

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pretomanid FGK 200 mg tablett

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 200 mg pretomaniidi.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks tablett sisaldab 294 mg laktoosi (monohüdraadina) ja 5 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tabletid.

Valge kuni valkjass ovaalne tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „M“ ja teisel küljel „P200“.
Tableti mõõtmed: 18 × 9 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Pretomanid FGK on näidustatud täiskasvanutele kombinatsioonis bedakviliini ja linesoliidiga pulmonaalse eriti resistentse tuberkuloosi või ravitalumatusega või ravile allumatu multiravimiresistentse tuberkuloosi raviks. Vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.1.

Antibakteriaalsete ainete kasutamisel tuleb arvestada kohalikke kehtivaid juhendeid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi pretomaniidiga peab alustama ja jälgima multiravimiresistentse tuberkuloosi ravis kogenud arst.

Pretomaniidi tuleb manustada otseselt kontrollitava ravina (OKR) või kooskõlas kohaliku tavaga.

Annustamine

Pretomaniidi soovitatav annus on 200 mg (üks tablett) üks kord ööpäevas 26 nädala jooksul.

Patsientidel, kellel ei ole 26. nädalaks piisavat ravivastust saavutatud, võib juhupõhiselt kaaluda pikemat ravi (vt lõik 5.1).

Pretomaniidi tohib manustada ainult kombinatsioonis bedakviliini (suu kaudu 400 mg üks kord ööpäevas 2 nädala jooksul, seejärel 200 mg 3 korda nädalas [annustamine vähemalt 48-tunniste vahedega], kokku 26 nädala jooksul) ja linesoliidiga (suu kaudu 1200 mg ööpäevas kuni 26 nädala jooksul).

Lisateavet nende ravimpreparaatide kasutamise kohta tuleb lugeda bedakviliini ja linesoliidi ravimi omaduste kokkuvõtetest.

Lisaks vt lõiku 4.4 kliinilise uuringu Nix-TB ajal kasutatud linesoliidi annuse muutmise kohta ja uuringu üksikasju lõigus 5.1.

Pretomaniidi-bedakviliini-linesoliidi raviskeemi katkestamine (vt ka lõigud 4.4, 4.8 ja 5.1)

- Kui ravi kas bedakviliini või pretomaniidiga mingil põhjusel katkestatakse, siis tuleb katkestada kogu kombinatsioonravi skeem.
- Kui nelja esimese järjestikuse ravinädala jooksul linesoliid alaliselt lõpetatakse, siis tuleb katkestada kogu kombinatsioonravi skeem.
- Kui ravi linesoliidiga katkestatakse pärast nelja esimest järjestikust ravinädalat, siis võib skeemi jätkata ainult bedakviliini ja pretomaniidiga.

Vahelejäänud annused

Kõik pretomaniidi ja bedakviliini vahelejäänud annused tuleb ravi lõpus tasa teha. Linesoliidi kõrvaltoimete tõttu vahelejäänud linesoliidi annuseid ei ole vaja ravi lõpus tasa teha.

Lisateavet nende ravimpreparaatide kohta lugege bedakviliini ja linesoliidi ravimi omaduste kokkuvõtetest.

Ravi kestus

Pretomaniidravi kogukestus kombinatsioonis bedakviliini ja linesoliidiga on 26 nädalat. Andmed pikemaajalise ravi kohta on piiratud. Patsientidel, kellel ei ole 26. nädalaks piisavat ravivastust saavutatud, võib juhupõhiselt kaaluda pikemat ravi (vt lõik 5.1).

Eakad (≥ 65 aasta vanused)

Kliinilised andmed pretomaniidi kasutamise kohta eakatel patsientidel on piiratud. Seega ei ole pretomaniidi ohutus ja efektiivsus eakatel patsientidel tõestatud.

Maksakahjustus

Pretomaniidi ohutus ja efektiivsus maksakahjustuse korral ei ole tõestatud (vt lõik 4.4).

Neerukahjustus

Pretomaniidi ohutus ja efektiivsus neerukahjustuse korral ei ole tõestatud. Andmed puuduvad. Neerukahjustusega patsientidel kasutamine ei ole soovitatav.

Lapsed

Pretomaniidi ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel ei ole veel tõestatud.

Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

Pretomaniidi tuleb võtta koos toiduga (vt lõik 5.2).

Tabletid tuleb veega alla neelata.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine, teiste nitroimidasoolide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Pretomaniidi ohutus ja efektiivsus kasutamisel kombinatsioonis teiste ravimpreparaatidega peale bedakviliini ja linesoliidi (soovitatava annustamisskeemi osana) ei ole tõestatud, seega ei tohi pretomaniidi kasutada ühegi teise raviskeemi osana.

Hepatotoksilisus

Pretomaniidi, bedakviliini ja linesoliidi sisaldava raviskeemi kasutamisel võib tekkida hepatotoksilisus. Jälgimiseks tuleb teha maksanäitajate laborianalüüse. Raviskeemi ajal tuleb vältida alkoholi ja hepatotoksiliste ravimpreparaatide (sealhulgas taimsete toidulisandite) kasutamist, välja arvatud need, mida on nimetatud näidustuste kirjelduses (vt lõik 4.1). Eriti kehtib see kahjustatud maksafunktsiooniga patsientide kohta.

Kogu ravi ajal tuleb tähelepanu pöörata maksakahjustusega seotud sümptomitele ja nähtudele (nt väsimus, isutus, iiveldus, ikterus, tume uriin, maksa valulikkus ja hepatomegalia). Laborianalüüsid (alaniini aminotransferaas [ALAT], aspartaadi aminotransferaas [ASAT], aluseline fosfataas ja bilirubiin) tuleb teha ravi alguses ja esimesel ravikuul vähemalt kord nädalas, teisel kuul üle nädala ning edaspidi ravi kestel kord kuus ja vastavalt vajadusele. Kui ilmnevad tõendid, mis viitavad esmasele või süvenevale maksafunktsiooni häirele, tuleb teha viirushepatiidi analüüs ning kõigi teiste hepatotoksiliste ravimpreparaatide kasutamine lõpetada. Ravi kogu raviskeemiga tuleb katkestada, kui:

- aminotransferaasi sisalduse suurenemisega kaasneb üldbilirubiini sisalduse suurenemine rohkem kui kaks korda üle normi ülempiiri;
- aminotransferaasi sisaldus on suurem kui kaheksa korda üle normi ülempiiri;
- aminotransferaasi sisaldus on suurem kui viis korda üle normi ülempiiri ja püsib kauem kui kaks nädalat.

Kui maksaensüümide sisaldus normaliseerub ja kliinilised sümptomid taanduvad, võib ravi hoolika järelvalve all uuesti alustada.

Linesoliidi annuse muutmine / manustamise katkestamine kõrvaltoimete tõttu

Linesoliidi teadaolevate toksiliste toimete vähendamiseks võib ravi ajal osutada vajalikuks linesoliidi annuse muutmine või manustamise katkestamine. Allolevad soovitusel põhinevad uuringus Nix-TB kasutatud reeglitel (lõik 5.1).

Müelosupressioon

Kombinatsioonravi skeemi osana linesoliidi saavate patsientide verepilti tuleb kontrollida vähemalt ravi alguses, kaks nädalat hiljem ja seejärel kord kuus. Hematoloogilised parameetrid on igal analüüsil erinevad ja vähenemist tuleb hinnata patsiendi üldise kliinilise seisundi kontekstis. Allolevaid juhtnööre võib arvestada siis, kui vererakkude arvu vähenemise on tõenäoliselt põhjustanud linesoliid. Järgmistes olukordades kaaluge linesoliidi katkestamist või annuse vähendamist.

