

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pretomanid FGK 200 mg δισκίο

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 200 mg πρετομανίδης.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε δισκίο περιέχει 294 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική) και 5 mg νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκία.

Λευκό έως υπόλευκο, ωοειδές δισκίο χαραγμένο με την ένδειξη «M» στη μία πλευρά και «P200» στην άλλη πλευρά.

Διαστάσεις δισκίου: 18 × 9 mm.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Pretomanid FGK ενδείκνυται σε συνδυασμό με βεδακιλίνη και λινεζολίδη, σε ενήλικες, για τη θεραπεία της πνευμονικής εκτεταμένα ανθεκτικής στα φάρμακα (XDR), ή μη ανθεκτικής στη θεραπεία ή μη ανταποκρινόμενης πολυανθεκτικής στα φάρμακα (MDR) φυματίωσης (TB), βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.1.

Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι επίσημες κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με την κατάλληλη χρήση των αντιβακτηριακών παραγόντων.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με πρετομανίδη πρέπει να ξεκινά και να παρακολουθείται από ιατρό με εμπειρία στη διαχείριση της πολυανθεκτικής στα φάρμακα φυματίωσης.

Η πρετομανίδη πρέπει να χορηγείται μέσω άμεσα επιβλεπόμενης θεραπείας (DOT) ή σύμφωνα με την τοπική πρακτική.

#### Δοσολογία

Η συνιστώμενη δοσολογία είναι 200 mg (ένα δισκίο) πρετομανίδης μία φορά την ημέρα, για 26 εβδομάδες.

Ενδέχεται να εξεταστεί μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας σε ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν ανταποκριθεί επαρκώς στη θεραπεία στις 26 εβδομάδες ανά περίπτωση ασθενή (βλ. παράγραφο 5.1).

Η πρετομανίδα πρέπει να χορηγείται μόνο σε συνδυασμό με βεδακιλίνη (400 mg μία φορά την ημέρα για 2 εβδομάδες ακολουθούμενα από 200 mg 3 φορές την εβδομάδα [με τουλάχιστον 48 ώρες μεταξύ των δόσεων] από του στόματος για ένα σύνολο 26 εβδομάδων) και λινεζολίδα (1.200 mg την ημέρα από του στόματος για έως 26 εβδομάδες).

Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι πληροφορίες προϊόντος για τη βεδακιλίνη και τη λινεζολίδα για πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων.

Επιπλέον, βλ. παράγραφο 4.4 για πληροφορίες σχετικά με την τροποποίηση της δόσης της λινεζολίδης που εφαρμόστηκε κατά τη διάρκεια της κλινικής μελέτης NixTB και βλ. παράγραφο 5.1 για λεπτομέρειες της μελέτης.

*Διακοπή της θεραπευτικής αγωγής πρετομανίδης-βεδακιλίνης-λινεζολίδης (βλ. επίσης παραγράφους 4.4, 4.8 και 5.1)*

- Εάν διακοπεί η βεδακιλίνη ή η πρετομανίδα για οποιονδήποτε λόγο, ολόκληρη η αγωγή συνδυασμού θα πρέπει να διακοπεί.
- Εάν η λινεζολίδα διακοπεί οριστικά κατά τη διάρκεια των αρχικών τεσσάρων διαδοχικών εβδομάδων θεραπείας, ολόκληρη η αγωγή συνδυασμού θα πρέπει να διακοπεί.
- Εάν η λινεζολίδα διακοπεί μετά τις αρχικές τέσσερις εβδομάδες διαδοχικής θεραπείας, η αγωγή μπορεί να συνεχιστεί μόνο με τη βεδακιλίνη και την πρετομανίδα.

*Δόσεις που παραλείφθηκαν*

Οποιοσδήποτε δόσεις πρετομανίδης και βεδακιλίνης που παραλείφθηκαν θα πρέπει να αναπληρωθούν στο τέλος της θεραπείας. Δόσεις λινεζολίδης που παραλείφθηκαν λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών της λινεζολίδης δεν πρέπει να αναπληρώνονται στο τέλος της θεραπείας.

Ανατρέξτε στις πληροφορίες προϊόντος για τη βεδακιλίνη και τη λινεζολίδα για πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

*Διάρκεια της θεραπείας*

Η συνολική διάρκεια της θεραπείας με πρετομανίδα σε συνδυασμό με βεδακιλίνη και λινεζολίδα είναι 26 εβδομάδες. Τα δεδομένα για θεραπεία μεγαλύτερης διάρκειας είναι περιορισμένα. Ενδέχεται να εξεταστεί μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας σε ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν ανταποκριθεί επαρκώς στη θεραπεία στις 26 εβδομάδες ανά περίπτωση ασθενή (βλ. παράγραφο 5.1).

*Ηλικιωμένος πληθυσμός (ηλικίας  $\geq 65$  ετών)*

Υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της πρετομανίδης σε ηλικιωμένους ασθενείς. Συνεπώς, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της πρετομανίδης σε ηλικιωμένους ασθενείς δεν έχουν τεκμηριωθεί.

*Ηπατική δυσλειτουργία*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της πρετομανίδης σε πληθυσμούς με ηπατική δυσλειτουργία δεν έχουν τεκμηριωθεί (βλ. παράγραφο 4.4).

*Νεφρική δυσλειτουργία*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της πρετομανίδης σε πληθυσμούς με νεφρική δυσλειτουργία δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Η χρήση σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία δεν συνιστάται.

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της πρετομανίδης σε παιδιά και εφήβους δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

## Τρόπος χορήγησης

Για από στόματος χρήση.

Η πρετομανίδη πρέπει να λαμβάνεται με τροφή (βλ. παράγραφο 5.2).

Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται με νερό.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία, άλλες νιτροϊμιδαζόλες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της πρετομανίδης δεν έχουν τεκμηριωθεί για τη χρήση της σε συνδυασμό με φαρμακευτικά προϊόντα εκτός από βεδακιλίνη και λινεζολίδη ως μέρος της συνιστώμενης δοσολογικής αγωγής, επομένως η πρετομανίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ως μέρος οποιασδήποτε άλλης αγωγής.

## Ηπατοτοξικότητα

Ενδέχεται να παρουσιαστεί ηπατοτοξικότητα με τη χρήση της αγωγής που αποτελείται από πρετομανίδη, βεδακιλίνη και λινεζολίδη. Οι εργαστηριακές εξετάσεις που σχετίζονται με το ήπαρ πρέπει να παρακολουθούνται. Τα οιοπνευματώδη και τα ηπατοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα (συμπεριλαμβανομένων των φυτικών συμπληρωμάτων), εκτός από εκείνα που καθορίζονται στη δήλωση ενδείξεων (βλ. παράγραφο 4.1), θα πρέπει να αποφεύγονται ενόσω λαμβάνεται η αγωγή, ιδιαίτερα σε ασθενείς με μειωμένη ηπατική λειτουργία.

Τα συμπτώματα και σημεία (όπως κόπωση, ανορεξία, ναυτία, ίκτερος, σκουρόχρωμα ούρα, ευαισθησία του ήπατος και ηπατομεγαλία) πρέπει να αντιμετωπίζονται καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Οι εργαστηριακές εξετάσεις (αλανινική αμινοτρανσφεράση [ALT], ασπαρτική αμινοτρανσφεράση [AST], αλκαλική φωσφατάση και χολερυθρίνη) πρέπει να παρακολουθούνται κατά την έναρξη της θεραπείας και κατ' ελάχιστον μία φορά κάθε εβδομάδα κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα θεραπείας, κάθε δεύτερη εβδομάδα κατά τη διάρκεια του μήνα 2, και μηνιαία στη συνέχεια ενόσω λαμβάνεται η θεραπεία, καθώς και όπως απαιτείται. Εάν παρουσιαστούν ενδείξεις νέας ή επιδεινούμενης ηπατικής δυσλειτουργίας, πρέπει να διενεργηθεί έλεγχος για ιογενή ηπατίτιδα και τα άλλα ηπατοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να διακοπούν. Η θεραπεία με το σύνολο της αγωγής πρέπει να διακοπεί εάν:

- Οι αυξήσεις αμινοτρανσφεράσης συνοδεύονται από αύξηση της ολικής χολερυθρίνης μεγαλύτερη από 2 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο.
- Οι αυξήσεις αμινοτρανσφεράσης είναι μεγαλύτερες από 8 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο.
- Οι αυξήσεις αμινοτρανσφεράσης είναι μεγαλύτερες από 5 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο και επιμένουν πέρα από 2 εβδομάδες.

Η θεραπεία μπορεί να αρχίσει ξανά υπό στενή επιτήρηση όταν τα ηπατικά ένζυμα και τα κλινικά συμπτώματα κανονικοποιηθούν.

## Τροποποίηση/προσωρινή διακοπή λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών της λινεζολίδης

Ενδέχεται να χρειαστεί τροποποίηση ή προσωρινή διακοπή της δοσολογίας της λινεζολίδης κατά τη διάρκεια της πορείας της θεραπείας για τη διαχείριση των γνωστών τοξικοτήτων της λινεζολίδης. Οι παρακάτω συστάσεις αντικατοπτρίζουν τις διαδικασίες που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη NixTB (παράγραφος 5.1).

### *Μυελοκαταστολή*

Πλήρες αιμοδιάγραμμα πρέπει να παρακολουθείται κατ' ελάχιστον στην αρχή της θεραπείας, στις δύο εβδομάδες και στη συνέχεια μηνιαία σε ασθενείς που λαμβάνουν λινεζολίδη ως μέρος της αγωγής συνδυασμού. Οι αιματολογικές παράμετροι είναι μεταβαλλόμενες από μέτρηση σε μέτρηση, και οι μειώσεις θα πρέπει να αξιολογούνται στο πλαίσιο της συνολικής ιατρικής κατάστασης του ασθενούς.

