

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pretomanid FGK 200 mg Tablette

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 200 mg Pretomanid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 294 mg Lactose (als Monohydrat) und 5 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Weiß bis gebrochen weiß ovale Tablette mit der Prägung "M" auf der einen und "P200" auf der anderen Seite.

Tablettenmaße: 18 × 9 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Pretomanid FGK wird angewendet bei Erwachsenen in Kombination mit Bedaquilin und Linezolid zur Behandlung extensiv resistenter (XDR) Tuberkulose, bei Unverträglichkeit der Tuberkulosebehandlung oder bei Nichtansprechen der Therapie bei multiresistenter (MDR) Tuberkulose (TB) in der Lunge, siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1.

Die offiziellen Leitlinien zur angemessenen Anwendung von Antibiotika sind zu beachten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie mit Pretomanid ist von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung multiresistenter Tuberkulose einzuleiten und zu überwachen.

Pretomanid sollte unter direkter Beobachtung der Einnahme (directly observed therapy, DOT) oder entsprechend den örtlichen Gepflogenheiten angewendet werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosierung beträgt 200 mg (eine Tablette) Pretomanid einmal täglich über 26 Wochen.

Bei Patienten mit unzureichendem Therapieansprechen nach 26 Wochen kann unter Berücksichtigung der individuellen Umstände eine längere Therapiedauer in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Pretomanid darf nur in Kombination mit Bedaquilin (Einnahme von 400 mg einmal täglich über 2 Wochen gefolgt von 200 mg dreimal wöchentlich [mit mindestens 48-stündigem Abstand zwischen den Dosen] über insgesamt 26 Wochen) und Linezolid (Einnahme von 1.200 mg täglich über bis zu 26 Wochen) angewendet werden.

Bei der Anwendung von Bedaquilin und Linezolid sind die entsprechenden Hinweise in der jeweiligen Fachinformation zu berücksichtigen.

Siehe auch die Angaben zur Dosisanpassung von Linezolid in der klinischen Studie Nix-TB in Abschnitt 4.4 sowie Abschnitt 5.1 für weitere Einzelheiten zur Studie.

Absetzen des Behandlungsregimes mit Pretomanid, Bedaquilin und Linezolid (siehe auch Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1)

- Bei Absetzen von Bedaquilin oder Pretomanid aus beliebigem Grund ist die gesamte Kombinationsbehandlung zu beenden.
- Wird Linezolid in den ersten vier aufeinanderfolgenden Behandlungswochen dauerhaft abgesetzt, ist die gesamte Kombinationsbehandlung zu beenden.
- Wird Linezolid nach den ersten vier Wochen der kontinuierlichen Behandlung abgesetzt, kann die Therapie mit Bedaquilin und Pretomanid allein fortgesetzt werden.

Versäumte Dosen

Jede versäumte Dosis von Pretomanid oder Bedaquilin sollte am Ende der Therapie nachgeholt werden. Linezolid-Dosen, die aufgrund von Linezolid-bedingten Nebenwirkungen ausgelassen wurden, sollten am Ende der Therapie nicht nachgeholt werden.

Weitere Angaben zu Bedaquilin und Linezolid sind der jeweiligen Fachinformation zu entnehmen.

Behandlungsdauer

Die Gesamtdauer der Behandlung mit Pretomanid in Kombination mit Bedaquilin und Linezolid beträgt 26 Wochen. Daten zu einer längeren Behandlung sind begrenzt. Bei Patienten mit unzureichendem Therapieansprechen nach 26 Wochen kann unter Berücksichtigung der individuellen Umstände eine längere Therapiedauer in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Es liegen nur begrenzte klinische Daten zur Anwendung von Pretomanid bei älteren Patienten vor. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pretomanid bei älteren Patienten sind daher nicht erwiesen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pretomanid bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sind nicht erwiesen (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pretomanid bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Die Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wird nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pretomanid bei Kindern und Jugendlichen sind bisher noch nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Pretomanid sollte zu einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Die Tabletten werden zusammen mit etwas Wasser geschluckt.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Nitroimidazole oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pretomanid als Teil des empfohlenen Behandlungsregimes bei Anwendung in Kombination mit anderen Arzneimitteln als Bedaquilin und Linezolid sind nicht erwiesen, weshalb Pretomanid nicht in andere Behandlungsregimes eingeschlossen werden sollte.

Hepatotoxizität

Bei der Anwendung der Kombination aus Pretomanid, Bedaquilin und Linezolid kann Hepatotoxizität auftreten. Die Leberfunktionswerte sind zu überwachen. Alkohol und hepatotoxische Arzneimittel (einschließlich pflanzlicher Ergänzungsmittel), die nicht im Abschnitt zu den Anwendungsgebieten aufgeführt sind (siehe Abschnitt 4.1), sollten während der Behandlung vermieden werden, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion.

Die auftretenden Symptome und Anzeichen (u. a. Ermüdung, Anorexie, Übelkeit, Ikterus, dunkler Urin, Empfindlichkeit der Leber und Hepatomegalie) sollten während der Therapie behandelt werden. Die Laborwerte (Alanin-Aminotransferase [ALT], Aspartat-Aminotransferase [AST], alkalische Phosphatase und Bilirubin) sollten im Verlauf der Behandlung zu Beginn, im ersten Monat mindestens einmal wöchentlich, im zweiten Monat alle zwei Wochen und danach einmal monatlich sowie nach Bedarf überprüft werden. Bei Hinweisen auf eine neu aufgetretene oder sich verschlechternde Leberfunktionsstörung sollten auf eine Virushepatitis getestet und andere hepatotoxische Arzneimittel abgesetzt werden. Das komplette Behandlungsregime sollte ausgesetzt werden, wenn:

- Aminotransferasen und Gesamtbilirubin auf mehr als das Doppelte der Obergrenze des Normalbereichs ansteigen.
- Aminotransferasen auf mehr als das 8-Fache der Obergrenze des Normalbereichs ansteigen.
- Aminotransferasen auf mehr als das 5-Fache der Obergrenze des Normalbereichs ansteigen und diese Werte länger als 2 Wochen anhalten.

Die Behandlung kann unter engmaschiger Überwachung wieder aufgenommen werden, wenn sich die Leberenzymwerte wieder normalisiert haben und die klinischen Symptome abgeklungen sind.

Anpassung/Unterbrechung der Behandlung aufgrund von Linezolid-bedingten Nebenwirkungen

Im Behandlungsverlauf kann eine Anpassung der Dosierung oder eine Unterbrechung der Gabe von Linezolid erforderlich sein, um die bekannten Toxizitäten von Linezolid zu behandeln. Die nachstehenden Empfehlungen beruhen auf den Verfahren, die in der Nix-TB-Studie zum Einsatz kamen (Abschnitt 5.1).

Myelosuppression

Bei Patienten, die Linezolid im Rahmen der Kombinationstherapie erhalten, sollte zumindest zu Beginn der Behandlung, nach zwei Wochen und danach monatlich das große Blutbild erfasst werden. Da die hämatologischen Parameter von Messung zu Messung schwanken, sollten Abnahmen unter Berücksichtigung des medizinischen Allgemeinzustands des Patienten beurteilt werden. Wenn der Abfall der Blutwerte vermutlich durch Linezolid bedingt ist, können die nachfolgenden Leitlinien berücksichtigt werden. In den folgenden Situationen ist ein Unterbrechen der Behandlung mit Linezolid oder eine Dosisreduktion von Linezolid zu erwägen.