- Aneemia – kui hemoglobiinisaldus on väiksem kui 80 g/l või ravi algusega võrreldes vähenenud rohkem kui 25%.
- Leukopeenia – kui neutrofiilide absoluutarv on väiksem kui $0,75 \times 10^9/l$ või raviga võrreldes oluliselt vähenenud. Enne edasiste otsuste tegemist tehke kinnituseks kordusanalüüs, sest neutrofiilide absoluutarv võib ööpäeva lõikes ja muudel põhjustel varieeruda.
- Trombotsütopeenia – kui trombotsüütide arv on väiksem kui $50 \times 10^9/l$ või raviga võrreldes oluliselt vähenenud. Enne edasiste otsuste tegemist on parem teha kinnituseks kordusanalüüs.

Kui on märgata müelosupressiooni taandumist, kaaluge linesoliidravi jätkamist kas esialgses annuses või esialgses võrreldes poole võrra vähendatud annuses.

Perifeerne neuropaatia ja nägemisnärv neuropaatia

Linesoliidiga seotud perifeerne neuropaatia on üldiselt pöörduv või taandub pärast linesoliidravi katkestamist, annuse vähendamist või manustamise lõpetamist. Kui on märgata perifeerse neuropaatia taandumist, kaaluge linesoliidravi jätkamist kas esialgses annuses või esialgses võrreldes poole võrra vähendatud annuses. Uuringus Nix-TB (vt lõik 5.1) suurenes perifeerse neuropaatia tõttu linesoliidravi katkestamise/vähendamise/lõpetamise esinemissagedus pidevalt alates umbes 2 kuust pärast ravi algust kuni ravi lõpuni. Kõiki patsiente, kes saavad ravi pretomaniidi, bedakviliini ja linesoliidi kombinatsiooniskeemiga, tuleb kontrollida nägemisega seotud sümptomite suhtes. Kui patsiendil ilmnevad nägemise halvenemise sümptomid, tuleb linesoliidi manustamine katkestada ja suunata patsient nägemisnärv neuropaatia nähtude hindamiseks kiiresti silmaarsti konsultatsioonile.

Laktatsidoos

Laktatsidoos on linesoliidi teadaolev kõrvaltoime. Patsiente, kellel tekib korduv iiveldus või oksendamine, tuleb kohe arstlikult hinnata, sealhulgas määrata vesinikkarbonaadi ja piimhappe sisaldus. Kaaluda tuleb linesoliidravi katkestamist. Kui laktatsidoosi nähud ja sümptomid mööduvad, võib linesoliidravi väiksema annusega ja hoolika jälgimise all uuesti alustada.

QT pikenemine

Pretomaniidi, bedakviliini ja linesoliidi kombinatsiooniskeemiga seoses teatati QT pikenemisest. QT pikenemine on bedakviliini teadaolev kõrvaltoime. Kombinatsioonis pretomaniidiga paistab bedakviliin põhjustavat QT pikenemist sagedamini, kui see oleks ootuspärane ainult bedakviliiniga, kuid pretomaniidi mõju ei ole täielikult iseloomustatud.

Enne ravi algust pretomaniidi, bedakviliini ja linesoliidi kombinatsiooniskeemiga ja ravi ajal vähemalt kord kuus tuleb teha EKG. Ravi alguses tuleb määrata seerumi kaaliumi-, kaltsiumi- ja magneesiumisisaldus ning kõrvalekallete korral need korrigeerida. Kui tuvastatakse QT pikenemine, tuleb jälgida elektrolüütide sisaldust.

QT pikenemise riski võivad suurendada järgmised asjaolud:

- anamneesis *torsade de pointes*,
- kaasasündinud pika QT sündroom anamneesis või pereanamneesis,
- hüpötüreoidism anamneesis või praegu,
- olemasolev bradüarütmia,
- südamepuudulikkus või teadaolev struktuurne südamehaigus,
- Fridericia meetodil korrigeeritud QT-intervall (QTcF) > 450 ms (kinnitatud korduselektrokardiogrammiga) või
- seerumi kaltsiumi-, magneesiumi- või kaaliumisisaldus väiksem kui normi alampiir.

Kogu pretomaniidi, bedakviliini ja linesoliidi raviskeem tuleb katkestada, kui patsiendil tekib kliiniliselt oluline ventrikulaarne arütmia või kui QTcF-intervall on pikem kui 500 ms (kinnitatud kordus-EKG abil). Süngoobi korral tuleb pikenenud QT tuvastamiseks teha EKG.

Terapeutilisest kontsentratsioonist suurema ekspositsiooniga kombinatsiooniskeemi korral ei ole QT pikenemise riski tõestatud. Pretomaniidi süsteemse ekspositsiooni suurenemisel võib risk suurened (vt lõigud 4.5 ja 5.2).

Abiained

Pretomanid FGK sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Pretomanid FGK sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimipreparaatide toime pretomaniidile

CYP3A4 indutseerijad

Pretomaniid metaboliseerub osaliselt CYP3A4 vahendusel. Seetõttu võib pretomaniidi kontsentratsioon väheneda, kui seda manustatakse koos CYP3A4 indutseerijatega. Pretomaniidi korduvannuste ja rifampitsiini või efavirensi korduvannuste koostoimeuringus vähenes pretomaniidi AUC_{0-24h} vastavalt 66% või 35%. Kuna on võimalik, et pretomaniidi ravitoime süsteemse ekspositsiooni vähenemise tõttu nõrgeneb, tuleb vältida pretomaniidi ja regulaarselt kasutatavate CYP3A4 tugevate ja mõõdukate indutseerijate (nt efavirens, etraviriin; rifamütsiinid, sh rifampitsiin,

rifapentiin ja rifabutiin; karbamasepiin, fenütioin, liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*)) koosmanustamist (vt lõik 4.4).

Pretomaniidi korduvannuste ja ritonaviiriga võimendatud lopinaviiri korduvannuste koostoimeuuringus vähenes pretomaniidi AUC_{0-24h} 17%.

Pretomaniidi toime teistele ravimpreparaatidele

OAT3 substraadid

Pretomaniid on *in vitro* OAT3 transporteri inhibiitor, mis võib põhjustada OAT3 substraatideks olevate ravimpreparaatide kontsentratsiooni kliiniliselt olulist suurenemist ja suurendada nende ravimite kõrvaltoimete tekke riski.

Kui pretomaniidi manustatakse koos ravimpreparaatidega, mis on OAT3 substraadid (nt metotreksaat, bensüülpenitsilliin, indometatsiin, tsiprofloksatsiin), tuleb jälgida OAT3 substraadiks olevate ravimitega seotud kõrvaltoimete suhtes ja vajaduse korral kaaluda OAT3 substraadiks oleva ravimpreparaadi annuse vähendamist (vt lõik 4.4).

CYP2C8, CYP2C9 ja CYP2C19 substraadid

Pretomaniidil on *in vitro* täheldatud aegsõltuvat CYP2C8 ja CYP2C19 inhibeerivat toimet. Pretomaniidi CYP2C8, CYP2C9 ja CYP2C19 indutseerivat toimet ei ole uuritud. Seetõttu on pretomaniidi tegelik mõju CYP2C8 ja/või CYP2C19 substraatidele teadmata. Järelikult tuleb samaaegset ravi CYP2C8, CYP2C9 ja CYP2C19 substraatidega hoolikalt jälgida.