Οι παρακάτω κατευθυντήριες οδηγίες μπορούν να λαμβάνονται υπόψη όταν είναι πιθανό η λινεζολίδη να έχει προκαλέσει τη μείωση στις μετρήσεις αίματος. Εξετάστε την παύση ή μείωση της δόσης της λινεζολίδης στις ακόλουθες καταστάσεις.

- Αναιμία - εάν η αιμοσφαιρίνη πέσει κάτω από 80 g/l ή περισσότερο από 25% κάτω από την τιμή κατά την έναρξη της θεραπείας.
- Λευκοπενία - εάν ο απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων (ANC) πέσει κάτω από  $0,75 \times 10^9/l$  ή σημαντικά κάτω από την τιμή έναρξης. Επιβεβαιώστε με επαναληπτικό έλεγχο πριν προβείτε σε περαιτέρω αποφάσεις, καθώς οι ANC μπορεί να έχουν ημερήσια και άλλη μεταβλητότητα.
- Θρομβοπενία - εάν τα αιμοπετάλια πέσουν κάτω από  $50 \times 10^9/l$  ή σημαντικά κάτω από την τιμή έναρξης. Ιδανικά, επιβεβαιώστε με επαναληπτικό έλεγχο πριν προβείτε σε περαιτέρω αποφάσεις.

Όταν παρατηρηθεί βελτίωση στη μυελοκαταστολή, εξετάστε τη συνέχιση της λινεζολίδης στην αρχική δόση ή στο ήμισυ της αρχικής δόσης.

#### *Περιφερική νευροπάθεια και οπτική νευροπάθεια*

Περιφερική νευροπάθεια σχετιζόμενη με τη λινεζολίδη είναι γενικά αναστρέψιμη ή βελτιώνεται με την προσωρινή διακοπή, τη μείωση της δόσης ή την οριστική διακοπή της δοσολογίας της λινεζολίδης. Όταν παρατηρηθεί βελτίωση στην περιφερική νευροπάθεια, εξετάστε τη συνέχιση της λινεζολίδης στο ήμισυ της αρχικής δόσης. Στη μελέτη NixTB (παράγραφος 5.1), η επίπτωση της προσωρινής διακοπής/μείωσης/οριστικής διακοπής της λινεζολίδης λόγω περιφερικής νευροπάθειας αυξήθηκε σταθερά από περίπου 2 μήνες από την έναρξη της θεραπείας μέχρι την ολοκλήρωση της θεραπείας. Παρακολουθείτε τα οπτικά συμπτώματα σε όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν την αγωγή συνδυασμού πρετομανίδης, βεδακιλίνης και λινεζολίδης. Εάν ένας ασθενής παρουσιάσει συμπτώματα οπτικής διαταραχής, διακόψτε τη δοσολογία της λινεζολίδης και λάβετε άμεση οφθαλμολογική εξέταση για αξιολόγηση για σημεία οπτικής νευροπάθειας.

#### *Γαλακτική οξέωση*

Η γαλακτική οξέωση αποτελεί μια γνωστή ανεπιθύμητη ενέργεια της λινεζολίδης. Ασθενείς οι οποίοι αναπτύσσουν υποτροπιάζουσα ναυτία ή έμετο πρέπει να λαμβάνουν άμεση ιατρική αξιολόγηση, συμπεριλαμβανομένης αξιολόγησης των επιπέδων διττανθρακικού και γαλακτικού οξέος, και θα πρέπει να εξετάζεται η προσωρινή διακοπή της λινεζολίδης. Η λινεζολίδη μπορεί να αρχίσει ξανά σε χαμηλότερη δόση με στενή παρακολούθηση όταν υποχωρήσουν τα σημεία και συμπτώματα γαλακτικής οξέωσης.

#### Παράταση του QT

Παράταση του QT έχει αναφερθεί με την αγωγή συνδυασμού πρετομανίδης, βεδακιλίνης και λινεζολίδης. Η παράταση του QT αποτελεί μια γνωστή ανεπιθύμητη ενέργεια της βεδακιλίνης. Η βεδακιλίνη σε συνδυασμό με πρετομανίδη φαίνεται ότι οδηγεί σε υψηλότερη παράταση του QT από εκείνη που αναμένεται με τη βεδακιλίνη μόνο. Ωστόσο, η επίδραση της πρετομανίδης δεν έχει χαρακτηριστεί πλήρως.

Ένα ΗΚΓ θα πρέπει να λαμβάνεται πριν την έναρξη της θεραπείας και τουλάχιστον μηνιαία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με την αγωγή συνδυασμού πρετομανίδης, βεδακιλίνης και λινεζολίδης. Το κάλιο, ασβέστιο και μαγνήσιο ορού πρέπει να λαμβάνονται κατά την έναρξη και να διορθώνονται εάν δεν είναι φυσιολογικά. Παρακολούθηση των ηλεκτρολυτών πρέπει να διενεργείται εάν ανιχνευτεί παράταση του QT.

Τα ακόλουθα μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο παράτασης του QT:

- ιστορικό κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (Torsade de pointes),
- προσωπικό ή οικογενειακό ιστορικό συγγενούς συνδρόμου μακρού QT,
- ιστορικό ή συνεχιζόμενη παρουσία υποθυρεοειδισμού,
- συνεχιζόμενη βραδυαρρυθμία,
- καρδιακή ανεπάρκεια ή γνωστή δομική καρδιοπάθεια,

- διάστημα QT όπως διορθώθηκε μέσω της μεθόδου Fridericia (QTcF) > 450 ms (επιβεβαιωμένο μέσω επαναληπτικού ηλεκτροκαρδιογραφήματος) ή
- επίπεδα ασβεστίου, μαγνησίου ή καλίου ορού κάτω από τα κατώτερα φυσιολογικά όρια.

Ολόκληρη η αγωγή πρετομανίδης, βεδακιλίνης και λινεζολίδης πρέπει να διακοπεί εάν ο ασθενής αναπτύξει κλινικά σημαντική κοιλιακή αρρυθμία ή διάστημα QTcF ίσο με ή μεγαλύτερο από 500 ms (επιβεβαιωμένο μέσω επαναληπτικού ΗΚΓ). Εάν παρουσιαστεί συγκοπή, πρέπει να ληφθεί ΗΚΓ για την ανίχνευση παράτασης του QT.

Ο κίνδυνος παράτασης του QT για την αγωγή συνδυασμού δεν έχει τεκμηριωθεί σε εκθέσεις υψηλότερες από τα θεραπευτικά επίπεδα. Ο κίνδυνος μπορεί να είναι αυξημένος εάν η συστηματική έκθεση της πρετομανίδης είναι αυξημένη (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.2).

### Έκδοχα

Το Pretomanid FGK περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

Το Pretomanid FGK περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

### Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην πρετομανίδα

#### *Επαγωγείς του CYP3A4*

Η πρετομανίδα μεταβολίζεται εν μέρει από το CYP3A4. Ως αποτέλεσμα, η έκθεση στην πρετομανίδα μπορεί να είναι μειωμένη κατά τη διάρκεια συγχορήγησης με επαγωγείς του CYP3A4. Στις μελέτες αλληλεπιδράσεων της πρετομανίδης πολλαπλών δόσεων με ριφαμπικίνη ή εφαιβιρένζη πολλαπλών δόσεων, η AUC<sub>0-24h</sub> της πρετομανίδης ήταν μειωμένη κατά 66% ή 35%, αντίστοιχα. Λόγω της πιθανότητας μείωσης της θεραπευτικής επίδρασης της πρετομανίδης λόγω μείωσης της συστηματικής έκθεσης, η συγχορήγηση πρετομανίδης και μέτριων ή ισχυρών επαγωγέων CYP3A4 (π.χ. εφαιβιρένζη, ετραβιρίνη, ριφαμυκίνες συμπεριλαμβανομένης ριφαμπικίνης, ριφαπεντίνης και ριφαμπουτίνης, καρβαμαζεπίνη, φαιντοΐνη, υπερικό [St. John's wort - *Hypericum perforatum*]) χρησιμοποιούμενων συστηματικά θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε μια μελέτη αλληλεπιδράσεων της πρετομανίδης πολλαπλών δόσεων με ενισχυμένη με ριτοναβίρη λοπιναβίρη πολλαπλών δόσεων, η AUC<sub>0-24h</sub> της πρετομανίδης ήταν μειωμένη κατά 17%.

### Επιδράσεις της πρετομανίδης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

#### *Υποστρώματα του OAT3*

Η πρετομανίδα είναι ένας αναστολέας του μεταφορέα OAT3 *in vitro*, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις φαρμακευτικών προϊόντων υποστρωμάτων του OAT3 κλινικά και μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών αυτών των φαρμάκων.

Εάν η πρετομανίδα συγχορηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα υποστρώματα του OAT3 (π.χ. μεθοτρεξάτη, βενζυλοπενικιλίνη, ινδομεθακίνη, σιπροφλοξασίνη), πρέπει να πραγματοποιείται παρακολούθηση για σχετιζόμενες με το φάρμακο ανεπιθύμητες ενέργειες των υποστρωμάτων του OAT3 και να εξετάζονται μειώσεις της δοσολογίας για το φαρμακευτικό προϊόν OAT3, εάν χρειάζεται (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Υποστρώματα των CYP2C8, CYP2C9 και CYP2C19*

Η πρετομανίδα έχει καταδειχθεί ότι αναστέλλει τα CYP2C8 και CYP2C19 με χρονοεξαρτώμενο τρόπο *in vitro*. Η επαγωγή των CYP2C8, CYP2C9 και CYP2C19 από την πρετομανίδα δεν έχει μελετηθεί. Συνεπώς, η καθαρή επίδραση της πρετομανίδης στα υποστρώματα των CYP2C8 ή/και CYP2C19 είναι άγνωστη. Κατά συνέπεια, η συγχορηγούμενη θεραπεία με υποστρώματα των CYP2C8, CYP2C9 και CYP2C19 πρέπει να παρακολουθείται στενά.