- Anämie – bei Abnahme des Hämoglobins auf weniger als 80 g/l oder um mehr als 25 % des Ausgangswerts.

- Leukopenie – bei Abnahme der absoluten Neutrophilenzahl (ANC) auf weniger als $0,75 \times 10^9/l$ oder deutlich unter den Ausgangswert. Vor weiteren Entscheidungen müssen die Werte in einem Wiederholungstest bestätigt werden, da die absolute Neutrophilenzahl im Tagesverlauf und aufgrund anderer Ursachen schwanken kann.
- Thrombozytopenie – bei Abnahme der Thrombozyten auf weniger als $50 \times 10^9/l$ oder deutlich unter den Ausgangswert. Im Idealfall werden die Werte vor weiteren Entscheidungen in einem Wiederholungstest bestätigt.

Wird eine Verbesserung der Myelosuppression beobachtet, ist zu erwägen, die Gabe von Linezolid in der Anfangsdosis oder der halben Anfangsdosis wieder aufzunehmen.

Periphere Neuropathie und Optikusneuropathie

Eine periphere Neuropathie im Zusammenhang mit Linezolid ist im Allgemeinen reversibel oder verbessert sich bei Unterbrechung der Behandlung, Dosisreduktion oder Absetzen von Linezolid. Wird eine Verbesserung der peripheren Neuropathie beobachtet, ist zu erwägen, die Gabe von Linezolid in der halben Anfangsdosis wieder aufzunehmen. In der Nix-TB-Studie (Abschnitt 5.1) nahm die Inzidenz von Unterbrechung/Dosisreduktion/Absetzen von Linezolid aufgrund einer peripheren Neuropathie nach ca. 2 Behandlungsmonaten bis zum Therapieende kontinuierlich zu. Bei allen Patienten unter der Kombinationsbehandlung mit Pretomanid, Bedaquilin und Linezolid ist das Sehvermögen zu überwachen. Wenn es bei einem Patienten zu Symptomen einer eingeschränkten Sehfunktion kommt, ist die Gabe von Linezolid zu unterbrechen und zügig eine ophthalmologische Untersuchung auf Anzeichen einer Optikusneuropathie durchzuführen.

Laktatazidose

Laktatazidose ist eine bekannte Nebenwirkung von Linezolid. Patienten, bei denen es wiederholt zu Übelkeit oder Erbrechen kommt, sind unverzüglich medizinisch zu untersuchen, einschließlich einer Beurteilung der Bicarbonat- und Milchsäurespiegel, und es sollte eine Unterbrechung der Gabe von Linezolid in Erwägung gezogen werden. Wenn die Anzeichen und Symptome der Laktatazidose abgeklungen sind, kann die Gabe von Linezolid unter engmaschiger Überwachung in niedrigerer Dosierung wieder aufgenommen werden.

Verlängerung des QT-Intervalls

Bei der Kombinationsbehandlung mit Pretomanid, Bedaquilin und Linezolid wurde von einer QT-Verlängerung berichtet. QT-Verlängerung ist eine bekannte Nebenwirkung von Bedaquilin. Bedaquilin in Kombination mit Pretomanid scheint zu einer stärkeren QT-Verlängerung zu führen als mit Bedaquilin allein zu erwarten wäre. Der Einfluss von Pretomanid ist jedoch nicht vollständig geklärt.

Bei der Kombinationsbehandlung mit Pretomanid, Bedaquilin und Linezolid sollte vor Beginn und während der Behandlung mindestens einmal monatlich ein EKG aufgezeichnet werden. Die Kalium-, Calcium- und Magnesiumwerte im Serum sollten zu Beginn der Behandlung erfasst und bei Abweichungen von den Normwerten korrigiert werden. Bei Nachweis einer QT-Verlängerung sollten die Elektrolytwerte weiter überwacht werden.

Folgende Faktoren können das Risiko für eine QT-Verlängerung erhöhen:

- Torsade de Pointes in der Anamnese
- angeborenes Long-QT-Syndrom in der Eigen- oder Familienanamnese
- bestehende oder anamnestische Hypothyreose
- bestehende Bradyarrhythmie
- Herzinsuffizienz oder bekannte strukturelle Herzerkrankung
- mit der Fridericia-Formel korrigiertes QT-Intervall (QTcF) > 450 ms (durch erneutes EKG bestätigt) oder
- Calcium-, Magnesium- oder Kaliumwerte im Serum unter der Untergrenze des Normalbereichs.

Wenn der Patient eine klinisch signifikante ventrikuläre Arrhythmie oder ein QTcF-Intervall von mehr als 500 ms (durch erneutes EKG bestätigt) aufweist, muss die gesamte Behandlung mit Pretomanid, Bedaquilin und Linezolid abgesetzt werden. Bei Auftreten einer Synkope sollte zwecks Ausschluss einer QT-Verlängerung ein EKG durchgeführt werden.

Das Risiko für eine QT-Verlängerung bei der Kombinationsbehandlung bei Expositionen über dem therapeutischen Bereich wurde nicht untersucht. Das Risiko kann bei erhöhter systemischer Exposition gegenüber Pretomanid erhöht sein (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

Sonstige Bestandteile

Pretomanid FGK enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Pretomanid FGK enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu "natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Pretomanid

CYP3A4-Induktoren

Pretomanid wird zum Teil durch CYP3A4 metabolisiert. Folglich kann die Exposition gegenüber Pretomanid bei gleichzeitiger Anwendung von CYP3A4-Induktoren verringert sein. In Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen bei wiederholter Gabe von Pretomanid und wiederholter Gabe von Rifampicin oder Efavirenz war die AUC_{0-24h} von Pretomanid um 66 % bzw. 35 % verringert.

Aufgrund der Möglichkeit einer verminderten therapeutischen Wirkung von Pretomanid infolge einer verringerten systemischen Exposition sollte die gleichzeitige Anwendung von Pretomanid und mäßigen oder starken, systemisch angewendeten CYP3A4-Induktoren (z. B. Efavirenz, Etravirin, Rifamycine einschließlich Rifampicin, Rifapentin und Rifabutin, Carbamazepin, Phenytoin, Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]) vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

In einer Studie zur Erfassung von Wechselwirkungen bei wiederholter Gabe von Pretomanid und wiederholter Gabe von Ritonavir-geboostertem Lopinavir war die AUC_{0-24h} von Pretomanid um 17 % verringert.

Wirkungen von Pretomanid auf andere Arzneimittel

OAT3-Substrate

Pretomanid hemmt das Transportprotein OAT3 *in vitro*, was klinisch zu erhöhten Konzentrationen von Arzneimitteln, die ein Substrat von OAT3 sind, und einem erhöhten Risiko für Nebenwirkungen dieser Arzneimittel führen könnte.

Wenn Pretomanid gleichzeitig mit OAT3-Substraten (z. B. Methotrexat, Benzylpenicillin, Indometacin, Ciprofloxacin) angewendet wird, sollten der Patient auf OAT3-Substrat-bedingte Nebenwirkungen überwacht und ggf. Dosisreduktionen der OAT3-Substrate in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Substrate von CYP2C8, CYP2C9 und CYP2C19

Es wurde gezeigt, dass CYP2C8 und CYP2C19 *in vitro* zeitabhängig von Pretomanid gehemmt werden. Die Induktion von CYP2C8, CYP2C9 und CYP2C19 durch Pretomanid wurde nicht untersucht. Daher ist die Nettowirkung von Pretomanid auf CYP2C8- und/oder CYP2C19-Substrate nicht bekannt. Folglich sollte die gleichzeitige Behandlung mit Substraten von CYP2C8, CYP2C9 und CYP2C19 engmaschig überwacht werden.