P-gp, OATP1B3, OCT2 ja BCRP substraadid

Pretomaniidi potentsiaalne P-gp-d, OATP1B3, OCT2 ja BCRP-d inhibeeriv toime *in vivo* on teadmata. Samaaegse ravi korral pretomaniidi ja transportvalkude substraatidega, millel on väike terapeutiline indeks, on soovitatav ettevaatus.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Pretomaniidi kasutamise kohta rasedatel on andmed väga piiratud. Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet embrüonaalsele/fetaalsele arengule (vt lõik 5.3).

Pretomaniidi tohib raseduse ajal kasutada ainult siis, kui kasu patsiendile kaalub üles võimaliku riski lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas pretomaniid/metaboliidid erituvad rinnapiima. Olemasolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed loomadel on näidanud, et pretomaniid eritub piima (vt lõik 5.3). Riski imikule ei saa välistada. Rinnaga toitmise katkestamine või pretomaniidiga ravi katkestamine tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Andmed pretomaniidi toime kohta inimese fertiilsusele puuduvad. Pretomaniidi suukaudse manustamise tagajärjel vähenes märkimisväärselt isasrottide fertiilsus (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Pretomaniid võib kergelt mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Mõnel pretomaniidi võtval patsiendil on teatatud peapööritustundest ja mõnel patsiendil on tekkinud nägemise halvenemine. Patsiendi autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet hinnates tuleb sellega arvestada (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Bedakviliini ja linesoliidiga kombineeritud pretomaniidravi ajal olid ravimi kõige sagedamad kõrvaltoimed iiveldus (36%), oksendamine (28%) ja transaminaaside sisalduse suurenemine (21%). Perifeerne neuropaatia ja aneemia, mis on linesoliidi teadaolevad kõrvaltoimed, tekkisid vastavalt 81%-l ja 37%-l patsientidest. Iiveldus, oksendamine ja transaminaaside sisalduse suurenemine on kõigi kolme raviskeemi kuuluva ravimpreparaadi võimalikud kõrvaltoimed. Lisateavet bedakviliinist ja linesoliidist tingitud kõrvaltoimete kohta lugege nende kahe ravimpreparaadi ravimi omaduste kokkuvõtetest.

Kõrvaltoimete tabelloend

Pretomaniidi ja bedakviliini ning linesoliidi kombinatsiooniga ravitud 109 patsiendiga tehtud, kontrollita III faasi uuringus registreeritud kõrvaltoimed on kokkuvõtlikult esitatud allolevas tabelis organsüsteemide ja esinemissageduste kaupa. Linesoliidile omistatud kõrvaltoimete juures on tähis Δ.

Organsüsteemi klass	Väga sage ≥ 1/10	Sage ≥ 1/100 kuni < 1/10	Aeg-ajalt ≥ 1/1000 kuni < 1/100
Infektsioonid ja infestatsioonid			Seeninfektsioon, suu kandidiaas, suu seeninfektsioon
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aneemia Δ	Leukopeenia Δ, neutropeenia Δ, trombotsütopeenia Δ	Lümfopeenia Δ, pantsütopeenia Δ
Ainevahetus- ja toitumishäired	Vähenenud isu	Hüpopglükeemia, laktatsidoos Δ	Atsidoos Δ, dehüdratsioon, hüpokaltseemia, hüповoleemia, hüpomagneseemia
Psühhiaatrilised häired		Unetus	Ärevus, depressioon
Närvisüsteemi häired	Perifeerne neuropaatia* Δ, peavalu	Düsgeusia, peapööritustunne	
Silma kahjustused		Nägemise halvenemine*, silmäärritus, silmavalu, nägemisnärv neuropaatia*Δ	Läätsekahjustus, kuivsilmsus, silmakihelus, silmaturse, papilliödem, presbüopia
Kõrva ja labürindi kahjustused			Kurtus
Südame häired			Südamepekslemine, siinustahhükardia
Vaskulaarsed häired			Hüpotensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			Köha, ninaverejooks
Seedetrakti	Iiveldus, oksendamine,	Gastriit*, kõhulahtisus, kõhukinnisus, gastro-	Kõhu paisumine, glossodüünia,

Organsüsteemi klass	Väga sage ≥ 1/10	Sage ≥ 1/100 kuni < 1/10	Aeg-ajalt ≥ 1/1000 kuni < 1/100
häired	düspepsia, kõhuvalu*	ösofageaalne tagasivooluhaigus, pankreatiit*	hematemees
Maksa ja sapiteede häired	Transaminaaside sisalduse suurenemine*	Hüperbilirubineemia	Hepatomegalia, ikterus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Akne*, kihelus*, lööve*	Nahakuivus, alopeetsia	Allergiline dermatiit, naha hüperpigmentatsioon
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Lihaste ja luustiku valu*	Lihasspasmid	Lihaste ja luustiku jäikus
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired			Erektsioonihäired, emakaverejooks
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Väsimus, asteenia	Halb enesetunne
Uuringud	Gammaglutamüültransferaasi sisalduse suurenemine; amülaasi sisalduse suurenemine*	Pikenenud QT elektrokardiogrammil, aluselise fosfataasi sisalduse suurenemine veres, kreatiini kinaasi sisalduse suurenemine veres, urea sisalduse suurenemine veres, lipaasi sisalduse suurenemine*	Albumiin uriinis, kreatiniini sisalduse suurenemine veres, kreatiini kinaasi MB isoensüümi massi sisalduse suurenemine veres, kusihappe sisalduse suurenemine veres, kreatiniini renaalse kliirensi vähenemine

* Valitud terminid on kokku võetud järgmiselt: perifeerne neuropaatia (põletustunne, hüpesteesia, hüporefleksia, perifeerne neuropaatia, paresteesia, perifeerne motoorne neuropaatia, perifeerne sensomotoorne neuropaatia, perifeerne sensoorne neuropaatia); gastriit (gastriit, krooniline gastriit); akne (akne, aknetaoline dermatiit); lihaste ja luustiku valu (artralgia, seljavalu, kostokondriit, müalgia, jäsemevalu); transaminaaside sisalduse suurenemine (alaniini aminotransferaasi [ALAT], aspartaadi aminotransferaasi [ASAT] sisalduse suurenemine, ravimtekkeline maksakahjustus, maksaensüümide sisalduse suurenemine, ebanormaalne maksafunktsioon, maksafunktsiooni näitajate sisalduse suurenemine, transaminaaside sisalduse suurenemine); lööve (lööve, erütematoosne lööve, makulopapuloosne lööve, papuloosne lööve, vesikulaarne lööve); kihelus (kihelus, üldistunud kihelus, kihelev lööve); kõhuvalu (kõhuvalu, alakõhuvalu, ülakõhuvalu, kõhu valulikkus); nägemise halvenemine (nägemise ähmastumine, nägemisteravuse vähenemine, nägemise halvenemine); amülaasi sisalduse suurenemine (amülaasi sisalduse suurenemine, hüperamülaseemia); lipaasi sisalduse suurenemine (hüperlipaseemia, lipaasi sisalduse suurenemine); nägemisnärvi neuropaatia (nägemisnärvi neuropaatia, nägemisnärvipõletik); pankreatiit (pankreatiit, hemorraagiline pankreatiit).