#### *Υποστρώματα των Pgp, OATP1B3, OCT2 και BCRP*

Η δυνατότητα της πρετομανίδης για αναστολή των Pgp, OATP1B3, OCT2 και BCRP *in vivo* είναι άγνωστη. Συνιστάται προσοχή για τη συγχορηγούμενη θεραπεία με την πρετομανίδα και υποστρώματα μεταφορέων με στενό θεραπευτικό δείκτη.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Κύηση

Είναι πολύ περιορισμένα τα δεδομένα από την χρήση πρετομανίδης στις έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην ανάπτυξη του εμβρύου-κνήματος (βλέπε παράγραφο 5.3).

Η πρετομανίδα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν το όφελος για την ασθενή θεωρείται ότι υπερτερεί του πιθανού κινδύνου για το έμβryo.

##### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η πρετομανίδα/ οι μεταβολίτες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση της πρετομανίδης στο γάλα (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο κίνδυνος στο παιδί που θηλάζει δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί η θεραπεία με την πρετομανίδα, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για την γυναίκα.

##### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα στον άνθρωπο για την επίδραση της πρετομανίδης στη γονιμότητα. Η από του στόματος χορήγηση της πρετομανίδης προκάλεσε εμφανώς μειωμένη γονιμότητα στους αρσενικούς αρουραίους (βλ. παράγραφο 5.3).

#### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Η πρετομανίδα μπορεί να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ζάλη έχει αναφερθεί σε ορισμένους ασθενείς οι οποίοι έπαιρναν πρετομανίδα και ορισμένοι ασθενείς παρουσίασαν οπτική διαταραχή. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την αξιολόγηση της ικανότητας του ασθενούς για οδήγηση ή χειρισμό μηχανημάτων (βλ. παράγραφο 4.8).

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου κατά τη διάρκεια της θεραπείας με την πρετομανίδα σε συνδυασμό με βεδακιλίνη και λινεζολίδα ήταν ναυτία (36%), έμετος (28%) και τρανσαμινάσες αυξημένες (21%). 81% και 37% των ασθενών παρουσίασαν περιφερική νευροπάθεια και αναιμία, οι οποίες αποτελούν γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες της λινεζολίδης, αντίστοιχα. Ναυτία, έμετος και τρανσαμινάσες αυξημένες είναι δυνητικές ανεπιθύμητες ενέργειες και των τριών φαρμακευτικών προϊόντων στην αγωγή. Ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της βεδακιλίνης και της λινεζολίδης για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες που προκαλούνται από αυτά τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα.

##### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου (ADR) που αναφέρθηκαν από τη μη ελεγχόμενη δοκιμή φάσης 3 σε 109 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με πρετομανίδα σε συνδυασμό με βεδακιλίνη και λινεζολίδα συνοψίζονται στον πίνακα παρακάτω κατά κατηγορία/οργανικό σύστημα και συχνότητα. Οι ADR που θεωρείται ότι οφείλονται στη λινεζολίδα επισημαίνονται με Δ.

<b>Κατηγορία/οργανικό σύστημα</b>	<b>Πολύ συχνές ≥1/10</b>	<b>Συχνές ≥1/100 έως &lt;1/10</b>	<b>Όχι συχνές ≥1/1.000 έως &lt;1/100</b>
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις			Μυκητίαση, καντιντίαση του στόματος, μυκητιασική λοίμωξη του στόματος
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Αναιμία Δ	Λευκοπενία Δ, ουδετεροπενία Δ, θρομβοπενία Δ,	Λεμφοπενία Δ, πανκυτταροπενία Δ
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Μειωμένη όρεξη	Υπογλυκαιμία, γαλακτική οξέωση Δ	Οξέωση Δ, αφυδάτωση, υπασβεστιαίμια, υποογκαιμία, υπομαγνησισαίμια
Ψυχιατρικές διαταραχές		Αϋπνία	Άγχος, κατάθλιψη
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Περιφερική νευροπάθεια* Δ, κεφαλαλγία	Δυσγευσία, ζάλη	
Οφθαλμικές διαταραχές		Οπτική διαταραχή*, ερεθισμός του οφθαλμού, πόνος του οφθαλμού, οπτική νευροπάθεια*Δ	Διαταραχή του φακού, ξηροφθαλμία, κνησμός του οφθαλμού, οίδημα του οφθαλμού, οίδημα της οπτικής θηλής, πρεσβυωπία
Διαταραχή του ωτός και του λαβυρίνθου			Κώφωση
Καρδιακές διαταραχές			Αίσθημα παλμών, φλεβοκομβική ταχυκαρδία
Αγγειακές διαταραχές			Υπόταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου			Βήχας, επίσταξη
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία, έμετος, δυσπεψία, κοιλιακό άλγος*	Γαστρίτιδα*, διάρροια, δυσκοιλιότητα, γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος, παγκρεατίτιδα*	Κοιλιακή διάταση, γλωσσοδυνία, αιματέμεση



Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές ≥1/10	Συχνές ≥1/100 έως <1/10	Όχι συχνές ≥1/1.000 έως <1/100
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Τρανσαμινάσες αυξημένες*	Υπερχοληρυθριναιμία	Ηπατομεγαλία, ίκτερος
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Ακμή*, κνησμός*, εξάνθημα*	Ξηροδερμία, αλωπεκία	Αλλεργική δερματίτιδα, υπεμελάγχρωση του δέρματος
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυοσκελετικός πόνος*	Μυϊκοί σπασμοί	Μυοσκελετική δυσκαμψία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού			Δυσλειτουργία της στύσης, μητρορραγία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Κόπωση, εξασθένηση	Κακουχία
Παρακλινικές εξετάσεις	Γάμμα γλουταμυλοτρανσφεράση αυξημένη, αμυλάση αυξημένη*	Παράταση του QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη, κρεατινοφωσφοκινάση αίματος αυξημένη, ουρία αίματος αυξημένη, λιπάση αυξημένη*	Παρουσία λευκοματίνης στα ούρα, κρεατινίνη αίματος αυξημένη, κρεατινοφωσφοκινάση MB αίματος αυξημένη, ουρικό οξύ αίματος αυξημένο, νεφρική κάθαρση κρεατινίνης μειωμένη

\*Οι επιλεγμένοι όροι έχουν συμπτυχθεί ως εξής: περιφερική νευροπάθεια (αίσθημα καύσου, υπαισθησία, υποαντανεκλαστικότητα, περιφερική νευροπάθεια, παραισθησία, περιφερική κινητική νευροπάθεια, περιφερική αισθητικοκινητική νευροπάθεια, περιφερική αισθητική νευροπάθεια)· γαστρίτιδα (γαστρίτιδα, χρόνια γαστρίτιδα)· ακμή (ακμή, δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή)· μυοσκελετικός πόνος (αρθραλγία, πόνος στην πλάτη, πλευροχονδρίτιδα, μυαλγία, πόνος στα άκρα)· τρανσαμινάσες αυξημένες (αλανινική αμινοτρανσφεράση (ALT) αυξημένη, ασπαρατική αμινοτρανσφεράση (AST) αυξημένη, φαρμακοεπαγόμενη ηπατική βλάβη, αυξημένα ηπατικά ένζυμα, ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική, αποτελέσματα εξετάσεων ηπατικής λειτουργίας αυξημένα, τρανσαμινάσες αυξημένες)· εξάνθημα (εξάνθημα, εξάνθημα ερυθριματώδες, εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, εξάνθημα βλατιδώδες, εξάνθημα φυσαλιδώδες)· κνησμός (κνησμός, κνησμός γενικευμένος, εξάνθημα κνησιμώδες)· κοιλιακό άλγος (κοιλιακό άλγος, άλγος στην κάτω κοιλιακή χώρα, άλγος στην άνω κοιλιακή χώρα, κοιλιακή ευαισθησία)· οπτική διαταραχή (θολή όραση, οπτική οξύτητα μειωμένη, οπτική διαταραχή)· αμυλάση αυξημένη (αμυλάση αυξημένη, υπεραμυλασαιμία)· λιπάση αυξημένη (υπερλιπασαιμία, λιπάση αυξημένη)· οπτική νευροπάθεια (οπτική νευροπάθεια, οπτική νευρίτιδα)· παγκρεατίτιδα (παγκρεατίτιδα, αιμορραγική παγκρεατίτιδα).

## Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

### *Αυξημένες τρανσαμινάσες*

Στη δοκιμή Nix-TB στην οποία 109 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με πρετομανίδη σε συνδυασμό με βεδακιλίνη και λινεζολίδη, 21% των ασθενών παρουσίασαν την ADR αυξημένες τρανσαμινάσες (πολύ συχνές). Εκτός από έναν ασθενή ο οποίος απεβίωσε λόγω πνευμονίας και σηψαιμίας, όλοι οι ασθενείς οι οποίοι παρουσίασαν αυξημένες τρανσαμινάσες μπόρεσαν να συνεχίσουν ή να αρχίσουν ξανά τη θεραπεία μετά από προσωρινή διακοπή και να ολοκληρώσουν τον πλήρη κύκλο θεραπείας.

