 200 mg pretomanid.
- Øvrige indholdsstoffer: lactosemonohydrat, mikrokrystallinsk cellulose, natriumstivelsesglykolat, magnesiumstearat, kolloid silica, natriumlaurilsulfat, povidon.

### Udseende og pakningsstørrelser

Pretomanid FGK er en hvid til næsten hvid, oval tablet, præget med "M" på den ene side og "P200" på den anden side. Tabletens mål: 18 × 9 mm.

Tabletterne er tilgængelige i:  
Blisterpakker med 14, 14 × 1, 182 eller 182 × 1 tabletter  
Plastikbeholdere med 26 tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

FGK Representative Service GmbH  
Heimeranstrasse 35  
80339 München  
Tyskland

### Fremstiller

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

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

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

### Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}

Dette lægemiddel er godkendt under "betingede omstændigheder".  
Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.  
Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

### Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

## **Bilag IV**

**Konklusioner vedrørende udstedelse af markedsføringstilladelse under betingede omstændigheder og fremlagt af det europæiske lægemiddelagentur**

## **Konklusioner fremlagt af Det Europæiske Lægemiddelagentur vedrørende:**

- **Betinget markedsføringstilladelse**

Efter at have vurderet ansøgningen er CHMP af den opfattelse, at risk/benefit-forholdet er positivt for anbefaling af udstedelse af en betinget markedsføringstilladelse. Dette er beskrevet nærmere i den europæiske offentlige vurderingsrapport.