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Transaminaaside sisalduse suurenemine

Uuringus Nix-TB, kus pretomaniidi ja bedakviliini ning linesoliidi kombinatsiooniga raviti 109 patsienti, tekkis 21%-l patsientidest kõrvaltoimena transaminaaside sisalduse suurenemine (väga

sage). Kõik patsiendid, kellel transaminaaside sisaldus suurenes, said pärast katkestamist ravi jätkata või uuesti alustada ning ravikuuri lõpuni teha, välja arvatud üks patsient, kes pneumoonia ja sepsise tõttu suri.

QT-intervalli pikenemine EKG-s

QT pikenemine on bedakviliini teadaolev kõrvaltoime. Kombinatsioonis pretomaniidiga paistab bedakviliin põhjustavat QT pikenemist sagedamini, kui see oleks ootuspärane ainult bedakviliiniga, kuid pretomaniidi mõju ei ole täielikult iseloomustatud. Uuringus Nix-TB tekkis QT pikenemine kuuel patsiendil (5,5%, sage). Terves uuringus Nix-TB ei teatatud ühelgi osalejal ravist tingitud pikema QTcF-i kui 480 ms tekkest. Ühel osalejal teatati QTcF-i muutusest, mis oli ravieelsega võrreldes suurem kui 60 ms.

Müelosupressioon

Müelosupressioon on linesoliidi teadaolev kõrvaltoime. Uuringus Nix-TB tekkis 37%-l (väga sage) patsientidest aneemia; see on linesoliidile omistatavatest kõrvaltoimetest kõige sagedamini esinev hematopoeetiline tsütopeenia. Suurem osa tsütopeeniatest avaldus 2 nädalat pärast ravi. Kokku kolmel patsiendil tekkis tsütopeenia, mida peeti raskeks: ühel patsiendil neutropeenia ja kahel patsiendil aneemia. Kõigil kolmel raske kõrvaltoime juhul katkestati ravi linesoliidiga või katkestati ravi pretomaniidiga, bedakviliiniga ja linesoliidiga, ning kõik taandusid.

Perifeerne neuropaatia

Perifeerne neuropaatia on linesoliidi teadaolev kõrvaltoime. Uuringus Nix-TB tekkis perifeerne neuropaatia 81%-l (väga sage) patsientidest. Enamik kõrvaltoimeid tekkis pärast 8-nädalast ravi ja nende tõttu ravi linesoliidiga kas katkestati, vähendati annust või lõpetati. Ükski perifeerse neuropaatiaga seotud kõrvaltoime ei vajanud kogu uuringuraviskeemi katkestamist.

Nägemisnärv neuropaatia

Nägemisnärv neuropaatia on linesoliidi teadaolev kõrvaltoime. Uuringus Nix-TB tekkis nägemisnärv neuropaatia kahel patsiendil (2%, sage), mõlemal pärast 16-nädalast ravi. Mõlemad juhud olid rasked, võrkkestauuringul leidis kinnitust nägemisnärv neuropaatia/neuriit ning ravi linesoliidiga lõpetati; mõlemad kõrvaltoimed taandusid.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi [V lisa](#) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Pretomaniidi ägeda üleannustamise kogemused puuduvad. Tahtliku või juhusliku üleannustamise korral tuleb eluliste funktsioonide toetamiseks rakendada üldisi meetmeid, sealhulgas jälgida elulisi näitajaid ja EKG-d.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: mükobakterivastased ained, tuberkuloosi raviks kasutatavad ained, ATC-kood: **ei ole veel omistatud**

Toimemehhanism

Pretomaniidi toimemehhanism arvatakse olevat seotud aeroobsetes tingimustes rakuseina lipiidide sünteesi pärssimisega ja anaeroobsetes tingimustes reaktiivsete lämmastikuliikide tekitamisega. Et pretomaniid nii aeroobsetes kui ka anaeroobsetes tingimustes aktiivseks muutuks, on vaja, et

mükobakteriaalsest deasaflaviinist (F420) sõltuv nitroreduktaas selle aktiveeriks (vt allpool ka resistentsusmehhanism).

Resistentsus

Bakterirakus toimuv pretomaniidi aktiveerumine sõltub viie geeni kodeeritavatest ensüümidest: kofaktorist F420 sõltuv nitroreduktaas Ddn, glükoos-6-fosfaadi dehüdrogenaas Fgd1 ja F420 biosünteesiraja ensüümid (FbiA, FbiB ja FbiC). *In vitro* on neid ensüüme (*ddn, fgd1, fbiA, fbiB, fbiC*) kodeerivate geenide mutatsioone seostatud tugeva resistentsusega pretomaniidi suhtes.

Mitte kõigil suurenenud minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooniga (MIK) isolaatidel ei olnud neis geenides mutatsioone. See viitab veel vähemalt ühe resistentsusmehhanismi olemasolule.

Pretomaniidil ei ole täheldatud ristresistentsust ühegi teise kasutusel oleva tuberkuloosivastase ravimiga, välja arvatud delamaniid, mille puhul on ristresistentsus *in vitro* tõendatud. Selle põhjus on tõenäoliselt pretomaniidi ja delamaniidi aktiveerumine sama raja kaudu (vt ülal). Seni on TB Alliance'i spondeeritud uuringutes täheldatud ainult ühte omandatud pretomaniidiresistentsuse juhtu.

Tundlikkuse testimise murdepunkt

Olemasoleva piiratud teabe põhjal on pretomaniidi kriitiliseks kontsentratsiooniks MGIT-süsteemi abil testimiseks provisoorselt määratud 1 µg/ml. Rohkem kui 99%-l uuritud kliinilistest isolaatidest olid MIK väärtused 1 µg/ml või alla selle. Kõigil teadaolevate pretomaniidivastaste resistentsusmehhanismidega *Mycobacterium tuberculosis*'e isolaatidel oli vastupidi, MIK väärtus oli sellest kontsentratsioonist suurem.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Pretomaniidi hinnati mitmekeskuselises avatud uuringus, milles osalesid eriti resistentse (*extensively drug resistant, XDR*), ravitalumatusega multiravimresistentse (*multidrug-resistant, MDR*) või ravile allumatu MDR-kopsutuberkuloosiga isikud. Osalejad said 6 kuud (pikendatav kuni 9 kuuni) ravi näidustatud skeemiga pretomaniid-bedakviliin-linesoliid, sellele järgnes 24-kuuline järelkontrolliperiood; linesoliidi algannus oli kas 600 mg kaks korda ööpäevas või 1200 mg üks kord ööpäevas. Uuringu jooksul raviti kokku 109 patsienti.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli ravi ebaõnnestumine, mis oli määratletud kui bakterioloogilise vastuse puudumine, bakterioloogiline retsidiiv (kui ravi ajal muutus külvi tulemus negatiivseks ja pärast seda toimus külvi tulemuse muutumine positiivseks sama *Mycobacterium tuberculosis*'e tüvega) või kliinilise ravivastuse kadumine järelkontrolliperioodil kuni 6 kuu jooksul pärast ravi lõppu.

Ebaõnnestunud ravi korral kategoriseeriti osalejate ravitulemused kui ebasoodsad.

Patsientide keskmine vanus oli 35,6 aastat, 48% olid naised ja 52% mehed. Keskmine aeg esmasest TB diagnoosist oli 24 kuud. 47%-l/38%-l patsientidest oli unilateraalsed/bilateraalsed kavernid ja 51% patsientidest olid HIV-positiivsed (CD4-rakkude keskmine arv 396 rakku/µl).