### *Παράταση του διαστήματος QT στο ΗΚΓ*

Η παράταση του QT αποτελεί μια γνωστή ανεπιθύμητη ενέργεια της βεδακιλίνης. Η βεδακιλίνη σε συνδυασμό με πρετομανίδη φαίνεται ότι οδηγεί σε υψηλότερη παράταση του QT από εκείνη που αναμένεται με τη βεδακιλίνη μόνο. Ωστόσο, η επίδραση της πρετομανίδης δεν έχει χαρακτηριστεί πλήρως. Στη δοκιμή NixTB, 6 ασθενείς (5,5%, συχνές) παρουσίασαν παράταση του QT. Σε ολόκληρη τη δοκιμή NixTB, κανένας συμμετέχων δεν αναφέρθηκε ότι παρουσίασε QTcF κατά τη θεραπεία που να υπερβαίνει τα 480 ms. Ένας συμμετέχων αναφέρθηκε ότι παρουσίασε μεταβολή του QTcF από την έναρξη που να υπερβαίνει τα 60 ms.

### *Μυελοκαταστολή*

Η μυελοκαταστολή αποτελεί μια γνωστή ανεπιθύμητη ενέργεια της λινεζολίδης. Στη δοκιμή NixTB, 37% (πολύ συχνές) των ασθενών παρουσίασαν αναιμία, ως την πιο συχνή ADR αιμοποιητικής κυτταροπενίας που αποδίδεται στη λινεζολίδη. Η πλειονότητα των κυτταροπενιών ξεκίνησαν μετά από 2 εβδομάδες θεραπείας. Συνολικά, τρεις ασθενείς παρουσίασαν κυτταροπενίες οι οποίες θεωρήθηκαν σοβαρές: ουδετεροπενία σε 1 ασθενή και αναιμία σε 2 ασθενείς. Και τα 3 σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα οδήγησαν είτε σε προσωρινή διακοπή της λινεζολίδης είτε σε προσωρινή διακοπή της πρετομανίδης, της βεδακιλίνης και της λινεζολίδης, και όλα υποχώρησαν.

### *Περιφερική νευροπάθεια*

Η περιφερική νευροπάθεια αποτελεί μια γνωστή ADR της λινεζολίδης. Στη δοκιμή NixTB, 81% (πολύ συχνές) των ασθενών παρουσίασαν περιφερική νευροπάθεια. Οι περισσότερες από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν μετά από 8 εβδομάδες θεραπείας και οδήγησαν σε προσωρινή διακοπή της δόσολογίας, μείωση της δόσης, ή οριστική διακοπή της λινεζολίδης. Καμία ανεπιθύμητη ενέργεια σχετική με περιφερική νευροπάθεια δεν οδήγησε σε οριστική διακοπή ολόκληρης της αγωγής της μελέτης.

### *Οπτική νευροπάθεια*

Η οπτική νευροπάθεια αποτελεί μια γνωστή ανεπιθύμητη ενέργεια της λινεζολίδης. Δύο ασθενείς (2%, συχνές) στη δοκιμή NixTB ανέπτυξαν οπτική νευροπάθεια, και οι δύο μετά από 16 εβδομάδες θεραπείας. Και οι δύο περιπτώσεις ήταν σοβαρές, επιβεβαιώθηκαν κατά την εξέταση αμφιβληστροειδούς ως οπτική νευροπάθεια/νευρίτιδα και οδήγησαν σε οριστική διακοπή της λινεζολίδης και οι δύο ανεπιθύμητες ενέργειες υποχώρησαν.

## Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν υπάρχει εμπειρία οξείας υπερδοσολογίας με την πρετομανίδη. Θα πρέπει να λαμβάνονται γενικά μέτρα για την υποστήριξη των βασικών ζωτικών λειτουργιών συμπεριλαμβανομένης παρακολούθησης των σημάτων ζωτικών παραμέτρων και του ΗΚΓ, σε περίπτωση εκούσιας ή τυχαίας υπερδοσολογίας.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιμυκοβακτηριδιακά, φάρμακα για τη θεραπεία της φυματίωσης, κωδικός ATC: δεν έχει ακόμα ορισθεί.

#### Μηχανισμός δράσης

Ο μηχανισμός δράσης της πρετομανίδης θεωρείται ότι περιλαμβάνει την αναστολή της σύνθεσης των λιπιδίων του κυτταρικού τοιχώματος υπό αερόβιες συνθήκες και τη δημιουργία αντιδραστικών ειδών αζώτου υπό αναερόβιες συνθήκες. Η αναγωγική ενεργοποίηση της πρετομανίδης από μια μυκοβακτηριακή εξαρτώμενη από τη δεαζαφλαβίνη (F420) νιτροαναγωγή απαιτείται για τη δραστηριότητα τόσο υπό αερόβιες όσο και υπό αναερόβιες συνθήκες (βλ. επίσης τον μηχανισμό αντοχής, παρακάτω).

#### Αντοχή

Η ενεργοποίηση της πρετομανίδης, η οποία λαμβάνει χώρα εντός του βακτηριακού κυττάρου, εξαρτάται από ένζυμα που κωδικοποιούνται από 5 γονίδια: τον συμπάραγοντα F420 εξαρτώμενη νιτροαναγωγή που ονομάζεται Ddn· μια αφυδρογονάση της 6φωσφορικής γλυκόζης που ονομάζεται Fgd1· και τα ένζυμα της F420 βιοσυνθετικής οδού (FbiA, FbiB και FbiC). Μεταλλάξεις στα 5 γονίδια που κωδικοποιούν αυτά τα ένζυμα (*ddn*, *fgd1*, *fbiA*, *fbiB*, *fbiC*) έχουν συσχετιστεί με υψηλού επιπέδου αντοχή στην πρετομανίδα *in vitro*.

Δεν έχουν όλα τα απομονωμένα στελέχη με αυξημένες ελάχιστες ανασταλτικές συγκεντρώσεις (MIC) μεταλλάξεις σε αυτά τα γονίδια, το οποίο υποδεικνύει την ύπαρξη τουλάχιστον ενός άλλου μηχανισμού αντοχής.

Η πρετομανίδα δεν εμφανίζει διασταυρούμενη αντοχή με οποιαδήποτε αντιφυματικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται επί του παρόντος, εκτός από τη δελαμανίδα όπου η διασταυρούμενη αντοχή έχει καταδειχθεί *in vitro*. Αυτό είναι πιθανό ότι οφείλεται στην ενεργοποίηση της πρετομανίδης και της δελαμανίδης μέσω της ίδιας οδού, βλ. παραπάνω. Μόνο μία περίπτωση απόκτησης αντοχής στην πρετομανίδα έχει παρατηρηθεί μέχρι σήμερα στις δοκιμές με χορηγό την TB Alliance.

#### Σημείο διακοπής ελέγχου ευαισθησίας

Με βάση τις περιορισμένες διαθέσιμες πληροφορίες, μια κρίσιμη συγκέντρωση για την πρετομανίδα έχει οριστεί προσωρινά στο 1 µg/ml για έλεγχο με χρήση του συστήματος MGIT. Πάνω από 99% των κλινικών απομονωμένων στελεχών που εξετάστηκαν έδειξαν τιμές MIC ίσες με ή μικρότερες από 1 µg/ml. Αντιστρόφως, όλα τα απομονωμένα στελέχη *Mycobacterium tuberculosis* με γνωστούς μηχανισμούς αντοχής στην πρετομανίδα είχαν τιμές MIC πάνω από αυτήν τη συγκέντρωση.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η πρετομανίδα αξιολογήθηκε σε μια πολυκεντρική, ανοικτής επισήμανσης μελέτη που διενεργήθηκε σε άτομα με XDR, μη ανεκτική στη θεραπεία MDR ή μη ανταποκρινόμενη MDR πνευμονική φυματίωση. Τα άτομα έλαβαν την ενδεικνυόμενη αγωγή πρετομανίδης-βεδακιλίνης-λινεζολίδης για 6 μήνες (με δυνατότητα παράτασης σε 9 μήνες) με 24 μήνες παρακολούθησης· η δόση έναρξης της λινεζολίδης ήταν είτε 600 mg δύο φορές την ημέρα είτε 1.200 mg μία φορά την ημέρα. Ένα σύνολο 109 ασθενών έλαβαν θεραπεία κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας για τη μελέτη ήταν θεραπευτική αποτυχία, οριζόμενη ως η επίπτωση βακτηριολογικής αποτυχίας, βακτηριολογικής υποτροπής (μετατροπή της καλλιέργειας σε θετική κατάσταση μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με το ίδιο στέλεχος *Mycobacterium tuberculosis*, μετά από μετατροπή σε αρνητική κατά τη διάρκεια της θεραπείας) ή κλινικής αποτυχίας μέσω παρακολούθησης μέχρι 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Τα άτομα που κρίθηκαν ως θεραπευτικές αποτυχίες κατηγοριοποιήθηκαν ως ότι είχαν μη ευνοϊκή έκβαση.

Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν τα 35,6 έτη με το 48% να είναι γυναίκες και το 52% άνδρες. Η μέση διάρκεια από την αρχική διάγνωση TB ήταν 24 μήνες. 47%/38% των ασθενών είχαν μονόπλευρες/αμφοτερόπλευρες κοιλότητες και 51% των ασθενών ήταν HIV-θετικοί (με μέσο αριθμό CD4 κυττάρων 396 κύτταρα/μl).

Η έκβαση της κύριας ανάλυσης αποτελεσματικότητας παρουσιάζεται στον πίνακα παρακάτω.

