

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pretomanid FGK 200 mg tabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

200 mg pretomanidot tartalmaz tablettánként.

Ismert hatású segédanyagok:

294 mg laktózt (laktóz-monohidrát formájában) és 5 mg nátriumot tartalmaz tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Tabletta.

Fehér-törtfehér színű, ovális tabletta, egyik oldalán M, másik oldalán P200 bevéséssel.
A tabletták 18 × 9 mm-esek.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Pretomanid FGK bedakvilinnel és linezoliddal kombinációban javallott:

- kiterjedten gyógyszerrezisztens (XDR) pulmonalis tuberculosis (tbc) kezelésére felnőtt betegeknél;
- multidrog-rezisztens (MDR) pulmonalis tuberculosis (tbc) kezelésére olyan felnőtt betegeknél, akik számára a korábbi kezelés nem volt tolerálható, vagy a fertőzés nem reagált a kezelésre.

Lásd 4.2, 4.4 és 5.1. pont.

Figyelembe kell venni az antibakteriális szerek megfelelő alkalmazására vonatkozó hivatalos irányelveket.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A pretomanid-kezelést multidrog-rezisztens tuberculosis kezelésében kellő gyakorlattal rendelkező orvosnak kell elkezdenie és felügyelnie.

A pretomanid alkalmazását ellenőrzött gyógyszerbevételi program (directly observed therapy, DOT) keretében kell végezni.

Adagolás

Az ajánlott dózis 200 mg pretomanid (egy tabletta) naponta egyszer, 26 héten át.

Bizonyos esetekben hosszabb ideig tartó kezelés megfontolható, ha a beteg nem reagál megfelelően a 26 hetes kezelésre (lásd 5.1 pont).

A pretomanid kizárólag bedakvilinnel (400 mg naponta egyszer 2 hétig, majd 200 mg hetente 3-szor [a dózisok között legalább 48 órának el kell telnie] szájon át összesen 26 hétig) és linezoliddal (1200 mg naponta szájon át legfeljebb 26 hétig) kombinációban alkalmazható.

A bedakvilin és linezolid alkalmazásával kapcsolatos további információért olvassa el azok kiegészítőit.

Ezen kívül olvassa el a 4.4 pontot a linezolid Nix-TB klinikai vizsgálatban alkalmazott dózismódosításával, illetve az 5.1 pontot a vizsgálat részleteivel kapcsolatban.

A pretomanidból, bedakvilinből és linezolidből álló kezelési séma leállítása (lásd 4.4, 4.8 és 5.1 pont)

- Ha bármilyen ok miatt le kell állítani a bedakvilin- vagy pretomanid-kezelést, a teljes kombinációs terápiás sémát le kell állítani.
- Ha a kezelés első négy hetében véglegesen le kell állítani a linezolid-kezelést, a teljes kombinációs terápiás sémát le kell állítani.
- Ha a kezelés első négy hete után kell véglegesen leállítani a linezolid-kezelést, a terápiás séma folytatható kizárólag bedakvilinnel és pretomaniddal.

Kihagyott dózisok

Amennyiben kimarad egy dózis pretomanid vagy bedakvilin, azt pótolni kell a kezelés végén. A linezolid mellékhatás miatt kihagyott dózisát nem kell pótolni a kezelés végén.

A bedakvilin és linezolid alkalmazásával kapcsolatos további információért olvassa el azok kiegészítőit.

A kezelés időtartama

A pretomanid-kezelés teljes időtartama bedakvilinnel és linezoliddal kombinációban alkalmazva 26 hét. Hosszabb ideig tartó kezeléssel kapcsolatban korlátozottan állnak rendelkezésre adatok. Bizonyos esetekben hosszabb ideig tartó kezelés megfontolható, ha a beteg nem reagál megfelelően a 26 hetes kezelésre (lásd 5.1 pont).

Idősek (≥ 65 éves kor)

Korlátozott mennyiségű klinikai adat áll rendelkezésre a pretomanid idős betegeknél történő alkalmazására vonatkozóan, így a pretomanid biztonságosságát és hatásosságát időseknél nem igazolták.

Májkárosodás

A pretomanid biztonságosságát és hatásosságát májkárosodásban szenvedő betegeknél nem igazolták (lásd 4.4 pont).

Vesekárosodás

A pretomanid biztonságosságát és hatásosságát vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok. Vesekárosodásban szenvedő betegeknél a pretomanid alkalmazása nem javasolt.

Gyermekek és serdülők

A pretomanid biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és serdülők esetében még nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A pretomanidot étkezés közben bevenni (lásd 5.2 pont).

A tablettákat vízzel kell lenyelni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával, egyéb nitroimidazollokkal vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A pretomanid (a javasolt adagolási séma részeként alkalmazott) bedakvilintől és linezolidtól eltérő gyógyszerrel kombinációban való alkalmazásának biztonságosságát és hatásosságát nem igazolták, ezért a pretomanid egyéb terápiás séma részeként nem alkalmazható.

Hepatotoxicitás

A pretomanidból, bedakvilinből és linezolidból álló kezelési séma használatakor hepatotoxicitás előfordulhat. A kezelés alatt a betegek májfunkciós paramétereit ellenőrizni kell. A kezelési séma alkalmazása alatt az alkoholt és a javallatoknál leírt gyógyszerektől (lásd 4.1 pont) eltérő egyéb hepatotoxikus gyógyszereket kerülni kell (ideértve a gyógynövényeket is), különösen májkárosodásban szenvedő betegeknél.

A tüneteket és jeleket (mint kimerültség, étvágytalanság, hányinger, sárgaság, sötét vizelet, máj nyomásérzékenysége és hepatomegalia) a terápia során kezelni kell. A laboratóriumi vizsgálatok eredményeit – GPT- (glutamát-piruvát-transzamináz, angolszász nyelvterületen alanin-aminotranszferáz [ALAT]), GOT- (glutamát-oxálacetát-transzamináz, angolszász nyelvterületen aszpartát-aminotranszferáz [ASAT]), alkalikusfoszfátáz- és bilirubin-szint – monitorozni kell a kezelés kezdetén, illetve a kezelés első hónapjában legalább hetente egyszer, a 2. hónapban minden második héten, majd havonta a kezelés végéig, illetve ezeken felül szükség szerint. Ha újonnan kialakuló vagy súlyosbodó májdiszfunkció bizonyítéka jelentkezik, hepatitis-vírus-vizsgálatot kell végezni, és az egyéb hepatotoxikus gyógyszerek alkalmazását le kell állítani. A teljes kezelési sémát fel kell függeszteni, ha:

- Az transzaminázszint emelkedése mellett az összbilirubinszint a normálérték felső határának 2-szerese fölé emelkedik.
- Az transzaminázszint emelkedése meghaladja a normálérték felső határának 8-szorosát.
- Az transzaminázszint emelkedése meghaladja a normálérték felső határának 5-szörösét, és ez az emelkedés 2 héten túl is fennáll.

A kezelés újraindítható szoros monitorozás mellett, ha a májenzimszintek és a klinikai tünetek rendeződnek.

Dózismódosítás / kezelés felfüggesztése a linezolid mellékhatása miatt

Szükség lehet a linezolid adagolásának módosítására vagy a linezolid-kezelés felfüggesztésére a terápia során, a linezolid ismert toxicitásának kezelése céljából. Az alábbi javaslat a Nix-TB vizsgálatban alkalmazott eljárásokat tükrözi (lásd 5.1 pont).

Myelosuppressio

Ha a beteg a kombinációs kezelési séma részeként linezolidot is kap, monitorozni kell a teljes vérképet legalább a kezelés kezdetén, két héttel később, majd havonta. A hematológiai paraméterek mérésről mérésre változhatnak, és az értékek csökkenését a beteg általános egészségügyi állapotát figyelembe véve kell értékelni. Az alábbi irányelvek alkalmazása megfontolható, ha valószínűsíthető, hogy a linezolid csökkentett bizonyos paramétereket a vérképben. Az alábbi esetekben fontolja meg a linezolid dózisének csökkentését vagy a kezelés felfüggesztését.

