

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pretomanid FGK 200 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 200 mg pretomanīda (*pretomanid*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra tablete satur 294 mg laktozes (kā monohidrātu) un 5 mg nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Tabletes.

Balta vai bālgana ovāla tablete, kurai vienā pusē iespiests "M", bet otrā pusē "P200".

Tabletes izmēri: 18 × 9 mm.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Pretomanid FGK kombinācijā ar bedakvilīnu un līnezolīdu ir indicēts ekstensīvi zāļu rezistentas (XDR) vai terapiju nepanesošas, vai uz terapiju nereaģējošas, multi-zāļu rezistentas (MDR) plaušu tuberkulozes (TB) ārstēšanai pieaugušajiem, skatīt 4.2., 4.4. un 5.1. apakšpunktu.

Jāņem vērā oficiālās vadlīnijas par antibakteriālo līdzekļu atbilstošu lietošanu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu ar pretomanīdu vajadzētu uzsākt un uzraudzīt ārstam, kam ir pieredze pret zālēm multirezistentas tuberkulozes ārstēšanā.

Pretomanīdu vajadzētu lietot, izmantojot tieši uzraudzītas terapijas metodi (DOT – directly observed therapy) vai saskaņā ar vietējo praksi.

Devas

Ieteicamā deva ir 200 mg (viena tablete) pretomanīda vienu reizi dienā, 26 nedēļas.

Pacientiem, kuriem 26 nedēļu laikā nav konstatēta adekvāta reakcija uz terapiju, katrā atsevišķā gadījumā var apsvērt ilgāku terapiju (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pretomanīdu vajadzētu lietot tikai kombinācijā ar bedakvilīnu (400 mg vienu reizi dienā 2 nedēļas, kam seko 200 mg 3 reizes nedēļā [ar vismaz 48 stundām starp devām] perorāli, kopumā 26 nedēļas) un linezolīdu (1200 mg dienā perorāli, uz laiku līdz 26 nedēļām).

Lai iegūtu papildu informāciju par bedakvilīnu un linezolīdu, vajadzētu iepazīties ar informāciju par šo zāļu lietošanu.

Turklāt informāciju par Nix-TB klīniskajā pētījumā izmantoto linezolīda devas modificēšanu skatīt 4.4. apakšpunktā, un plašāku informāciju par pētījumu skatīt 5.1. apakšpunktā.

Pretomanīda-bedakvilīna-linezolīda terapijas režīma izbeigšana (skatīt arī 4.4., 4.8. un 5.1. apakšpunktu)

- Ja kāda iemesla dēļ izbeidz bedakvilīna vai pretomanīda lietošanu, vajadzētu izbeigt visa kombinētā terapijas režīma izmantošanu.
- Ja pirmo četru secīgo terapijas nedēļu laikā linezolīda lietošanu paliekoši pārtrauc, būtu jāizbeidz viss kombinētās terapijas režīms.
- Ja linezolīda lietošanu izbeidz pēc pirmajām četrām secīgām terapijas nedēļām, terapijas režīmu var turpināt tikai ar bedakvilīnu un pretomanīdu.

Izlaistas devas

Visas izlaistās pretomanīda un bedakvilīna devas vajadzētu izmantot terapijas beigās. Linezolīda devas, kuras ir izlaistas nevēlamo blakusparādību dēļ, terapijas beigās nevajadzētu izmantot. Lai iegūtu papildu informāciju par šīm zālēm, skatīt bedakvilīna un linezolīda aprakstus.

Terapijas ilgums

Kopējais ilgums terapijai, kurā pretomanīdu izmanto kombinācijā ar bedakvilīnu un linezolīdu, ir 26 nedēļas. Informācija par ilgāku terapijas ilgumu ir ierobežota. Pacientiem, kuriem 26 nedēļu laikā nav konstatēta adekvāta reakcija uz terapiju, katrā atsevišķā gadījumā var apsvērt ilgāku terapiju (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadi)

Par pretomanīda lietošanu gados vecākiem pacientiem klīniskie dati ir ierobežoti. Tādēļ pretomanīda drošums un efektivitāte gados vecākiem pacientiem līdz šim nav pierādīta.

Aknu darbības traucējumi

Pretomanīda drošums un efektivitāte, lietojot populācijās ar aknu darbības traucējumiem līdz šim nav pierādīta (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pretomanīda drošums un efektivitāte, lietojot populācijās ar nieru darbības traucējumiem vēl nav noteikta. Dati nav pieejami. Lietošana pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav ieteicama.

Pediātriskā populācija

Pretomanīda drošums un efektivitāte lietojot bērniem un pusaudžiem līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Perorālai lietošanai.

Pretomanīdu vajadzētu uzņemt kopā ar uzturu (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Tabletes būtu jānorij kopā ūdeni.

4.3. Kontraindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, citiem nitroimidazoliem vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pretomanīda drošums un efektivitāte tā lietošanai kombinācijā ar citām zālēm, izņemot bedakvilīnu un linezolīdu, kurus izmanto kā daļu no ieteiktā dozēšana režīma, nav noteikta, un tādēļ pretomanīdu nevajadzētu lietot kā daļu no neviena cita terapijas režīma.

Hepatotoksicitāte

Hepatotoksicitāte var rasties, lietojot terapijas režīmu, kurā izmanto pretomanīdu, bedakvilīnu un linezolīdu. Vajadzētu veikt ar aknu darbību saistīto laboratorijas testu rezultātu uzraudzību. Terapijas režīma laikā būtu jāizvairās no alkohola un hepatotoksisku zāļu, izņemot indikāciju paziņojumā norādīto zāļu, (ieskaitot augu izcelsmes uztura bagātinātājus) lietošanas (skatīt 4.1. apakšpunktu), īpaši pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

Simptomus un pazīmes (piemēram, nogurums, anoreksija, slikta dūša, dzelte, tumšs urīns, aknu jutīgums un hepatomegālija) vajadzētu kontrolēt visā terapijas laikā. Uzsākot ārstēšanu, vismaz reizi nedēļā pirmajā ārstēšanās mēnesī, katru otro nedēļu otrajā ārstēšanās mēnesī, un pēc tam reizi mēnesī, kamēr vien terapiju izmanto, vajadzētu uzraudzīt laboratorijas analīžu rezultātus (alanīna aminotransferāze [ALT], asparātaminotransferāze [AST], sārmainā fosfatāze un bilirubīns). Ja parādās jaunas aknu darbības traucējumu pazīmes vai tās pastiprināšanās, vajadzētu veikt vīrusa hepatīta testu un vajadzētu pārtraukt citu hepatotoksisku zāļu lietošanu. Visa terapijas režīma izmantošanu vajadzētu pārtraukt, ja:

- Aminotransferāzes līmeņa paaugstināšanos pavada kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās, kas vairāk nekā 2 reizes pārsniedz normas augšējo robežu.
- Aminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās vairāk nekā 8 reizes pārsniedz normas augšējo robežu.
- Aminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās vairāk nekā 5 reizes pārsniedz normas augšējo robežu, un šāda situācija ir ilgāka par 2 nedēļām.