	<b>Σύνολο</b>	<b>XDR</b>	<b>TI/NR MDR</b>
N	109	71 (65%)	38 (35%)
Μη αξιολογήσιμοι	2	1	1
Σύνολο αξιολογήσιμων	107	70	37
Ευνοϊκή	98 (92%)	63 (90%)	35 (95%)
Μη ευνοϊκή	9 (8%)	7 (10%)	2 (5%)

XDR: εκτεταμένα ανθεκτικά στα φάρμακα

TI/NR MDR: μη ανεκτική στη θεραπεία ή μη ανταποκρινόμενη πολυανθεκτική στα φάρμακα

Οι εκβάσεις ήταν παρόμοιες τόσο για HIV-αρνητικά όσο και για HIV-θετικά άτομα. Από τις 9 μη ευνοϊκές εκβάσεις, 6 ήταν θάνατοι ενόσω λάμβαναν θεραπεία. Δύο πρόσθετα άτομα υποτροπίασαν στην παρακολούθηση μετά το τέλος της θεραπείας, από τα οποία το ένα αργότερα απεβίωσε.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με την πρετομανίδα σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία της πολυανθεκτικής στα φάρμακα φυματίωσης (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

### Εγκριση υπό όρους

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα επικαιροποιείται αναλόγως.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της πρετομανίδης είναι παρόμοιες σε ενήλικα υγιή άτομα και σε ενήλικες ασθενείς μολυσμένους με φυματίωση.

### Απορρόφηση

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της πρετομανίδης δεν έχει τεκμηριωθεί. Δύο μελέτες ισορροπίας μάζας έχουν υποδείξει ότι η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι μεγαλύτερη από 53% και 64%.

Οι διάμεσες τιμές  $t_{max}$  κυμαίνονται από 4 έως 5 ώρες.

Η χορήγηση 200 mg πρετομανίδης με ένα γεύμα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά και θερμίδες αύξησε τη μέση  $C_{max}$  κατά 76% και τη μέση  $AUC_{0-inf}$  κατά 88% σε σύγκριση με τη χορήγηση σε κατάσταση νηστείας.

## Κατανομή

Η σύνδεση της πρετομανίδης με πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος είναι 86,4%, επομένως το αδέσμευτο κλάσμα ( $f_u$ ) είναι 13,6%. Η σύνδεση με τη λευκωματίνη ανθρώπινου ορού ήταν παρόμοια (82,7%), υποδεικνύοντας ότι η σύνδεση με τη λευκωματίνη είναι υπεύθυνη για τη σύνδεση της πρετομανίδης με πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος.

Ο μέσος φαινόμενος όγκος κατανομής (Vd/F) μετά από εφάπαξ δόση 200 mg σε κατάσταση μετά από πρόσληψη τροφής ήταν 97 l όταν το μέσο βάρος ήταν 72 kg.

## Βιομετασχηματισμός

Το μεταβολικό προφίλ της πρετομανίδης δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως. Η πρετομανίδα μεταβολίζεται εκτεταμένα με πάνω από 19 μεταβολίτες αναγνωρισμένους μέσω πολλαπλών μεταβολικών οδών. Σε μια μελέτη ισορροπίας μάζας, η πρετομανίδα είχε ημίσεια ζωή 16 ωρών, ενώ εκείνη της ολικής ραδιενέργειας ήταν 18 ημέρες, υποδεικνύοντας την παρουσία μερικώς μη αναγνωρισμένων μακρόβιων μεταβολιτών.

*In vitro*, η πρετομανίδα μεταβολίστηκε μετρίως από το CYP3A4. Ένας ρόλος του CYP3A4 υποστηρίχθηκε περαιτέρω από μια κλινική μελέτη αλληλεπιδράσεων φαρμάκων με επαγωγείς CYP3A4. Η αζωαναγωγή εντός του *Mycobacterium tuberculosis* και δυνητικά στη γαστρεντερική μικροχλωρίδα συμμετέχει επίσης στον μεταβολισμό της πρετομανίδης.

Η πρετομανίδα δεν είναι υπόστρωμα του κυτοχρώματος P450 (CYP) 2C9, 2C19 ή 2D6 *in vitro*.

## Αποβολή

Η ανάκτηση της ολικής ραδιενέργειας μετά από μια εφάπαξ δόση  $^{14}\text{C}$ -πρετομανίδης ήταν περίπου 90% με περίπου 53-65% να απεκκρίνεται στα ούρα και 26-38% στα κόπρανα.

Η πρετομανίδα, σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις, δεν είναι υπόστρωμα ή αναστολέας για τους μεταφορείς αντλία εξαγωγής χολικού άλατος (BSEP), πρωτεΐνη εξώθησης πολλαπλών φαρμάκων και τοξινών (MATE)1, MATE2-K, μεταφορέας οργανικών ανιόντων (OAT)1, OAT1B1 και μεταφορέας οργανικών κατιόντων (OCT)1. Η πρετομανίδα δεν είναι υπόστρωμα του OAT3, της πρωτεΐνης αντοχής στον καρκίνο του μαστού (BCRP), της Ργλυκοπρωτεΐνης (Pgp), του OCT2 και του πολυπεπτιδίου μεταφοράς οργανικών ανιόντων (OATP)1B3. Η δυνατότητα της πρετομανίδης για αναστολή των Pgp, OATP1B3, OCT2 και BCRP δεν έχει διερευνηθεί σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις.

Η φαινόμενη κάθαρση (CL/F) μετά από μια εφάπαξ δόση ήταν 7,6 και 3,9 l/h σε κατάσταση νηστείας και μετά από πρόσληψη τροφής, αντίστοιχα. Η ημίσεια ζωή αποβολής ήταν 17 ώρες.

## Μη γραμμικότητα

Σε κατάσταση νηστείας, η βιοδιαθεσιμότητα μειώθηκε με αυξανόμενες δόσεις (50 έως 1.500 mg/ημέρα), με κορεσμό απορρόφησης πάνω από 1.000 mg. Σε κατάσταση μετά από πρόσληψη τροφής, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές στη βιοδιαθεσιμότητα στις δόσεις από 50 mg έως 200 mg.

## Ειδικοί πληθυσμοί

### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Η φαρμακοκινητική της πρετομανίδης δεν έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς με μειωμένη ηπατική λειτουργία.

### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Η φαρμακοκινητική της πρετομανίδης δεν έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία.

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η φαρμακοκινητική της πρετομανίδης δεν έχει τεκμηριωθεί στον παιδιατρικό πληθυσμό.

*Ηλικιωμένοι*

Υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα (n=5) σχετικά με τη χρήση της πρετομανίδης σε ηλικιωμένα άτομα (≥65 ετών).

*Φυλή*

Δεν υπήρξαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της πρετομανίδης μεταξύ Μαύρων και Λευκών συμμετεχόντων. Η φαρμακοκινητική της πρετομανίδης δεν έχει τεκμηριωθεί σε άλλους φυλετικούς πληθυσμούς.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Καταρράκτες αναπτύχθηκαν σε αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκε πρετομανίδα στα 300 mg/kg/ημέρα για 13 εβδομάδες με δόση 7πλάσια της μέγιστης συνιστώμενης ανθρώπινης δόσης (MRHD) και στα 100 mg/kg/ημέρα για 26 εβδομάδες με 34πλάσια έκθεση στην MRHD. Οι καταρράκτες δεν ήταν παρόντες στο τέλος της δοσολογίας σε πιθήκους στους οποίους χορηγήθηκε από του στόματος πρετομανίδα στα 450 mg/kg/ημέρα (10,5πλάσια της έκθεσης στην MRHD) για 4 εβδομάδες και 300 mg/kg/ημέρα (5,4πλάσια της έκθεσης στην MRHD) για 12 επιπλέον εβδομάδες, αλλά παρατηρήθηκαν σε 2 από 12 πιθήκους κατά τη διάρκεια της περιόδου ανάκαμψης 13 εβδομάδων μετά τη θεραπεία. Σε μια επακόλουθη μελέτη σε πιθήκους, δεν παρατηρήθηκαν καταρράκτες μετά από 13 εβδομάδες θεραπείας με έως και 300 mg/kg/ημέρα από του στόματος πρετομανίδα (5πλάσια της έκθεσης στην MRHD) ή κατά τη διάρκεια της περιόδου ανάκαμψης 20 εβδομάδων μετά τη θεραπεία. Επιπροσθέτως, δεν παρατηρήθηκαν καταρράκτες στις μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων έως και 9 μηνών σε πιθήκους (περίπου 23πλάσια της έκθεσης στην MRHD). Σε συνδυασμό, αυτές οι μελέτες υποδεικνύουν ότι το επίπεδο χωρίς επιδράσεις για καταρράκτες ήταν 30 mg/kg/ημέρα, παρατηρούμενο στους αρουραίους (μελέτη 26 εβδομάδων), το οποίο είναι 2πλάσιο της έκθεσης στην MRHD των 200 mg/ημέρα.

Στις μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων στους αρουραίους, παρατηρήθηκαν σπασμοί σε συστηματικές εκθέσεις 4 έως 10 φορές υψηλότερες από την κλινική έκθεση στην MHRD των 200 mg/ημέρα ( $C_{max} = 3,1 \mu\text{g/ml}$  και  $AUC_{0-24} = 57 \text{ h}\times\mu\text{g/ml}$ ). Στις μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων σε πιθήκους, παρατηρήθηκαν σπασμοί σε εκθέσεις 2 έως 8 φορές υψηλότερες από την έκθεση στην MHRD. Και στα δύο είδη, παρατηρήθηκαν σπασμοί σε χαμηλότερες εκθέσεις κατά τη διάρκεια των μελετών μεγαλύτερης διάρκειας (6 μηνών στους αρουραίους και 9 μηνών στους πιθήκους). Ο μηχανισμός των σπασμών στις μη κλινικές μελέτες με την πρετομανίδα είναι άγνωστος. Η κλινική σχετικότητα αυτού του ευρήματος είναι άγνωστη.