Substrate von P-gp, OATP1B3, OCT2 und BCRP

Es ist nicht bekannt, in welchem Umfang Pretomanid P-gp, OATP1B3, OCT2 und BCRP *in vivo* hemmen kann. Bei gleichzeitiger Anwendung von Pretomanid und Transportersubstraten mit geringer therapeutischer Breite ist Vorsicht geboten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Pretomanid bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die embryo-fetale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3).

Pretomanid soll nur dann bei Schwangeren angewendet werden, wenn der Nutzen für die Patientin das mögliche Risiko für das ungeborene Kind überwiegt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Pretomanid/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Pretomanid in die Milch übergeht (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen oder die Behandlung mit Pretomanid zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten vom Menschen zu den Auswirkungen von Pretomanid auf die Fertilität vor. Die orale Gabe von Pretomanid an männliche Ratten verursachte eine deutlich verminderte Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Pretomanid kann geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Bei manchen Patienten, die Pretomanid einnahmen, wurde von Schwindelgefühl berichtet, und bei manchen Patienten kam es zu Sehstörungen. Dies sollte bei der Beurteilung der Verkehrstüchtigkeit und der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen eines Patienten berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen der Behandlung mit Pretomanid in Kombination mit Bedaquilin und Linezolid waren Übelkeit (36 %), Erbrechen (28 %) und erhöhte Transaminasen (21 %). Bei 81 % der Patienten trat eine periphere Neuropathie auf und bei 37 % der Patienten kam es zu Anämie, beide bekannte Nebenwirkungen von Linezolid. Übelkeit, Erbrechen und erhöhte Transaminasen sind mögliche Nebenwirkungen von allen drei Arzneimitteln der Kombinationsbehandlung. Weitere Angaben zu den Nebenwirkungen von Bedaquilin und Linezolid sind der jeweiligen Fachinformation zu entnehmen.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die in der nicht kontrollierten Phase-III-Studie mit 109 Patienten, die Pretomanid in Kombination mit Bedaquilin und Linezolid erhielten, gemeldeten Nebenwirkungen sind in der nachfolgenden Tabelle nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Linezolid zugeschriebene Nebenwirkungen sind mit Δ gekennzeichnet.

Systemorganklasse	Sehr häufig ≥ 1/10	Häufig ≥ 1/100, < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000, < 1/100
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Pilzinfektion, orale Candidiasis, orale Pilzinfektion
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie Δ	Leukopenie Δ, Neutropenie Δ, Thrombozytopenie Δ	Lymphopenie Δ, Panzytopenie Δ
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Appetit vermindert	Hypoglykämie, Laktatazidose Δ	Azidose Δ, Dehydratation, Hypokalzämie, Hypovolämie, Hypomagnesiämie
Psychiatrische Erkrankungen		Insomnie	Angst, Depression
Erkrankungen des Nervensystems	periphere Neuropathie* Δ, Kopfschmerzen	Dysgeusie, Schwindelgefühl	
Augenerkrankungen		Sehverschlechterung*, Augenreizung, Augenschmerzen, Optikusneuropathie*Δ	Erkrankung der Linse, trockenes Auge, Augenjucken, Schwellung des Auges, Papillenödem, Presbyopie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Taubheit
Herzerkrankungen			Palpitationen, Sinustachykardie
Gefäßerkrankungen			Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Husten, Epistaxis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie, Abdominalschmerz*	Gastritis*, Diarrhö, Verstopfung, gastroösophageale Refluxerkrankung, Pankreatitis*	Bauch aufgetrieben, Glossodynie, Hämatemesis
Leber- und Gallenerkrankungen	Transaminase erhöht*	Hyperbilirubinämie	Hepatomegalie, Ikterus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Akne*, Pruritus*, Ausschlag*	trockene Haut, Alopezie	allergische Dermatitis, Hauthyperpigmentierung
Skelettmuskulatur	Schmerzen des	Muskelspasmen	muskuloskelettale

Systemorganklasse	Sehr häufig ≥ 1/10	Häufig ≥ 1/100, < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000, < 1/100
ur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskel- und Skelettsystems*		Steifigkeit
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Erektionsstörung, Metrorrhagie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Ermüdung, Asthenie	Unwohlsein
Untersuchungen	Gamma-Glutamyltransferase erhöht; Amylase erhöht*	QT im Elektrokardiogramm verlängert, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Kreatin-Phosphokinase im Blut erhöht, Harnstoff im Blut erhöht, Lipase erhöht*	Albumin im Urin nachweisbar, Kreatinin im Blut erhöht, Kreatin-Phosphokinase-MB im Blut erhöht, Harnsäure im Blut erhöht, renale Kreatininclearance vermindert

*Ausgewählte Begriffe sind zusammengesetzt wie folgt: periphere Neuropathie: Brennen, Hypoästhesie, Hyporeflexie, periphere Neuropathie, Parästhesie, peripherere motorische Neuropathie, periphere sensomotorische Neuropathie, periphere sensorische Neuropathie; Gastritis: Gastritis, chronische Gastritis; Akne: Akne, Dermatitis akneiform; Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems: Arthralgie, Rückenschmerzen, Costochondritis, Myalgie, Schmerzen in einer Extremität; Transaminasen erhöht: Alanin-Aminotransferase (ALT) erhöht, Aspartat-Aminotransferase (AST) erhöht, arzneimittelbedingter Leberschaden, Leberenzym erhöht, Leberfunktion anomal, Leberfunktionstest erhöht, Transaminasen erhöht; Ausschlag: Ausschlag, erythematöser Hautausschlag, Ausschlag makulo-papulös, Ausschlag papulös, blasiger Hautausschlag; Pruritus: Pruritus, Pruritus generalisiert, Ausschlag mit Juckreiz; Abdominalschmerz: Abdominalschmerz, Schmerzen Unterbauch, Schmerzen Oberbauch, abdominaler Druckschmerz; Sehverschlechterung: verschwommenes Sehen, Sehschärfe vermindert, Sehverschlechterung; Amylase erhöht: Amylase erhöht, Hyperamylasämie; Lipase erhöht: Hyperlipasämie, Lipase erhöht; Optikusneuropathie: Optikusneuropathie, Optikusneuritis; Pankreatitis: Pankreatitis, hämorrhagische Pankreatitis.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Erhöhte Transaminasen

In der Nix-TB-Studie, in der 109 Patienten Pretomanid in Kombination mit Bedaquilin und Linezolid erhielten, kam es bei 21 % der Patienten zur Nebenwirkung erhöhte Transaminasen (sehr häufig). Alle Patienten, bei denen erhöhte Transaminasewerte festgestellt wurden, konnten die Therapie fortsetzen oder nach einer Unterbrechung wieder aufnehmen und den gesamten Behandlungszyklus durchlaufen, abgesehen von einem Patienten, der aufgrund von Pneumonie und Sepsis verstarb.

Verlängerung des QT-Intervalls im EKG

QT-Verlängerung ist eine bekannte Nebenwirkung von Bedaquilin. Bedaquilin in Kombination mit Pretomanid scheint zu einer stärkeren QT-Verlängerung zu führen als mit Bedaquilin allein zu

erwarten wäre. Der Einfluss von Pretomanid ist jedoch nicht vollständig geklärt. In der Nix-TB-Studie kam es bei 6 Patienten (5,5 %, häufig) zu einer QT-Verlängerung. Von keinem Patienten in der gesamten Nix-TB-Studie wurde eine behandlungsbedingte QTcF-Dauer von mehr als 480 ms berichtet. Bei einem Patienten wurde eine Änderung des QTcF gegenüber dem Ausgangswert um mehr als 60 ms berichtet.