Kad aknu enzīmi un klīniskie simptomi normalizējas, terapiju stingrā uzraudzībā var atsākt.

Modifikācijas/pārtraukumi sakarā ar linezolīda nevēlamajām blakusparādībām

Zināmā linezolīda toksiskuma pārvaldīšanai terapijas kursa laikā var būt nepieciešama linezolīda devas modifikācija vai pārtraukšana. Turpmāk sniegtie ieteikumi atspoguļo Nix-TB pētījumā izmantotās procedūras (5.1. apakšpunkts).

Kaula smadzeņu nomākums

Pacientiem, kas uzņem linezolīdu kā daļu no kombinēta terapijas režīma, pilno asinsainu vajadzētu kontrolēt vismaz terapijas režīma sākumā, pēc divām nedēļām un pēc tam reizi mēnesī.

Hematoloģiskie rādītāji dažādos mērījumos ir atšķirīgi, un samazinājumus būtu jāizvērtē pacienta vispārējā veselības stāvokļa kontekstā. Tālāk izklāstītās vadlīnijas var apsvērt, ja pastāv iespēja, ka linezolīds ir izraisījis asins šūnu skaita samazināšanos. Apsveriet iespēju īslaicīgi apturēt vai samazināt linezolīda devu tālāk norādītajās situācijās.

- Anēmija – ja hemoglobīna līmenis samazinās zem 80 g/l vai vairāk nekā par 25% zem rādītāja ārstēšanas sākumā.
- Leikopēnija – ja absolūtais neitrofilo leikocītu skaits (ANC) samazinās zem $0,75 \times 10^9/l$ vai ievērojami zem bāzes līmeņa. Pirms turpmāku lēmumu pieņemšanas par situāciju ir atkārtoti jāpārlicinās ar atkārtotiem testiem, jo ANC rādītāji var būt mainīgi gan diennakts ietvaros, gan citādi.
- Trombocitopēnija – ja trombocītu skaits ir mazāks par $50 \times 10^9/l$ vai ievērojami mazāks par bāzes līmeni. Ideālajā gadījumā pirms turpmāku lēmumu pieņemšanas par situāciju ir atkārtoti jāpārlicinās ar atkārtotiem testiem.

Ja attiecībā uz kaula smadzeņu nomākumu novēro uzlabošanos, ir jāapsver linezolīda lietošanas atsākšanu ar sākotnējo devu vai ar pusi no sākotnējās devas.

Perifēra neiropātija un redzes nerva neiropātija

Ar linezolīdu saistīta ar perifēra neiropātija parasti ir atgriezeniska vai uzlabojas linezolīda devas pārtraukšanas, samazināšanas vai izbeigšanas gadījumā. Ja novēro perifērās neiropātijas uzlabošanu, ir jāapsver linezolīda lietošanas atsākšana ar pusi no sākotnējās devas. Nix-TB pētījumā (5.1. apakšpunkts) perifērās neiropātijas dēļ veiktas linezolīda lietošanas pārtraukšanas/samazināšanas/izbeigšanas gadījumu sastopamība nepārtraukti palielinājās, sākot no aptuveni 2 mēnešiem no terapijas sākuma līdz terapijas beigām. Uzraugiet vizuālos simptomus visiem pacientiem, kuri saņem kombinēto pretomanīda, bedakvilīna un linezolīda terapijas režīmu. Ja pacientam parādās redzes traucējumu simptomi, ir jāpārtrauc linezolīda lietošana un nekavējoties jāveic oftalmoloģiska izmeklēšana, lai novērtētu redzes nerva neiropātijas pazīmes.

Laktacidoze

Laktacidoze ir zināma linezolīda nevēlamā blakusparādība. Pacientiem, kuriem atkārtoti rodas slikta dūša vai vemšana, nekavējoties vajadzētu veikt medicīnisku novērtējumu, tostarp bikarbonāta un pienskābes līmeņa novērtējumu, un jāapsver linezolīda lietošanas pārtraukšana. Ciešā uzraudzībā linezolīdu var atsākt lietot ar mazāku devu, kad laktacidozes pazīmes un simptomi izzūd.

QT intervāla pagarināšanās

Ir ziņots, ka kombinētā pretomanīda, bedakvilīna un linezolīda terapijas režīma laikā ir novērota QT intervāla pagarināšanās. QT intervāla pagarināšanās ir zināma bedakvilīna izraisīta nevēlamā blakusparādība. Ir radies iespaids, ka bedakvilīns kombinācijā ar pretomanīdu izraisa lielāku QT intervāla pagarināšanos, nekā ir sagaidāms, lietojot tikai bedakvilīnu. Tomēr pretomanīda ietekme nav pilnībā raksturota.

Kombinētā pretomanīda, bedakvilīna un linezolīda terapijas režīma izmantošanas laikā EKG izmeklējumu vajadzētu veikt pirms terapijas sākšanas un vismaz reizi mēnesī. Kālija, kalcija un magnija līmeni serumā būtu jānosaka pie bāzes līnijas, un pataloģisku rādītāju gadījumā jākorrigē. Ja konstatē QT intervāla pagarināšanos, būtu jāveic turpmāka elektrolītu uzraudzība.

QT intervāla pagarināšanās risku var palielināt:

- *torsade de pointes* anamnēze,
- iedzimta gara QT sindroms personiskajā vai ģimenes anamnēzē,
- hipotireoze šobrīd vai anamnēzē,
- pastāvoša bradīaritmija,
- sirds mazspēja vai zināma strukturālā sirds slimība,
- QT intervāls, kas koriģēts ar Frederika metodi (QTcF) > 450 ms (apstiprināts ar atkārtotu elektrokardiogrammu) vai
- kalcija, magnija un kālija līmenis serumā zem normas apakšējām robežām.