Η πρετομανίδα έχει το δυναμικό να επηρεάσει την καρδιακή επαναπόλωση μέσω αποκλεισμού των διαύλων καλίου hERG ή/και άλλων καρδιακών ιοντικών διαύλων συμπεριλαμβανομένων των Nav1.5 και KCNQ1/minK.

Τοξικότητα των όρχεων παρατηρήθηκε σε αρουραίους και ποντικούς χωρίς περιθώριο έκθεσης στην MRHD. Μειωμένη γονιμότητα έως πλήρης στειρότητα παρατηρήθηκε σε αρσενικούς αρουραίους που έλαβαν από του στόματος πρετομανίδα. Δεν υπήρξαν άμεσες επιδράσεις της πρετομανίδης στα αναπαραγωγικά όργανα σε πιθήκους στους οποίους χορηγήθηκε από του στόματος πρετομανίδα για 3 μήνες και 9 μήνες. Μειωμένη κινητικότητα σπερματοζωαρίων, ολικοί αριθμοί σπερματοζωαρίων και αυξημένη μη φυσιολογική αναλογία σπερματοζωαρίων παρατηρήθηκαν στους πιθήκους. Με βάση τα προκλινικά δεδομένα, τα τρωκτικά είναι επιρρεπή σε επαγόμενη από την πρετομανίδα βλάβη των όρχεων. Τα επίπεδα ορού των ορμονών του αρσενικού αναπαραγωγικού συστήματος αποτελούν βιοδείκτες οι οποίοι αλλοιώνονται σε συσχέτιση με αυτήν τη βλάβη. Στην προκλινική μελέτη σε πρωτεύοντα, δεν παρατηρήθηκαν σχετιζόμενες με την πρετομανίδα αλλοιώσεις στους όρχεις ή στις ορμόνες του αρσενικού αναπαραγωγικού συστήματος.

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες ανάπτυξης του εμβρύου-κυήματος και περιγεννητικής-μεταγεννητικής ανάπτυξης.

Η μεταφορά της πρετομανίδης από τη μητέρα στο θηλάζον μικρό μέσω του μητρικού γάλακτος μελετήθηκε στους αρουραίους. Μετά από δοσολογία 20 mg/kg/ημέρα για 14 ημέρες, η μέση συγκέντρωση πλάσματος της μητέρας 6 ώρες μετά τη δόση ήταν 2,84 µg/ml, το οποίο είναι παρόμοιο με τη μέση  $C_{max}$  σταθεροποιημένης κατάστασης για 200 mg πρετομανίδης στους ανθρώπους. Ταυτόχρονα, η μέση συγκέντρωση στο γάλα ήταν 4,07 µg/ml και η μέση συγκέντρωση πλάσματος στα θηλάζοντα μικρά των αρουραίων ήταν 0,119 µg/ml. Η συγκέντρωση της πρετομανίδης στο γάλα των αρουραίων δεν προβλέπει απαραίτητα τη συγκέντρωση της πρετομανίδης στο ανθρώπινο γάλα.

Δεν ανιχνεύτηκαν μεταλλαξιόνες ή κλαστογόνες επιδράσεις στις συμβατικές μελέτες γονοτοξικότητας με την πρετομανίδα. Ένας κυκλοφορών μεταβολίτης της πρετομανίδης, M50, ήταν μεταλλαξιόγonos σε μια βακτηριακή δοκιμασία αναστροφής μετάλλαξης. Δεν αποκαλύφθηκε ενδεχόμενη καρκινογόνος δράση σε μια μελέτη 6 μηνών σε διαγονιδιακούς ποντικούς όπου παράγεται αυτός ο μεταβολίτης.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Λακτόζη μονοϋδρική  
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη  
Άμυλο καρβοξυμεθυλωμένο νατριούχο  
Μαγνήσιο στεατικό  
Οξείδιο του πυριτίου, κolloειδές  
Νάτριο λαουρυλοθειικό  
Ποβιδόνη

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

24 μήνες

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Φιάλες από υψηλής πυκνότητας πολυαιθυλένιο (HDPE) με βιδωτό πώμα από πολυπροπυλένιο με επένδυση από χαρτοπολτό και απορροφητικό βαμβάκι.  
Συσκευασία: 26 δισκία.

Συσκευασίες κυψέλης από PVC/PVdC-φύλλο αλουμινίου.

Συσκευασίες: 14, 14 × 1 (μοναδιαίας δόσης), 182, 182 × 1 (μοναδιαίας δόσης) δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

#### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

FGK Representative Service GmbH  
Heimeranstrasse 35  
80339 Munich, Γερμανία  
Τηλέφωνο: +49 (0) 89 893 119-22  
Φαξ: +49 (0) 89 893 119-20

#### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

#### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.



## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**
- Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Mylan Hungary Kft  
Mylan utca 1.  
Komarom  
2900  
Ουγγαρία

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

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των (PSURs) για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

#### **Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ**

Δεδομένου ότι αυτή είναι μια άδεια κυκλοφορίας με έγκριση υπό όρους και σύμφωνα με το άρθρο 14α του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου τα ακόλουθα μέτρα:

<b>Περιγραφή</b>	<b>Αναμενόμενη ημερομηνία</b>
<p>Για την περαιτέρω αξιολόγηση της ασφάλειας, της αποτελεσματικότητας και της ανεκτικότητας της λινεζολίδης συν βεδακιλίνη και πρετομανίδη μετά από 26 εβδομάδες θεραπείας σε συμμετέχοντες είτε με πνευμονική XDRTB, προXDR TB, ή μη ανεκτική στη θεραπεία ή μη ανταποκρινόμενη MDRTB, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας θα πρέπει να ολοκληρώσει και να υποβάλει τα αποτελέσματα από τη συνεχιζόμενη μελέτη ZeNix – Μια Φάσης 3 μερικώς τυφλοποιημένη, τυχαιοποιημένη δοκιμή για την αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας διαφόρων δόσεων και διαρκειών θεραπείας της λινεζολίδης συν βεδακιλίνη και πρετομανίδη σε συμμετέχοντες με πνευμονική λοίμωξη είτε από εκτεταμένα ανθεκτική στα φάρμακα φυματίωση (XDRTB), προXDRTB ή μη ανεκτική στη θεραπεία ή μη ανταποκρινόμενη πολυανθεκτική στα φάρμακα φυματίωση (MDRTB)</p>	<p>Ετήσιες αναφορές προς υποβολή</p> <p>Τελική αναφορά μέχρι το 4ο τρίμ. 2022</p>
<p>Για την επιβεβαίωση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της πρετομανίδης, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας θα πρέπει να ολοκληρώσει και να υποβάλει τα αποτελέσματα από τη συνεχιζόμενη Φάσης 3 ανοικτής επισήμανσης δοκιμή για την αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της βεδακιλίνης συν πρετομανίδη συν λινεζολίδη (B-Pa-L) σε ασθενείς με πνευμονική λοίμωξη είτε από εκτεταμένα ανθεκτική στα φάρμακα φυματίωση (XDRTB) ή μη ανεκτική στη θεραπεία/μη ανταποκρινόμενη πολυανθεκτική στα φάρμακα φυματίωση (MDRTB). (NiX)</p>	<p>Τελική αναφορά μέχρι το 2ο τρίμ. 2021</p>

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΚΟΥΤΙ (ΚΥΨΕΛΗ)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Pretomanid FGK 200 mg δισκία  
πρετομανίδη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει 200 mg πρετομανίδης

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Δισκίο

*Κυψέλες:*

14 δισκία

182 δισκία

*Διάρτητες κυψέλες μοναδιαίας δόσης:*

14 × 1 δισκίο

182 × 1 δισκίο

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

FGK Representative Service GmbH  
Heimeranstrasse 35  
80339 Munich  
Γερμανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Pretomanid FGK 200 mg δισκία

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ  
ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER)**

**ΚΥΨΕΛΗ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Pretomanid FGK 200 mg δισκία  
πρετομανίδη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

FGK Representative Services GmbH

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**



**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ (ΦΙΑΛΗ)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Pretomanid FGK 200 mg δισκία  
πρετομανίδη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει 200 mg πρετομανίδης

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

26 δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

FGK Representative Service GmbH  
Heimeranstrasse 35  
80339 Munich  
Γερμανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/20/1437/003

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Pretomanid FGK 200 mg δισκία

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΗΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Pretomanid FGK 200 mg δισκία  
πρετομανίδη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει 200 mg πρετομανίδης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

26 δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ  
ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ  
ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

FGK Representative Service GmbH  
Heimeranstrasse 35  
80339 Munich  
Γερμανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/20/1437/003

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

### Pretomanid FGK 200 mg δισκία πρετομανίδη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

**Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το Pretomanid FGK και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Pretomanid FGK
3. Πώς να πάρετε το Pretomanid FGK
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Pretomanid FGK
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### **1. Τι είναι το Pretomanid FGK και ποια είναι η χρήση του**

Το Pretomanid FGK περιέχει τη δραστική ουσία πρετομανίδη, ένας τύπος αντιβιοτικού. Τα αντιβιοτικά είναι φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται για την καταστροφή των βακτηριδίων που προκαλούν ασθένειες.

Το Pretomanid FGK χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με δύο άλλα φάρμακα που ονομάζονται λινεζολίδη και βεδακιλίνη για τη θεραπεία της φυματίωσης που επηρεάζει τους πνεύμονες, όταν η νόσος έχει καταστεί ανθεκτική σε πολλά άλλα αντιβιοτικά:

- εκτεταμένα ανθεκτικής στα φάρμακα φυματίωσης ή
  - μη ανεκτικής στη θεραπεία ή πολυανθεκτικής στα φάρμακα φυματίωσης
- Χρησιμοποιείται σε ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω.