- Anaemia – ha a hemoglobinszint 80 g/l alá, vagy a kiindulási értékhez képest több mint 25%-kal csökken.
- Leukopenia – ha az abszolút neutrofilszám (ANC) $0,75 \times 10^9/l$ alá csökkent vagy a kiindulási értéknél szignifikánsan alacsonyabb lesz. További döntések meghozatala előtt ismétlje meg a vizsgálatot, mert az ANC értékében diurnális és egyéb okból kialakuló ingadozás is lehet.

- Thrombocytopenia – ha a vérlemezkeszám $50 \times 10^9/l$ alá csökken vagy a kiindulási értéknél szignifikánsan alacsonyabb lesz. Ha lehetséges, további döntések meghozatala előtt ismétlje meg a vizsgálatot.

Ha javulás látható a myelosuppressióban, a linezolid-kezelés folytatása a kezdeti dózisban vagy a kezdeti dózis felével megfontolandó.

Perifériás neuropathia és opticus neuropathia

A linezolid-kezeléshez társuló perifériás neuropathia általában a kezelés felfüggesztését, dóziscsökkentést vagy a linezolid-kezelés leállítását követően reverzibilis vagy javul. Ha javulás látható a perifériás neuropathiában, a linezolid-kezelés folytatása a kezdeti dózis felével megfontolandó. A Nix-TB vizsgálatban (lásd 5.1 pont) a linezolid-kezelés felfüggesztése/dózisának csökkentése/leállítása a kezelés 2. hónapjától a kezelés végéig egyre gyakrabban fordult elő. A pretomanid bedakvilinnel és linezolliddal kombinációban történő alkalmazása esetén minden betegnél monitorozni kell a szemészeti tüneteket. Ha a betegnél látászavar alakul ki, függesse fel a linezolid-kezelést, és azonnal kérjen szemészeti vizsgálatot az opticus neuropathia jeleinek értékelésére.

Laktát-acidosis

A laktát-acidosis a linezolid egy ismert mellékhatása. Ha a betegnél visszatérő hányinger vagy hányás jelentkezik, azonnal orvosi vizsgálatra van szükség – a hidrogén-karbonát- és tejsavszint mérését is beleértve – és a linezolid-kezelés felfüggesztése megfontolandó. Ha a laktát-acidosis jelei és tünetei elmúltak, a linezolid alkalmazható tovább alacsonyabb dózisban, szoros monitorozás mellett.

QT-megnyúlás

QT-megnyúlásról számoltak be a pretomanidból, bedakvilinből és linezolidből álló kombinációs kezelési séma esetén. A QT-megnyúlás a bedakvilin ismert mellékhatása. A bedakvilinnel kombinációban alkalmazott pretomanid nagyobb mértékű QT-megnyúlást eredményez, mint az a bedakvilin-kezeléstől önmagában várható lenne. A pretomanid szerepe azonban nem teljesen ismert. A pretomanidból, bedakvilinből és linezolidből álló kombinációs kezelési sémával való kezelés megkezdése előtt, majd a kezelés alatt legalább havonta EKG-t kell készíteni. A kiinduláskor ellenőrizni kell a szérum kálium-, kalcium- és magnéziumszintjét, és ha az érték kóros, rendezni kell. QT-megnyúlás észlelése esetén monitorozni kell az elektrolitok szintjét.

Az alábbiak emelhetik a QT-megnyúlás kockázatát:

- *Torsade de Pointes* arrhythmia az anamnézisben;
- kongenitális hosszú QT-szindróma a beteg anamnézisében vagy a családi anamnézisben;
- hypothyreosis fennállása jelenleg vagy korábban;
- bradyarrhythmia fennállása;
- szívelégtelenség vagy ismert strukturális szívbetegség;
- a Fridericia-módszerrel korrigált QT-intervallum (QTcF) > 450 ms (ismételt elektrokardiogrammal megerősítve) vagy
- a szérum kalcium-, magnézium- vagy káliumszintje a normál érték alsó határa alatt van.

Le kell állítani a teljes, pretomanidból, bedakvilinből és linezolidből álló kezelési sémát, ha a betegnél klinikailag szignifikáns kamrai arrhythmia alakul ki vagy a QTcF-intervallum 500 ms-nál nagyobb lesz (ismételt EKG-val megerősítve). Syncope esetén EKG-t kell készíteni az esetleges QT-megnyúlás detektálására.

A kombinációs kezelési séma mellett a QT-megnyúlás kockázata nincs meghatározva a terápiás szint feletti expozíció esetén. A kockázat magasabb lehet, ha a pretomanid szisztémás expozíciója fokozott (lásd 4.5 és 5.2 pont).

Segédanyagok

A Pretomanid FGK laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóztoleranciában, teljes laktázhiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

A Pretomanid FGK kevesebb mint 1 mmol nátriumot (23 mg) tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Más gyógyszerek hatása a pretomanidra

CYP3A4-induktorok

A pretomanid részben a CYP3A4 enzimen keresztül metabolizálódik. Következésképpen a pretomanid-expozíció csökkenhet CYP3A4-induktorral végzett egyidejű kezelés esetén. Több adagban alkalmazott pretomaniddal és több dózisban alkalmazott rifampicinnel vagy efavirenzzel végzett gyógyszerkölsönhatási vizsgálatok során a pretomanid AUC_{0-24h}-értéke a rifampicin esetén 66%-kal, az efavirenz esetén 35%-kal csökkent. Mivel a pretomanid szisztémás expozíciójának csökkenése miatt annak terápiás hatása is csökkenhet, pretomanid és közepesen erős vagy erős CYP3A4-induktorok (pl. efavirenz, etravirin, rifamycinek, ideértve a rifampicint, rifapentint és rifabutint; karbamazepin, fenitoin, közönséges orbáncfű [*Hypericum perforatum*]) együttes szisztémás alkalmazása kerülendő (lásd 4.4 pont).

Egy olyan gyógyszerkölsönhatási vizsgálat során, amelyet több dózisban alkalmazott pretomaniddal és több dózisban alkalmazott ritonavir-lopinavir kombinációval végeztek, a pretomanid AUC_{0-24h}-értéke 17%-kal csökkent.

A pretomanid hatása más gyógyszerekre

OAT- szubsztrátok

A pretomanid az OAT3 transzporter egy inhibitora *in vitro*, amely növelheti az OAT3-szubsztrát gyógyszerek koncentrációját a klinikai alkalmazás során, és fokozhatja ezen gyógyszereknél a mellékhatások kialakulásának kockázatát.

A pretomanid OAT3-szubsztrát gyógyszerrel (pl. metotrexát, benzilpenicillin, indometacin, ciprofloxacín) együtt történő alkalmazása esetén figyelni kell az OAT3-szubsztrát gyógyszerrel kapcsolatos esetleges mellékhatások kialakulását, és szükség esetén megfontolandó az OAT3-szubsztrát gyógyszer dózisának csökkentése (lásd 4.4 pont).

CYP2C8-, CYP2C9- és CYP2C19-szubsztrátok

A pretomanid igazoltan időfüggő módon gátolja a CYP2C8 és a CYP2C19 enzimeket *in vitro*. Nem vizsgálták, hogy a pretomanid indukálja-e a CYP2C8, CYP2C9 és CYP2C19 enzimeket. A pretomanid nettó hatása tehát a CYP2C8- és/vagy CYP2C19-szubsztrátokra nem ismert, ezért a CYP2C8-, CYP2C9- és CYP2C19-szubsztrátokkal történő együttes alkalmazás esetén a betegeket szorosan monitorozni kell.