Myelosuppression

Myelosuppression ist eine bekannte Nebenwirkung von Linezolid. In der Nix-TB-Studie kam es bei 37 % der Patienten (sehr häufig) zu Anämie, die damit die häufigste Nebenwirkung einer Linezolid-bedingten hämatopoetischen Zytopenie darstellte. Die meisten Zytopenien setzten nach 2 Behandlungswochen ein. Insgesamt kam es bei drei Patienten zu einer schwerwiegenden Zytopenie: Neutropenie bei 1 Patienten und Anämie bei 2 Patienten. Alle drei schweren unerwünschten Ereignisse führten entweder zur Unterbrechung der Gabe von Linezolid oder zur Unterbrechung der Gabe von Pretomanid, Bedaquilin und Linezolid; alle Ereignisse klangen wieder ab.

Periphere Neuropathie

Periphere Neuropathie ist eine bekannte Nebenwirkung von Linezolid. In der Nix-TB-Studie kam es bei 81 % der Patienten (sehr häufig) zu einer peripheren Neuropathie. Die meisten dieser Nebenwirkungen traten nach 8 Behandlungswochen auf und führten zu einer Unterbrechung der Gabe, Dosisreduktion oder dem Absetzen von Linezolid. Keine der Nebenwirkungen in Zusammenhang mit einer peripheren Neuropathie führte zum Absetzen der gesamten Prüfbehandlung.

Optikusneuropathie

Optikusneuropathie ist eine bekannte Nebenwirkung von Linezolid. Zwei Patienten (2 %, häufig) in der Nix-TB-Studie entwickelten nach jeweils 16 Behandlungswochen eine Optikusneuropathie. Beide waren schwerwiegend, wurden bei Netzhautuntersuchung als Optikusneuropathie/-neuritis bestätigt und führten zum Absetzen von Linezolid; in beiden Fällen klang die Nebenwirkung wieder ab.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Erfahrungen zu einer akuten Überdosierung von Pretomanid vor. Bei vorsätzlicher oder versehentlicher Überdosierung sollten allgemeine Maßnahmen zur Unterstützung der grundlegenden Vitalfunktionen einschließlich Überwachung der Vitalzeichen ergriffen und ein EKG durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel gegen Mykobakterien, Mittel zur Behandlung der Tuberkulose, ATC-Code: **noch nicht zugewiesen**.

Wirkmechanismus

Bezüglich des Wirkmechanismus von Pretomanid wird vermutet, dass unter aeroben Bedingungen eine Hemmung der Synthese von Zellwandlipiden und unter anaeroben Bedingungen die Bildung reaktiver Stickstoffspezies erfolgt. Die Aktivität von Pretomanid erfordert sowohl unter aeroben als auch anaeroben Bedingungen die reduktive Aktivierung durch eine mykobakterielle, Deazaflavin(F420)-abhängige Nitroreduktase (siehe auch Resistenzmechanismen unten).

Resistenz

Die innerhalb der Bakterienzelle erfolgende Aktivierung von Pretomanid ist abhängig von Enzymen, die durch 5 Gene codiert werden: eine Coenzym-F420-abhängige Nitroreduktase namens Ddn; eine Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase namens Fgd1; und die an der Biosynthese von F420 beteiligten Enzyme (FbiA, FbiB und FbiC). Mutationen in einem der 5 Gene, die für diese Enzyme codieren (*ddn*, *fgd1*, *fbiA*, *fbiB*, *fbiC*), wurden *in vitro* mit einer ausgeprägten Resistenz gegenüber Pretomanid in Verbindung gebracht.

Nicht alle Isolate mit erhöhter minimaler Hemmkonzentration (MHK) weisen Mutationen in diesen Genen auf, was darauf hindeutet, dass es mindestens einen weiteren Resistenzmechanismus gibt. Pretomanid zeigt keine Kreuzresistenz mit anderen aktuell eingesetzten Antituberkulotika, außer mit Delamanid, für das *in vitro* eine Kreuzresistenz gezeigt wurde. Diese beruht wahrscheinlich darauf, dass Pretomanid und Delamanid über den gleichen Stoffwechselweg aktiviert werden, siehe oben. Bisher wurde in Studien, die von TB Alliance finanziert wurden, nur ein Fall einer erworbenen Resistenz gegenüber Pretomanid beobachtet.

Grenzwert in Empfindlichkeitstests

Auf der Basis der verfügbaren begrenzten Daten wurde für Pretomanid eine vorläufige kritische Konzentration von 1 µg/ml in Tests mit dem MGIT-System festgelegt. Mehr als 99 % aller untersuchten klinischen Isolate zeigten MHK-Werte um oder unter 1 µg/ml. Umgekehrt wiesen alle Isolate von *Mycobacterium tuberculosis* mit bekannten Resistenzmechanismen gegenüber Pretomanid MHK-Werte über dieser Konzentration auf.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Pretomanid wurde in einer multizentrischen, unverblindeten Studie an Patienten mit extensiv resistenter Lungentuberkulose, Patienten mit multiresistenter Lungentuberkulose, welche die Behandlung nicht vertrugen, sowie bei Patienten untersucht, die nicht auf die Therapie der multiresistenten Lungentuberkulose ansprachen. Die Patienten erhielten das angezeigte Behandlungsregime mit Pretomanid, Bedaquilin und Linezolid über 6 Monate (mit möglicher Erweiterung auf bis zu 9 Monate) und wurden 24 Monate lang nachbeobachtet. Die Anfangsdosis von Linezolid betrug entweder 600 mg zweimal täglich oder 1.200 mg einmal täglich. Im Verlauf der Studie wurden insgesamt 109 Patienten behandelt.

Primärer Wirksamkeitsendpunkt der Studie war Therapieversagen, definiert als Inzidenz von bakteriologischem Versagen, bakteriologischen Rezidiven (Kulturkonversion zu positivem Status nach Abschluss der Therapie mit dem gleichen Stamm von *Mycobacterium tuberculosis* nach vorheriger Konversion zu negativem Status während der Therapie) oder klinisches Therapieversagen während der Nachbeobachtung bis 6 Monate nach Therapieende. Patienten mit Therapieversagen wurden als Patienten mit ungünstigem Ergebnis eingestuft.

Das mittlere Alter der Patienten betrug 35,6 Jahre; 48 % der Patienten waren weiblich und 52 % männlich. Die mittlere Dauer seit der ursprünglichen TB-Diagnose betrug 24 Monate. 47 % und 38 % der Patienten hatten unilaterale bzw. bilaterale Kavernen und 51 % der Patienten waren HIV-positiv (mittlere CD4-Zellzahl 396 Zellen/µl).

Das Ergebnis der primären Wirksamkeitsanalyse ist in der nachstehenden Tabelle aufgeführt.

	Gesamt	XDR	TI/NR MDR
N	109	71 (65 %)	38 (35 %)
Nicht auswertbar	2	1	1
Insgesamt auswertbar	107	70	37
Günstig	98 (92 %)	63 (90 %)	35 (95 %)
Ungünstig	9 (8 %)	7 (10 %)	2 (5 %)

XDR: extensiv resistent

TI/NR MDR: Therapieintolerant oder nicht ansprechende Multiresistenz

Die Ergebnisse waren bei HIV-negativen und HIV-positiven Patienten ähnlich. Die 9 ungünstigen Ergebnisse umfassen 6 Todesfälle während der Behandlung. Bei zwei weiteren Patienten kam es während der Nachbeobachtungszeit nach Therapieende zu einem Rezidiv; einer dieser Patienten verstarb später.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Pretomanid eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der multiresistenten Tuberkulose gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Besondere Bedingungen

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Pretomanid sind bei erwachsenen gesunden Probanden und bei erwachsenen und mit Tuberkulose infizierten Patienten ähnlich.