#### **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Pretomanid FGK**

##### **Μην πάρετε το Pretomanid FGK**

- σε περίπτωση αλλεργίας στην πρετομανίδη, στα αντιβιοτικά της ομάδας που ονομάζεται νιτροϊμιδαζόλες, ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)

Καθώς η πρετομανίδη πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα κατά της φυματίωσης – λινεζολίδη και βεδακιλίνη – παρακαλείστε να διασφαλίσετε ότι έχετε διαβάσει την

παράγραφο «Μην πάρετε» των φύλλων οδηγιών χρήσης για αυτά τα φάρμακα επίσης. Εάν έχετε αμφιβολίες σχετικά με οποιεσδήποτε πληροφορίες στα φύλλα οδηγιών χρήσης, επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Pretomanid FGK εάν:

- έχετε μειωμένη ηπατική λειτουργία
- καταναλώνετε οινοπνευματώδη σε τακτική βάση
- έχετε μειωμένη νεφρική λειτουργία
- έχετε ή είχατε κατά το παρελθόν διαταραχές του καρδιακού ρυθμού, ή εάν κάποιος στην οικογένειά σας έχει πρόβλημα καρδιακού ρυθμού
- έχετε καρδιακή ανεπάρκεια
- έχετε ή είχατε κατά το παρελθόν υποδραστήριο θυρεοειδή
- έχετε μειωμένα επίπεδα ασβεστίου, μαγνησίου ή καλίου στο αίμα

#### *Ηπατική βλάβη*

Υπάρχει κίνδυνος ηπατικής βλάβης όταν λαμβάνετε θεραπεία με Pretomanid FGK, λινεζολίδη και βεδακιλίνη. Συνεπώς, ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί για σημεία ηπατικής βλάβης και θα γίνεται λήψη δειγμάτων αίματος πριν από την έναρξη της θεραπείας και τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε συμπτώματα όπως:

- κόπωση
- έλλειψη ή απώλεια όρεξης
- ναυτία
- κιτρίνισμα του δέρματος και των οφθαλμών
- σκουρόχρωμα ούρα
- κοιλιακό άλγος

Ο γιατρός θα προσαρμόσει τη θεραπεία σας εάν επηρεαστεί το ήπαρ σας.

#### *Μειωμένος αριθμός κυττάρων αίματος*

Η θεραπεία με Pretomanid FGK, λινεζολίδη και βεδακιλίνη μπορεί να μειώσει σοβαρά τον αριθμό των κυττάρων του αίματος, όπως αιμοπετάλια, ερυθρά αιμοσφαίρια και λευκά αιμοσφαίρια που ονομάζονται ουδετερόφιλα. Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας αμέσως σχετικά με οποιαδήποτε σημεία μωλωπισμών, αιμορραγίας ή λοιμώξεων.

Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί τα πλήρη αιμοδιαγράμματα πριν από την έναρξη της θεραπείας και τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ο γιατρός θα προσαρμόσει τη θεραπεία σας εάν μειωθεί ο αριθμός των κυττάρων του αίματός σας.

#### *Νευρικές διαταραχές στα χέρια, πόδια ή τους οφθαλμούς*

Νευρικές διαταραχές στα χέρια, πόδια ή τους οφθαλμούς μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας εάν έχετε προβλήματα όρασης ή μούδιασμα, μυρμηκίαση ή αίσθημα καύσου στα χέρια ή στα πόδια σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ο γιατρός σας θα προσαρμόσει τη θεραπεία σας σε αυτές τις περιπτώσεις. Εάν εμφανιστούν προβλήματα όρασης, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας για μια άμεση οφθαλμολογική εξέταση.

#### *Αυξημένο επίπεδο γαλακτικού οξέος στο αίμα*

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, μπορεί να εμφανιστεί μια διαταραχή υπερ-οξέωσης του αίματος η οποία ονομάζεται γαλακτική οξέωση. Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας εάν έχετε υποτροπιάζουσα ναυτία ή έμετο. Ο γιατρός σας μπορεί να προσαρμόσει τη θεραπεία σας σε αυτές τις περιπτώσεις.

#### *Καρδιακά προβλήματα*

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, μπορεί να εμφανιστεί μια συγκεκριμένη ανωμαλία του καρδιακού ρυθμού η οποία είναι γνωστή ως παράταση του QT. Ο γιατρός σας επομένως θα διενεργήσει ΗΚΓ πριν από την έναρξη της θεραπείας και τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η θεραπεία σας θα

προσαρμοστεί εάν παρουσιαστούν ανωμαλίες του καρδιακού ρυθμού. Επιπλέον, τα επίπεδα καλίου, ασβεστίου και μαγνησίου θα παρακολουθούνται και θα διορθώνονται εάν είναι μη φυσιολογικά.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Pretomanid FGK δεν έχει μελετηθεί σε συνδυασμό με φάρμακα εκτός από τη λινεζολίδα και τη βεδακιλίνη και ως εκ τούτου δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται ως μέρος οποιουδήποτε άλλου θεραπευτικού συνδυασμού.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Αυτό το φάρμακο δεν συνιστάται για παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών. Ο λόγος είναι διότι δεν έχει μελετηθεί στη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα.

### **Άλλα φάρμακα και Pretomanid FGK**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα συμπεριλαμβανομένων φυτικών θεραπειών. Αυτά μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο με τον οποίο λειτουργεί το Pretomanid FGK ή να αυξήσουν τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Αποφύγετε τη θεραπεία** με Pretomanid FGK και οποιαδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα ταυτόχρονα. Αυτά ενδέχεται να μειώσουν τη δράση του Pretomanid FGK έτσι ώστε η θεραπεία σας μπορεί να μη λειτουργεί· επομένως, ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως σχετικά με τα εξής:

- ριφαμπικίνη, ριφαμυκίνη, ριφαπεντίνη, ριφαμπουτίνη: άλλα φάρμακα για τη θεραπεία της φυματίωσης ή ορισμένων άλλων λοιμώξεων
- εφαιβιρένζη, ετραβιρίνη: φάρμακα για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό HIV
- καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη: φάρμακα για τη θεραπεία της επιληψίας και ορισμένων καταστάσεων πόνου
- υπερικό (St John's wort): ένα φυτικό φάρμακο για τη θεραπεία της κατάθλιψης και του άγχους

Πρέπει επίσης να **αποφεύγετε** τη χρήση φαρμάκων τα οποία μπορεί να έχουν επιβλαβή επίδραση στο ήπαρ σας (εκτός από τη βεδακιλίνη και τη λινεζολίδα). Απευθυνθείτε στον γιατρό σας ο οποίος θα μπορεί να σας πει σε ποια φάρμακα εφαρμόζεται αυτό.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν χρησιμοποιείτε:

- μεθοτρεξάτη: ένα φάρμακο για τη θεραπεία σοβαρής φλεγμονής των αρθρώσεων, καρκίνου και της δερματικής πάθησης ψωρίαση
- βενζυλοπενικιλίνη, σιπροφλοξασίνη: φάρμακα για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων
- ινδομεθακίνη: ένα φάρμακο για τη θεραπεία του πόνου και της φλεγμονής
- ριτοναβίρη: ένα φάρμακο για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό HIV

### **Το Pretomanid FGK με οίνοπνευματώδη**

Αποφεύγετε την κατανάλωση οίνοπνευματωδών ενόσω λαμβάνετε θεραπεία με το Pretomanid FGK, καθώς αυτό αυξάνει τον κίνδυνο σοβαρής ηπατικής βλάβης.

### **Κύηση και θηλασμός**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

#### **• Κύηση**

Υπάρχουν πολύ περιορισμένες γνώσεις σχετικά με τη χρήση του Pretomanid FGK κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Συνεπώς, το Pretomanid FGK χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν το όφελος για την ασθενή υπερτερεί του δυνητικού κινδύνου για το έμβryo. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν θα πρέπει να λάβετε θεραπεία με το Pretomanid FGK.



- **Θηλασμός**  
Δεν είναι γνωστό εάν η πρετομανίδα περνά στο ανθρώπινο γάλα. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν θα πρέπει να διακόψετε τον θηλασμό ή να αποφύγετε τη θεραπεία με το Pretomanid FGK.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Ενδέχεται να αισθανθείτε ζάλη αφού πάρετε το Pretomanid FGK ή μπορεί να παρουσιάσετε προβλήματα με την όρασή σας. Μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα εάν συμβεί αυτό.

### **Το Pretomanid FGK περιέχει λακτόζη και νάτριο**

Αν ο γιατρός σας, σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

## **3. Πώς να πάρετε το Pretomanid FGK**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Το Pretomanid FGK χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με λινεζολίδη και βεδακιλίνη. Παρακαλείστε να διαβάσετε επίσης τα φύλλα οδηγιών χρήσης από αυτά τα φάρμακα. Εάν έχετε απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

### **Η συνιστώμενη δόση είναι**

- Pretomanid FGK: 1 δισκίο μία φορά την ημέρα
- λινεζολίδη: 1.200 mg την ημέρα
- βεδακιλίνη: 400 mg μία φορά την ημέρα για 2 εβδομάδες, ακολουθούμενα από 200 mg 3 φορές την εβδομάδα (με τουλάχιστον 48 ώρες μεταξύ των δόσεων). Για παράδειγμα, μπορείτε να πάρετε τη βεδακιλίνη τη Δευτέρα, Τετάρτη και Παρασκευή κάθε εβδομάδα από την εβδομάδα 3 και εξής.