Pgp-, OATP1B3-, OCT2- és BCRP-szubsztrátok

Nem ismert, hogy a pretomanid *in vivo* gátolja-e a Pgp-t, az OATP1B3-at, az OCT2-t vagy a BCRP-t. A pretomanid kis terápiás indexű transzporter-szubsztrátokkal történő együttes alkalmazása tehát kellő körültekintést igényel.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Csak nagyon korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a pretomanid terhes nőknél történő alkalmazásával kapcsolatban. Állatkísérletek alapján a készítménynek nincs közvetlen vagy közvetett károsító hatása az embrionális és magzati fejlődésre (lásd 5.3 pont).

A pretomanid terhesség alatt csak akkor alkalmazható, ha a kezelés előnye az anyára nézve meghaladja a magzat esetén várható kockázatot.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a pretomanid vagy metabolitjai kiválasztódnak-e az anyatejbe. Állatvizsgálatokból elérhető farmakodinámiai, illetve toxikológiai adatok alapján a pretomanid kiválasztódott az anyatejbe (lásd 5.3 pont). A szoptatott csecsemőre vonatkozó kockázat nem zárható ki. Választani kell a szoptatás elhagyása vagy a pretomanid-kezelés leállítása között, figyelembe véve a szoptatás előnyeit a gyermekre nézve és a terápia előnyeit az anyára nézve.

Termékenység

A pretomanid humán fertilitásra gyakorolt hatásával kapcsolatban nincsenek adatok. A pretomanid *per os* alkalmazása jelentősen csökkentette a hím patkányok termékenységet (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A pretomanid kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Néhány, pretomanidot alkalmazó betegnél szédülést jelentettek, más betegeknél látásromlás alakult ki. Ezt figyelembe kell venni a beteg gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeinek értékelésekor (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A bedakvilinnel és linezollal kombinációban alkalmazott pretomanid-kezelés során észlelt leggyakoribb mellékhatások a hányinger (36%), hányás (28%) és transzaminázszint-emelkedés (21%) voltak. A betegek 81%-ánál alakult ki perifériás neuropathia és 37%-ánál anaemia. Mindkettő a linezolid ismert mellékhatása. A hányinger, a hányás és a transzaminázszint-emelkedés mindhárom gyógyszer lehetséges mellékhatásai. A bedakvilin és linezolid mellékhatásaival kapcsolatos további információért olvassa el azok Alkalmazási előírását.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Egy nem kontrollos, III. fázisú vizsgálat – melyben 109 beteg részesült pretomanid-kezelésben bedakvilinnel és linezollal kombinációban – során jelentett mellékhatások (adverse drug reactions, ADRs) az alábbi táblázatban lettek összefoglalva szervrendszeri kategóriák és gyakoriság szerint. A linezolidnak tulajdonítható mellékhatások megjelölése: Δ .

Szervrendszeri kategória	Nagyon gyakori $\geq 1/10$	Gyakori $\geq 1/100 - < 1/10$	Nem gyakori $\geq 1/1000 - < 1/100$
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések			Gombafertőzés, orális candidiasis, orális gombafertőzés
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Anaemia Δ	Leukopenia Δ , neutropenia Δ , thrombocytopenia Δ ,	Lymphopenia Δ , pancytopenia Δ
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Csökkent étvágy	Hypoglycaemia, laktát-acidosis Δ	Acidosis Δ , dehidráció, hypokalcaemia, hypovolaemia, hypomagnesaemia
Pszichiátriai kórképek		Insomnia	Szorongás, depresszió
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Perifériás neuropathia* Δ , fejfájás	Dysgeusia, szédülés	

Szervrendszeri kategória	Nagyon gyakori ≥1/10	Gyakori ≥1/100 – <1/10	Nem gyakori ≥1/1000 – <1/100
Szembetegségek és szemészeti tünetek		Látászavar*, szemirritáció, szemfájdalom, opticus neuropathia*Δ	A szemlencse betegségei, szemszárazság, szemviszketés, szemduzzanat, papillaoedema, presbyopia
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei			Süketség
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek			Palpitatio, sinus tachycardia
Érbetegségek és tünetek			Hypotensio
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek			Köhögés, epistaxis
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger, hányás, dyspepsia, hasi fájdalom*	Gastritis*, hasmenés, székrekedés, gastrooesophagealis reflux betegség, pancreatitis*	Abdominalis distensio, glossodynia, haematemesis
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Transzaminázszint-emelkedés*	Hyperbilirubinaemia	Hepatomegalia, sárgaság
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Acne*, pruritus*, kiütés*	Bőrszárazság, alopecia	Allergiás dermatitis, bőr hyperpigmentációja
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Csont- és izomrendszeri fájdalom*	Izomspazmus	Csont- és izomrendszeri merevség*
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek			Erektilis diszfunkció, metrorrhagia
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő		Fáradtság, asthenia	Rossz közérzet

Szervrendszeri kategória	Nagyon gyakori ≥1/10	Gyakori ≥1/100 – <1/10	Nem gyakori ≥1/1000 – <1/100
reakciók			
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Emelkedett gamma-glutamil transzferáz-szint; emelkedett amilázszint*	Elektrokardiogramon látható QT-megnyúlás, vér alkalikusfoszfátáz-szintjének emelkedése, vér kreatininfoszfokináz-szintjének emelkedése, vér karbamidszintjének emelkedése, emelkedett lipázszint*	Albumin jelenléte a vizeletben, vér kreatininszintjének emelkedése, vér kreatininfoszfokináz-MB-szintjének emelkedése, vér húgysavsztintjének emelkedése, vese kreatinin-clearance-értékének csökkenése

*A következő kiválasztott kifejezések rövidítve kerültek a táblázatba: perifériás neuropathia (égő érzés, hypaesthesia, hyporeflexia, perifériás neuropathia, paraesthesia, perifériás motoros neuropathia, perifériás szenzomotoros neuropathia, perifériás szenzoros neuropathia); gastritis (gastritis, krónikus gastritis); acne (acne, acneiform dermatitis); csont- és izomrendszeri fájdalmak (ízületi fájdalom, hátfájás, costochondritis, myalgia, végtagfájdalom); transzaminázszint-emelkedés (glutamát-piruvát-transzamináz [GPT] emelkedett szintje, glutamát-oxálacetát-transzamináz [GOT] emelkedett szintje, gyógyszer indukálta májkárosodás, májenzim-szint-emelkedés, kóros májfunkció, emelkedett májfunkciós értékek, a transzaminázszint-emelkedést is beleértve); kiütés (kiütés, erythemás kiütés, maculo-papulosus kiütés, papulosus kiütés, hólyagos kiütés); viszketés (viszketés, generalizált viszketés, viszkető kiütés); hasi fájdalom (hasi fájdalom, alhasi fájdalom, gyomortáji fájdalom, hasi nyomásérzékenység); látáskárosodás (homályos látás, csökkent látásélesség, látáskárosodás); emelkedett amilázszint (emelkedett amilázszint, hyperamylasaemia); emelkedett lipázszint (hyperlipasaemia, lipázszint emelkedése); opticus neuropathia (opticus neuropathia, opticus neuritis); pancreatitis (pancreatitis, haemorrhagiás pancreatitis).

Egyes kiválasztott, gyógyszer okozta mellékhatások leírása

Transzaminázszint-emelkedés

A Nix-TB vizsgálatban, mely során 109 beteget kezeltek pretomanidból, bedakvilinből és linezolidből álló kombinációs kezeléssel, a betegek 21%-ánál alakult ki transzaminázszint-emelkedés (nagyon gyakori). Egy beteg kivételével – aki tüdőgyulladásban és szepszisben meghalt – minden olyan beteg, akinél transzaminázszint-emelkedés alakult ki, folytatni tudta a kezelést annak felfüggesztése után, és be tudta fejezni a teljes kezelési sémát.