Resorption

Die absolute Bioverfügbarkeit von Pretomanid wurde nicht ermittelt. Zwei Massenbilanzstudien deuten darauf hin, dass die absolute Bioverfügbarkeit mehr als 53 % bzw. 64 % beträgt.

Die medianen Werte für die t_{max} reichen von 4 bis 5 Stunden.

Die Gabe von 200 mg Pretomanid zusammen mit einer fett- und kalorienreichen Mahlzeit erhöhte die mittlere C_{max} um 76 % und die mittlere AUC_{0-inf} um 88 %, verglichen mit der Gabe im Nüchternzustand.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Pretomanid beim Menschen beträgt 86,4 %, die ungebundene Fraktion (f_u) beträgt damit 13,6 %. Die Bindung an humanes Serumalbumin war ähnlich (82,7 %), was darauf hinweist, dass die Bindung an Albumin für die Plasmaproteinbindung von Pretomanid beim Menschen verantwortlich ist.

Das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen (V_d/F) nach einer Einzeldosis von 200 mg im gesättigten Zustand betrug 97 l bei einem mittleren Gewicht von 72 kg.

Biotransformation

Das Stoffwechselprofil von Pretomanid ist nicht vollständig geklärt. Pretomanid wird in verschiedenen Stoffwechselwegen über 19 Metabolite umfassend abgebaut. In der Massenbilanzstudie betrug die Halbwertszeit von Pretomanid 16 Stunden und die der Gesamtradioaktivität 18 Tage, was auf die Existenz teilweise unbekannter langlebiger Metabolite hinweist.

In vitro wird Pretomanid mäßig stark von CYP3A4 metabolisiert. Eine Beteiligung von CYP3A4 wurde außerdem durch eine klinische Studie zur Erfassung von Wechselwirkungen mit CYP3A4-Induktoren bekräftigt. In *Mycobacterium tuberculosis* und möglicherweise auch in der gastrointestinalen Mikroflora trägt eine Reduktion der Nitrogruppe zum Abbau von Pretomanid bei.

Pretomanid ist kein Substrat von Cytochrom P450 (CYP) 2C9, 2C19 oder 2D6 *in vitro*.

Elimination

Die Wiederfindungsrate der Gesamtradioaktivität nach einer Einzeldosis von ¹⁴C-markiertem Pretomanid betrug ca. 90 %, wobei 53-65 % im Urin und 26-38 % im Stuhl ausgeschieden wurden.

Pretomanid ist bei klinisch relevanten Konzentrationen kein Substrat oder Inhibitor der Transporter BSEP (bile salt export pump), MATE (multidrug and toxin extrusion protein) 1, MATE2-K, OAT (organic anion transporter) 1, OAT1B1 und OCT (organic cation transporter) 1. Pretomanid ist kein Substrat von OAT3, BCRP (breast cancer resistance protein), P-Glycoprotein (P-gp), OCT2 und OATP (organic anion-transporting polypeptide) 1B3. Die Fähigkeit von Pretomanid zur Hemmung von P-gp, OATP1B3, OCT2 und BCRP bei klinisch relevanten Konzentrationen wurde nicht untersucht.

Die scheinbare Clearance (CL/F) nach einer Einzeldosis betrug 7,6 l/h im Nüchtern- und 3,9 l/h im gesättigten Zustand. Die Eliminationshalbwertszeit betrug 17 Stunden.

Nicht-Linearität

Im Nüchternzustand nahm die Bioverfügbarkeit mit steigenden Dosen (50 bis 1.500 mg/Tag) ab und erreichte über 1.000 mg eine Sättigung der Resorption. Im gesättigten Zustand traten im Dosisbereich von 50 bis 200 mg keine signifikanten Veränderungen bezüglich der Bioverfügbarkeit auf.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Pharmakokinetik von Pretomanid bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion wurde nicht untersucht.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Pharmakokinetik von Pretomanid bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurde nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Pretomanid bei Kindern und Jugendlichen wurde nicht untersucht.

Ältere Patienten

Es liegen nur begrenzte klinische Daten (n = 5) zur Anwendung von Pretomanid bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) vor.

Ethnische Herkunft

Die Pharmakokinetik von Pretomanid zeigte keine klinisch bedeutsamen Unterschiede zwischen schwarzen und kaukasischen Patienten. Die Pharmakokinetik von Pretomanid bei anderer ethnischer Herkunft wurde nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei Ratten, die 13 Wochen lang Pretomanid 300 mg/kg/Tag erhielten und eine Exposition aufwiesen, die dem 7-Fachen der maximal empfohlenen Dosis beim Menschen (maximum recommended human dose, MRHD) entsprach, sowie bei Ratten, die 26 Wochen lang 100 mg/kg/Tag erhielten und eine Exposition aufwiesen, die dem 3- bis 4-Fachen der Exposition bei der MRHD entsprach, wurden Katarakte beobachtet. Bei Affen, die 4 Wochen lang Pretomanid oral in einer Dosis von 450 mg/kg/Tag (10,5-Faches der Exposition bei der MRHD) und dann weitere 12 Wochen 300 mg/kg/Tag (5,4-Faches der Exposition bei der MRHD) erhielten, traten bis zum Ende der Dosisgabe keine Katarakte auf, diese wurden jedoch bei 2 von 12 Affen in der anschließenden 13-wöchigen Erholungsphase beobachtet. In einer nachfolgenden Studie an Affen wurden während der 13-wöchigen oralen Behandlung mit bis zu 300 mg/kg/Tag (5-Faches der Exposition bei der MRHD) Pretomanid oder der anschließenden 20-wöchigen Erholungsphase keine Katarakte beobachtet. Darüber hinaus wurden in bis zu 9-monatigen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe an Affen (ungefähr das 2- bis 3-Fache der Exposition bei der MRHD) keine Katarakte beobachtet. Insgesamt deuten diese Studien darauf hin, dass das Null-Effekt-Niveau für Katarakte bei Ratten (26-wöchige Studie) bei 30 mg/kg/Tag liegt, was dem 2-Fachen der Exposition bei der MRHD von 200 mg/Tag entspricht.

In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe an Ratten wurden bei systemischen Expositionen, die dem 4- bis 10-Fachen der klinischen Exposition bei der MRHD von 200 mg/Tag ($C_{\max} = 3,1 \mu\text{g/ml}$ und $\text{AUC}_{0-24} = 57 \text{ h} \times \mu\text{g/ml}$) entsprachen, Konvulsionen beobachtet. In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe an Affen wurden bei Expositionen, die dem 2- bis 8-Fachen der Exposition bei der MRHD entsprachen, Konvulsionen beobachtet. In beiden Tierarten wurden Konvulsionen in den Langzeitstudien (6 Monate bei Ratten und 9 Monate bei Affen) bei niedrigeren Expositionen beobachtet. Der Mechanismus der Konvulsionen in den präklinischen Studien mit Pretomanid ist nicht bekannt. Die klinische Bedeutung dieses Befundes ist nicht bekannt.