Esmase efektiivsusanalüüsi tulemused on esitatud allolevas tabelis.

	Kokku	XDR	TI/NR MDR
N	109	71 (65%)	38 (35%)
Mittehinnatav	2	1	1
Hinnatavad kokku	107	70	37
Soodne	98 (92%)	63 (90%)	35 (95%)
Ebasoodne	9 (8%)	7 (10%)	2 (5%)

XDR: eriti resistentne

TI/NR MDR: ravitalumatusega (*Treatment Intolerant, TI*) või ravile allumatu (*Non-Responsive, NR*) multiravimresistentne

Nii HIV-negatiivsetel kui ka HIV-positiivsetel osalejatel olid tulemused sarnased. 9 ebasoodsa tulemuse seas oli 6 raviaegset surma. Pärast ravi lõppu tekkis retsidiiv veel kahel osalejal, üks neist osalejatest suri hiljem.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada pretomaniidiga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta multiravimiresistentse tuberkuloosi korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

Tingimuslik heakskiit

Ravimpreparaat on saanud müügiloa tingimusliku heakskiidu alusel. See tähendab, et selle ravimpreparaadi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid. Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pretomaniidi farmakokineetilised omadused tervetel täiskasvanutel ja tuberkuloosi nakatunud täiskasvanud patsientidel on sarnased.

Imendumine

Pretomaniidi absoluutset biosaadavust ei ole kindlaks tehtud. Kaks massitasakaalu uuringut on näidanud, et absoluutne biosaadavus on suurem kui 53% ja 64%.

Mediaansed t_{max} -i väärtused on vahemikus 4 kuni 5 tundi.

Võrreldes tühja kõhuga manustamisega suurenes 200 mg pretomaniidi manustamisel koos suure rasvasisaldusega kaloririkka einega C_{max} 76% ja keskmine AUC_{0-inf} 88%.

Jaotumine

Pretomaniidi seonduvus inimplasma valkudega on 86,4%, niisiis on seondumata fraktsioon (f_u) 13,6%. Seonduvus inimese seerumi albumiiniga oli sarnane (82,7%), mis viitab, et pretomaniidi seonduvus inimese plasmavalkudega on seotud albumiiniga seondumisega.

Kui keskmine kehakaal oli 72 kg, oli pärast täis kõhuga manustatud 200 mg ühekordset annust keskmine näiline jaotusruumala (V_d/F) 97 l.

Biotransformatsioon

Pretomaniidi metaboolset profiili ei ole veel täielikult välja selgitatud. Pretomaniid metaboliseerub ulatuslikult mitme metaboolse raja kaudu, tuvastatud on 19 metaboliiti. Massitasakaalu uuringus oli pretomaniidi poolestusaeg 16 tundi ja koguradioaktiivsus 18 päeva, mis viitab pika püsivusajaga osaliselt tuvastamata metaboliitide olemasolule.

In vitro metaboliseerus pretomaniid mõõdukalt CYP3A4 vahendusel. CYP3A4 osalust kinnitas ka ravimite kliiniline koostoimeuuring CYP3A4 indutseerijatega. Pretomaniidi metabolismis osaleb ka *Mycobacterium tuberculosis*' es ning võimalik, et ka mao-sooletrakti mikroflooras toimuv nitro-rühmade reduktsioon.

Pretomaniid ei ole tsütokroom P450 (CYP) 2C9, 2C19 ega 2D6 substraat *in vitro*.

Eritumine

Pärast ^{14}C -pretomaniidi ühekordset annust tuvastatud koguradioaktiivsus oli ligikaudu 90%, sellest 53...65% eritus uriiniga ja 26...38% roojaga.

Kliiniliselt olulistest kontsentratsioonides ei ole pretomaniid sapisoolade väljavoolupumba (*bile salt export pump*, BSEP), raviainete ja toksiinide väljutusvalkude (*multidrug and toxin extrusion protein*, MATE1, MATE2-K), orgaaniliste anioonide transporterite (*organic anion transporter*, OAT1, OAT1B1) ja orgaaniliste kationide transporterite (*organic cation transporter*, OCT1) substraat ega inhibiitor. Pretomaniid ei ole OAT3, rinnavähi resistentsusvalgu (*breast cancer resistance protein*, BCRP), P-glükoproteiini (P-gp), OCT2 ja orgaanilise anioone transportiva polüpeptiidi (*organic anion-transporting polypeptide*, OATP1B3) substraat. Pretomaniidi potentsiaalset P-gp-d, OATP1B3, OCT2 ja BCRP-d inhibeerivat toimet kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide juures ei ole uuritud. Pärast tühja ja täis kõhuga manustatud ühekordset annust oli näiline kliirens (Cl/F) vastavalt 7,6 ja 3,9 l/h. Eliminatsiooni poolväärtusaeg oli 17 tundi.

Mittelineaarsus

Tühja kõhuga manustatud annuste suurenedes (50 kuni 1500 mg ööpäevas) biosaadavus vähenes; imendumine küllastus, kui annus ületas 1000 mg. Täis kõhuga manustatud annustega 50 mg kuni 200 mg biosaadavuses olulisi muutusi ei olnud.

Eriühmad

Maksakahjustus

Pretomaniidi farmakokineetika kahjustatud maksafunktsiooniga patsientidel ei ole teada.

Neerukahjustus

Pretomaniidi farmakokineetika kahjustatud neerufunktsiooniga patsientidel ei ole teada.

Lapsed

Pretomaniidi farmakokineetika lastel ei ole teada.

Eakad

Kliinilisi andmeid pretomaniidi kasutamise kohta eakatel (≥ 65 -aastased) on vähe ($n = 5$).

Rass

Musta- ja valgenahalistel osalejatel kliiniliselt olulisi erinevusi pretomaniidi farmakokineetikas ei leitud. Pretomaniidi farmakokineetika teistel rassidel ei ole teada.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Rottidel, kellele anti 13 nädala vältel pretomaniidi annuses 300 mg/kg ööpäevas, millega ekspositsioon on 7 korda suurem kui inimesel soovitatava maksimaalse annusega (*maximum recommended human dose*, MRHD) ja 26 nädala vältel annuses 100 mg/kg ööpäevas, millega ekspositsioon on 3...4 korda suurem kui MRHD, tekkisid kataraktid. Ahvidel, kellele anti 4 nädala jooksul suukaudset pretomaniidi annuses 450 mg/kg ööpäevas (10,5 korda suurem ekspositsioon kui MRHD) ja veel 12 nädala jooksul annuses 300 mg/kg ööpäevas (5,4 korda suurem ekspositsioon kui MRHD), manustamise lõppedes katarakte ei ilmnenud, kuid ravijärgsel 13-nädalasel taastumisperioodil täheldati neid 12-st ahvist kahel. Sellele järgnenud uuringus ahvidel ei täheldatud pärast 13-nädalast ravi suukaudse pretomaniidiga annustes kuni 300 mg/kg ööpäevas (5 korda suurem ekspositsioon kui MRHD) ega ravijärgsel 20-nädalasel taastumisperioodil katarakte. Lisaks ei täheldatud katarakte kuni 9-kuulistes korduvtoksilisuse uuringutes ahvidel (ligikaudu 2...3 korda suurem ekspositsioon kui MRHD). Nende uuringute kokkuvõtte osutab, et rottidel oli kataraktile täheldatava toimeta doos 30 mg/kg ööpäevas (26-nädalane uuring), mis tähendab 2 korda suuremat ekspositsiooni võrreldes MHRD-ga, mis on 200 mg ööpäevas.