EKG-n a QT-intervallum megnyúlása

A QT-megnyúlás a bedakvilin ismert mellékhatása. A bedakvilinnel kombinációban alkalmazott pretomanid nagyobb mértékű QT-megnyúlást eredményez, mint az a bedakvilin-kezeléstől önmagában várható lenne. A pretomanid szerepe azonban nem teljesen ismert. A Nix-TB vizsgálatban 6 betegnél alakult ki QT-megnyúlás (5,5%, gyakori). A teljes Nix-TB vizsgálatban egy betegnél sem számoltak be a kezelés hatására kialakuló, 480 ms-nál hosszabb QTcF-intervallumról. Egy betegnél jelentették, hogy 60 ms-ot meghaladó mértékben változott a QTcF értéke a kiinduláshoz képest.

Myelosuppressio

A myelosuppressio a linezolid egy ismert mellékhatása. A Nix-TB vizsgálatban a betegek 37%-ánál (nagyon gyakori) alakult ki anaemia, a linezolid-kezeléshez társuló leggyakoribb hematopoieticus cytopenia. A cytopeniák többsége a kezelés 2. hete után alakult ki. Összesen három betegnél alakult ki súlyosnak tekintett cytopenia: neutropenia 1 betegnél és anaemia 2 betegnél. Mind a 3 súlyos mellékhatás a linezolid-kezelés felfüggesztését vagy a pretomanidból, bedakvilinből és linezolidből álló kezelés felfüggesztését eredményezte, és a mellékhatások minden esetben rendeződtek.

Perifériás neuropathia

A perifériás neuropathia a linezolid ismert mellékhatása. A Nix-TB vizsgálat során a betegek 81%-ánál (nagyon gyakori) alakult ki perifériás neuropathia. A legtöbb mellékhatás a kezelés 8. hete után alakult ki, és az adagolás felfüggesztését, a dózis csökkentését vagy a linezolid-kezelés leállítását eredményezte. Egyetlen, perifériás neuropathiával kapcsolatos mellékhatás sem vezetett a teljes vizsgálati kezelési séma leállításához.

Opticus neuropathia

Az opticus neuropathia a linezolid egy ismert mellékhatása. A Nix-TB vizsgálat során 2 betegnél (2%, gyakori) alakult ki opticus neuropathia, mindkét betegnél a kezelés 16. hete után alakult ki a mellékhatás. Mindkét esetben a retina vizsgálatával igazolták az opticus neuropathia/neuritis diagnózisát; mindkét esetben súlyos volt a mellékhatás, és a linezolid-kezelés leállításához vezetett; a mellékhatások mindkét esetben elmúltak.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Az akut pretomanid-túlادagolással kapcsolatban nincs tapasztalat. Általános intézkedéseket kell alkalmazni az alapvető életfunkciók támogatására – ideértve az életjelek és az EKG monitorozását – szándékos vagy véletlen túlادagolás esetén.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antimycobacterialis szerek, antituberculoiticumok, ATC kód: még nincs meghatározva.

Hatásmechanizmus

A pretomanid hatásmechanizmusának feltételezhetően része a sejtfallakotó lipidek szintézisének gátlása aerob körülmények között, és reaktív nitrogéngyökök kialakítása anaerob körülmények között. Mind az aerob, mind az anaerob körülmények közötti aktivitáshoz szükséges a pretomanid egy mikobakteriális deazaflavin (F420)-függő nitroreduktáz enzim által végzett redukív aktivációja (lásd a rezisztencia mechanizmusát is alább).

Rezisztencia

A pretomanid baktériumsejten belüli aktivációja 5 gén által kódolt enzimek segítségével megy végbe: egy F420-függő nitroreduktáz kofaktor, az úgynevezett Ddn; egy glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz, az úgynevezett Fgd1; és az F420 bioszintetikus útvonal enzimei (FbiA, FbiB és FbiC). Az enzimeket kódoló gének (*ddn*, *fgd1*, *fbiA*, *fbiB*, *fbiC*) mutációit jelentős *in vitro* pretomanid-rezisztenciával hozták összefüggésbe.

Az emelkedett minimális gátló koncentrációval (MIC) rendelkező izolátumok közt előfordult olyan, amelynél nem találtak mutációt ezeken a géneken, ami arra utal, hogy a rezisztencia legalább egy másfajta mechanizmussal is kialakulhat.

A pretomanid nem mutat keresztrezisztenciát egyik jelenleg alkalmazott antituberculoiticummal sem, kivéve a delamanidot, ahol *in vitro* keresztrezisztenciát igazoltak. Ennek valószínűleg az az oka, hogy a pretomanid és a delamanid ugyanazon az útvonalon keresztül aktiválódik, lásd fent. A tuberkulózis

elleni gyógyszerfejlesztés világszövetsége (TB Alliance) által szponzorált vizsgálatok során eddig egyetlen esetben igazolódott szerzett pretomanid-rezisztencia.

Érzékenységi vizsgálati határértékek

A rendelkezésre álló korlátozott mennyiségű információ alapján a pretomanidra vonatkozó kritikus koncentráció ideiglenesen 1 mikrogramm/ml-ként lett meghatározva az MGIT rendszerekkel végzett vizsgálatokhoz. A vizsgálat klinikai izolátumok több mint 99%-ának MIC-értéke 1 mikrogramm/ml vagy alacsonyabb volt. Ezzel szemben az összes *Mycobacterium tuberculosis*-izolátumnak, amely pretomanid-rezisztenciájának mechanizmusa ismert volt, a MIC-értéke ennél magasabb volt.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A pretomanidot egy multicentrikus, nyílt elrendezésű vizsgálatban értékelték XDR pulmonalis tuberculosisban, illetve olyan MDR pulmonalis tuberculosisban szenvedő betegeknél, akik számára a korábbi kezelés nem volt tolerálható (treatment-intolerant, TI), vagy a fertőzés nem reagált a kezelésre (non-responsive, NR). Az alanyok 6 hónapig kapták a fent említett pretomanidból, bedakvilinből és linezolidből álló kezelési sémát (9 hónapig kiterjeszhető), 24 hónapos utánkövetéssel; a linezolid kezdeti dózisa 600 mg naponta kétszer vagy 1200 mg naponta egyszer volt. A vizsgálat alatt összesen 109 beteget vizsgáltak.

A vizsgálat elsődleges hatásossági végpontja a kezelés hatástalansága volt, melyet bakteriológiai hatástalanságnaként, bakteriológiai relapsusként (a tenyésztés ismét pozitív a kezelés befejezése után, és a tenyésztésben ugyanaz a *Mycobacterium tuberculosis*-törzs található meg, mint korábban, mielőtt a kezelés során a tenyésztés negatív lett volna) vagy a kezelés befejezését követő 6 hónapon belüli klinikai hatástalanságnaként definiálták. A kezelés hatástalanságát kedvezőtlen kimenetelként kategorizálták.

A betegek átlagos életkora 35,6 év volt, 48% volt a nők és 52% a férfiak aránya. A tbc diagnózisa óta eltelt átlagos idő 24 hónap volt. A betegek 47%-ánál egyoldali, 38%-ánál kétoldali kavernák voltak jelen, a betegek 51%-a HIV-pozitív volt (az átlagos CD4-sejtszám 396 sejt/mikroliter volt). Az elsődleges hatásossági végpont elemzésének eredménye az alábbi táblázatban látható.

	Összes	XDR	TI/NR MDR
N	109	71 (65%)	38 (35%)
Értékelhetetlen	2	1	1
Összes értékelhető	107	70	37
Kedvező	98 (92%)	63 (90%)	35 (95%)
Kedvezőtlen	9 (8%)	7 (10%)	2 (5%)

XDR: kiterjedten gyógyszerrezisztens tbc

TI/NR MDR: kezelést nem toleráló multidrog-rezisztens (MDR) tbc-ben szenvedő beteg vagy kezelésre nem reagáló MDR-tbc

A kimenetek hasonlóak voltak HIV-negatív és HIV-pozitív alanyoknál is. A 9 kedvezőtlen kimenetelből 6 haláleset volt a kezelés alatt. Két további beteg visszaesett a kezelés befejezése után az utánkövetés alatt; az egyik beteg később elhunyt.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a pretomanid vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a multidrog-rezisztens tuberculosis kezelésében (lásd a 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Feltételes jóváhagyással

Ezt a gyógyszert „feltételes jóváhagyással” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja az erre a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén módosítja az alkalmazási előírást.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A pretomanid farmakokinetikai tulajdonságai hasonlóak egészséges felnőtteknél és tuberculosishoz fertőzésben szenvedő felnőtteknél.