### **Τρόπος χρήσης**

Παίρνετε το Pretomanid FGK ταυτόχρονα με τη λινεζολίδη και τη βεδακιλίνη. Να καταπίνετε τα δισκία με ένα ποτήρι νερό και να τα παίρνετε μαζί με τροφή.

Τα δισκία λαμβάνονται υπό την άμεση επίβλεψη ενός επαγγελματία υγείας ή σύμφωνα με την τοπική πρακτική.

### **Διάρκεια χρήσης**

Η διάρκεια της θεραπείας με τον συνδυασμό Pretomanid FGK, λινεζολίδης και βεδακιλίνης είναι 26 εβδομάδες. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να παρατείνει αυτήν την περίοδο ή να διακόψει προσωρινά τη δοσολογία για να διασφαλίσει ότι η θεραπεία είναι ασφαλής και αποτελεσματική για σας.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Pretomanid FGK από την κανονική**

Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας και πάρτε μαζί σας τη συσκευασία του φαρμάκου.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Pretomanid FGK**

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Οποιαδήποτε δόση πρετομανίδης και βεδακιλίνης που παραλείφθηκε συνιστάται να αναπληρωθεί στο τέλος της θεραπείας. Δόσεις λινεζολίδης που παραλείφθηκαν λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών της

λινεζολίδης δεν συνιστάται να αναπληρώνονται. Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν έχετε παραλείψει μια δόση και δεν είστε σίγουροι τι να κάνετε.

#### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Pretomanid FGK**

Μη σταματήσετε να παίρνετε το Pretomanid FGK ή τα φάρμακα συνδυασμού λινεζολίδη ή βεδακιλίνη χωρίς την άδεια του γιατρού σας. Η παράλειψη δόσεων ή η μη ολοκλήρωση του πλήρους κύκλου θεραπείας ενδέχεται να καταστήσει τη θεραπεία αναποτελεσματική και η φυματίωσή σας μπορεί να επιδεινωθεί. Επιπλέον, κάτι τέτοιο θα μπορούσε να αυξήσει την πιθανότητα τα βακτήρια να καταστούν ανθεκτικά σε αυτά τα φάρμακα.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

#### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Όταν το Pretomanid FGK χρησιμοποιείται μαζί με λινεζολίδη και βεδακιλίνη, έχουν αναφερθεί οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

**Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας αμέσως** εάν παρουσιάσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:

**Πολύ συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- μειωμένος αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων  
Πιθανά σημάδια είναι αίσθημα κόπωσης, αδυναμία, δύσπνοια, απώλεια των αισθήσεων και αυξημένη δίψα.
- αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων στο αίμα τα οποία ονομάζονται
  - γάμμα GT (που υποδεικνύει πόσο καλά λειτουργεί το ήπαρ σας)
  - τρανσαμινάσες, όπως ALT, ASTΕνημερώστε τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε συμπτώματα όπως κόπωση, έλλειψη ή απώλεια όρεξης, ναυτία, κιτρίνισμα του δέρματος και των οφθαλμών, σκουρόχρωμα ούρα ή κοιλιακό άλγος.

**Συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων ή αιμοπεταλίων  
Τα πιθανά σημάδια είναι μωλωπισμοί, αιμορραγία ή λοιμώξεις.
- αυξημένο επίπεδο γαλακτικού οξέος στο αίμα  
Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας εάν έχετε υποτροπιάζουσα ναυτία ή έμετο.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να παρουσιαστούν με τις ακόλουθες συχνότητες:

**Πολύ συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- κεφαλαλγία
- ναυτία, έμετος, δυσπεψία
- κοιλιακό άλγος
- ακμή, κνησμός του δέρματος, εξάνθημα
- μειωμένη όρεξη
- νευρικά προβλήματα στα χέρια ή στα πόδια, όπως πόνος, αίσθημα καύσου, μη φυσιολογική αίσθηση ή μούδιασμα
- μυϊκός και σκελετικός πόνος, όπως πόνος στις αρθρώσεις, οσφυαλγία, μυϊκός πόνος

- αυξημένα επίπεδα στο αίμα για:
  - αμυλάση
  - ένα ηπατικό ένζυμο που ονομάζεται γάμμα GT (που υποδεικνύει πόσο καλά λειτουργεί το ήπαρ σας)
  - ηπατικά ένζυμα που ονομάζονται τρανσαμινάσες, όπως ALT, AST

#### Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- δυσκολίες στον ύπνο
- αδυναμία, κόπωση
- διαταραχή της γεύσης
- ζάλη
- μυϊκός σπασμός
- διάρροια, δυσκοιλιότητα
- φλεγμονή της επένδυσης του στομάχου, φλεγμονή του παγκρέατος
- παλινδρόμηση των υγρών του στομάχου στον οισοφάγο
- τριχόπτωση, ξηροδερμία
- ερεθισμός ή πόνος του οφθαλμού, προβλήματα όρασης
- βλάβη του οπτικού νεύρου ή/και φλεγμονή με οίδημα και διαταραχές της όρασης
- μη φυσιολογική ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς (παρατεταμένο διάστημα QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα)
- αυξημένα επίπεδα στο αίμα για:
  - χολερυθρίνη, μια κίτρινη ουσία διάσπασης της χρωστικής του αίματος
  - λιπάση
  - αλκαλική φωσφατάση
  - κρεατινοφωσφοκινάση
  - ουρία
- μειωμένο επίπεδο σακχάρου στο αίμα

#### Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- μυκητιασική (συμπεριλαμβανομένου του ζυμομύκητα κάντιντα) λοίμωξη στο στόμα ή στον λαιμό, η οποία εμφανίζεται ως λευκές κηλίδες
- μυκητιασική λοίμωξη
- υπερβολική απώλεια υγρών, μειωμένος όγκος σωματικών υγρών
- άγχος, κατάθλιψη
- διογκωμένο ήπαρ
- κιτρίνισμα του δέρματος, των εσωτερικών οργάνων ή/και του λευκού των οφθαλμών (ίκτερος)
- διαταραχή του φακού του οφθαλμού, ξηροφθαλμία
- επιδείνωση της ικανότητας καθαρής εστίασης στα κοντινά αντικείμενα
- κνησμός του οφθαλμού, οίδημα του οφθαλμού
- οίδημα του οπτικού δίσκου (που οδηγεί σε απώλεια όρασης)
- κώφωση
- αίσθημα αυξημένου καρδιακού παλμού
- αυξημένος καρδιακός παλμός
- χαμηλή αρτηριακή πίεση
- βήχας, ρινορραγία
- αίσθημα φουσκώματος
- αίσθημα καύσου στη γλώσσα, διόγκωση των μικρών δομών που μοιάζουν με θηλές στην επάνω επιφάνεια της γλώσσας
- έκζεμα, υπερβολική μελάγχρωση του δέρματος
- μυϊκή και σκελετική δυσκαμψία
- αδυναμία επίτευξης ή διατήρησης στύσης
- αιμορραγία από τη μήτρα σε ακανόνιστα διαστήματα, ιδιαίτερα μεταξύ των αναμενόμενων έμμηνων ρύσεων
- αίσθημα αδιαθεσίας
- μη φυσιολογική παρουσία της πρωτεΐνης λευκοματίνη στα ούρα
- έμετος με αίμα

- οξύτητα του αίματος
- μειωμένη αποβολή του προϊόντος διάσπασης μυϊκού ιστού κρεατινίνη μέσω των νεφρών
- ανεπάρκεια λευκών και ερυθρών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων
- μειωμένα επίπεδα στο αίμα για:
  - ασβέστιο
  - μαγνήσιο
- αυξημένα επίπεδα στο αίμα για:
  - κρεατινίνη και κρεατινοφωσφοκινάση
  - ουρικό οξύ

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

### **5. Πώς να φυλάσσετε το Pretomanid FGK**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί, στη φιάλη ή στην κυψέλη μετά την «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

### **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

#### **Τι περιέχει το Pretomanid FGK**

- Η δραστική ουσία είναι η πρετομανίδη. Κάθε δισκίο περιέχει 200 mg πρετομανίδης.
- Τα άλλα συστατικά είναι λακτόζη μονοϋδρική, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίου, μαγνήσιο στεατικό, οξείδιο του πυριτίου κolloειδές, νάτριο λαουρυλοθειικό, ποβιδόνη.

#### **Εμφάνιση του Pretomanid FGK και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Το Pretomanid FGK είναι λευκό έως υπόλευκο, ωοειδές δισκίο χαραγμένο με την ένδειξη «M» στη μία πλευρά και «P200» στην άλλη πλευρά. Διαστάσεις δισκίου: 18 × 9 mm.

Τα δισκία παρέχονται σε:

Συσκευασίες κυψέλης που περιέχουν 14, 14 × 1, 182 ή 182 × 1 δισκία

Πλαστικές φιάλες που περιέχουν 26 δισκία

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

FGK Representative Service GmbH  
Heimeranstrasse 35  
80339 Munich  
Γερμανία

## **Παρασκευαστής**

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

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

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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με την διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το φάρμακο αυτό και θα επικαιροποιεί το παρόν Φύλλο Οδηγιών Χρήσης αναλόγως.

## **Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

## **Παράρτημα IV**

**Πορίσματα σχετικά με τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας υπό όρους και που παρουσιάστηκαν από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων**

## **Πορίσματα που παρουσιάστηκαν από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων για:**

- **Χορήγηση άδειας κυκλοφορίας υπό όρους**

Η CHMP, λαμβάνοντας υπόψη την αίτηση, θεωρεί ότι η σχέση οφέλους κινδύνου ευνοεί τη σύσταση χορήγησης της άδειας κυκλοφορίας υπό όρους, όπως επεξηγείται περαιτέρω στην Ευρωπαϊκή Δημόσια Έκθεση Αξιολόγησης.