Korduvannuste uuringus rottidel täheldati krampe, kui süsteemne ekspositsioon oli 4 kuni 10 korda suurem kui kliiniline ekspositsioon MHRD-ga 200 mg ööpäevas ($C_{\max} = 3,1 \mu\text{g/ml}$ ja $\text{AUC}_{0-24} = 57 \text{ h} \times \mu\text{g/ml}$). Korduvannuste uuringus ahvidel täheldati krampe, kui ekspositsioon oli 2 kuni 8 korda suurem kui kliiniline ekspositsioon MHRD-ga. Pikemaajalistes uuringutes (6-kuuline

rottidel ja 9-kuuline ahvidel) avaldusid mõlemal liigil krampid väiksemate ekspositsioonide korral. Pretomaniidi mittekliinilistes uuringutes krampide tekkemehhanism ei selgunud. Selle leiu kliiniline tähtsus on teadmata.

Pretomaniid võib hERG kaaliumikanalite ja/või teiste südame ionkanalite, sealhulgas Nav1.5 ja KCNQ1/minK blokeerimise teel potentsiaalselt mõjutada südame repolarisatsiooni.

Rottidel ja hiirtel täheldati testikulaarset toksilisust, mis avaldus MRHD ekspositsiooni ületamata. Suukaudse pretomaniidiga ravitud isasrottidel täheldati fertiilsuse vähenemist kuni täieliku infertiilsuseni. Ahvidel, kellele anti 3 kuu ja 9 kuu vältel suukaudset pretomaniidi, otsest toimet sigimiselunditele ei ilmnenud. Ahvidel täheldati seemnerakkude liikuvuse ja üldarvu vähenemist ning ebanormaalsete seemnerakkude suhtarvu suurenemist. Prekliiniliste andmete põhjal on närilised vastuvõtlikud pretomaniidist tingitud munandikahjustuse suhtes. Kahjustusega seoses muutuv biomarker on meessuguhormoonide sisaldus seerumis. Primaatidel tehtud prekliinilises uuringus ei täheldatud pretomaniidiga seotud muutusi munandites ega meessuguhormoonide sisalduses.

Embrüonaalse/fetaalse ja peri-postnataalse arengu mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Rottidel uuriti pretomaniidi ülekandumist piimaga emasloomalt järglasele. Pärast 14-päevast manustamist emasloomale annuses 20 mg/kg ööpäevas oli keskmine plasmakontsentratsioon emasloomal 6 tundi pärast manustamist 2,84 µg/ml, mis on samasugune kui keskmine tasakaalukontsentratsiooni C_{max} inimesel pretomaniidi 200 mg annusega. Samal ajal oli keskmine kontsentratsioon piimas 4,07 µg/ml ja keskmine plasmakontsentratsioon rotipoegadel 0,119 µg/ml. Pretomaniidi kontsentratsioon rottide piimas ei pruugi vastata pretomaniidi kontsentratsioonile inimese rinnapiimas.

Pretomaniidi genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud mutageenset ega klastogeenset toimet. Bakteriaalse pöördmutatsiooni testis osutus pretomaniidi ringlev metaboliit M50 mutageenseks. Transgeensetel hiirtel tehtud 6-kuulises uuringus selle metaboliidi tekkimisega seoses kartsinogeenset potentsiaali ei ilmnenud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Laktoosmonohüdraat
Mikrokristalne tselluloos
Naatriumtärklisglükolaat
Magneesiumstearaat
Koloidne ränidioksiid
Naatriumlaauriülsulfaat
Povidoon

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

24 kuud

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Tselluloostihendiga ja keeratava polüpropüleenkorgiga suletud suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudelid, mis sisaldavad absorbeerivat vatti.
Pakendi suurus: 26 tabletti.

PVC/PVdC-alumiiniumfooliumist blistrid.

Pakendi suurused: 14, 14 × 1 (üksikannuselist), 182, 182 × 1 (üksikannuselist) tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 Munich, Saksamaa
Telefon: +49 (0) 89 893 119-22
Faks: +49 (0) 89 893 119-20

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1.
Komarom
2900
Ungari

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Tingimusliku müügiloaga ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14-a rakendab müügiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Koos linesoliidiga manustatava bedakviliini ja pretomaniidi ohutuse, efektiivsuse ja talutavuse edasiseks hindamiseks pärast 26-nädalast ravi XDR-, eel-XDR- või ravitalumatusega või ravile allumatu MDR-kopsutuberkuloosiga isikutel peab müügiloa hoidja täitma ja esitama tulemused käimasolevast uuringust ZeNix – III faasi osaliselt pimendatud, randomiseeritud uuring, milles hinnatakse koos linesoliidiga manustatava bedakviliini ja pretomaniidi erinevate annuste ja erineva kestusega ravi ohutust ja efektiivsust kopsuinfektsiooniga isikutel, kellel on kas eriti resistentne (XDR-), eel-XDR- või ravitalumatusega või ravile allumatu multiravimresistentne (MDR-) kopsutuberkuloos.	Iga-aastased aruanded Lõpparuande esitamine 2022. aasta 4. kvartaliks
Pretomaniidi ohutuse ja efektiivsuse kinnitamiseks peab müügiloa hoidja täitma ja esitama tulemused käimasolevast uuringust – III faasi avatud uuring, milles hinnatakse bedakviliini pluss pretomaniidi pluss linesoliidi (B-Pa-L) ohutust ja efektiivsust kopsuinfektsiooniga isikutel, kellel on kas eriti resistentne (XDR-), eel-XDR- või ravitalumatusega / ravile allumatu multiravimresistentne (MDR-) kopsutuberkuloos. (NiX)	Lõpparuande esitamine 2021. aasta 2. kvartaliks

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP (BLISTER)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pretomanid FGK 200 mg tabletid
pretomaniid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 200 mg pretomaniidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.
Lisateavet vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Tablett

Blistrid:

14 tabletti

182 tabletti

Perforeeritud üksikannuselised blistrid:

14 × 1 tablett

182 × 1 tablett

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 Munich
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Pretomanid FGK 200 mg tabletid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTERPAKENDIL

BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pretomanid FGK 200 mg tabletid
pretomaniid

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

FGK Representative Services GmbH

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP (PUDEL)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pretomanid FGK 200 mg tabletid
pretomaniid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 200 mg pretomaniidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.
Lisateavet vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

26 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME-MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 Munich
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1437/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Pretomanid FGK 200 mg tabletid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PUDELI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pretomanid FGK 200 mg tabletid
pretomaniid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 200 mg pretomaniidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.
Lisateavet vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

26 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 Munich
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1437/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Pretomanid FGK 200 mg tabletid pretomaniid

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Pretomanid FGK ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Pretomanid FGK võtmist
3. Kuidas Pretomanid FGK-d võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Pretomanid FGK-d säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Pretomanid FGK ja milleks seda kasutatakse

Pretomanid FGK sisaldab toimeainena teatud tüüpi antibiootikumi – pretomaniidi. Antibiootikumid on ravimid, mida kasutatakse haigusi põhjustavate bakterite hävitamiseks.

Pretomanid FGK-d kasutatakse kombinatsioonis kahe teise ravimiga (linesoliid ja bedakviliin) kopsutuberkuloosi raviks, kui haigus on paljude teiste antibiootikumide suhtes resistentseks muutunud:

- eriti resistentne tuberkuloos või
- ravitalumatusse või multiravimresistentne tuberkuloos.