Felszívódás

A pretomanid abszolút biohasznosulását nem határozták meg. Két tömegegyensúlyi vizsgálat során az abszolút biohasznosulás 53%-nál és 64%-nál nagyobbak bizonyultak.

A medián t_{max} -érték 4 és 5 óra között van.

200 mg pretomanid magas zsír- és kalóriatartalmú étkezés közbeni bevételével 76%-kal növelte az átlagos C_{max} -értéket és 88%-kal az átlagos AUC_{0-inf} -értéket éhgyomorra való bevételhez viszonyítva.

Eloszlás

A pretomanid humán plazmafehérjékhez való kötődése 86,4%-os, a nem kötött frakció (f_u) tehát 13,6%. A humán szérumalbuminhoz kötődés mértéke hasonló (82,7%-os), amit arra utal, hogy az albuminhoz kötődés felelős a pretomanid humán plazmafehérjékhez való kötődéséért.

Az átlagos látszólagos eloszlási térfogat (V_d/F) egyszeri 200 mg-os pretomanid-dózis étkezés utáni bevételét követően 97 l volt, átlagos 72 kg-os testtömeg mellett.

Biotranszformáció

A pretomanid metabolizmusának profilja nem teljesen ismert. A pretomanid nagymértékben metabolizálódik: több mint 19 metabolitja lett azonosítva, több metabolikus útvonalon. A tömegegyensúlyi vizsgálat során a pretomanid felezési ideje 16 óra, a teljes keringő radioaktivitás felezési ideje pedig 18 nap volt, ami arra utal, hogy részben azonosíthatatlan, hosszú élettartamú metabolitok is jelen vannak.

In vitro a pretomanid közepes mértékben metabolizálódik a CYP3A4 enzim által. A CYP3A4 enzim szerepét alátámasztotta egy klinikai gyógyszerköcsönhatás-vizsgálat, amelyet CYP3A4-induktorokkal végeztek. A *Mycobacterium tuberculosis*-ban és potenciálisan a gasztrointesztinális rendszer mikroflórájában lejátszódó nitroredukció is szerepet játszik a pretomanid metabolizmusában.

A pretomanid nem szubsztrátja a citokróm P450 (CYP) 2C9, 2C19 vagy 2D6 enzimnek *in vitro*.

Elimináció

Egyetlen dózis ^{14}C -pretomanid alkalmazása után a teljes radioaktivitás közel 90%-a visszanyerhető volt; közel 53-65% ürült a vizelettel és 26-38% a széklettel.

A pretomanid klinikailag releváns koncentrációban nem szubsztrátja vagy inhibitora az alábbi transzportereknek: epesóexport-pumpa (BSEP), multidrug- és toxinkiválasztó fehérje (MATE)1, MATE2-K, organikus anion-transzporter (OAT)1, OAT1B1 és organikus kation-transzporter (OCT)1. A pretomanid nem szubsztrátja az OAT3-nak, az emlőrák-rezisztenciafehérje (BCRP), P-glikoprotein (Pgp), OCT2 és az organikus anion-transzporter polipeptid (OATP)1B3 transzporternek. A pretomanid lehetséges Pgp-, OATP1B3-, OCT2- és BCRP-gátlását nem vizsgálták klinikailag releváns koncentrációknál.

A látszólagos clearance (CL/F) egyetlen dózis éhgyomorra történő alkalmazása után 7,6 l/óra, étkezés utáni alkalmazása után 3,9 l/óra volt. Az eliminációs felezési idő 17 óra volt.

Non-linearitás

Éhomi állapotban a dózisok emelése (50 mg–1500 mg/nap) a biohasznosulást csökkentette, az abszorpciós szaturáció 1000 mg felett volt. Étkezés utáni alkalmazás esetén nem volt szignifikáns eltérés a biohasznosulás tekintetében az 50 mg és 200 mg közötti dózistartományban.

Különleges betegcsoportok

Májkárosodás

A pretomanid farmakokinetikai jellemzői májkárosodás esetén nem ismertek.

Vesekárosodás

A pretomanid farmakokinetikai jellemzői vesekárosodás esetén nem ismertek.

Gyermekek és serdülők

A pretomanid farmakokinetikai jellemzői gyermekek és serdülők esetén nem ismertek.

Idősek

Korlátozott mennyiségű klinikai adat (n=5) áll rendelkezésre a pretomanid időseknél (≥ 65 év) történő alkalmazására vonatkozóan.

Rassz

Nem volt klinikailag jelenetős különbség a pretomanid farmakokinetikájában a fekete bőrű és kaukázusi populáció között. A pretomanid farmakokinetikai jellemzői egyéb rasszok esetén nem ismertek.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Patkányoknál szürkehályog alakult ki 13 hétig tartó 300 mg/ttkg/nap dóziséjú pretomanid-kezelés esetén, amely a maximális javasolt humán dózis (MRHD) 7-szerese, és 26 hétig tartó 100 mg/ttkg/nap dóziséjú pretomanid kezelés esetén, amely az MRHD expozíció 3-4-szerese. 4 hetes orális 450 mg/ttkg/nap dóziséjú (az MRHD expozíció 10,5-szerese) és 12 további hétig alkalmazott 300 mg/ttkg/nap (az MRHD expozíció 5,4-szerese) pretomanid-kezelés esetén majmoknál a kezelés végén nem figyeltek meg szürkehályogot, de 12 majmomból 2 esetén kialakult szürkehályog a kezelés utáni 13 hetes utánkövetési időszakban. Egy további vizsgálatban majmoknál 13 hétig tartó akár 300 mg/ttkg/nap dóziséjú orális pretomanid-kezelés (MRHD expozíció 5-szöröse) után és a 20 hetes utánkövetési időszakban nem figyeltek meg szürkehályogot. Továbbá legfeljebb 9 hónapos ismételt adagolású toxicitási vizsgálatokban nem figyeltek meg szürkehályogot majmoknál (az MRHD expozíció közel 2-3-szorosa esetén). Együtt ezek a vizsgálatok arra utalnak, hogy a szürkehályog kialakulását még nem okozó legnagyobb dózis 30 mg/ttkg/nap patkányoknál (egy 26 hetes vizsgálat alapján), amely a 200 mg/nap MRHD expozíció 2-szerese.

Ismételt adagolású vizsgálatokban patkányoknál 200 mg/nap MHRD-nek megfelelő klinikai expozíció 4–10-szeresénél ($C_{\max} = 3,1$ mikrogramm/ml és $AUC_{0-24} = 57$ óra \times mikrogramm/ml) görcsrohamokat tapasztaltak. Ismételt adagolású vizsgálatokban majmoknál az MHRD-nek megfelelő expozíció 2–8-szorosánál görcsrohamokat tapasztaltak. Mindkét fajnál megfigyeltek görcsrohamokat alacsonyabb expozíció esetén hosszabb vizsgálatokban (6 hónapos vizsgálat patkányoknál és 9 hónapos vizsgálat majmoknál). A pretomaniddal végzett nem klinikai vizsgálatok során megfigyelt görcsrohamok mechanizmusa nem ismert. Ennek az eredménynek a klinikai jelentősége nem ismert.

A pretomanid hatással lehet a szív repolarizációjára a hERG-káliumcsatornák blokkolásán keresztül és/vagy egyéb, szívben található ioncsatornák blokkolásán keresztül, ideértve a Nav1.5- és a KCNQ1/minK-csatornát is.