Pretomanid kann über die Blockade der hERG-Kaliumkanäle und/oder andere kardiale Ionenkanäle einschließlich Nav1.5 und KCNQ1/minK potentiell die kardiale Repolarisation beeinträchtigen.

Bei Ratten und Mäusen wurden bei Dosen, die der Exposition bei der MRHD entsprachen, toxische Wirkungen auf die Hoden beobachtet. Bei männlichen Ratten, die Pretomanid oral erhielten, wurde eine verminderte Fertilität bis hin zur vollständigen Infertilität beobachtet. Es gab keine direkten Wirkungen von Pretomanid auf die Reproduktionsorgane bei Affen, die 3 Monate bzw. 9 Monate lang Pretomanid oral erhielten. Bei Affen wurden eine verminderte Spermienbeweglichkeit, eine verminderte Gesamtspermienzahl und ein vermehrtes Auftreten abnormer Spermien beobachtet. Auf Basis der präklinischen Daten sind Nagetiere für Pretomanid-induzierte Hodenschäden empfänglich. Die Serumspiegel der männlichen Geschlechtshormone sind Biomarker, die in Zusammenhang mit dieser Schädigung beeinflusst werden. In der präklinischen Studie an Primaten wurden keine Pretomanid-bedingten Veränderungen an den Hoden oder bei den männlichen Geschlechtshormonen beobachtet.

Basierend auf den konventionellen Studien zur embryo-fetalen und zur peri-/postnatalen Entwicklung lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Bei Ratten wurde der Übergang von Pretomanid über die Muttermilch vom Muttertier auf die Nachkommen untersucht. Nach 14-tägiger Gabe einer Dosis von 20 mg/kg/Tag betrug die mittlere maternale Plasmakonzentration 6 Stunden nach der Dosisgabe 2,84 $\mu\text{g/ml}$, was in etwa der mittleren C_{\max} im Steady-State einer Dosis von 200 mg Pretomanid beim Menschen entspricht. Zur gleichen Zeit betrug die mittlere Konzentration in der Milch 4,07 $\mu\text{g/ml}$, während die mittlere Plasmakonzentration bei den Rattennachkommen bei 0,119 $\mu\text{g/ml}$ lag. Aus der Pretomanidkonzentration in der Milch von Ratten kann nicht notwendigerweise die Pretomanidkonzentration in der Muttermilch beim Menschen abgeleitet werden.

In konventionellen Studien zur Genotoxizität mit Pretomanid wurden keine mutagenen oder klastogenen Wirkungen festgestellt. In einem bakteriellen Rückmutationstest war M50, ein Pretomanidmetabolit im Blutkreislauf, mutagen. In einer 6-monatigen Studie an transgenen Mäusen, in denen dieser Metabolit produziert wird, zeigte sich kein kanzerogenes Potential.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Carboxymethylstärke-Natrium
Magnesiumstearat
Hochdisperses Siliciumdioxid
Natriumdodecylsulfat
Povidon

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flaschen aus hochdichtem Polyethylen (HDPE) mit Schraubdeckel aus Polypropylen mit Pappeinlage und Watte.

Packungsgröße: 26 Tabletten.

PVC/PVdC-Aluminiumfolie-Blisterpackungen.

Packungsgrößen: 14, 14 × 1 (Einzeldosis), 182, 182 × 1 (Einzeldosis) Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstraße 35
80339 München, Deutschland
Telefon: +49 (0) 89 893 119-22

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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 DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1.
Komarom
2900
Ungarn

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

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig am
<p>Zur weiteren Beurteilung der Sicherheit, Wirksamkeit und Verträglichkeit von Linezolid plus Bedaquilin und Pretomanid nach 26-wöchiger Behandlung von Patienten mit pulmonaler XDR- oder prä-XDR-TB oder bei Unverträglichkeit der Tuberkulosebehandlung oder Nichtansprechen der Therapie bei multiresistenter Tuberkulose wird der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen aufgefordert, die laufende Studie ZeNix (eine teilweise verblindete, randomisierte Phase-III-Studie zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit verschiedener Dosen und Behandlungsdauern von Linezolid plus Bedaquilin und Pretomanid bei Patienten mit Lungeninfektion durch eine extensiv arzneimittelresistente Tuberkulose (XDR-TB), prä-XDR-TB, bei Unverträglichkeit der Tuberkulosebehandlung oder Nichtansprechen der Therapie bei multiresistenter Tuberkulose (MDR-TB) abzuschließen und die Ergebnisse einzureichen.</p>	<p>Es sind jährliche Berichte einzureichen</p> <p>Abschlussbericht bis Q4 2022</p>
<p>Zur Bestätigung der Sicherheit und Wirksamkeit von Pretomanid wird der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen aufgefordert, die laufende unverblindete Phase-III-Studie zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von Bedaquilin plus Pretomanid plus Linezolid (B-PAL) bei Patienten mit Lungeninfektion durch eine extensiv arzneimittelresistente Tuberkulose (XDR-TB), bei Unverträglichkeit der Tuberkulosebehandlung oder Nichtansprechen der Therapie bei multiresistenter Tuberkulose (MDR-TB) (NiX) abzuschließen und die Ergebnisse einzureichen.</p>	<p>Abschlussbericht bis Q2 2021</p>

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (BLISTERPACKUNG)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pretomanid FGK 200 mg Tabletten
Pretomanid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 200 mg Pretomanid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Tablette

Blisterpackungen:

14 Tabletten
182 Tabletten

Perforierte Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen:

14 × 1 Tablette
182 × 1 Tablette

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstraße 35
80339 München
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Pretomanid FGK 200 mg Tabletten

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pretomanid FGK 200 mg Tabletten
Pretomanid

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

FGK Representative Service GmbH

3. VERFALLDATUM

verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (FLASCHE)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pretomanid FGK 200 mg Tabletten
Pretomanid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 200 mg Pretomanid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

26 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstraße 35
80339 München
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1437/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Pretomanid FGK 200 mg Tabletten

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC:
SN:
NN:

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHENETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pretomanid FGK 200 mg Tabletten
Pretomanid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 200 mg Pretomanid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

26 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstraße 35
80339 München
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1437/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Pretomanid FGK 200 mg Tabletten Pretomanid

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Pretomanid FGK und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Pretomanid FGK beachten?
3. Wie ist Pretomanid FGK einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Pretomanid FGK aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Pretomanid FGK und wofür wird es angewendet?

Pretomanid FGK enthält den Wirkstoff Pretomanid, eine Art von Antibiotikum. Antibiotika sind Arzneimittel zur Bekämpfung von Bakterien, die Krankheiten verursachen.

Pretomanid FGK wird angewendet in Kombination mit den anderen beiden Arzneimitteln Linezolid und Bedaquilin, um eine Lungentuberkulose zu behandeln, wenn die Erkrankung gegen viele andere Antibiotika resistent geworden ist:

- extensiv resistente Tuberkulose oder
 - wenn die Behandlung nicht vertragen wird oder bei multiresistenter Tuberkulose
- Dieses Arzneimittel wird bei Erwachsenen ab 18 Jahren angewendet.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Pretomanid FGK beachten?