Seda kasutatakse täiskasvanutel vanuses 18 aastat ja üle selle.

2. Mida on vaja teada enne Pretomanid FGK võtmist

Pretomanid FGK-d ei tohi võtta

- kui olete pretomaniidi, nitroimidasoolide rühma kuuluvate antibiootikumide või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Kuna pretomaniidi peab kasutama kombinatsioonis teiste tuberkuloosivastaste ravimitega – linesoliidi ja bedakviliiniga –, lugege kindlasti ka nende ravimite pakendi infolehtede lõike „Ravimit ei tohi võtta“. Kui teil on küsimusi pakendi infolehtedes sisalduva teabe kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Pretomanid FGK võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui teil:

- on maksatalitlus halvenenud;

- on harjumus tarvitada regulaarselt alkoholi;
- on neerutalitlus halvenenud;
- on või on olnud südamerütmihäired või kui kellelgi teie perest on südamerütmihäired;
- on südamepuudulikkus;
- on või on olnud kilpnäärme alatalitus;
- on kaltsiumi, magneesiumi või kaaliumi vähenenud sisaldus veres;

Maksakahjustus

Ravi ajal Pretomanid FGK, linesoliidi ja bedakviliiniga on teil maksakahjustuse risk. Seepärast jälgib arst teid maksakahjustuse nähtude suhtes ja võtab vereproovid enne ravi alustamist ning regulaarselt ravi ajal.

Rääkige oma arstile, kui teil tekivad sellised sümptomid, nagu:

- väsimus
- isutus
- iiveldus
- naha ja silmade kollasus
- tume uriin
- kõhuvalu

Kui ravi on maksa kahjustanud, kohandab arst ravi.

Vererakkude arvu vähenemine

Ravi Pretomanid FGK, linesoliidi ja bedakviliiniga võib tugevasti vähendada vererakkude (trombotsüütide ehk vereliistakute, erütrotsüütide ehk punaliblede ja neutrofiilideks nimetatavate valgeliblede) arvu. Võtke kohe ühendust oma arstiga, kui märkate mis tahes märke verevalumitest, veritsusest või nakkustest.

Arst kontrollib verepilti enne ravi alustamist ja regulaarselt ravi ajal. Kui vererakkude arv väheneb, kohandab arst ravi.

Närvide häired kätes, jalgades või silmades

Ravi ajal võivad tekkida kätes, jalgades või silmades närvide häired. Võtke kohe ühendust oma arstiga, kui teil ravi ajal on probleeme nägemisega või kui kätes või jalgades tekib tuimus, kirvendus või põletustunne. Sellisel juhul kohandab arst ravi. Kui tekivad nägemisprobleemid, võtke arstiga ühendust, et teile tehtaks kiiresti silmade läbivaatus.

Piimhappe sisalduse suurenemine veres

Ravi ajal võib tekkida vere liighappesusega seotud häire, mida nimetatakse laktatsidoosiks. Võtke arstiga ühendust, kui teil tekib korduv iiveldus või oksendamine. Sellisel juhul võib arst ravi kohandada.

Südameprobleemid

Ravi ajal võib südametegevuses tekkida teatud kõrvalekalle, mida nimetatakse QT pikenemiseks. Seepärast teeb arst teile EKG enne ravi alustamist ja regulaarselt ravi ajal. Kui tekivad kõrvalekalded südametegevuses, siis teie ravi kohandatakse. Lisaks kontrollitakse kaaliumi-, kaltsiumi- ja magneesiumisisaldust ning kõrvalekallete korral need korrigeeritakse.

Pretomaniidi ohutust ja efektiivsust kasutamisel kombinatsioonis teiste ravimpreparaatidega peale bedakviliini ja linesoliidi ei ole uuritud, seega ei tohi pretomaniidi kasutada kombinatsioonis ühegi teise ravimiga.

Lapsed ja noorukid

See ravim ei ole soovitatav alla 18-aastastele lastele ja noorukitele, sest seda ei ole selles vanuserühmas uuritud.

Muud ravimid ja Pretomanid FGK

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, sealhulgas taimseid ravimeid. Need võivad muuta Pretomanid FGK toimet või suurendada kõrvaltoimete tekke riski.

Vältige samaaegset ravi Pretomanid FGK-ga ja mis tahes järgmise ravimiga. Need võivad nõrgendada Pretomanid FGK toimet, nii et teie ravi ei toimi; seepärast teatage oma arstile kohe järgmistest ravimitest:

- rifampitsiin, rifamütsiin, rifapentiin, rifabutiin (teised ravimid, mida kasutatakse tuberkuloosi või teatud muude nakkuste raviks);
- efavirens, etraviriin (ravimid, mida kasutatakse HIV-nakkuse raviks);
- karbamasepiin, fenütoiin (ravimid, mida kasutatakse epilepsia ja teatud liiki valu raviks);
- liht-naistepuna ürt (taimne ravim, mida kasutatakse depressiooni ja ärevuse raviks).

Samuti tuleb teil **vältida** selliste ravimite kasutamist, mis võivad maksa kahjustada (peale bedakviliini ja linesoliidi). Küsige oma arstilt, milliste ravimite kohta see käib.

Teatage oma arstile, kui kasutate

- metotreksaati (ravim, mida kasutatakse raske liigesepõletiku, vähi ja psoriaasiks nimetatava nahahaiguse raviks);
- bensüülpenitsilliini, tsiprofloksatsiini (ravimid, mida kasutatakse bakternakkuste raviks);
- indometatsiini (ravim, mida kasutatakse valu ja põletiku raviks);
- ritonaviiri (ravim, mida kasutatakse HIV-nakkuse raviks).

Pretomanid FGK koos alkoholiga

Alkoholarvitamist tuleb ravi ajal Pretomanid FGK-ga vältida, sest see suurendab raske maksakahjustuse riski.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

- **Rasedus**
Pretomanid FGK kasutamise kohta raseduse ajal on väga vähe teada. Seepärast kasutatakse Pretomanid FGK-d raseduse ajal ainult siis, kui kasu patsiendile ületab võimaliku riski lootele. Arst otsustab, kas teid tuleb ravida Pretomanid FGK-ga.
- **Imetamine**
Ei ole teada, kas pretomaniid eritub rinnapiima. Arst otsustab, kas teil tuleb imetamine katkestada või vältida ravi Pretomanid FGK-ga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Pärast Pretomanid FGK võtmist võib teil tekkida peapööritustunne või probleemid nägemisega. Sellisel juhul ei tohi te juhtida autot ega käsitseda masinaid.

Pretomanid FGK sisaldab laktoosi ja naatriumi

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne selle ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Pretomanid FGK-d võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Pretomanid FGK-d kasutatakse kombinatsioonis linesoliidi ja bedakviliiniga. Lugege ka nende ravimite pakendi infolehti. Kui teil on mis tahes küsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitav annus on

- Pretomanid FGK: 1 tablett üks kord ööpäevas,
- linesoliid: 1200 mg ööpäevas,
- bedakviliin: 400 mg üks kord ööpäevas 2 nädala jooksul, seejärel 200 mg 3 korda nädalas (annustamine vähemalt 48-tunniste vahedega). Alates kolmandast nädalast võite bedakviliini võtta näiteks igal esmaspäeval, kolmapäeval ja reedel.