Patkányoknál és egereknél heretoxicitást figyeltek meg az MRHD expozíciós határa nélkül. A károsodás mértéke a csökkent fertilitástól a teljes infertilitásig terjedt hím patkányoknál orális

pretomanid alkalmazása esetén. A pretomanidnak nem volt közvetlen hatása a reproduktív szervekre majmokban 3, illetve 9 hónapig tartó orális pretomanid-kezelés esetén. A spermiumok csökkent motilitása, csökkent összspermaszám és a kóros spermiumok arányának emelkedése volt megfigyelhető majmokban. Preklinikai adatok alapján a rágsálók fogékonyak a pretomanid-indukálta herekárosodás kialakulására. A hím reproduktív hormonok szérumszintjei biomarkerek, melyek ezen károsodással összefüggésben változnak. Főemlősökkel végzett preklinikai vizsgálatok során nem figyeltek meg a pretomanid alkalmazásával összefüggő eltérést a heréken vagy a férfi reproduktív hormonok szintjében.

A hagyományos – embrionális és magzati fejlődési, valamint peri- és postnatalis fejlődési – vizsgálatokból származó nem-klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Patkányoknál vizsgálták a pretomanid anyatejjel való átjutását az anyából a kölykökbe. 14 napig 20 mg/ttkg/nap dózisban alkalmazott pretomanid esetén az átlagos anyai plazmakoncentráció az dózis alkalmazása után 6 órával 2,84 mikrogramm/ml volt, amely hasonló az embereknél mért, 200 mg-os dózissal vonatkozó átlagos dinamikus egyensúlyi állapotbeli C_{max} -értékhez. Ugyanakkor az átlagos koncentráció a tejben 4,07 mikrogramm/ml volt, a patkánykölyöknél mért átlagos plazmakoncentráció pedig 0,119 mikrogramm/ml volt. A pretomanid patkányok tejében mért koncentrációjából nem feltétlenül lehet következtetni a pretomanid humán anyatejben mérhető koncentrációjára.

Nem igazoltak mutagén vagy klasztogén hatást a pretomaniddal végzett hagyományos genotoxicitási vizsgálatokban. A pretomanid keringő metabolitja, az M50 mutagén volt egy bakteriális reverz mutációs vizsgálatban. Egy, transzgenikus egerekkel végzett 6 hónapos vizsgálatban nem igazoltak karcinogén hatást a metabolit termelődése mellett.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

laktóz-monohidrát
mikrokristályos cellulóz
karboximetil-keményítő-nátrium
magnézium-sztearát
kolloid szilícium-dioxid
nátrium-lauril-szulfát
povidon

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

24 hónap

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartály polipropilén csavaros kupakkal lezárva. A tartály védőbevonattal és pamut abszorbenssel rendelkezik.

26 tablettát tartalmazó tartály.

PVC/PVdC-alumínium buboréksomagolás.

Kiszerezések: 14, 14 × 1 (darabonként perforált), 182, 182 × 1 (darabonként perforált) tableta.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 München, Németország
Telefonszám: +49 (0) 89 893 119-22
Fax: +49 (0) 89 893 119-20

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**
- E. FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE VONATKOZÓ SPECIÁLIS KÖTELEZETTSÉG A FELTÉTELES FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY MEGADÁSA ÉRDEKÉBEN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1.
Komárom
2900
Magyarország

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referenciadátumban (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;

- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

E. FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE VONATKOZÓ SPECIÁLIS KÖTELEZETTSÉG A FELTÉTELES FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY MEGADÁSA ÉRDEKÉBEN

Miután a forgalomba hozatali engedély feltételes, a 726/2004/EK rendelet 14. cikkének (7) bekezdése szerint a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül végre kell hajtania az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
<p>A pulmonalis XDR-tbc-ben, pre-XDR-tbc-ben szenvedő, valamint a korábbi kezelést nem toleráló vagy arra nem reagáló MDR-TBC-ben szenvedő betegek bevonásával, linezoliddal és bedakvilinnel kombinációban adott pretomaniddal végzett, 26 hetes kezelés biztonságosságának, hatásosságának és tolerálhatóságának további értékelésére a forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell fejeznie az alábbi, jelenleg folyamatban lévő vizsgálatot és jelentenie kell annak eredményeit: ZeNix – III. fázisú, részben vak elrendezésű randomizált vizsgálat a linezoliddal és bedakvilinnel kombinációban adott pretomanid különböző dózisainak és különböző időtartamú alkalmazásának biztonságosságának és hatásosságának értékelésére kiterjedten gyógyszerrezisztens pulmonalis tuberculosisban (XDR-tbc), pre-XDR-tbc-ben szenvedő, valamint a korábbi kezelést nem toleráló vagy arra nem reagáló multidrog-rezisztens tuberculosisban (MDR-tbc) szenvedő betegeknél.</p>	<p>Éves jelentések várhatóak</p> <p>Végleges jelentés 2022 4. negyedévéig</p>
<p>A pretomanid biztonságosságának és hatásosságának igazolására a forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell fejeznie az alábbi, jelenleg folyamatban lévő vizsgálatot és jelentenie kell annak eredményeit: III. fázisú, nyílt elrendezésű vizsgálat a bedakvilin és pretomanid és linezolid (B-Pa-L) kezelés biztonságosságának és hatásosságának értékelésére kiterjedten gyógyszerrezisztens pulmonalis tuberculosisban (XDR-tbc) szenvedő, valamint a korábbi kezelést nem toleráló vagy arra nem reagáló multidrog-rezisztens tuberculosisban (MDR-tbc) szenvedő betegeknél (NiX)</p>	<p>Végleges jelentés 2021 2. negyedévéig</p>

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ (BUBORÉKCSOMAGOLÁST TARTALMAZÓ)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pretomanid FGK 200 mg tableta
pretomanid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg pretomanidot tartalmaz tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.
További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Tabletta

Buborékcsomagolás:

14 tableta
182 tableta

Adagonként perforált buborékcsomagolás:

14 × 1 tableta
182 × 1 tableta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 München
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Pretomanid FGK 200 mg tableta

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pretomanid FGK 200 mg tableta
pretomanid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

FGK Representative Services GmbH

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**DOBOZ (TARTÁLYT TARTALMAZÓ)****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Pretomanid FGK 200 mg tableta
pretomanid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg pretomanidot tartalmaz tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.
További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

26 tableta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 München
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1437/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Pretomanid FGK 200 mg tabletta

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLYCÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pretomanid FGK 200 mg tableta
pretomanid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg pretomanidot tartalmaz tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.
További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

26 tableta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 München
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1437/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információ a beteg számára

Pretomanid FGK 200 mg tabletta pretomanid

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével.

A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Pretomanid FGK 200 mg tabletta (a továbbiakban Pretomanid FGK), és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Pretomanid FGK szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Pretomanid FGK-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Pretomanid FGK-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Pretomanid FGK és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Pretomanid FGK hatóanyaga a pretomanid, amely egy antibiotikum. Az antibiotikumok a betegségeket okozó baktériumok elpusztítására szolgálnak.

A Pretomanid FGK készítményt két másik gyógyszerrel, linezoliddal és bedakvilinnel kombinációban alkalmazzák a tüdőt érintő gümőkór (tuberkulózis, tbc) kezelésére, ha a betegség ellenállóvá (rezisztenssé) válik sok más antibiotikumra:

- kiterjedten gyógyszerrezisztens tbc kezelésére vagy
- számos gyógyszerrel szemben ellenálló (multidrog-rezisztens, MDR) tbc kezelésére olyan betegeknél, akik számára a korábbi kezelés nem volt tolerálható, vagy a fertőzés nem reagált a kezelésre.

A gyógyszer 18 éves vagy idősebb felnőtteknél alkalmazható.