Pretomanid FGK darf nicht eingenommen werden

- wenn Sie allergisch gegen Pretomanid, Antibiotika aus der Klasse der Nitroimidazole oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Da Pretomanid zusammen mit anderen Arzneimitteln gegen Tuberkulose (Linezolid und Bedaquilin) angewendet werden muss, beachten Sie bitte unbedingt auch die Angaben unter "... darf nicht eingenommen werden" in der jeweiligen Packungsbeilage dieser Arzneimittel. Wenn Sie sich

bezüglich der Angaben in den Packungsbeilagen nicht sicher sind, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Pretomanid FGK einnehmen, wenn Sie:

- eine eingeschränkte Leberfunktion haben
- regelmäßig Alkohol trinken
- eine eingeschränkte Nierenfunktion haben
- Herzrhythmusstörungen haben oder früher einmal gehabt haben oder ein Familienangehöriger Herzrhythmusstörungen hat
- eine Herzschwäche haben
- eine verminderte Schilddrüsenfunktion haben oder früher einmal gehabt haben
- verminderte Calcium-, Magnesium- oder Kaliumspiegel im Blut haben

Leberschäden

Es besteht ein Risiko für Leberschäden, wenn Sie mit Pretomanid FGK, Linezolid und Bedaquilin behandelt werden. Ihr Arzt wird Sie daher auf Anzeichen einer Leberschädigung überwachen sowie vor Beginn und während der Behandlung regelmäßig Blutproben entnehmen.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eine der folgenden Beschwerden haben:

- Ermüdung
- Appetitlosigkeit oder verminderter Appetit
- Übelkeit
- Gelbfärbung von Haut und Augen
- dunkler Urin
- Bauchschmerzen

Ihr Arzt wird die Behandlung anpassen, falls Sie Leberbeschwerden bekommen.

Verminderte Anzahl an Blutzellen

Die Behandlung mit Pretomanid FGK, Linezolid und Bedaquilin kann zu einer starken Abnahme von Blutzellen wie z. B. Blutplättchen, roten Blutkörperchen und als Neutrophile bezeichneten weißen Blutkörperchen führen. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie Anzeichen von Blutergüssen, Blutungen oder Infektionen bemerken.

Ihr Arzt wird daher vor Beginn und während der Behandlung regelmäßig das große Blutbild erfassen. Ihr Arzt wird die Behandlung anpassen, falls Ihre Blutzellzahlen vermindert sind.

Nervenerkrankungen in Händen, Füßen oder Augen

Während der Behandlung kann es zu Nervenerkrankungen in Händen, Füßen oder Augen kommen. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie während der Behandlung Sehprobleme oder Taubheit, Kribbeln oder Brennen in Händen oder Füßen bemerken. Ihr Arzt wird in diesen Fällen die Behandlung anpassen. Wenden Sie sich bei Auftreten von Sehproblemen an einen Arzt, um unverzüglich eine Augenuntersuchung durchzuführen.

Erhöhte Laktat Spiegel im Blut

Während der Behandlung kann es zu einer Übersäuerung des Blutes kommen, die als Laktatazidose bezeichnet wird. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn bei Ihnen wiederholt Übelkeit oder Erbrechen auftritt. Ihr Arzt kann in diesen Fällen die Behandlung anpassen.

Herzprobleme

Während der Behandlung kann eine bestimmte Störung des Herzschlags auftreten, die als QT-Verlängerung bezeichnet wird. Ihr Arzt wird deshalb vor Beginn und während der Behandlung regelmäßig ein EKG durchführen. Ihre Behandlung wird angepasst, falls es zu Störungen des Herzschlags kommt. Darüber hinaus werden die Kalium-, Calcium- und Magnesiumspiegel überwacht und bei Abweichungen von den Normwerten korrigiert.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pretomanid FGK bei Anwendung in Kombination mit anderen Arzneimitteln als Linezolid und Bedaquilin wurden nicht untersucht, weshalb es nicht als Teil anderer Kombinationsbehandlungen angewendet werden darf.

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel wird nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren empfohlen. Grund hierfür ist, dass es in dieser Altersgruppe nicht untersucht wurde.

Einnahme von Pretomanid FGK zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen, auch wenn es sich um pflanzliche Arzneimittel handelt. Diese könnten die Wirkung von Pretomanid FGK beeinflussen oder das Risiko für Nebenwirkungen erhöhen.

Vermeiden Sie die gleichzeitige Behandlung mit Pretomanid FGK und einem der folgenden Arzneimittel. Diese Arzneimittel könnten die Wirkung von Pretomanid FGK vermindern, wodurch Ihre Behandlung misslingen könnte. Daher sollten Sie Ihren Arzt unverzüglich informieren, wenn Sie eins der folgenden Arzneimittel anwenden:

- Rifampicin, Rifamycin, Rifapentin, Rifabutin: andere Arzneimittel zur Behandlung der Tuberkulose oder bestimmter anderer Infektionen
- Efavirenz, Etravirin: Arzneimittel zur Behandlung der HIV-Infektion
- Carbamazepin, Phenytoin: Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie und bestimmten Schmerzzuständen
- Johanniskraut: ein pflanzliches Arzneimittel zur Behandlung von Depression und Angst

Sie sollten außerdem die Anwendung von Arzneimitteln **vermeiden**, die Ihre Leber schädigen könnten (außer Bedaquilin und Linezolid). Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, der Ihnen sagen kann, auf welche Arzneimittel dies zutrifft.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eins der folgenden Arzneimittel anwenden:

- Methotrexat: ein Arzneimittel zur Behandlung von schweren Gelenkentzündungen, Krebserkrankungen und der Hautkrankheit Psoriasis
- Benzylpenicillin, Ciprofloxacin: Arzneimittel zur Behandlung von bakteriellen Infektionen
- Indometacin: ein Arzneimittel zur Behandlung von Schmerzen und Entzündungen
- Ritonavir: ein Arzneimittel zur Behandlung der HIV-Infektion

Einnahme von Pretomanid FGK zusammen mit Alkohol

Sie sollten keinen Alkohol trinken, wenn Sie mit Pretomanid FGK behandelt werden, da dies das Risiko für schwere Leberschäden erhöht.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

- **Schwangerschaft**

Die Kenntnisse zur Anwendung von Pretomanid FGK während der Schwangerschaft sind sehr begrenzt. Deshalb wird Pretomanid FGK während der Schwangerschaft nur dann angewendet, wenn der Nutzen für die Patientin das Risiko für das ungeborene Kind überwiegt. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie Pretomanid FGK erhalten sollten.

- **Stillzeit**
Es ist nicht bekannt, ob Pretomanid in die Muttermilch übergeht. Ihr Arzt muss entscheiden, ob Sie das Stillen unterbrechen oder auf die Behandlung mit Pretomanid FGK verzichten sollten.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nach der Einnahme von Pretomanid FGK können Schwindelgefühle oder Sehprobleme auftreten. In diesem Fall dürfen Sie kein Fahrzeug führen und keine Maschinen bedienen.

Pretomanid FGK enthält Lactose und Natrium

Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu "natriumfrei".

3. Wie ist Pretomanid FGK einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Pretomanid FGK wird zusammen mit Linezolid und Bedaquilin angewendet. Bitte beachten Sie auch die Packungsbeilagen dieser Arzneimittel. Wenn Sie Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Die empfohlene Dosis beträgt

- Pretomanid FGK: 1 Tablette einmal täglich
- Linezolid: 1.200 mg täglich
- Bedaquilin: 400 mg einmal täglich über 2 Wochen, gefolgt von 200 mg dreimal wöchentlich (mit mindestens 48-stündigem Abstand zwischen den Dosen). Beispielsweise können Sie Bedaquilin ab der 3. Woche jeden Montag, Mittwoch und Freitag einnehmen.

Art der Anwendung

Nehmen Sie Pretomanid FGK zur gleichen Zeit wie Linezolid und Bedaquilin ein. Schlucken Sie die Tabletten mit einem Glas Wasser und zu einer Mahlzeit.