Kasutamise viis

Võtke Pretomanid FGK-d samal ajal kui linesoliidi ja bedakviliini. Võtke tabletid sisse söögi ajal koos klaasitäie veega.

Tabletid tuleb sisse võtta tervishoiutöötaja otsese kontrolli all või kooskõlas kohaliku tavaga.

Kasutamise kestus

Ravi Pretomanid FGK, linesoliidi ja bedakviliini kombinatsiooniga kestab 26 nädalat. Ohutuse ja efektiivsuse tagamiseks võib arst otsustada seda perioodi pikendada või ravi vahepeal katkestada.

Kui te võtate Pretomanid FGK-d rohkem, kui ette nähtud

Minge kohe arsti juurde ja võtke ravimi pakend kaasa.

Kui te unustate Pretomanid FGK-d võtta

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kõik pretomaniidi ja bedakviliini vahelejäänud annused on soovitatav tasa teha ravi lõpus. Linesoliidi kõrvaltoimete tõttu vahelejäänud linesoliidi annuseid ei soovitata tasa teha. Kui teil on annus vahele jäänud ja te ei ole kindel, mida teha, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui te lõpetate Pretomanid FGK võtmise

Ärge lõpetage Pretomanid FGK ega sellega kombineeritud ravimite linesoliidi või bedakviliini võtmist ilma arsti loata. Annuste vahelejätmine või ravikuuri poolelijätmine võib muuta ravi ebaefektiivseks ja teil võib tuberkuloos süveneda. Lisaks suurendab see tõenäosust, et bakterid muutuvad nende ravimite suhtes resistentseks.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Pretomanid FGK kasutamisel koos linesoliidi ja bedakviliiniga on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest.

Võtke kohe ühendust arstiga, kui teil tekib mis tahes järgmistest nähtudest.

Väga sage (võib tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- vererakkude arvu vähenemine

(võimalikud sümptomid on väsimustunne, nõrkus, hingeldus, teadvusekaotus ja suurenenud janu);

- järgmiste maksaensüümide suurenenud sisaldus veres:

- GGT (näitab, kui hästi maks töötab);
- transaminaasid, nagu ALAT, ASAT.

Rääkige oma arstile, kui teil tekivad sellised sümptomid nagu väsimus, isu vähenemine või kadumine, iiveldus, naha ja silmade kollasus, uriini tumedaks muutumine või kõhuvalu.

Sage (võib tekkida kuni 1 inimesel 10-st)

- leukotsüütide (valgeliblede) või trombotsüütide (vereliistakute) vähenenud arv (võimalikud nähud on verevalumite, veritsuse või nakkuste teke);
- piimhappe sisalduse suurenemine veres; kui teil tekib korduv iiveldus või oksendamine, võtke ühendust oma arstiga.

Muud kõrvaltoimed võivad tekkida järgmiste sagedustega.

Väga sage (võib tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- peavalu
- iiveldus, oksendamine, seedehäired
- kõhuvalu
- akne, nahasügelus, lööve
- vähenenud isu
- närviprobleemid kätes ja jalgades, näiteks valu, põletustunne, ebaharilikud aistingud või tuimus
- lihaste ja luustiku valu, nagu liigesevalu, seljavalu, lihasevalu
- järgmiste ainete suurenenud sisaldus veres:
 - amülaas
 - GGT-ks nimetatav maksaensüüm (näitab, kui hästi maks töötab)
 - transaminaasideks nimetatavad maksaensüümid, nagu ALAT, ASAT

Sage (võib tekkida kuni 1 inimesel 10-st)

- unehäired
- nõrkus, väsimus
- maitsehäired
- peapööritustunne
- lihasspasmid
- kõhulahtisus, kõhukinnisus
- maolimaskestapõletik, kõhunäärmepõletik
- maomahla tagasivool söögitorru
- juuste väljalangemine, nahakuivus
- silmääritus või -valu, nägemisprobleemid
- nägemisnärv kahjustus ja/või põletik koos turse ja nägemishäiretega
- südame ebanormaalne elektriline aktiivsus (pikenenud QT-intervall elektrokardiogrammis)
- järgmiste ainete suurenenud sisaldus veres:
 - bilirubiin (verepigmenti lagunemisel tekkiv kollane aine)
 - lipaas
 - aluseline fosfataas
 - kreatiini kinaas
 - urea
- vere glükoosisisalduse vähenemine

Aeg-ajalt (võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st)

- valgete laikudena avalduv suu või neelu seennakkus (sealhulgas *Candida* pärmseened)
- seennakkus
- liigne vedelikukaotus, organismi vedelikumahu vähenemine
- ärevus, depressioon
- maksa suurenemine

- naha, siseelundite ja/või silmavalgete kollasus (ikterus)
- silmaläätse kahjustused, kuivsilmsus
- lähedalasuvate esemete teravalt nägemise võime halvenemine
- silmasügelus, silmaturse
- nägemisnärvide turse (põhjustab nägemise kaotust)
- kurtus
- südamepekslemistunne
- südamepekslemine
- madal vererõhk
- köha, ninaverejooks
- puhitustunne
- põletustunne keelel, keele ülapiinl olevate väikeste näsade suurenemine
- ekseem, naha ülemäärane pigmentatsioon
- lihaste ja luustiku jäikus
- probleemid erektsiooni tekkimise või püsimisega
- ebakorrapärased verejooksud emakast, eriti menstruatsioonide vahel
- halb enesetunne
- ebanormaalne valgu (albumiini) leidumine uriinis
- veriokse
- vere happesus
- lihaskoe lagunemise (kreatiniini) eritumise vähenemine neerude kaudu
- valge- ja punaliblede ning vereliistakute vähesus
- järgmiste ainete vähenenud sisaldus veres:
 - kaltsium
 - magneesium
- järgmiste ainete suurenenud sisaldus veres:
 - kreatiniin ja kreatiini kinaas
 - kusihape

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Pretomanid FGK-d säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil, pudelil või blistril pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravim ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Pretomanid FGK sisaldab

- Toimeaine on pretomaniid. Üks tablett sisaldab 200 mg pretomaniidi.
- Teised koostisosad on laktoosmonohüdraat, mikrokristalne tselluloos, naatriumtärklisglükolaat, magneesiumstearaat, kolloidne ränidioksiid, naatriumlaurüülsulfaat, povidoon.

Kuidas Pretomanid FGK välja näeb ja pakendi sisu

Pretomanid FGK on valge kuni valkjas ovaalne tablett, mille ühel küljel on pimetrükis „M“ ja teisel küljel „P200“. Tableti mõõtmed: 18 × 9 mm.

Tabletid tarnitakse
blistrites, mis sisaldavad 14, 14 × 1, 182 või 182 × 1 tabletti,
plastpudelites, mis sisaldavad 26 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 Munich
Saksamaa

Tootja

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

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

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

Infoleht on viimati uuendatud {KK.AAAA}

Ravim on saanud tingimusliku heakskiidu.
See tähendab, et selle ravimi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.
Euroopa Raviamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ajakohastatakse seda infolehte.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

IV lisa

Euroopa raviameti esitatud järeldused tingimusliku müügiloa andmise ja kohta

Euroopa Raviameti järeldused:

- **Tingimuslik müügiluba**

Pärast taotluse arutamist on inimravimite komitee arvamusel, et ravimi riski/kasu suhe on soodne ning seega võib sellele anda tingimusliku müügiloa, nagu on kirjeldatud Euroopa avalikus hindamisaruandes.