2. Tudnivalók a Pretomanid FGK szedése előtt

Ne szedje a Pretomanid FGK készítményt

- ha allergiás a pretomanidra, a nitroimidazol típusú antibiotikumokra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére

Mivel a pretomanidot más gyógyszerekkel – linezoliddal és bedakvilinnel – kombinációban kell alkalmazni a tbc kezelésére, kérjük, győződjön meg arról, hogy elolvasta a „Ne szedje a(z)...” részt a gyógyszerek betegtájékoztatójában is. Ha a betegtájékoztatóban található bármely információ nem egyértelmű, kérjük, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Pretomanid FGK-kezelés elkezdése előtt tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha:

- csökkent a májfunkciója;
- rendszeresen fogyaszt alkoholt;
- csökkent a vesefunkciója;
- Önnél szívritmuszavar áll vagy állt fenn, vagy valamelyik családtagjánál szívritmuszavar áll fenn;
- Önnél szívelégtelenség áll fenn;
- Önnél pajzsmirigy-alulműködés áll vagy állt fenn;
- vérében csökkent a kalcium, magnézium vagy kálium szintje.

Májkárosodás

Pretomanid FGK-val, linezoliddal és bedakvilinnel való együttes kezelés esetén fennáll a májkárosodás kockázata. Orvosa ezért ellenőrizni fogja Önnél a májkárosodás lehetséges kialakulásának jeleit, vérvizsgálatot végez a kezelés elkezdése előtt, valamint rendszeresen a vizsgálat alatt.

Tájékoztassa orvosát, ha az alábbi tünetek valamelyikét észleli:

- kimerültség;
- csökkent étvágy vagy étvágytalanság;
- hányinger;
- bőr és a szemek sárgás elszíneződése;
- sötét vizelet;
- hasi fájdalom.

Kezelőorvosa módosítani fogja a kezelését, ha májérintettség alakul ki.

Csökkent vérsejtszám

A Pretomanid FGK-val, linezoliddal és bedakvilinnel való együttes kezelés nagymértékben csökkentheti a vérsejtek, például a vérlemezkék, vörösvértestek és a neutrofil granulocitáknak nevezett fehérvérsejtek számát. Azonnal jelezze kezelőorvosának, ha véraláfutás, vérzés vagy fertőzés bármilyen jelét észleli.

Orvosa ellenőrizni fogja az Ön teljes vérképét a kezelés elkezdése előtt, valamint rendszeresen a vizsgálat alatt. Kezelőorvosa szükség szerint módosítani fogja a kezelését, ha a vérsejtszáma csökken.

Idegkárosodás a kezekben, lábfejekben vagy szemekben

A kezelés alatt előfordulhat idegkárosodás a kezekben, lábfejekben vagy szemekben. Jelezze kezelőorvosának, ha látásproblémát észlel, vagy zsibbadást, bizsergést vagy égő érzést tapasztal a kezében vagy a lábfejében a kezelés alatt. Kezelőorvosa módosítani fogja a kezelését ezekben az esetekben. Ha látásproblémát tapasztal, jelezze ezt kezelőorvosának, hogy azonnali szemészeti vizsgálatot végeztesse Önnél.

Emelkedett szérumlaktátszint

A kezelés alatt a vér kémhatása savas irányba tolódhat el, úgynevezett laktacidózis alakulhat ki. Jelezze kezelőorvosának, ha visszatérő hányingert vagy hányást tapasztal. Kezelőorvosa ezekben az esetekben módosíthatja a kezelését.

Szívbetegségek

A kezelés alatt bizonyos szívverési rendellenesség, úgynevezett QT-megnyúlás alakulhat ki. Orvosa ezért egy EKG-t fog készíteni a kezelés elkezdése előtt és a kezelés alatt rendszeresen. A kezelést

módosítani fogják, ha szívverési rendellenesség alakul ki. Ezen kívül a kálium, a kalcium és a magnézium szintjét rendszeresen ellenőrizni fogják, és kóros értékek esetén korrigálni fogják.

A Pretomanid FGK-kezelés biztonságosságát és hatásosságát a linezolidtól és bedakvilintől eltérő gyógyszerekkel való kombinációban nem vizsgálták, ezért egyéb kombinációs kezelés részeként nem alkalmazható.

Gyermekek és serdülők

Ez a gyógyszer nem javasolt gyermekeknek és 18 évnél fiatalabb serdülőknek. Ennek oka, hogy ebben a korcsoportban nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és a Pretomanid FGK

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, ideértve a gyógynövényekkel végzett kezeléseket is. Ezek hatással lehetnek a Pretomanid FGK működésére vagy fokozhatják a mellékhatások kialakulásának kockázatát.

Kerülje a Pretomanid FGK-vel és az alábbi gyógyszerek bármelyikével végzett egyidejű kezelést. Ezek a gyógyszerek csökkenthetik a Pretomanid FGK hatását, így előfordulhat, hogy a kezelés nem hatásos, ezért azonnal tájékoztassa orvosát a következőkről:

- rifampicin, rifamicin, rifapentin, rifabutin: egyéb, tbc vagy más fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszerek;
- efavirenz, etravirin: HIV-fertőzés kezelésére alkalmazott gyógyszerek;
- karbamazepin, fenitoin: az epilepszia és bizonyos fájdalomszindrómák kezelésére alkalmazott gyógyszerek;
- közönséges orbáncfű: szorongás és depresszió kezelésére alkalmazott gyógynövénykészítmény.

Kerülje az olyan gyógyszerek alkalmazását, amelyek károsíthatják a májat (kivéve a bedakvilint és linezolidot). Beszéljen kezelőorvosával, aki meg fogja Önnek mondani, hogy ez milyen gyógyszerekre vonatkozik.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét alkalmazza:

- metotrexát: súlyos ízületi gyulladás, daganatos betegségek és pikkelysömör (egy bőrbetegség) kezelésére alkalmazott gyógyszer;
- benzilpenicillin, ciprofloxacín: baktériumok által okozott fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszerek;
- indometacin: fájdalom és gyulladás kezelésére alkalmazott gyógyszer;
- ritonavir: HIV-fertőzés kezelésére alkalmazott gyógyszer.

Pretomanid FGK és alkohol

A Pretomanid FGK-kezelés alatt kerülje az alkoholfogyasztást, mert az fokozza a súlyos májkárosodás kialakulásának kockázatát.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

- **Terhesség**
Nagyon korlátozott mennyiségű ismeret áll rendelkezésre a Pretomanid FGK terhesség alatt történő alkalmazásáról. A Pretomanid FGK tehát kizárólag akkor alkalmazható terhesség alatt, ha a kezelés várható előnyei az anyára nézve meghaladják a lehetséges kockázatot a magzatra nézve. Kezelőorvosa fogja eldönti, hogy kaphat-e Pretomanid FGK-kezelést.

- **Szoptatás**
Nem ismert, hogy a pretomanid bejut-e az anyatejbe. Kezelőorvosának kell eldöntenie, hogy a szoptatás abbahagyására vagy a Pretomanid FGK-kezelés kerülésére van-e szükség.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Szédülhet vagy látászavart tapasztalhat a Pretomanid FGK bevétele után. Ne vezessen gépjárművet vagy kezeljen gépeket ebben az esetben.

A Pretomanid FGK laktózt és nátriumot tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert. Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Pretomanid FGK-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A Pretomanid FGK linezoliddal és bedakvilinnel kombinációban alkalmazható. Kérjük, olvassa el ezeknek a gyógyszereknek a betegtájékoztatóit is. További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

A készítmény ajánlott adagja

- Naponta 1 Pretomanid FGK tablettá.
- Linezolid: 1200 mg naponta.
- Bedakvilin: 400 mg naponta egyszer 2 hétig, majd 200 mg heti 3-szor (legalább 48 órának el kell telnie az adagok között). Például beveheti a bedakvilint hétfőn, szerdán és pénteken minden héten a 3. héttől kezdve.

Hogyan kell szedni a Pretomanid FGK-t?

A Pretomanid FGK készítményt a linezoliddal és a bedakvilinnel egyszerre kell bevenni. A tablettákat egy pohár vízzel kell bevenni étkezés közben.

A tablettákat egészségügyi szakember közvetlen ellenőrzése mellett vagy a helyi gyakorlatnak megfelelően kell alkalmazni.

Mennyi ideig kell szedni a Pretomanid FGK-t?

A Pretomanid FGK, a bedakvilin és a linezoliddal kombinációjával végzett kezelés időtartama 26 hét. Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy kiterjeszti ezt az időszakot vagy megszakítja a kezelést, hogy biztosítsa a kezelés biztonságosságát és hatásosságát.

Ha az előírtnál több Pretomanid FGK-t vett be

Azonnal jelezze ezt kezelőorvosának, és a dobozt vigye magával.

Ha elfelejtette bevenni a Pretomanid FGK-t

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Amennyiben kimarad egy adag pretomanid vagy bedakvilin, azt javasolt pótolni a kezelés végén. A linezolid mellékhatás miatt kihagyott adagját nem javasolt pótolni. Amennyiben elfelejtett bevenni egy adagot és nem tudja, mit tegyen, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ha idő előtt abbahagyja a Pretomanid FGK szedését

Ne hagyja abba a Pretomanid FGK vagy a kombinációban alkalmazott gyógyszerek (a linezolid vagy a bedakvilin) egyikének szedését sem orvosa jóváhagyása nélkül. Adagok kihagyása vagy a kezelés idő előtti befejezése hatástalanná teheti a kezelést, és a tbc rosszabbodhat, továbbá ez növeli annak a valószínűségét, hogy a baktériumok ellenállóvá válnak ezekre a gyógyszerekre.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A Pretomanid FGK linezoliddal és bedakvilinnel kombinációban történő alkalmazása során az alábbi mellékhatásokat jelentették:

Azonnal jelezze kezelőorvosának, ha az alábbi tüneteket észleli:

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 beteget érinthet)

- csökkent vörösvértestszám.
Lehetséges jelei a fáradtságérzés, gyengeség, légszomj, eszméletvesztés és fokozott szomjúság.
- az alábbi enzimek vérszintjének emelkedése:
 - gamma-GT (a májműködés mutatója);
 - transzaminázok, mint a GPT és a GOT.Tájékoztassa kezelőorvosát, ha kimerültséget, csökkent étvágyat vagy étvágytalanságot, hányingert, a bőr és szemek sárgás elszíneződését, sötét vizeletet vagy hasi fájdalmat tapasztal.

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- csökkent fehérvérsejtszám vagy csökkent vérlemezkeszám.
Lehetséges jelei a véraláfutás, vérzés vagy fertőzések.
- emelkedett tejsavszint a vérben.
Lépjön kapcsolatba kezelőorvosával, ha visszatérő hányingert vagy hányást tapasztal.

Egyéb mellékhatások az alábbi gyakorisággal jelentkezhetnek:

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 beteget érinthet)

- fejfájás;
- hányinger, hányás, emésztési zavar;
- hasi fájdalom;
- pattanások (akné), bőrvizketés, kiütés;
- csökkent étvágy;
- idegkárosodás a kezekben vagy a lábfejekben, mint fájdalom, égő érzés, érzészavar vagy zsibbadás;
- izom- vagy csontfájdalom, például ízületi fájdalom, hátfájdalom, izomfájdalom;
- az alábbiak vérszintjének emelkedése:
 - amidáz;
 - egy gamma GT-nek nevezett májenzim (a májműködés mutatója);
 - transzaminázoknak nevezett májenzimek, mint a GPT és a GOT

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- alvászavar;
- gyengeség, kimerültség;
- az ízérzés zavara;
- szédülés;
- izomgörcsök;

- hasmenés, székrekedés;
- a gyomrot bélelő nyálkahártya gyulladása, hasnyálmirigy-gyulladás;
- a gyomornedv visszafolyása a nyelőcsőbe;
- hajhullás, bőrszárazság;
- szemirritáció vagy szemfájdalom, látászavar;
- a látóideg károsodása és/vagy gyulladása, amely duzzanattal és látászavarral jár;
- a szív elektromos működésének károsodása (elektrokardiogramon megnyúlt QT-intervallum);
- emelkedhet az alábbiak vérszintje:
 - bilirubin, amely a vér pigmentjének sárga bomlásterméke;
 - lipáz;
 - alkalikus foszfatáz;
 - kreatin-foszfokináz;
 - karbamid;
- csökkent vércukorszint.

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- gombás fertőzés (ideértve a *Candida*-fertőzést) a szájban és a torokban, amely fehér foltok formájában jelentkezik;
- gombás fertőzés;
- túl sok folyadékvesztés, a testben lévő folyadék mennyiségének csökkenése;
- szorongás, depresszió;
- a máj megnagyobbodása;
- a bőr, a belső szervek és/vagy a szem fehér részének sárga elszíneződése (sárgaság);
- szemlencse károsodása, szemszárazság;
- a közeli tárgyakra való fókuszálás képességének romlása;
- szemviszketés, szemduzzanat;
- a látóidegfő duzzanata (látásvesztéshez vezet);
- sükettség;
- gyorsult szívverés érzése;
- gyorsult szívverés;
- alacsony vérnyomás;
- köhögés, orrvérzés;
- puffadásérzés;
- égő érzés a nyelvben, a nyelv felszínén található kis, bimbószerű képletek megnagyobbodása;
- ekcéma, illetve a bőr fokozott pigmentációja;
- izom- és csontrendszeri merevség;
- erekció képességének hiánya vagy az erekció fenntartásának zavara;
- rendszertelen méhvérzés, különösen két menstruáció között;
- rosszullet;
- albumin kóros jelenléte a vizeletben;
- vérhányás;
- a vér savasodása;
- az izomszövet lebontási terméke, a kreatinin vesén keresztüli kiválasztódásának csökkenése;
- a fehérvérsejtek és a vörösvértestek, valamint a vérlemezkék számának kórosan alacsony szintre csökkenése
- az alábbi elemek csökkent vérszintje:
 - kalcium;
 - magnézium;
- emelkedhet az alábbiak vérszintje:
 - kreatinin és kreatin-foszfokináz;
 - húgysav.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Pretomanid FGK-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon, a tartályon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolási hőmérsékletet.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Pretomanid FGK?

- A készítmény hatóanyaga a pretomanid. 200 mg pretomanidot tartalmaz tablettánként.
- Egyéb összetevők: laktóz-monohidrát, mikrokristályos cellulóz, karboximetil-keményítő-nátrium, magnézium-sztearát, kolloid szilícium-dioxid, nátrium-lauril-szulfát, povidon.

Milyen a Pretomanid FGK külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

A Pretomanid FGK tabletták fehér-törtefehér színű, ovális tabletták, egyik oldalán M, másik oldalán P200 bevéséssel. A tabletták 18 × 9 mm-esek.

A tabletták az alábbi kiszerelésekben kerültek jóváhagyásra:

14, 14 × 1, 182 vagy 182 × 1 tablettát tartalmazó buboréksomagolás.

26 tablettát tartalmazó műanyag tartály.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 München
Németország

Gyártó

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

Generics [UK] Limited

Station Close, Potters Bar
Hertfordshire, EN6 1TL
United Kingdom

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

Ezt a gyógyszert „feltételesen” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ezt a betegtájékoztatót is módosítja.

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján található:
<http://www.ema.europa.eu>

IV. MELLÉKLET

**AZ EURÓPAI GYÓGYSZERÜGYNÖKSÉG ÁLTAL A FELTÉTELES FORGALOMBA
HOZATALI ENGEDÉLY MEGADÁSÁVAL KAPCSOLATBAN ELŐADOTT
KÖVETKEZTETÉSEK**

Az Európai Gyógyszerügynökség által előadott következtetések az alábbiakra vonatkozóan:

- **Feltételes forgalomba hozatali engedély**

A kérelem áttekintése alapján a CHMP azon a véleményen van, hogy a kockázat-előny profil kedvező a feltételes forgalomba hozatali engedély megadásának ajánlásához, ahogy azt az európai nyilvános értékelő jelentés bővebben kifejti.