Ja pacientam attīstās klīniski nozīmīga ventrikulāra aritmija vai QTcF intervāls, kas pārsniedz 500 ms (apstiprināts ar atkārtotu EKG), ir jāpārtrauc viss pretomanīda, bedakvilīna un linezolīda terapijas režīms. Ja izveidojas sinkope, būtu jāiegūst EKG, lai noteiktu QT intervāla pagarināšanos.

QT intervāla pagarināšanās risks kombinētajam terapijas režīmam nav noteikts pie iedarbības, kas pārsniedz terapeitisko līmeni. Ja sistēmiskā pretomanīda iedarbība ir palielināta, risks var palielināties (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Palīgvielas

Pretomanid FGK satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Pretomanid FGK satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas zāles”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu zāļu ietekme uz pretomanīdu

CYP3A4 inducētāji

Pretomanīds daļēji metabolizējas ar CYP3A4 starpniecību. Tā rezultātā, lietošana kopā ar CYP3A4 inducētājiem var samazināt pretomanīda iedarbību. Mijiedarbības pētījumos, lietojot vairāku devu pretomanīda un vairāku devu rifampicīna vai efavirenza, pretomanīda AUC_{0-24h} attiecīgi samazinājās par 66% vai 35%. Sakarā ar sistēmiskās iedarbības samazināšanās izraisītu pretomanīda terapeitiskās iedarbības samazināšanās iespēju, no pretomanīda un vidēji spēcīgu vai stipru CYP3A4 inducētāju (piemēram, efavirenza, etravirīna, rifamicīniem, ieskaitot rifapentīnu un rifabutīnu, karbamazepīna, fenitoīna, divšķautņu asinszāles (*Hypericum perforatum*)) vienlaicīgas sistemātiskas lietošanas ir jāizvairās (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vairāku devu pretomanīda un vairāku devu ar ritonavīru pastiprināta lopinavīra mijiedarbības pētījumā pretomanīda AUC_{0-24h} samazinājās par 17%.

Pretomanīda ietekme uz citām zālēm

OAT3 substrāti

Pretomanīds ir OAT3 transportētāja inhibitors *in vitro*, kas klīniski var izraisīt OAT3 substrāta zāļu koncentrācijas palielināšanos, un var palielināt šo zāļu izraisīto nevēlamo blakusparādību risku. Ja pretomanīdu lieto kopā ar OAT3 substrāta zālēm (piemēram, metotreksātu, benzilpenicilīnu, indometacīnu, ciprofloksacīnu), būtu jāveic ar OAT3 substrātu saistīto zāļu nevēlamo blakusparādību uzraudzība un nepieciešamības gadījumā vajadzētu apsvērt OAT3 zāļu devas samazināšana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

CYP2C8, CYP2C9 un CYP2C19 substrāti

Ir pierādīts, ka pretomanīds laikkarīgā veidā *in vitro* inhibē CYP2C8 un CYP2C19. CYP2C8, CYP2C9 un CYP2C19 indukcija ar pretomanīdu vēl nav pētīta. Tādēļ pretomanīda tīrā ietekme uz CYP2C8 un/vai CYP2C19 substrātiem nav zināma. Tādēļ vienlaicīgai terapijai ar CYP2C8, CYP2C9 un CYP2C19 substrātiem vajadzētu veikt stingru uzraudzību.

Pgp, OATP1B3, OCT2 un BCRP substrāti

Pretomanīda iespēja inhibēt Pgp, OATP1B3, OCT2 un BCRP *in vivo* nav zināma. Vienlaicīgas terapijas ar pretomanīdu un transportētāju substrātiem ar šauru terapeitisko indeksu gadījumā, ieteicams ievērot piesardzību.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Par pretomanīda lietošanu grūtniecēm datu ir ļoti maz. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz embrija un augļa attīstību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Pretomanīdu grūtniecības laikā vajadzētu lietot tikai tad, ja tiek uzskatīts, ka pacienta ieguvums ir lielāks par iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai pretomanīds/metabolīti izdalās mātes pienā. Pieejamie farmakodinamiskie/toksikoloģiskie dati par dzīvniekiem liecina par pretomanīda izdalīšanos pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Risks ar krūti barotam bērnam nav izslēdzams. Ir jāpieņem lēmums par to, vai nu pārtraukt barošanu ar krūti, vai arī pārtraukt pretomanīda terapiju, ņemot vērā labumu, ko bērna barošana ar krūti sniedz bērnam, un kādu labumu terapija sniedz sievietei.

Fertilitāte

Dati par pretomanīda ietekmi uz cilvēku auglību nav pieejami. Pretomanīda perorāla ievadīšana žurku tēviņiem izraisīja izteikti samazinātu auglību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pretomanīds maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ir ziņots, ka atsevišķi pacienti, kas lietoja pretomanīdu, ir izjutuši redzes traucējumus un daži pacienti ir izjutuši reiboni. To vajadzētu ņemt vērā, vērtējot pacienta spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības, kuras izraisīja pretomanīda lietošana kombinācijā ar bedakvilīnu un linezolīdu, bija slikta dūša (36%), vemšana (28%) un transamināžu pieaugums (21%). 81% un 37% pacientu novēroja perifēro neiropātiju un anēmiju, kas attiecīgi ir zināmas linezolīda nevēlamās blakusparādības. Slikta dūša, vemšana un transamināžu līmeņa paaugstināšanās ir iespējamās nevēlamās blakusparādības visām trim terapijas režīmā lietotajām zālēm. Lai iegūtu plašāku informāciju par abu šo zāļu izraisītajām nevēlamajām blakusparādībām, skatīt bedakvilīna un linezolīda zāļu aprakstus.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības, par kurām ir ziņots nekontrolētā 3. fāzes pētījumā, kurā piedalījās 109 pacienti, kuru terapijā izmantoja pretomanīdu, kas kombinēts ar bedakvilīnu un linezolīdu, ir apkopotas tabulā atbilstoši sistēmas orgānu klasei un sastopamības biežumam. Nevēlamās blakusparādības, kuras uzskata par attiecināmām uz linezolīdu, ir marķētas ar Δ.