Die Tabletten werden unter direkter Beobachtung von medizinischem Fachpersonal oder gemäß den örtlichen Gepflogenheiten eingenommen.

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Behandlung mit der Kombination von Pretomanid FGK, Linezolid und Bedaquilin beträgt 26 Wochen. Ihr Arzt kann entscheiden, diesen Zeitraum zu verlängern oder die Dosisgabe zu unterbrechen, um sicherzustellen, dass die Behandlung für Sie sicher und wirksam ist.

Wenn Sie eine größere Menge von Pretomanid FGK eingenommen haben, als Sie sollten

Wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt und nehmen Sie die Arzneimittelpackung mit.

Wenn Sie die Einnahme von Pretomanid FGK vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Es wird empfohlen, ausgelassene Dosen von Pretomanid oder Bedaquilin am Ende der Behandlung nachzuholen. Es wird empfohlen, Linezolid-Dosen, die aufgrund von Linezolid-bedingten Nebenwirkungen ausgelassen wurden, am Ende der Behandlung nicht nachzuholen. Wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie eine Dosis ausgelassen haben und nicht sicher sind, was Sie tun sollten.

Wenn Sie die Einnahme von Pretomanid FGK abbrechen

Brechen Sie die Einnahme von Pretomanid FGK oder dessen Kombinationspartnern Linezolid oder Bedaquilin nicht ohne Erlaubnis Ihres Arztes ab. Wenn Dosen ausgelassen werden oder die Behandlung nicht bis zum Ende durchgeführt wird, ist es möglich, dass die Behandlung unwirksam ist und die Tuberkulose sich verschlimmert. Außerdem steigt dadurch die Wahrscheinlichkeit, dass Bakterien eine Resistenz gegenüber diesen Arzneimitteln entwickeln.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Bei Einnahme von Pretomanid FGK zusammen mit Linezolid und Bedaquilin wurden die folgenden Nebenwirkungen gemeldet:

Wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt, wenn Sie eine der folgenden Beschwerden bemerken:
Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- verminderte Anzahl an roten Blutkörperchen
Mögliche Anzeichen sind Müdigkeit, Schwächegefühl, Kurzatmigkeit, Bewusstseinsverlust und verstärkter Durst.
- erhöhte Blutspiegel der folgenden Leberenzyme:
 - Gamma-GT (als Hinweis darauf, wie gut Ihre Leber funktioniert)
 - Transaminasen wie ALT und ASTInformieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Beschwerden wie Ermüdung, Appetitlosigkeit oder verminderten Appetit, Übelkeit, Gelbfärbung von Haut und Augen, dunklen Urin oder Bauchschmerzen haben.

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- verminderte Anzahl an weißen Blutkörperchen oder Blutplättchen
Mögliche Anzeichen sind Blutergüsse, Blutungen oder Infektionen.
- erhöhter Blutspiegel an Milchsäure
Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn bei Ihnen wiederholt Übelkeit oder Erbrechen auftritt.

Andere Nebenwirkungen können mit den folgenden Häufigkeiten auftreten:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Kopfschmerzen
- Übelkeit, Erbrechen, Verdauungsstörung
- Bauchschmerzen
- Akne, juckende Haut, Ausschlag
- verminderter Appetit
- Nervenbeschwerden in Händen oder Füßen wie Schmerzen, Brennen, gestörte Empfindungen oder Taubheit
- Muskel- und Skelettschmerzen wie z. B. Gelenk-, Rücken- oder Muskelschmerzen
- erhöhte Blutspiegel:
 - Amylase
 - ein als Gamma-GT bezeichnetes Leberenzym (als Hinweis darauf, wie gut Ihre Leber funktioniert)
 - als Transaminasen bezeichnete Leberenzyme wie ALT und AST

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Schlafstörungen
- Schwäche, Ermüdung
- Geschmacksstörungen
- Schwindelgefühl
- Muskelkrämpfe
- Durchfall, Verstopfung
- Magenschleimhautentzündung, Bauchspeicheldrüsenentzündung
- Rückfluss von Magensaft in die Speiseröhre
- Haarausfall, trockene Haut
- Augenreizung oder -schmerzen, Sehprobleme
- Schädigung und/oder Entzündung des Sehnervs mit Schwellung und Sehstörungen
- gestörte elektrische Herzaktivität (verlängertes QT-Intervall im Elektrokardiogramm)
- erhöhte Blutspiegel:
 - Bilirubin (das gelbe Abbauprodukt des Blutfarbstoffs)
 - Lipase
 - alkalische Phosphatase
 - Kreatin-Phosphokinase
 - Harnstoff
- erniedrigter Blutzuckerspiegel

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Pilzinfektion (einschließlich mit dem Hefepilz Candida) in Mund oder Rachen, die als weiße Flecken erscheint
- Pilzinfektion
- zu großer Flüssigkeitsverlust, vermindertes Volumen der Körperflüssigkeit
- Angst, Depression
- vergrößerte Leber
- Gelbfärbung von Haut, inneren Organen und/oder Augenweiß (Gelbsucht)
- Linsenerkrankung, trockenes Auge
- Verschlechterung der Fähigkeit, nahe Gegenstände scharf zu sehen
- Augenjucken, Augenschwellung
- Schwellung der Sehnervenscheibe (was zu Sehverlust führt)
- Taubheit
- Gefühl eines stärkeren Herzschlags
- stärkerer Herzschlag
- niedriger Blutdruck
- Husten, Nasenbluten
- Gefühl, aufgedunsen zu sein
- Brennen auf der Zunge, Vergrößerung der kleinen, nippelähnlichen Strukturen auf der Oberseite der Zunge
- Ekzem, übermäßige Hautpigmentierung
- Muskel- und Skelettsteifheit
- Unfähigkeit, eine Erektion zu bekommen oder aufrechtzuerhalten
- unregelmäßige Blutungen aus der Gebärmutter, insbesondere zwischen den erwarteten Menstruationen
- Unwohlsein
- ungewöhnlicher Nachweis des Eiweißes Albumin im Urin
- Erbrechen von Blut
- hoher Säuregehalt im Blut
- verminderte Ausscheidung des Muskelabbauprodukts Kreatinin über die Nieren
- Mangel an weißen und roten Blutkörperchen und Blutplättchen
- erniedrigte Blutspiegel:
 - Calcium

- Magnesium
- erhöhte Blutspiegel:
 - Kreatinin und Kreatin-Phosphokinase
 - Harnsäure

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Pretomanid FGK aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton, der Flasche oder der Blisterpackung nach "verwendbar bis" angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Pretomanid FGK enthält

- Der Wirkstoff ist: Pretomanid. Jede Tablette enthält 200 mg Pretomanid.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Carboxymethylstärke-Natrium, Magnesiumstearat, hochdisperses Siliciumdioxid, Natriumdodecylsulfat, Povidon.

Wie Pretomanid FGK aussieht und Inhalt der Packung

Pretomanid FGK ist eine weiße bis gebrochen weiße ovale Tablette mit der Prägung "M" auf der einen und "P200" auf der anderen Seite. Tablettenmaße: 18 × 9 mm.

Die Tabletten sind erhältlich in:
Blisterpackungen mit 14, 14 × 1, 182 oder 182 × 1 Tablette.
Kunststoffflaschen mit 26 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstraße 35
80339 München
Deutschland

Hersteller

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

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

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG IV

SCHLUSSFOLGERUNGEN DER EUROPÄISCHEN ARZNEIMITTEL-AGENTUR ZUR ERTEILUNG DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur

- **Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“**

Der CHMP ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird.