

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Pretomanid FGK 200 mg tafla

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 200 mg af pretómaníði.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver tafla inniheldur 294 mg af laktósa (sem einhýdrat) og 5 mg af natríum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Töflur.

Hvít eða beinhvít sporöskjulaga tafla, með ígreypu „M“ á annarri hliðinni og „P200“ á hinni. Stærð töflu: 18 × 9 mm.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Pretomanid FGK er ætlað til samhliða notkunar með bedakvílíni og línezólíði hjá fullorðnum við meðferð ofurónæmra (XDR) lungnaberkla, fjölonæmra (MDR) lungnaberkla sem svara ekki meðferð (e. nonresponsive) eða fjölonæmra lungnaberkla þar sem sjúklingur þolir ekki meðferð (e. treatment-intolerant), sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.1.

Hafa skal hliðsjón af opinberum leiðbeiningum varðandi viðeigandi notkun bakteríulyfja.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með pretómaníði skal hefja og vera undir eftirliti læknis sem hefur reynslu af meðferð sjúklinga með fjölonæma berkla.

Gefa skal pretómaníð undir beinu eftirliti (e. directly observed therapy, DOT) eða í samræmi við staðbundnar venjur.

Skammtar

Ráðlagður skammtur er 200 mg (ein tafla) af pretómaníði einu sinni á sólarhring í 26 vikur.

Hugsanlega þarf að íhuga lengri meðferð hjá sjúklingum sem hafa ekki svarað meðferð nægilega vel eftir 26 vikur, í slíkum tilvikum skal meta hvert tilvik fyrir sig (sjá kafla 5.1).

Pretómaníð skal aðeins gefa samhliða bedakvílni (400 mg einu sinni á sólarhring í 2 vikur og síðan 200 mg 3 sinnum í viku [með að minnsta kosti 48 klukkustunda bili milli skammta] til inntöku í samtals 26 vikur) og línezólíði (1.200 mg á sólarhring til inntöku í allt að 26 vikur).

Hafa skal lyfjaupplýsingar fyrir bedakvín og línezólíð til hliðsjónar fyrir frekari upplýsingar um notkun þessara lyfja.

Í kafla 4.4 má að auki sjá upplýsingar um skammtabreytingu línezólíðs sem beitt var í klínísku rannsókninni Nix-TB, og nánari upplýsingar um rannsóknina má sjá í kafla 5.1.

Meðferðaráætlun með pretómaníði-bedakvívlni-línezólíði stöðvuð (sjá einnig kafla 4.4, 4.8 og 5.1)

- Ef hætta þarf gjöf bedakvívlns eða pretómaníðs af einhverjum ástæðum skal stöðva meðferðina í heild sinni.
- Ef hætta þarf gjöf línezólíðs til frambúðar á fyrstu fjórum vikum meðferðarinnar skal stöðva meðferðina í heild sinni.
- Ef hætta þarf gjöf línezólíðs eftir fyrstu fjórar vikur meðferðarinnar má halda meðferðaráætluninni áfram með einungis bedakvívlni og pretómaníði.

Skammtar sem falla úr

Skammta pretómaníðs og bedakvívlns sem falla úr skal bæta upp við lok meðferðar. Skammta línezólíðs sem falla úr vegna aukaverkana línezólíðs skal ekki bæta upp við lok meðferðar. Hafa skal lyfjaupplýsingar fyrir bedakvín og línezólíð til hliðsjónar fyrir frekari upplýsingar um notkun þessara lyfja.

Meðferðarlengd

Heildarlengd meðferðar með pretómaníði samhliða bedakvívlni og línezólíði er 26 vikur. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um meðferð í lengri tíma. Hugsanlega þarf að íhuga lengri meðferð hjá sjúklingum sem hafa ekki svarað meðferð nægilega vel eftir 26 vikur, í slíkum tilvikum skal meta hvert tilvik fyrir sig (sjá kafla 5.1).

Aldraðir (≥ 65 ára)

Takmarkaðar klínískar upplýsingar liggja fyrir um notkun pretómaníðs hjá öldruðum sjúklingum. Því hefur ekki verið sýnt fram á öryggi og verkun pretómaníðs hjá öldruðum sjúklingum.

Skert lifrarstarfsemi

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun pretómaníðs hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun pretómaníðs hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Engar upplýsingar liggja fyrir. Notkun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi er ekki ráðlögð.

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun pretómaníðs hjá börnum og unglíngum. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Taka skal pretómaníð með mat (sjá kafla 5.2).

Töflurnar skal gleypa með vatni.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu, öðrum nítróímídazólum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun pretómaníðs við notkun þess í samsettri meðferð með öðrum lyfjum en sem hluta af ráðlagðri skammtaáætlun bedakvílins og línezólíðs, og því skal ekki nota pretómaníð sem hluta af neinni annarri meðferð.

Eiturverkun á lifur

Eiturverkun á lifur getur komið fram við notkun skammtaáætlunar sem samanstendur af pretómaníði, bedakvílíni og línezólíði. Fylgjast skal með lifrarprófum. Forðast skal áfengi og lyf sem hafa eiturverkun á lifur (þ.m.t. náttúrulyf), önnur en þau sem tilgreind eru í ábendingum (sjá kafla 4.1) meðan á meðferð stendur, sérstaklega hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

Meðhöndla skal teikn og einkenni sem upp koma (svo sem þreytu, lystarleysi, ógleði, gulu, dökkt þvag, eymsli í lifur og lifrarstækkun) meðan á meðferð stendur. Fylgjast skal með rannsóknaniðurstöðum (alanínámínótransferasa [ALAT], aspartatamínótransferasa [ASAT], alkalískum fosfatasa og gallrauða) við upphaf meðferðar og að lágmarki einu sinni í viku fyrsta mánuð meðferðar, aðra hverja viku í mánuði 2, og mánaðarlega eftir það meðan á meðferð stendur, sem og eftir þörfum. Ef vísbendingar eru um nýja eða versnandi skerðingu á lifrarstarfsemi skal kanna hvort veirulifrabólga er til staðar og stöðva gjöf annarra lyfja sem hafa eiturverkun á lifur. Gera skal hlé á meðferðinni í heild sinni ef:

- Hækkunum á amínótransferasa fylgir hækkun á gallrauða sem er meira en tvöföld eðlileg efri viðmiðunarmörk.
- Hækkun á amínótransferasa er yfir áttföldum eðlilegum efri viðmiðunarmörkum.
- Hækkun á amínótransferasa er yfir fimmföldum eðlilegum efri viðmiðunarmörkum og stendur yfir lengur en í 2 vikur.

Hefja má meðferð að nýju undir nánu eftirliti þegar lifrarensím hafa náð eðlilegum mörkum og klínísk einkenni gengið til baka.

Breyting/hlé á meðferð vegna aukaverkana línezólíðs

Nauðsynlegt getur verið að breyta skömmtum eða gera hlé á gjöf línezólíðs meðan á meðferð stendur til að stjórna þekktum eiturverkunum línezólíðs. Ráðleggingarnar hér fyrir neðan endurspeglar þær aðferðir sem notaðar voru í Nix-TB rannsókninni (kafla 5.1).

Mergbæling

Fylgjast skal með heildarblóðhag hjá sjúklingum sem fá línezólíð sem hluta af samsettri meðferð að lágmarki sem hér segir: Við upphaf meðferðar, eftir tvær vikur og síðan mánaðarlega. Blóðmynd getur breyst milli mælinga og meta skal lækkanir á gildum með hliðsjón af almennu ástandi sjúklingsins. Hafa skal eftirfarandi viðmiðunarreglur í huga þegar talið er líklegt að lækun blóðhagsgilda sé af völdum línezólíðs. Íhugið að gera hlé á gjöf línezólíðs eða minnka skammt lyfsins við eftirfarandi aðstæður.

- Blóðleysi - ef blóðrauði fellur undir 80 g/l eða lækkar um meira en 25% miðað við gildi við upphaf meðferðar.
- Hvítfrumnafæð - ef heildarfjöldi daufkyrninga (ANC) fellur undir $0,75 \times 10^9/l$ eða marktæk lækun verður frá grunnildum. Staðfestið gildi með endurtekningarprófi áður en frekari ákvarðanir eru teknar þar sem dægurbreytingar geta verið á ANC-gildum sem og annar breytileiki.
- Blóðflagnafæð - ef fjöldi blóðflagna fellur undir $50 \times 10^9/l$ eða marktæk lækun verður frá grunnildum. Mælt er með því að gildi séu staðfest með endurtekningarprófi áður en frekari ákvarðanir eru teknar.

Þegar mergbæling er byrjuð að ganga til baka skal íhuga að halda áfram með gjöf línezólíðs með upphafsskammti eða hálfum upphafsskammti.

Úttaugakvilli og sjóntaugarkvilli

Úttaugakvilli í tengslum við línezólíð gengur yfirleitt til baka að hluta eða öllu leyti ef hlé er gert á lyfjagjöf, skammtar minnkaðir eða gjöf línezólíðs hætt. Þegar einkenni úttaugakvilla eru farin að ganga til baka skal íhuga að halda áfram með gjöf línezólíðs með hálfum upphafsskammti. Í Nix-TB rannsókninni (kafla 5.1) fjölgaði tilvikum þar sem nauðsynlegt var að gera hlé á lyfjagjöf/minnka skammta/hætta gjöf línezólíðs jafnt og þétt frá því að meðferð hafði staðið yfir í um það bil 2 mánuði og þar til meðferð lauk. Fylgjast skal með sjón hjá öllum sjúklingum sem fá samsetta skammtaáætlun með pretómaníði, bedakvílíni og línezólíði. Ef sjónskerðing kemur fram hjá sjúklingi skal stöðva gjöf línezólíðs og fá tafarlausa augnrannsókn til að meta hvort einkenni um sjóntaugarkvilla eru til staðar.

Mjólkursýrublóðsýring

Mjólkursýrublóðsýring er þekkt aukaverkun línezólíðs. Meta skal tafarlaust sjúklinga sem fá endurtekna ógleði eða uppköst, þar með talið mat á gildum bíkarbónats og mjólkursýru, og íhuga skal að gera hlé á gjöf línezólíðs. Gjöf línezólíðs má hefja að nýju með lægri skömmtum undir nánu eftirliti þegar teikn og einkenni mjólkursýrublóðsýringar hafa gengið til baka.

Lenging á QT-bili

Greint var frá lengingu á QT-bili við samsetta skammtaáætlun með pretómaníði, bedakvílíni og línezólíði. Lenging á QT-bili er þekkt aukaverkun bedakvílins. Þegar bedakvílín er gefið í samsettri meðferð með pretómaníði virðist það leiða til meiri lengingar á QT-bili en reiknað er með þegar bedakvílín er gefið eingöngu. Áhrif pretómaníðs hafa þó ekki verið að fullu skýrð. Taka skal hjartarafrit áður en meðferð hefst og a.m.k. einu sinni í mánuði eftir að samsett meðferð með pretómaníði, bedakvílíni og línezólíði er hafin. Mæla skal gildi kalíums, kalsíums og magnesíums í sermi í upphafi meðferðar og ef þau eru óeðlileg skal leiðrétta þau. Fylgjast skal áfram með blóðsöltum ef lenging á QT-bili kemur fram.

Eftirfarandi atriði geta aukið hættu á lengingu á QT-bili:

- saga um margbreytilegan sleglahraðtakt (Torsade de Pointes),
- saga eða fjölskyldusaga um meðfætt heilkenni langs QT-bils,
- saga um skjaldvakabrest eða fyrirliggjandi skjaldvakabrestur,
- fyrirliggjandi hæg hjartsláttaróregla (bradyarrhythmia),
- hjartabilun eða þekktur hjartagalli,
- QT-bil leiðrétt samkvæmt Fridericia-aðferð (QTcF) > 450 ms (staðfest með endurteknum hjartarafritum) eða
- gildi kalsíums, magnesíums eða kalíums í sermi undir eðlilegum neðri viðmiðunarmörkum.

Stöðva verður meðferð með pretómaníði, bedakvílíni og línezólíði í heild sinni ef fram koma klínískt marktæk sleglasláttarglöp eða ef QTcF-bil er lengra en 500 ms (staðfest með endurteknu hjartarafriti). Við yfirlit skal taka hjartarafrit til að greina hugsanlega lengingu á QT-bili.

Hætta á lengingu QT-bils við samsetta meðferð hefur ekki verið staðfest við hærri útsetningu en sem nemur meðferðarskammti. Hættan getur verið aukin ef altæk útsetning fyrir pretómaníði er aukin (sjá kafla 4.5 og 5.2).

Hjálparefni

Pretomanid FGK inniheldur laktósa. Sjúklingar með galaktósaóþol, heildarlaktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem eru sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki taka lyfið. Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra lyfja á pretómaníð

CYP3A4-virkjar

Pretómaníð umbrotnar að hluta fyrir tilstilli CYP3A4. Samhliða gjöf CYP3A4-virkja getur því dregið úr útsetningu fyrir pretómaníði. Í milliverkunarrannsóknum á fjölskammta gjöf pretómaníðs samhliða fjölskammta gjöf rifampisíns eða efavírenz minnkaði $AUC_{0-24 \text{ klst.}}$ pretómaníðs um 66% eða 35%, talið í sömu röð. Forðast skal samhliða gjöf pretómaníðs og meðalöflugra eða öflugra altækra CYP3A4-virkja (t.d. efavírenz, etravírín, rifamýsín (svo sem rifampisín, rifapentín og rifabútín), karbamazepín, fenýtóín, jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*)) þar sem mögulega getur dregið úr meðferðaráhrifum pretómaníðs vegna minnkunar á altækri útsetningu (sjá kafla 4.4).

Í milliverkunarrannsókn á fjölskammta gjöf pretómaníðs samhliða fjölskammta gjöf rítónavír-örvaðs lópínavírs minnkaði $AUC_{0-24 \text{ klst.}}$ pretómaníðs um 17%.

Áhrif pretómaníðs á önnur lyf

OAT3-hvarfefni

Pretómaníð hamlar OAT3-flutningspróteininu *in vitro*, sem getur leitt til aukinnar klínískrar þéttni lyfja sem eru hvarfefni OAT3 og aukið hættu á aukaverkunum þessara lyfja. Ef pretómaníð er gefið samhliða lyfjum sem eru hvarfefni OAT3 (t.d. metótrexati, bensýlpenisillíni, indómetasíni, síprófloxasíni), skal hafa eftirlit með lyfjatengdum aukaverkunum hvarfefna OAT3 og minnka skammta lyfja sem eru hvarfefni OAT3 ef þörf krefur (sjá kafla 4.4).

Hvarfefni CYP2C8, CYP2C19 og CYP2C19

Sýnt hefur verið fram á að pretómaníð hamlar CYP2C8 og CYP2C19 *in vitro* með tímaháðum hætti. Virkjun CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19 af völdum pretómaníðs hefur ekki verið rannsökuð. Því eru heildaráhrif pretómaníðs á hvarfefni CYP2C8 og/eða CYP2C19 ekki þekkt. Þess vegna skal hafa náði eftirlit með samhliða meðferð með hvarfefnum CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19.

Hvarfefni Pgp, OATP1B3, OCT2 og BCRP

Geta pretómaníðs til að hamla Pgp, OATP1B3, OCT2 og BCRP *in vivo* er ekki þekkt. Ráðlagt er að gæta varúðar við samhliða meðferð með pretómaníði og flutningshvarfefnum með þröngan meðferðarstuðul.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Mjög takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun pretómaníðs á meðgöngu. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á þroska fósturvísis og fósturs (sjá kafla 5.3).

Pretómaníð skal aðeins nota á meðgöngu ef talið er að ávinningur fyrir sjúklinginn vegi þyngra en hugsanleg áhætta fyrir fóstrið.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort pretómaníð/umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólki. Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfhrif og eiturefnafræði hjá dýrum sýna að pretómaníð skilst út í móðurmjólki (sjá kafla 5.3). Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir barn á brjósti. Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta meðferð með pretómaníði.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif pretómaníðs á frjósemi hjá mönnum. Pretómaníð til inntöku dró merkjanlega úr frjósemi hjá karlkyns rottum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Pretómaníð kann að hafa væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Greint hefur verið frá sundli hjá sumum sjúklingum sem taka pretómaníð og sumir sjúklingar fundu fyrir sjónskerðingu. Þetta skal hafa í huga við mat á hæfni sjúklings til aksturs og notkunar véla (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Algengustu aukaverkanirnar við meðferð með pretómaníði samhliða bedakvílini og línezólíði voru ógleði (36%), uppköst (28%) og transamínasahækkun (21%). 81% sjúklinga fundu fyrir úttaugakvilla og 37% sjúklinga fengu blóðleysi, sem eru þekktar aukaverkanir við notkun línezólíðs. Ógleði, uppköst og transamínasahækkun eru mögulegar aukaverkanir allra þriggja lyfjanna í meðferðaráætluninni. Frekari upplýsingar um aukaverkanir sem bedakvílin og línezólíð valda má finna í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir þessi tvö lyf.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem greint var frá í 3. stigs rannsókn án samanburðar hjá 109 sjúklingum sem fengu meðferð með pretómaníði samhliða bedakvílini og línezólíði eru teknar saman í töflunni hér að neðan, flokkaðar eftir líffæraflokkum og tíðni. Aukaverkanir sem talið er að rekja megi til línezólíðs eru merktar með Δ.

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar ≥1/10	Algengar ≥ 1/100 til < 1/10	Sjaldgæfar ≥1/1.000 til <1/100
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra			Sveppasýking, hvítsveppasýking í munni, sveppasýking í munni
Blóð og eitlar	Blóðleysi Δ	Hvítfrumnafæð Δ, daufkyrningafæð Δ, blóðflagnafæð Δ,	Eitilfrumnafæð Δ, blóðfrumnafæð Δ
Efnaskipti og næring	Minnkuð matarlyst	Blóðsykurslækkun, mjólkursýrublóðsýring Δ	Blóðsýring Δ, vessaþurrð, blóðkalsíumlækkun, blóðþurrð, blóðmagnesíumlækkun
Geðræn vandamál		Svefnleysi	Kvíði, þunglyndi
Taugakerfi	Úttaugakvilli* Δ, höfuðverkur	Bragðtruflun, sundl	
Augu		Sjónskerðing*, augnerting, verkur í auga, sjóntaugarkvilli*Δ	Sjúkdómur í augasteini, augnþurrkur, kláði í auga, bólga í auga, doppubjúgur, aldursfjarsýni
Eyru og völungarhús			Heyrnarleysi
Hjarta			Hjartsláttarónot, skútahraðtaktur

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar ≥1/10	Algengar ≥ 1/100 til < 1/10	Sjaldgæfar ≥1/1.000 til <1/100
Æðar			Lágþrýstingur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			Hósti, blóðnasir
Meltingarfæri	Ógleði, uppköst, meltingartruflun, kviðverkur*	Magabólga*, niðurgangur, hægðatregða, magavélindisbakflæðissjúkdómur, brisbólga*	Þaninn kviður, tungusviði, blóðuppköst
Lifur og gall	Hækkuð gildi transamínasa*	Gallrauðadreyri	Lifrarstækkun, gula
Húð og undirhúð	Þrymlabólur*, kláði*, útbrot*	Húðþurrkur, skalli	Ofnæmishúðbólga, oflitun húðar
Stoðkerfi og bandvefur	Verkur í stoðkerfi*	Vöðvakrampar	Stirðleiki í stoðkerfi
Æxlunarfæri og brjóst			Ristruflun, millitíðablæðingar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Preyta, þróttleysi	Slappleiki
Rannsóknaniðurstöður	Hækkuð gildi gammaglútamýltra nsferasa; hækkuð gildi amýlasa*	Lenging á QT-bili á hjartarafriti, hækkuð gildi alkalisks fosfataasa, hækkuð gildi kreatínkínasa í blóði, hækkuð gildi þvagefnis í blóði, hækkuð gildi lípasa*	Albúmín í þvagi, hækkuð gildi kreatínins í blóði, hækkuð gildi kreatínkínasa MB í blóði, hækkuð gildi þvagsýru í blóði, minnkuð úthreinsun kreatínins um nýru

*Valin hugtök eru tekin saman með eftirfarandi hætti: úttaugakvilli (sviðatilfinning, snertiskynsminnkun, vanviðbrögð, úttaugakvilli, náladofi, útlægur hreyfitaugakvilli, útlægur skynhreyfitaugakvilli, útlægur skyntaugakvilli); magabólga (magabólga, langvinn magabólga); þrymlabólur (þrymlabólur, húðbólga sem líkist þrymlabólum); verkur í stoðkerfi (liðverkir, bakverkur, geislungabólga, vöðvaverkir, verkur í útlím); hækkuð gildi transamínasa (hækkuð gildi alanínamínótransferasa (ALAT), hækkuð gildi aspartatamínótransferasa (ASAT), lifrarskemmdir af völdum lyfja, hækkuð gildi lifrarsímá, óeðlileg lifrarstarfsemi, hækkuð lifrarpróf, hækkuð gildi transamínasa); útbrot (útbrot, roðaútbrot, dröfnuórðuútbrot, örðuútbrot, blöðruútbrot); kláði (kláði, dreifður kláði, kláðaútbrot); kviðverkur (kviðverkur, verkur í neðri hluta kviðar, verkur í efri hluta kviðar, eymsli í kvið); sjónskerðing (þokusýn, minnkuð sjónskerpa, sjónskerðing); hækkuð gildi amýlasa (hækkuð gildi amýlasa, hækkuð amýlasa í blóði); hækkuð gildi lípasa (hækkuð lípasa í blóði, hækkuð gildi lípasa); sjónaugarkvilli (sjónaugarkvilli, sjónaugarþroti); brisbólga (brisbólga, blæðandi brisbólga).

Lýsing á völdum aukaverkunum

Hækkuð gildi transamínasa

Í Nix-TB rannsókninni þar sem 109 sjúklingar fengu meðferð með pretómaníði samhliða bedakvílini og línezólíði kom aukaverkunin hækkuð gildi transamínasa fram hjá 21% sjúklinga (mjög algengt). Allir sjúklingar með hækkuð gildi transamínasa gátu haldið áfram meðferð eða haldið henni áfram

eftir meðferðarhlé og lokið meðferðinni, að undanskildum einum sjúklingi sem lést af völdum lungnabólgu og blóðsýkingar.

Lenging á QT-bili á hjartarafriti

Lenging á QT-bili er þekkt aukaverkun bedakvílins. Þegar bedakvílín er gefið í samsettri meðferð með pretómaníði virðist það leiða til meiri lengingar á QT-bili en reiknað er með þegar bedakvílín er gefið eingöngu. Áhrif pretómaníðs hafa þó ekki verið að fullu skýrð. Í Nix-TB rannsókninni kom lenging á QT-bili fram hjá 6 sjúklingum (5,5%, algengt). Ekki var tilkynnt um QTcF yfir 480 ms við meðferð hjá neinum þátttakanda. Aðeins var tilkynnt um breytingu frá grunnildum QTcF um meira en 60 ms hjá einum einstaklingi þegar horft er á Nix-TB rannsóknina í heild sinni.

Mergbæling

Mergbæling er þekkt aukaverkun línezólíðs. Í Nix-TB rannsókninni kom blóðleysi fram hjá 37% sjúklinga (mjög algengt), og er aukaverkunin frumufæð blóðmyndandi fruma (e. hematopoietic cytopenia) algengasta aukaverkunin sem rakin er til línezólíðs. Flest tilvik frumufæðar komu fram eftir 2 vikna meðferð. Í heildina kom frumufæð sem metin var alvarleg fram hjá þremur sjúklingum: daufkyrningafæð hjá 1 sjúklingi og blóðleysi hjá 2 sjúklingum. Við þessum þremur tilvikum alvarlegra aukaverkana var brugðist með því að gera hlé á gjöf línezólíðs eða með því að gera hlé á gjöf pretómaníðs, bedakvílins og línezólíðs, og öll tilvikin gengu til baka.

Úttaugakvilli

Úttaugakvilli er þekkt aukaverkun línezólíðs. Í Nix-TB rannsókninni kom úttaugakvilli fram hjá 81% sjúklinga (mjög algengt). Flestar þessara aukaverkana komu fram eftir 8 vikna meðferð og brugðist var við þeim með því að gera hlé á gjöf línezólíðs, minnka skammta línezólíðs eða hætta gjöf línezólíðs. Engar aukaverkanir tengdar úttaugakvilla leiddu til þess að hætta þyrfti gjöf skammtaáætlunarinnar í heild sinni.

Sjóntaugarkvilli

Sjóntaugarkvilli er þekkt aukaverkun línezólíðs. Í Nix-TB rannsókninni kom sjóntaugarkvilli fram hjá tveimur sjúklingum (2%, algengt), í báðum tilvikum eftir 16 vikna meðferð. Bæði tilvikin voru alvarleg, staðfest við skoðun á sjónhimnu sem sjóntaugarkvilli eða sjóntaugarbólga, og leiddu til þess að gjöf línezólíðs var hætt; bæði tilvikin gengu til baka.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Engar upplýsingar liggja fyrir um bráða ofskömmun með pretómaníði. Ef ofskömmun á sér stað fyrir slysi eða vísvitandi skal grípa til almennra stuðningsaðgerða, þar með talið skal fylgjast með lífsmörkum og hjartarafriti.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf gegn mýkóbakteríum, berklalyf, ATC-flokkur: **Liggur ekki fyrir**.

Verkunarháttur

Talið er að verkunarháttur pretómíðs feli í sér hömlun á myndun lípíða í frumuvegg við loftháð skilyrði og myndun örverueyðandi sameinda (reactive nitrogen species, RON) við loftfirrðar aðstæður.

Minnkuð virkjun pretómaníðs af völdum deazaflavín (F420)-háðs nítróredúktasa sem framleiddur er af mýkóbakteríum er nauðsynleg til að fá fram virkni, bæði við loftháðar og loftfirrðar aðstæður (sjá einnig verkunarhátt ónæmis hér á eftir).

Ónæmi

Virkjun pretómaníðs, sem á sér stað innan bakteríufrumunnar, er háð ensímum sem eru kóðuð af fimm genum: fylgipáttur F420-háðs nítróredúktasa (Ddn); glúkósa-6-fosfatdehýdrógenasi (Fgd1); og ensímin sem stuðla að F420-nýmyndunarferlinu (FbiA, FbiB og FbiC). Stökkbreytingar í genunum fimm sem kóða þessi ensím (*ddn*, *fgd1*, *fbiA*, *fbiB*, *fbiC*) hafa verið tengd verulegu ónæmi gegn pretómaníði *in vitro*.

Stökkbreytingar í þessum genum er ekki að finna í öllum stofnum þar sem aukinn lágmarksheftistyrkur (MIC) er til staðar, sem bendir til þess að um sé að ræða að minnsta kosti einn annan verkunarhátt ónæmis.

Pretómaníð sýnir ekki krossónæmi við neitt þeirra berklalyfja sem nú eru í notkun, að undanskildu delamaníði þar sem sýnt hefur verið fram á krossónæmi *in vitro*. Þetta er líklega vegna þess að pretómaníð og delamaníð virkjast með sama hætti, sjá hér að ofan. Enn sem komið er hefur aðeins eitt tilvik myndunar ónæmis gegn pretómaníði komið upp í rannsóknum sem kostaðar eru af TB Alliance.

Næmismörk

Með hliðsjón af þeim takmörkuðu upplýsingum sem liggja fyrir er heildarþéttni undireininga í lausn við jafnvægi (e. critical concentration) fyrir pretómaníð tímabundið talin vera 1 µg/ml við prófanir með MGIT-kerfinu. Yfir 99% klínískra stofna sem kannaðir voru sýndu MIC-gildi við eða undir 1 µg/ml. Aftur á móti voru MIC-gildi yfir þessum gildum hjá öllum stofnum *Mycobacterium tuberculosis* með þekktan verkunarhátt ónæmis gegn pretómaníði.

Verkun og öryggi

Pretómaníð var metið í fjölsetra opinni rannsókn sem gerð var hjá þátttakendum með ofurónæma (XDR) lungnaberkla, fjölonæma (MDR) lungnaberkla þar sem sjúklingur þolir ekki meðferð (e. treatment-intolerant) eða fjölonæma (MDR) lungnaberkla sem svara ekki meðferð (e. nonresponsive). Þátttakendur fengu ætlaða skammtaáætlun með pretómaníði, bedakvílíni og línezólíði í 6 mánuði (sem hægt var að lengja upp í 9 mánuði) og eftir það eftirfylgni í 24 mánuði; upphafsskammtur línezólíðs var annaðhvort 600 mg tvisvar á sólarhring eða 1200 mg einu sinni á sólarhring. Samtals fengu 109 sjúklingar meðferð meðan rannsóknin stóð yfir.

Aðalendapunktur verkunar í rannsókninni var meðferð sem bar ekki árangur, skilgreind sem tilvik sem sýndu ekki fram á bakteríufræðilegan árangur (e. bacterologic failure), bakteríufræðilegt bakslag (e. bacteriological relapse) (ræktun með sama stofni af *Mycobacterium tuberculosis* varð jákvæð á ný eftir lok meðferðar eftir að hafa orðið neikvæð meðan á meðferð stóð), eða að klínískur brestur kom fram við eftirfylgni fram að 6 mánuðum eftir lok meðferðar. Meðferðarbrestur metinn af þátttakendum var flokkaður sem „óhagstæð útkoma“.

Meðalaldur sjúklinga var 35,6 ár, 48% voru konur og 52% karlar. Meðallengd frá upphafsgreiningu á berklum var 24 mánuðir. 47% sjúklinga voru með berklaholur í öðru lunga og 38% sjúklinga voru með berklaholur í báðum lungum. 51% sjúklinga voru HIV-jákvæðir (meðalfjöldi CD4-frumna 396 frumur/µl).

Niðurstöður úr aðalgreiningu á verkun koma fram í töflunni hér að neðan.

	Samtals	XDR	TI/NR MDR
N	109	71 (65%)	38 (35%)
Ekki hægt að meta	2	1	1
Samtals sem hægt var að meta	107	70	37
Hagstæð útkoma	98 (92%)	63 (90%)	35 (95%)
Óhagstæð útkoma	9 (8%)	7 (10%)	2 (5%)

XDR: ofurónæmir berklar

TI/NR MDR: fjölónæmir berklar þar sem sjúklingur þolir ekki meðferð eða fjölónæmir berklar sem svara ekki meðferð

Niðurstöðurnar voru svipaðar bæði hjá HIV-neikvæðum og HIV-jákvæðum þátttakendum. Af 9 tilvikum með óhagstæðum niðurstöðum voru 6 tilvik dauðsfalla meðan á meðferð stóð. Tveir þátttakendur til viðbótar fengu bakslag á eftirfylgnitímabilinu eftir lok meðferðar; annar þessara þátttakenda lést síðar.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á pretómaníði hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðferð gegn fjölónæmum berklum (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Skilyrtu samþykki

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er eftir frekari gögnum um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf pretómaníðs eru svipuð hjá fullorðnum heilbrigðum einstaklingum og hjá fullorðnum með berklasmit.

Frásög

Heildaraðgengi pretómaníðs hefur ekki verið staðfest. Tvær rannsóknir á massajafnvægi hafa gefið til kynna að heildaraðgengi sé yfir 53% og 64%.

Miðgildi t_{max} er á bilinu 4 til 5 klukkustundir.

Gjöf 200 mg af pretómaníði með fituríkri og hitaæiningaríkri máltíð jók meðalgildi C_{max} um 76% og meðal AUC_{0-inf} um 88% samanborið við gjöf á fastandi maga.

Dreifing

Próteinbinding pretómaníðs í plasma hjá mönnum er 86,4%, því er óbundinn hluti (f_u) 13,6%. Albúmínbinding í sermi hjá mönnum var svipuð (82,7%), sem bendir til þess að próteinbinding pretómaníðs í plasma hjá mönnum eigi sér að langmestu leyti stað með bindingu við albúmín. Meðaldreifingarrúmmál (Vd/F) eftir stakan 200 mg skammt með mat var 97 l við meðalþyngdina 72 kg.

Umbrot

Ekki hefur fyllilega verið varpað ljósi á umbrotamynstur pretómaníðs. Pretómaníð umbrotnar verulega og fleiri en 19 umbrotsefni hafa komið fram við ýmis umbrotaferli. Í rannsókninni á þungajafnvægi

reyndist pretómaníð vera með helmingunartíma sem nam 16 klst. en heildargeislavirkni stóð í 18 daga sem gefur til kynna langlíf umbrotsefni sem eru að hluta til óþekkt.

In vitro var pretómaníð umbrotið miðlungi mikið fyrir tilstilli CYP3A4. Hlutverk CYP3A4 var enn fremur stutt með klínískri rannsókn á lyfjamilliverkunum með CYP3A4-örvum. Niturlækkun í *Mycobacterium tuberculosis* og hugsanlega í örveruflóru í meltingarfærum kemur einnig við sögu við umbrot pretómaníðs.

Pretómaníð er ekki hvarfefni cýtókróms P450 (CYP) 2C9, 2C19 eða 2D6 *in vitro*.

Brotthvarf

Eftir stakan skammt af ¹⁴C-pretómaníði endurheimtist 90% af heildargeislavirkninni, um það bil 53–65% skildist út með þvagi og 26–38% með hægðum.

Pretómaníð, í klínískt marktækri þéttni, er hvorki hvarfefni né hemill fyrir eftirfarandi flutningsprótein: útflutningsdæla gallsalta (BSEP), fjöllyfja- og eiturútpressunarprótein (MATE)1, MATE2-K, lífrænt anjónaflutningsprótein (OAT)1, OAT1B1 og lífrænt katjónaflutningsprótein (OCT)1. Pretómaníð er ekki hvarfefni OAT3, viðnámspróteins brjóstakrabbameins (BCRP), P-glykópróteins (P gp), OCT2 og lífræns anjónaflutningsfjölpeptíðs (OATP)1B3. Geta pretómaníðs til að hamla P gp, OATP1B3, OCT2 og BCRP hefur ekki verið rannsökuð við klínískt marktæka þéttni. Úthreinsun (CL/F) eftir stakan skammt var 7,6 l/klst. á fastandi maga og 3,9 l/klst. þegar lyfið var tekið með mat. Helmingunartími brotthvarfs var 17 klst.

Ólínulegt samband

Á fastandi maga dró úr aðgengi með hærri skömmtum (50 til 1500 mg/sólarhring), metton frásogs átti sér stað við yfir 1000 mg. Þegar lyfið var tekið með mat urðu engar marktækar breytingar á aðgengi við skammta frá 50 mg að 200 mg.

Sérstakir hópar

Skert lifrarstarfsemi

Lyfjahlvörð pretómaníðs hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi hafa ekki verið staðfest.

Skert nýrnastarfsemi

Lyfjahlvörð pretómaníðs hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi hafa ekki verið staðfest.

Börn

Lyfjahlvörð pretómaníðs hjá börnum hafa ekki verið staðfest.

Aldraðir

Takmarkaðar klínískar upplýsingar (n=5) liggja fyrir um notkun pretómaníðs hjá öldruðum þátttakendum (≥65 ára).

Kynþáttur

Enginn klínískt marktækur munur var á lyfjahlvörðum pretómaníðs hjá einstaklingum af svörtum og hvítum kynstofni. Lyfjahlvörð pretómaníðs hjá öðrum kynþáttum hafa ekki verið staðfest.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Drer þróaðist hjá rottum sem fengu pretómaníð í skammtinum 300 mg/kg/sólarhring í 13 vikur, sem jafngildir sjöföldum ráðlögðum hámarksskammti fyrir menn (MRHD) og í skammtinum 100 mg/kg/sólarhring í 26 vikur, sem jafngildir þreföldum til fjórföldum ráðlögðum hámarksskammti fyrir menn. Hjá öpum sem fengu pretómaníð til inntöku í skammtinum 450 mg/kg/sólarhring (jafngildir 10,5-földum ráðlögðum hámarksskammti fyrir menn) í 4 vikur og síðan 300 mg/kg/sólarhring (jafngildir 5,4-földum ráðlögðum hámarksskammti fyrir menn) í 12 vikur til viðbótar var drer ekki til staðar, en hjá 2 af 12 öpum sást drer meðan á 13 vikna afturbatátímabilinu

eftir meðferð stóð. Í síðari rannsókn á öpum sáust ekki drer í kjölfar 13 vikna meðferðar með pretómaníði í skömmtum allt að 300 mg/kg/sólarhring til inntöku (jafngildir 5-földum ráðlögðum hámarksskammti fyrir menn), og ekki heldur meðan á 20 vikna afturbatátímabilinu eftir meðferð stóð. Þessu til viðbótar sáust ekki drer við rannsóknir á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá öpum í allt að 9 mánuði (um það bil tvöfaldur til þrefaldur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn). Þegar þetta er tekið saman og horft er til niðurstaðna úr 26 vikna rannsókn hjá rottum benda rannsóknir til að áhrifaleysismörk hvað varðar drer sé 30 mg/kg/sólarhring, en það er tvöfaldur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn, sem er 200 mg/sólarhring.

Í rannsóknum á endurteknum skömmtum hjá rottum komu fram krampar við altæka útsetningu sem var frá fjórföld til tífold sú útsetning sem kemur fram við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn, sem er 200 mg/sólarhring ($C_{max} = 3,1 \mu\text{g/ml}$ og $AUC_{0-24} = 57 \text{ klst.} \times \mu\text{g/ml}$). Í rannsóknum á endurteknum skömmtum hjá öpum komu fram krampar við útsetningu sem var tvöfold til áttfold sú útsetning sem kemur fram við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn. Hjá báðum tegundum komu fram krampar við lægri útsetningu í rannsóknum sem stóðu yfir í lengri tíma (6 mánuðir hjá rottum og 9 mánuðir hjá öpum). Verkunarháttur pretómaníðs á krampa í forklínískum rannsóknum er ekki þekktur. Klínískt mikilvægi þessarar niðurstöðu er ekki þekkt.

Hugsanlegt er að pretómaníð hafi áhrif á endurskautun í hjarta með lokun hERG kalíumganga og/eða annarra jónaganga í hjarta, þar á meðal Nav1,5 og KCNQ1/minK.

Í rottum og músum komu fram eiturhrif á eistu án þess að farið væri yfir útsetningarmörk hvað varðar ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn. Vart varð við minnkaða frjósemi eða algera ófrjósemi hjá karlkyns rottum sem fengu meðferð með pretómaníði til inntöku. Pretómaníð hafði engin bein áhrif á æxlunarfæri hjá öpum sem fengu pretómaníð til inntöku í 3 mánuði og 9 mánuði. Hjá öpum sást minnkaður hreyfanleiki sæðis, minni fjöldi sæðisfrumna og aukið hlutfall óeðlilegra sæðisfrumna. Forklínísk gögn gefa til kynna að nagdýr séu næm fyrir skaða á eistum af völdum pretómaníðs. Þéttni karlkyns æxlunarhormóna í sermi eru þau lífmerki sem taka breytingum í kjölfar slíks skaða. Í forklínískri rannsókn hjá primötum komu ekki fram neinar breytingar tengdar pretómaníði í eistum eða breytingar á karlkyns æxlunarhormónum.

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á þroska fósturvísis og fósturs, og á þroska fyrir og eftir fæðingu.

Hjá rottum var rannsakað hvernig pretómaníð berst frá móður til unga með móðurmjólk. Eftir 14 daga þar sem skammturinn 20 mg/kg/sólarhring var gefinn var meðalplasmaþéttni hjá móður 6 klukkustundum eftir skammt 2,84 $\mu\text{g/ml}$, sem er svipað og meðaltal C_{max} við jafnvægi hjá mönnum sem fá 200 mg af pretómaníði. Á sama tíma var þéttni í mjólk að meðaltali 4,07 $\mu\text{g/ml}$, og plasmaþéttni hjá rottuungum var að meðaltali 0,119 $\mu\text{g/ml}$. Þéttni pretómaníðs í mjólk hjá rottum spáir ekki endilega fyrir um þéttni pretómaníðs í brjóstamjólk hjá mönnum.

Engin stökkbreytandi eða litningasundrandi áhrif sáust í hefðbundnum rannsóknum á eiturverkunum á erfðaefni. Umbrotsefni pretómaníðs í blóðrás, M50, var stökkbreytandi í bakteríuprófi fyrir afturhvarfsstökkbreytingum. Engin krabbameinsvaldandi áhrif komu fram í 6-mánaða rannsókn á erfðabreyttum músum þar sem þetta umbrotsefni er myndað.

6. Lyfjagerðarfræðilegar upplýsingar

6.1 Hjálparefni

Laktósaeinhýdrat
Örkristallaður sellulósi
Natríumsterkjuglýkólat
Magnesíumsterat
Vatnsfrí kísilkvoða

Natríumlárýlsúlfat
Póvídón

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

24 mánuðir.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

6.5 Gerð íláts og innihald

Glas úr háþéttipólýetýleni (HDPE) með skrúfloki úr pólýprópýleni, pappaklæðningu og íseygri baðmull.

Pakkingastærðir: 26 töflur

PVC/PVDC/ál-þynnupakkingar.

Pakkingastærðir: 14, 14 × 1 (stakskammtur), 182, 182 × 1 (stakskammtur) töflur.

Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur á hverjum stað.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 Munich, Þýskaland
Sími: +49 (0) 89 893 119-22
Bréfasími: +49 (0) 89 893 119-20

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. **FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMPYKKT**
- B. **FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. **AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. **FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**
- E. **SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU
SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1.
Komarom
2900
Ungverjaland

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með skilyrtu samþykki og í samræmi við grein 14-a í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Til þess að meta frekar öryggi, verkun og þol gagnvart línezólíði ásamt bedakvílni og pretómaníði eftir 26 vikna meðferð hjá þátttakendum sem eru ýmist með ofurónæma lungnaberkla, forstíg ofurónæmra lungnaberkla eða fjölonæma lungnaberkla þar sem sjúklingur þolir ekki eða svarar ekki meðferð, skal markaðsleyfishafi ljúka og leggja fram niðurstöður úr rannsókninni ZeNix sem enn er í gangi. Um er að ræða 3. stigs rannsókn með slembiröðun sem er blinduð að hluta til þar sem mat er lagt á öryggi og verkun mismunandi skammta og meðferðarlengda með línezólíði ásamt bedakvílni og pretómaníði hjá þátttakendum með sýkingu í lungum sem er ýmist ofurónæmir lungnaberklar (XDR-TB), forstíg ofurónæmra lungnaberkla eða fjölonæmir lungnaberklar þar sem sjúklingur þolir ekki eða svarar ekki meðferð (MDR-TB).	Skýrslur skal leggja fram árlega Lokaskýrsla eigi síðar en Q4 2022
Til þess að staðfesta öryggi og verkun pretómaníðs skal markaðsleyfishafi ljúka og leggja fram niðurstöður úr opinni 3. stigs rannsókn sem enn er í gangi þar sem mat er lagt á öryggi og verkun bedakvílns ásamt pretómaníði og línezólíði (B-Pa-L) hjá sjúklingum með sýkingu í lungum sem er ýmist ofurónæmir lungnaberklar (XDR-TB) eða fjölonæmir lungnaberklar þar sem sjúklingur þolir ekki/svarar ekki meðferð (MDR-TB). (NiX)	Lokaskýrsla eigi síðar en Q2 2021

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA (ÞYNNUPAKKNING)

1. HEITI LYFS

Pretomanid FGK 200 mg töflur
pretómaníð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 200 mg af pretómaníði.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Tafla

Þynnur:

14 töflur

182 töflur

Rifgataðar stakskammtaþynnur:

14 × 1 tafla

182 × 1 tafla

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 Munich
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Pretomanid FGK 200 mg töflur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Pretomanid FGK 200 mg töflur
pretómaníð

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

FGK Representative Services GmbH

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA (GLAS)

1. HEITI LYFS

Pretomanid FGK 200 mg töflur
pretómaníð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 200 mg af pretómaníði.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

26 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 Munich
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/20/1437/003

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Pretomanid FGK 200 mg töflur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MERKIMIÐI Á GLASI

1. HEITI LYFS

Pretomanid FGK 200 mg töflur
pretómaníð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 200 mg af pretómaníði.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

26 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 Munich
Pýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1437/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Pretomanid FGK 200 mg töflur pretómaníð

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Pretomanid FGK og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Pretomanid FGK
3. Hvernig nota á Pretomanid FGK
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Pretomanid FGK
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Pretomanid FGK og við hverju það er notað

Pretomanid FGK inniheldur virka efnið pretómaníð, sem er ákveðin tegund sýklalyfs. Sýklalyf eru lyf sem drepa sjúkdómsvaldandi bakteríur.

Pretomanid FGK er notað samhliða tveimur öðrum lyfjum sem kallast línezólíð og bedakvílín til að meðhöndla berkla í lungum sem orðnir eru ónæmir fyrir mörgum öðrum sýklalyfjum:

- ofurónæmir berklar eða
- berklar þar sem sjúklingur þolir ekki meðferð eða fjölonæmir berklar

Lyfið er notað hjá fullorðnum 18 ára og eldri.

2. Áður en byrjað er að nota Pretomanid FGK

Ekki má nota Pretomanid FGK

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir pretómaníði, sýklalyfjum af flokki sem kallast nítroímídasól, eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Þar sem nota verður pretómaníð samhliða öðrum berklalyfjum - línezólíði og bedakvílíní - er einnig nauðsynlegt að lesa kaflann „Ekki má taka“ í fylgiseðlum þeirra lyfja. Hafið samband við lækninn eða lyfjafræðing ef eitthvað er óljóst.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Pretomanid FGK er notað ef þú:

- ert með skerta lifrarstarfsemi
- neytir áfengis reglulega
- ert með skerta nýrnastarfsemi
- ert með eða hefur verið með hjartsláttartruflanir eða einhver fjölskyldumeðlimur er með hjartsláttartruflanir
- ert með hjartabilun
- ert með eða hefur verið með vanvirkan skjaldkirtil
- ert með lækkuð blóðgildi kalsíums, magnesíums eða kalíums

Liffraskemmdir

Við meðferð með Pretomanid FGK, línezólíði og bedakvílíni er hættu á liffraskemmdum. Læknirinn mun því fylgjast með merkjum um liffraskemmdir og taka blóðsýni áður en meðferð hefst og reglulega meðan á meðferð stendur.

Láttu lækninn vita ef þú finnur fyrir einkennum á borð við:

- þreytu
- minnkaða matarlyst eða lystarleysi
- ógleði
- gulan blæ á húð og augum
- dökkt þvag
- kviðverkir

Læknirinn mun aðlaga meðferðina ef áhrif á lifur koma fram.

Fækkun blóðfrumna

Meðferð með Pretomanid FGK, línezólíði og bedakvílíni getur dregið verulega úr fjölda blóðfrumna, svo sem blóðflagna, rauðra blóðkorna og hvítra blóðkorna sem kallast daufkyrningar. Hafðu tafarlaust samband við lækninn ef þú tekur eftir marblettum, blæðingum eða sýkingum.

Læknirinn mun fylgjast með heildarfjölda blóðkorna áður en meðferð hefst og reglulega meðan á meðferð stendur. Læknirinn mun aðlaga meðferðina ef vart verður við fækkun á blóðkornum.

Taugatruflanir í höndum, fótum eða augum

Taugatruflanir í höndum, fótum eða augum geta komið fram við meðferð. Hafðu samband við lækninn ef þú tekur eftir vandamálum tengdum sjón, eða dofa, náladofa eða sviðatilfinningu í höndum eða fótum meðan á meðferð stendur. Í slíkum tilvikum mun læknirinn aðlaga meðferðina. Ef sjónvandamál koma fram skal hafa samband við lækni til að gangast undir augnskoðun sem fyrst.

Hækkun gildi mjólkursýru í blóði

Við meðferð getur hugsanlega komið fram vandamál sem kallast mjólkursýrublóðsýring. Hafðu samband við lækninn vita ef þú finnur endurtekið fyrir ógleði eða uppköstum. Í slíkum tilvikum mun læknirinn hugsanlega aðlaga meðferðina.

Hjartakvillar

Við meðferð getur komið fram ákveðin hjartsláttartruflun sem kallast lenging á QT-bili. Læknirinn mun því taka hjartalínurit áður en meðferð hefst og reglulega meðan á meðferð stendur. Læknirinn mun aðlaga meðferðina ef hjartsláttartruflanir koma fram. Að auki verður fylgst með gildum kalíums, kalsíums og magnesíums í blóði, og gildin leiðrétt ef þau eru óeðlileg.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Pretomanid FGK í samsettri meðferð með öðrum lyfjum en bedakvílíni og línezólíði, og því skal ekki nota lyfið sem hluta af annarri meðferð.

Börn og unglingar

Notkun þessa lyfs er ekki ráðlögð hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára. Það er vegna þess að það hefur ekki verið rannsakað hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Pretomanid FGK

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, þ.m.t. jurtameðferðir. Önnur lyf geta haft áhrif á verkun Pretomanid FGK eða aukið hættu á aukaverkunum.

Forðast skal að nota Pretomanid FGK á sama tíma og einhver eftirfarandi lyfja eru notuð því þau geta dregið úr áhrifum Pretomanid FGK og komið í veg fyrir að meðferðin beri árangur - láttu lækninn þinn því tafarlaust vita ef þú tekur eftirfarandi lyf:

- rífampísín, rífamýsín, rífapentín, rífabútín: önnur lyf til meðferðar við berklum eða tilteknum öðrum sýkingum
- efavírenz, etravírín: lyf til meðferðar við HIV-sýkingu
- karbamazepín, fenýtóín: lyf til meðferðar við flogaveiki og tilteknum verkjavandamálum
- jóhannesarjurt: jurtalyf til meðferðar við þunglyndi og kvíða

Þú skalt einnig **forðast** notkun lyfja sem kunna að hafa skaðleg áhrif á lifrina (önnur en bedakvílín og línezólíð). Ræddu við lækninn sem getur sagt þér hvaða lyf þetta á við um.

Láttu lækninn vita ef þú notar:

- metótrexat: lyf til meðferðar við alvarlegri liðbólgu, krabbameini og húðsjúkdómnum sóra
- bensýlpenisillín, síprófloxasín: lyf við bakteríusýkingum
- indómetasín: lyf til meðferðar við verkjum og bólgu
- rítónavír: lyf til meðferðar við HIV sýkingu

Notkun Pretomanid FGK með áfengi

Forðist að drekka áfengi meðan á meðferð með Pretomanid FGK stendur þar sem það eykur hættuna á alvarlegum lifrarskemmdum.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

- **Meðganga**
Mjög takmörkuð vitneskja liggur fyrir um notkun Pretomanid FGK á meðgöngu. Því er Pretomanid FGK aðeins notað á meðgöngu ef ávinningurinn fyrir sjúklinginn vegur þyngra en hugsanleg áhætta fyrir fóstur. Læknirinn mun ákveða hvort rétt sé að veita meðferð með Pretomanid FGK.
- **Brjóstgjöf**
Ekki er þekkt hvort pretómaníð skilst út í brjóstamjólk. Læknirinn þarf að ákveða hvort hætta skuli brjóstgjöf eða forðast meðferð með Pretomanid FGK.

Akstur og notkun véla

Sundl eða sjóntruflanir geta komið fram eftir töku Pretomanid FGK. Ef það gerist má hvorki aka né nota vélar.

Pretomanid FGK inniheldur laktósa og natríum

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækninn áður en lyfið er tekið. Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Pretomanid FGK

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Pretomanid FGK er notað samhliða línezólíði og bedakvílni. Lesið einnig fylgiseðla þeirra lyfja. Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.

Ráðlagður skammtur er

- Pretomanid FGK: Ein tafla einu sinni á sólarhring
- línezólíð: 1.200 mg á sólarhring
- bedakvíln: 400 mg einu sinni á sólarhring í 2 vikur og síðan 200 mg 3 sinnum í viku (með að minnsta kosti 48 klukkustunda bili milli skammta). Til dæmis er hægt að taka bedakvíln á mánudögum, miðvikudögum og föstudögum í hverri viku frá og með viku 3.

Aðferð við notkun

Taka á Pretomanid FGK á sama tíma og línezólíð og bedakvíln er tekið. Gleypið töflurnar með glasi af vatni og takið þær með mat.

Töflurnar eru teknar undir beinu eftirliti heilbrigðisstarfsmanns eða í samræmi við staðbundnar venjur.

Tímalengd notkunar

Meðferð með samsetningunni Pretomanid FGK, línezólíði og bedakvílni stendur yfir í 26 vikur.

Læknirinn gæti ákveðið að lengja þetta tímabil eða gera hlé á skömmtun til að tryggja öryggi og áhrif meðferðarinnar.

Ef tekinn er stærri skammtur af Pretomanid FGK en mælt er fyrir um

Hafðu strax samband við læknum og hafðu lyfjapakkan meðferðis.

Ef gleymist að taka Pretomanid FGK

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef skammtar pretománíðs og bedakvílns falla úr er ráðlagt að bæta þá upp við lok meðferðar. Ekki er ráðlagt að bæta upp skammta línezólíðs sem falla úr vegna aukaverkana línezólíðs. Ef skammtur hefur gleymst og eitthvað er óljóst skal hafa samband við læknum eða lyfjafræðing.

Ef hætt er að nota Pretomanid FGK

Ekki má hætta að taka Pretomanid FGK, línezólíð eða bedakvíln án leyfis læknisins. Ef skömmtum er sleppt eða ef meðferðarlotu er ekki lokið að fullu er hugsanlegt að meðferð beri ekki árangur og berklarnir verði alvarlegri. Ennfremur mun slíkt auka líkurnar á að bakteríur verði ónæmar fyrir þessum lyfjum.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Þegar Pretomanid FGK er notað samhliða línezólíði og bedakvílni hefur verið greint frá eftirfarandi aukaverkunum:

Hafðu tafarlaust samband við lækninn ef vart verður við eitthvað af eftirfarandi:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- fækkun rauðra blóðkorna
Hugsanleg merki eru þreytutilfinning, slappleiki, mæði, meðvitundarleysi og aukinn þorsti.
- hækkuð blóðgildi lifrarensíma sem nefnast
 - gamma GT (gefur til kynna hversu góð lifrarstarfsemin er)
 - transamínasar á borð við ALAT, ASATLáttu lækninn vita ef þú finnur fyrir einkennum á borð við þreytu, minnkun eða skort á matarlys, ógleði, gulan blæ á húð og augum, dökkt þvag eða kviðverki.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- fækkun hvítra blóðkorna eða blóðflagna
Hugsanleg merki eru marblettir, blæðing eða sýkingar.
- aukning mjólkursýru í blóði
Hafðu samband við lækninn ef vart verður við endurtekna ógleði eða uppköst.

Aðrar aukaverkanir geta komið fram af eftirfarandi tíðni:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- höfuðverkur
- ógleði, uppköst, meltingartruflanir
- kviðverkir
- þrymlabólur, kláði, húðútbrot
- minnkuð matarlyst
- taugavandamál í höndum eða fótum, svo sem verkir, sviði, óeðlileg tilfinning eða dofi
- verkir í vöðvum og beinum, svo sem liðverkir, bakverkir, vöðvaverkir
- hækkuð blóðgildi:
 - amýlasa
 - lifrarensíms sem kallast gamma GT (sem gefur til kynna hve vel lifrin starfar)
 - lifrarensíma sem kallast transamínasar, eins og ALAT, ASAT

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- svefnerfiðleikar
- slappleiki, þreyta
- truflað bragðskyn
- sundl
- vöðvakrampi
- niðurgangur, hægðatregða
- bólga í magaslímhúð, bólga í brisi
- bakflæði magasafa upp í vélinda
- hárlós, húðþurrkur
- erting eða verkur í auga, sjóntruflanir
- skemmdir í sjóntaug og/eða bólga með þrota og sjóntruflunum
- breytingar á rafleiðni hjartans (lenging á QT-bili á hjartalínuriti)
- hækkuð blóðgildi:
 - gallrauða, sem er gula niðurbrotsefnið í litarefni blóðsins
 - lípasa
 - alkalísks fosfatasa
 - kreatínkínasa
 - úrea
- lækkuð blóðsykursgildi

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- sveppasýking (þ.m.t. þruskusýking) í munni eða hálsi, sem lýsir sér sem hvítir blettir
- sveppasýking
- of mikið vökvatap, minnkað vökvamagn í líkama

- kvíði, þunglyndi
- stækkuð lifur
- gulnun húðar, innri líffæra og/eða augnhvítu (gula)
- sjúkdómur í augasteini, augnþurrkur
- versnandi geta til að sjá skýrt hluti sem eru nálægt
- kláði í auga, bólga í auga
- bólga í sjóntaugardoppu (sem leiðir til sjónmissis)
- heyrnarleysi
- tilfinning um hraðan hjartslátt
- hraður hjartsláttur
- lágur blóðþrýstingur
- hósti, blóðnasir
- uppþembutilfinning
- sviði í tungu, yfirborð tungunnar verður hrjúfara
- exem, aukið litarefni í húð
- stirðleiki í vöðvum og beinum
- skert geta til að fá eða viðhalda stinningu
- tíðablæðingar með óreglulegu millibili, sérstaklega á milli blæðinga
- lasleiki
- albúmín (ákveðið prótein) í þvagi
- blóðug uppköst
- blóðið súrnar
- minnkaður útskilnaður kreatíníns, sem er niðurbrotsefni vöðvavefs, gegnum nýru
- minnkað magn hvítra blóðkorna, rauðra blóðkorna og blóðflagna
- lækkuð blóðgildi:
 - kalsíums
 - magnesíums
- hækkuð blóðgildi:
 - kreatíníns og kreatínkínasa
 - þvagsýru

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Pretomanid FGK

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni, glasinu eða þynnunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur á hverjum stað.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Pretomanid FGK inniheldur

- Virka innihaldsefnið er pretómaníð. Hver tafla inniheldur 200 mg af pretómaníði.
- Önnur innihaldsefni eru laktósaeinhýdrat, örkristallaður sellulósi, natríumsterkjuglýkólat, magnesíumsterat, vatnsfrí kísilkvoða, natríumlárylsúlfat, póvídón.

Lýsing á útliti Pretomanid FGK og pakkningastærðir

Pretomanid FGK er hvít eða beinhvít sporöskjulaga tafla, merkt með „M“ á annarri hliðinni og „P200“ á hinni. Stærð töflu: 18 × 9 mm.

Töflurnar koma í:

Pynnupakkningum sem innihalda 14, 14 × 1, 182 eða 182 × 1 töflur.

Plastglösum sem innihalda 26 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 Munich
Þýskaland

Framleiðandi

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

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í {MM/ÁÁÁÁ}

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“.

Það þýðir að beðið er frekari gagna um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

VIÐAUKI IV

NIÐURSTAÐA LYFJASTOFNUNAR EVRÓPU UM VEITINGU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS GAGNAVERND

Niðurstaða Lyfjastofnunar Evrópu um:

- **Skilyrt markaðsleyfi**

Að undangengnu mati á umsókninni er það álit CHMP að áhættu-ávinningshlutfallið réttlæti að mælt sé með veitingu skilyrts markaðsleyfis eins og nánar er útskýrt í opinberu evrópsku matsskýrslunni (European Public Assessment Report; EPAR).