Sistēmas orgānu klase	Ļoti bieži ≥1/10	Bieži ≥1/100 līdz <1/10	Retāk ≥1/1 000 līdz <1/100
Infekcijas un infestācijas			Sēnīšu infekcija, mutes kandidoze, mutes dobuma sēnīšu infekcija
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Anēmija Δ	Leikopēnija Δ, neutropēnija Δ, trombocitopēnija Δ,	Limfopēnija Δ, pancitopēnija Δ
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Samazināta ēstgriba	Hipoglikēmija, laktacidoze Δ	Acidoze Δ, dehidratācija, hipokalcēmija, hipovolēmija, hipomagniēmija
Psihiskie traucējumi		Bezmiegs	Trauksme, depresija
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra neiropātija* Δ, galvassāpes	Garšas sajūtas traucējumi, reibonis	
Acu bojājumi		Redzes traucējumi*, acu kairinājums, sāpes acīs, redzes nerva neiropātija*Δ	Lēcas slimības, sausa acs, acs nieze, acu pietūkums, papillas tūska, presbiopija
Ausu un labirinta			Kurlums

Sistēmas orgānu klase	Ļoti bieži ≥1/10	Bieži ≥1/100 līdz <1/10	Retāk ≥1/1 000 līdz <1/100
bojājumi			
Sirds funkcijas traucējumi			Sirdsklauves, sinusa tahikardija
Asinsvadu sistēmas traucējumi			Hipotensija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības			Klepus, deguna asiņošana
Kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi	Slikta dūša, vemšana, dispepsija, sāpes vēderā*	Gastrīts*, caureja, aizcietējums, gastroezofageālā atvēršanās slimība, pankreatīts*	Vēdera uzpūšanās, dedzinošas mutes sindroms, asiņu vemšana
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Paaugstināts transamināžu līmenis*	Hiperbilirubinēmija	Hepatomegālija, dzelte
Ādas un zemādas audu bojājumi	Akne*, nieze*, izsitumi*	Sausa āda, alopecija	Alerģisks dermatīts, ādas hiperpigmentācija
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Muskuloskeletālas sāpes*	Muskuļu spazmas	Muskuloskeletāls stīvums
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības			Erektīlā disfunkcija, metrorāģija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Nogurums, astēnija	Slikta pašsajūta
Izmeklējumi	Paaugstināts gamma glutamiltransferāzes līmenis; paaugstināts amilāzes līmenis*	Pagarināts QT intervāls elektrokardiogrammā, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs, paaugstināts kreatīna fosfokināzes līmenis asinīs, paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs, paaugstināts lipāzes līmenis*	Albumīna klātbūtne urīnā, paaugstināts kreatīna līmenis asinīs, paaugstināts kreatīna fosfokināzes MB līmenis asinīs, paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs, samazināts kreatīna klīrenss nierēs

*Atlasītie termini savēršas šādi: perifērā neiropātija (dedzināšanas sajūta, hipostēzija, hiporefleksija, perifēra neiropātija, parestēzija, perifēra motoriska neiropātija, perifēra sensoriski motoriska neiropātija, perifēra sensoriska neiropātija); gastrīts (gastrīts, hronisks gastrīts); akne (akne, aknes formas dermatīts); muskuloskeletālas sāpes (artralģija, muguras sāpes, sāpes mugurā, kostohondrīts,

mialģija, sāpes ekstremitātēs); paaugstināts transamināžu līmenis (paaugstināts alanīnaminotransferāzes (ALT) līmenis, paaugstināts aspartāta aminotransferāzes (AST) līmenis, zāļu izraisīts aknu bojājums, aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās, aknu darbības traucējumi, aknu darbības testu paaugstināšanās, transamināžu līmeņa paaugstināšanās); izsitumi (izsitumi, eritematozi izsitumi, makulopapulāri izsitumi, papulāri izsitumi, vezikulāri izsitumi); nieze (nieze, visārēja nieze, niezoši izsitumi); sāpes vēderā (sāpes vēderā, sāpes vēdera lejasdaļā, sāpes vēdera augšdaļā, jutīgums vēderā); redzes traucējumi (redzes miglošanās, redzes asuma samazināšanās, redzes traucējumi); amilāzes līmeņa paaugstināšanās (amilāzes līmeņa paaugstināšanās, hiperamilazēmija); lipāzes līmeņa paaugstināšanās (hiperlipidēmija, lipāzes līmeņa paaugstināšanās); optiskā neiropātija (optiskā neiropātija, optiskais neirīts); pankreatīts (pankreatīts, hemorāģisks pankreatīts).

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Paaugstināts transamināžu līmenis

Nix-TB pētījumā, kurā 109 pacientu terapijai izmantoja pretomanīdu, kas kombinēts ar bedakvilīnu un linezolīdu, 21% pacientu novēroja paaugstinātu transamināžu līmeņa nevēlamo blakusparādību (ļoti bieži). Izņemot vienu pacientu, kas nomira pneimonijas un sepses dēļ, visi pacienti, kuriem bija paaugstināts transamināžu līmenis, pēc pārtraukuma varēja turpināt vai atsākt terapiju un pabeigt pilnu terapijas kursu.

EKG QT intervāla pagarināšanās

QT intervāla pagarināšanās ir zināma bedakvilīna izraisīta nevēlamā blakusparādība. Ir radies iespaids, ka bedakvilīns kombinācijā ar pretomanīdu izraisa lielāku QT intervāla pagarināšanos, nekā ir sagaidāms, lietojot tikai bedakvilīnu. Tomēr pretomanīda ietekme nav pilnībā raksturota. Nix-TB pētījumā 6 pacientiem (5,5%, bieži) novēroja QT intervāla pagarināšanos. Visā Nix-TB pētījumā netika ziņots, ka kādai no pētāmajām personām novērots terapijas izraisīts, 480 ms pārsniedzošs QTcF. Tika ziņots, ka vienai pētāmajai personai izmaiņas no QTcF bāzes līmeņa pārsniedza 60 ms.

Kaula smadzeņu nomākums

Kaula smadzeņu nomākums ir zināma linezolīda nevēlamā blakusparādība. Nix-TB pētījumā 37% (ļoti bieži) pacientiem kā visbiežāk sastopamo ar linezolīdu saistīto hemopoētiskās citopēnijas nevēlamo blakusparādību, novēroja anēmiju. Vairumā gadījumu citopēnijas sākās pēc 2 terapijas nedēļām. Kopumā trim pacientiem bija citopēnijas, kas tika uzskatītas par nopietnām: neitropēnija tika novērota 1 pacientam un anēmija 2 pacientiem. Visas 3 nopietnās nevēlamās blakusparādības noveda pie linezolīda lietošanas pārtraukšanas, vai pretomanīda, bedakvilīna un linezolīda lietošanas pārtraukšanas, pēc kā visas nevēlamās blakusparādības izzuda.

Perifēra neiropātija

Perifēra neiropātija ir zināma linezolīda nevēlamā blakusparādība. Nix-TB pētījumā 81% (ļoti bieži) pacientu novēroja perifēru neiropātiju. Lielākā daļa šo nevēlamo blakusparādību radās pēc 8 ārstēšanas nedēļām un noveda pie dozēšanas pārtraukšanas, devas samazināšanas vai linezolīda lietošanas izbeigšanas. Neviena ar perifēro neiropātiju saistīta nevēlamā blakusparādība neizraisīja visa pētījuma režīma izbeigšanu.

Optiska neiropātija

Optiska neiropātija ir zināma linezolīda nevēlamā blakusparādība. Diviem pacientiem (2%, bieži) Nix-TB pētījumā attīstījās optiska neiropātija, abiem pēc 16 terapijas nedēļām. Abas šīs nevēlamās blakusparādības bija nopietnas, tiklens izmeklējumos apstiprinātas kā optiska neiropātija/neirīts, un to rezultātā linezolīda lietošana tika izbeigta; pēc kā abas nevēlamās blakusparādības izzuda.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav pieredzes par akūtu pretomanīda pārdozēšanu. Apzinātas vai nejaušas pārdozēšanas gadījumā vajadzētu veikt vispārīgus pasākumus vitālo pamatfunkciju atbalstam, tostarp vitālo pazīmju un EKG uzraudzību.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretmikobaktēriju līdzekļi, zāles tuberkulozes ārstēšanai, ATĶ kods: **vēl nav piešķirts**.

Darbības mehānisms

Tiek uzskatīts, ka pretomanīda darbības mehānisms ietver šūnu sienu lipīdu sintēzes nomākšanu aerobos apstākļos un reaktīvā slāpekļa sugu veidošanos anaerobos apstākļos. Darbībai aerobos un anaerobos apstākļos (skatīt arī rezistences mehānismu tālāk) ir nepieciešama reduktīva pretomanīda aktivizēšana ar nitroreduktāzi, kas ir atkarīga no mikobakteriālā deazaflavīna (F420).

Rezistence

Pretomanīda aktivācija, kas notiek baktērijas šūnā, ir atkarīga no enzīmiem, kurus kodē 5 gēni: no kofaktora F420 atkarīga nitroreduktāze, kuras nosaukums ir Ddn; glikozes-6-fosfātdehidrogenāze, kuras nosaukums ir Fgd1; un F420 biosintētisko ceļu enzīmi (FbiA, FbiB un FbiC). Mutācijas šajos enzīmos kodējošajos 5 gēnos (*ddn*, *fgd1*, *fbiA*, *fbiB*, *fbiC*), ir saistītas ar augsta līmeņa pretomanīdu rezistenci *in vitro*.

Ne visiem izolātiem ar paaugstinātu minimālo inhibējošo koncentrāciju (MICs) šajos gēnos ir mutācijas, kas norāda uz vismaz viena cita rezistences mehānisma pastāvēšanu.

Pretomanīds neuzrāda krustenisku rezistenci ar nevienām patlaban lietotām prettuberkulozes zālēm, izņemot dalamanīdu, kura gadījumā krusteniskā rezistence ir demonstrēta *in vitro*. Iespējams, ka tas saistīts ar to, ka pretomanīdu un delamanīdu aktivizē vienā un tajā pašā veidā, skatīt iepriekš. TB Alliance sponsorētos pētījumos līdz šim ir novērots tikai viens pretomanīda rezistences iegūšanas gadījums.

Jūtības testēšanas robežvērtības

Pamatojoties uz pieejamo ierobežoto informāciju, testēšanai ar MGIT sistēmu, provizoriski noteiktā pretomanīdu kritiskā koncentrācija ir 1 µg/ml. Vairāk nekā 99% izpētīto klīnisko izolātu uzrādīja MIK vērtības, kas ir 1 µg/ml vai mazākas. Turpretī visiem *Mycobacterium tuberculosis* izolātiem, kuru pretomanīda rezistences mehānismi ir zināmi, MIK vērtības bija augstākas par šo koncentrāciju.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Pretomanīds tika novērtēts atklātā daudzcentru pētījumā, kuru veica pētāmajām personām ar ekstensīvi zāļu rezistentu (XDR), terapiju nepanesošu multi-zāļu rezistentu (MDR), vai uz terapiju nereaģējošu, multi-zāļu rezistentu (MDR) plaušu tuberkulozi. Pētāmās personas ievēroja norādīto pretomanīda-bedakvilīna-linezolidā terapijas režīmu 6 mēnešus (termiņš ir pagarināms līdz 9 mēnešiem) ar 24 mēnešu novērošanas periodu; linezolidā sākumdeva bija 600 mg divas reizes dienā vai 1200 mg vienu reizi dienā. Pētījuma laikā kopumā terapiju saņēma 109 pacienti.

Pētījuma primārais efektivitātes kritērijs bija terapijas neveiksme, kas definēta kā bakterioloģiska neveiksme, bakterioloģisks recidīvs (kultūras pāreja uz pozitīvu stāvokli pēc terapijas pabeigšanas ar to pašu *Mycobacterium tuberculosis* celmu, pēc pārejas uz negatīvu stāvokli terapijas laikā), vai klīniska neveiksme līdz 6 mēnešos ilgā novērošanā pēc terapijas beigām. Pētāmās personas, kuru

gadījumi tika uzskatīti par terapijas neveiksmēm, tika kategorizēti kā gadījumi, kuros ir nelabvēlīgs iznākums.

Vidējais pacientu vecums bija 35,6 gadi, 48% bija sievietes un 52% bija vīrieši. Vidējais laiks kopš sākotnējās tuberkulozes diagnozes bija 24 mēneši. 47%/38% pacientu bija vienpusējas/divpusējas kavitātes, un 51% pacientu bija HIV pozitīvi (ar vidējo CD4 šūnu skaitu 396 šūnas/ μ l).

Primārās efektivitātes analīzes rezultāti ir norādīti tabulā.

	Kopā	XDR	TI/NR MDR
N	109	71 (65%)	38 (35%)
Nenovērtējams	2	1	1
Kopējais novērtējamais	107	70	37
Labvēlīgs	98 (92%)	63 (90%)	35 (95%)
Nelabvēlīgs	9 (8%)	7 (10%)	2 (5%)

XDR: ekstensīvi zāļu rezistents

TI/NR MDR: terapiju nepanesošs vai uz terapiju nereaģējošs, multi-zāļu rezistents

Rezultāti bija līdzīgi gan HIV negatīvām, gan HIV pozitīvām personām. No 9 nelabvēlīgajiem rezultātiem 6 bija terapijas saņemšanas laikā notikuši nāves gadījumi. Vēl divām personām pēc ārstēšanas beigām novēroja recidīvu; viena no šīm personām vēlāk nomira.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pretomanīda pētījumu rezultātus par multizāļu rezistentas tuberkulozes terapiju vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Ar nosacījumiem

Šīs zāles ir reģistrētas “ar nosacījumiem”.

Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra vismaz ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pretomanīda farmakokinētiskās īpašības veselām pieaugušām personām un pieaugušiem, ar tuberkulozi inficētiem pacientiem ir līdzīgas.

Uzsūkšanās

Pretomanīda absolūtā biopieejamība nav noteikta. Divi masas bilances pētījumi liecina, ka absolūtā biopieejamība ir lielāka par 53% un 64%.

Mediānas t_{max} vērtības ir 4 līdz 5 stundas.

200 mg pretomanīda uzņemšana ar treknu kalorijām bagātu maltīti, salīdzinājumā ar uzņemšana tukšā dūšā, vidējo C_{max} paaugstināja par 76%, un vidējo AUC_{0-inf} paaugstināja par 88%.

Izkliede

Pretomanīdu saistīšanās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām ir 86,4%, tātad nesaistītā frakcija (f_u) ir 13,6%. Saistīšanās ar cilvēka seruma albumīnu bija līdzīga (82,7%), kas liecina, ka sasaistīšanās ar albumīnu ir atbildīga par cilvēka plazmas olbaltumvielu saistīšanos ar pretomanīdu.

Vidējais šķietamais izklijes tilpums (V_d/F) pēc vienas 200 mg devas ievadīšanas pēc ēšanas bija 97 L, vidējai ķermeņa masai esot 72 kg.

Biotransformācija

Pretomanīda metabolisma profils nav pilnībā noskaidrots. Pretomanīds tiek plaši metabolizēts ar vairāk nekā 19 metabolītiem, kas identificēti daudzos metabolisma ceļos. Masas līdzsvara pētījumā pretomanīda eliminācijas pusperiods bija 16 stundas, bet kopējā radioaktivitāte bija 18 dienas, kas norāda uz daļēji neidentificētu ilgmūžīgu metabolītu klātbūtni.

In vitro pretomanīdu mēreni metabolizēja CYP3A4. CYP3A4 lomu pamatoja arī ar klīniskas zāļu mijiedarbības pētījums ar CYP3A4 inducētājiem. Pretomanīda metabolismā ir iesaistīta arī slāpekļa reducēšana, ko izraisa *Mycobacterium tuberculosis* un, iespējams, kuņģa-zarnu trakta mikroflora.

Pretomanīds nav citohroma P450 (CYP) 2C9, 2C19 vai 2D6 substrāts *in vitro*.

Eliminācija

Atbrīvošanās no kopējās radioaktivitātes pēc vienreizējas 14C pretomanīda devas bija aptuveni 90%; apmēram 53-65% izdaloties ar urīnu un 26-38% izdaloties ar fecēm.

Pretomanīds klīniski nozīmīgā koncentrācijā nav substrāts vai inhibitors transportieriem, žults sāļu eksporta sūknim (BSEP), daudzāžu un toksīnu ekstrūzijas proteīnam (MATE)1, MATE2-K, organisko anjonu transportierim (OAT)1, OAT1B1 un organiskajam katjonu transportierim (OCT)1. Pretomanīds nav OAT3, krūts vēža rezistences proteīna (BCRP), P-glikoproteīna (P gp), OCT2 un organisko anjonu transportējošā polipeptīda (OATP)1B3 substrāts. Pretomanīda spēja inhibēt P gp, OATP1B3, OCT2 un BCRP nav pētīta klīniski nozīmīgās koncentrācijās. Šķietamais klīrenss (CL/F) pēc vienas devas bija attiecīgi 7,6 un 3,9 l/h tukšā dūšā un pēc ēšanas. Eliminācijas pusperiods bija 17 stundas.

Nelinearitāte

Tukšā dūšā biopieejamība samazinājās, palielinot devas (50 līdz 1500 mg dienā), ar absorbcijas piesātinājumu, kas ir lielāks par 1000 mg. Pēc ēšanas, devām esot no 50 mg līdz 200 mg, nozīmīgas biopieejamības izmaiņas netika konstatētas.

Īpašas populācijas

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem pretomanīda farmakokinētika nav noteikta.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem pretomanīda farmakokinētika nav noteikta.

Pediātriskā populācija

Pediātriskā populācijā pretomanīda farmakokinētika nav noteikta.

Gados veci cilvēki

Par pretomanīda lietošanu gados vecākām (≥ 65 gadi) personām klīniskie dati ir ierobežoti (n=5).

Rase

Starp melnās un eiropeīdās rases pārstāvjiem klīniski nozīmīgas pretomanīdu farmakokinētikas atšķirības nav noteiktas. Citu rasu populācijām pretomanīda farmakokinētika nav noteikta.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Žurkām, kuras saņēma pretomanīdu 13 nedēļas, devai esot 300 mg/kg/dienā, 7 reizes pārsniedzot maksimālo cilvēkam ieteicamās devas (MRHD) iedarbību, un 26 nedēļas, devai esot 100 mg/kg dienā, 3-4 reizes pārsniedzot MRHD iedarbību, veidojās kataraktas. Pērtiķiem, kuriem pretomanīdu iekšķīgi saņēma 4 nedēļas, devai esot 450 mg/kg/dienā (10,5 reizes pārsniedzot MRHD iedarbību) un vēl 12 nedēļas, devai esot 300 mg/kg/dienā (5,4 reizes pārsniedzot MRHD iedarbību), dozēšanas beigās

kataraktas nekonstatēja, taču tādās konstatēja 2 no 12 pērtiķiem 13 nedēļu ilgā atlabšanas laikā pēc terapijas. Tālākā pētījumā ar pērtiķiem pēc terapijas, kurā tiem pretomanīdu perorāli saņēma 13 nedēļas, devai esot 300 mg/kg/dienā (5 reizes pārsniedzot MRHD iedarbību), vai 20 nedēļu ilgā atlabšanas periodā pēc terapijas, kataraktas nekonstatēja. Turklāt pērtiķiem atkārtotu devu toksicitātes pētījumos, kas ilga līdz 9 mēnešiem (aptuveni 2-3 reizes pārsniegta MRHD iedarbība) kataraktas nekonstatēja. Kopumā šie pētījumi liecina, ka žurkām novērotais nulles efekta līmenis attiecībā uz kataraktu bija 30 mg/kg dienā (26 nedēļu pētījums), kas ir 2 reizes lielāka iedarbība par 200 mg/dienā lielu MRHD.

Atkārtotu devu pētījumos ar žurkām, krampjus novēroja pie sistēmiskām iedarbībām, kas bija 4 līdz 10 reizes lielākas par klīnisko iedarbību 200 mg/dienā liela MHRD ($C_{max} = 3.1 \mu\text{g/ml}$ un $AUC_{0-24} = 57 \text{ h} \times \mu\text{g/ml}$). Atkārtotu devu pētījumos ar pērtiķiem, krampjus novēroja pie iedarbībām, kas bija 2 līdz 8 reizes lielākas par MHRD iedarbību. Abām sugām krampjus novēroja pie mazākām iedarbībām garākos pētījumos (6 mēneši žurkām un 9 mēneši pērtiķiem). Neklīniskos pētījumos ar pretomanīdu krampju mehānisms nav zināms. Šīs atradenes klīniskā nozīme nav zināma.

Pretomanīds var ietekmēt sirds repolarizāciju, bloķējot hERG kālija kanālus un/vai citus sirds jonu kanālus, tostarp Nav1.5 un KCNQ1/minK.

Sēklinieku toksicitāte tika novērota žurkām un pelēm bez MRHD iedarbības robežas. Žurku tēviņiem, kas tika ārstēti ar perorāli uzņemamu pretomanīdu, novēroja auglības izmaiņas, no samazinātai auglībai līdz pilnai neauglībai. Pērtiķiem, kas preorāli lietoja pretomanīdu 3 mēnešus un 9 mēnešus, tieša pretomanīda iedarbība uz reproduktīvajiem orgāniem netika novērota. Pērtiķiem novēroja samazinātu spermatozoīdu kustīgumu, kopējo spermatozoīdu skaitu un palielinātu patoloģisku spermatozoīdu attiecību. Pamatojoties uz pirmsklīniskajiem datiem, grauzēji ir uzņēmīgi pret pretomanīda inducētu sēklinieku bojājumu. Vīrišķo reproduktīvo hormonu līmenis serumā ir biomarkieri, kas saistībā ar šo bojājumu mainās. Primātu preklīniskajā pētījumā netika novērotas ar pretomanīdu saistītas izmaiņas sēkliniekos vai vīriešu reproduktīvajos hormonos.

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par embrija-augļa attīstību un perinatālo attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Žurkām tika pētīta pretomanīda pārnese no mātiņas uz mazuli ar mātes pienu. Pēc 14 dienām, devai esot 20 mg/kg/dienā vidējā mātes plazmas koncentrācija 6 stundas pēc devas ieņemšanas bija 2,84 $\mu\text{g/ml}$, kas ir līdzīgs vidējam līdzsvara stāvoklim C_{max} 200 mg pretomanīda cilvēkiem. Tajā pašā laikā vidējā koncentrācija pienā bija 4,07 $\mu\text{g/ml}$, un vidējā koncentrācija žurku mazuļos bija 0,119 $\mu\text{g/ml}$. Pretomanīda koncentrācija žurku pienā nav rādītājs, uz kura pamata var prognozēt pretomanīda koncentrāciju cilvēka pienā.

Tradicionālajos pretomanīda genotoksicitātes pētījumos netika konstatēta mutagēna vai klastogēna iedarbība. Cirkulējošais pretomanīda metabolīts, M50, bija mutagēns bakteriālā reversās mutācijas pārbaudes metodē. 6 mēnešu ilgā pētījumā ar transgēnām pelēm, kurās šis metabolīts rodas, netika atklāts kancerogēns potenciāls.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Laktozes monohidrāts
Mikrokristāliskā celuloze
Nātrija cietes glikolāts
Magnija stearāts
Koloidālais silīcija dioksīds
Nātrija laurilsulfāts
Povidons

6.2. Nesaderība

Nav piemērojams.

6.3. Uzglabāšanas laiks

24 mēneši

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudeles ar uzskrūvējamu polipropilēna vāciņu ar celulozes ieliktni un absorbējošu kokvilnu.

Iepakojuma lielums: 26 tabletes.

PVH/PVdH alumīnija folijas blisteriepakojums.

Iepakojuma lielumi: 14, 14 × 1 (dozējamu vienību), 182, 182 × 1 (dozējamu vienību) tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

FGK Representative Service GmbH

Heimeranstrasse 35

80339 München, Vācija

Tālrunis: +49 (0) 89 893 119-22

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1.
Komarom
2900
Ungārija

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

**E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM,
KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM**

Tā kā šī ir reģistrācija ar nosacījumiem un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14a. pantu, RAĪ noteiktajā laikā jāpabeidz šādi pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
Lai sīkāk novērtētu linezolīda ar bedakvilīnu un pretomanīdu lietošanas drošumu, efektivitāti un panesamību pēc 26 nedēļu ilgās ārstēšanas dalībniekiem ar plaušu XDR-TB, pirms-XDR TB vai ārstēšanu nepanesošu vai nereaģējošu MDR-TB, reģistrācijas atļaujas īpašniekam ir jāapkopo un jāiesniedz rezultāti no pašreiz notiekošā pētījuma ZeNix – A 3. fāzes - daļēji maskētā, randomizētā pētījuma, kurā novērtē linezolīda ar bedakvilīnu un pretomanīdu dažādu devu un ārstēšanas ilgumu drošumu un efektivitāti dalībniekiem ar plaušu infekciju, kuriem ir ekstensīva zāļu rezistenta tuberkuloze (XDR-TB), pirms-XDR-TB vai ārstēšanu nepanesoša vai nereaģējoša multirezistentā tuberkuloze (MDR-TB).	Iesniedzamie gada pārskati Galīgais ziņojums līdz 2022. gada 4. ceturksnim
Lai apstiprinātu pretomanīda drošumu un efektivitāti, reģistrācijas atļaujas īpašniekam ir jāapkopo un jāiesniedz rezultāti no pašreiz notiekošā 3. fāzes atklātā pētījuma, kurā novērtē bedakvilīna ar pretomanīdu un linezolīdu (B-Pa-L) drošumu un efektivitāti pētāmām personām ar plaušu infekciju, kurām ir ekstensīva zāļu rezistenta tuberkuloze (XDR-TB) vai ārstēšanu nepanesoša/nereaģējoša multirezistenta tuberkuloze (MDR-TB). (NiX)	Galīgais ziņojums līdz 2022. gada 2. ceturksnim

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĚŠANA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONS (BLISTERS)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pretomanid FGK 200 mg tabletes
pretomanid

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 200 mg pretomanīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.
Plašākai informācijai skatīt lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Tablete

Blisteri:

14 tabletes

182 tabletes

Perforēti dozējami vienību blisteri:

14 × 1 tablete

182 × 1 tablete

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Perorālai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 Mīnhene
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pretomanid FGK 200 mg tabletes

17. UNIKĀLAIS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pretomanid FGK 200 mg tabletes
pretomanid

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

FGK Representative Services GmbH

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**ĀRĒJĀ KASTE (PUDELE)****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Pretomanid FGK 200 mg tabletes
pretomanid

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 200 mg pretomanīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.
Plašākai informācijai skatīt lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

26 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Perorālai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 Mīnhene
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1437/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pretomanid FGK 200 mg tabletes

17. UNIKĀLAIS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLAIS IDENTIFIKATORS – CILVĒKLASĀMI DATI

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES MARĶĒJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pretomanid FGK 200 mg tabletes
pretomanid

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 200 mg pretomanīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.
Plašākai informācijai skatīt lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

26 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Perorālai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 Mīnhene
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1437/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLAIS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLAIS IDENTIFIKATORS – CILVĒKLAŠĀMI DATI

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Pretomanid FGK 200 mg tabletes pretomanid

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Pretomanid FGK un kādam nolūkam to lieto?
2. Kas Jums jāzina pirms Pretomanid FGK lietošanas?
3. Kā lietot Pretomanid FGK
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Pretomanid FGK?
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Pretomanid FGK un kādam nolūkam to lieto?

Pretomanid FGK sastāvā ir aktīvā viela pretomanīds, kas ir antibiotikas paveids. Antibiotikas ir zāles, kuras izmanto slimību izraisīto baktēriju iznīcināšanai.

Pretomanid FGK izmanto kombinācijā ar divām citām zālēm – linezolidu un bedakvilīnu, lai ārstētu plaušas skārušu tuberkulozi, kad slimība ir kļuvusi rezistenta pret citām antibiotikām:

- plaši pret zālēm rezistentu tuberkulozi vai
- terapiju nepanesošu vai daudzu-zāļu rezistentu tuberkulozi.

To izmanto pieaugušajiem, kas ir vismaz 18 gadus veci.

2. Kas Jums jāzina pirms Pretomanid FGK lietošanas?

Nelietojiet Pretomanid FGK

- ja Jums ir alerģija pret pretomanīdu, nitroimidazolu grupas antibiotikām, vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Tā kā, ārstējot tuberkulozi, pretomanīdu ir jālieto kopā ar citām zālēm – linezolidu un bedakvilīnu – lūdzu pārliecinieties, ka Jūs izlasāt arī šo zāļu iepakojumiem pievienoto lietošanas pamācībā punktu "Nelietot". Ja par jebkādu iepakojumā pievienotajā lietošanas pamācībā sniegtu informāciju rodas šaubas, sazināties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Pretomanid FGK lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja:

- Jums ir pavājināta aknu darbība

- Jūs regulāri lietojat alkoholu
- Jums ir pavājināta nieru darbība
- Jums ir vai ir bijuši sirds ritma traucējumi, vai kādam Jūsu ģimenē ir sirds ritma traucējumi
- Jums ir sirds mazspēja
- Jums ir vai ir bijusi pavājināta vairogdziedzera darbība
- Jums ir pazemināts kalcija, magnija un kālija līmenis asinīs

Aknu bojājumi

Ārstēšanās ar Pretomanid FGK, linezolīdu un bedakvilīnu rada aknu bojājumu risku. Šī iemesla dēļ ārsts jums veiks aknu bojājumu simptomu uzraudzību, un pirms ārstēšanas uzsākšanas un regulāri ārstēšanās laikā jums noņems asins paraugus.

Paziņojiet ārstam, ja izjūtat šādus simptomus:

- nogurums
- slikta apetīte vai apetītes zudums
- nelabums
- ādas un acu dzelte
- tumšs urīns
- sāpes vēderā

Ja būs skartas jūsu aknas, ārsts koriģēs jūsu ārstēšanu

Pazemināts asins šūnu skaits

Ārstēšana ar Pretomanid FGK, linezolīdu un bedakvilīnu var ievērojami samazināt asins šūnu skatu, piemēram, asins trombocītu, sarkano asins šūnu un par neitrofilēm saukto balto asins šūnu skaitu.

Nekavējoties sazinieties ar ārstu par jebkādam zilumu, asiņošanas, vai infekcijas pazīmēm.

Šī iemesla dēļ ārsts veiks pilnās asinsainas uzraudzību pirms ārstēšanas uzsākšanas un regulāri ārstēšanās laikā. Pazemināta asins šūnu skaita gadījumā, ārsts koriģēs jūsu ārstēšanu.

Nervu sistēmas traucējumi rokās, pēdās vai acīs

Terapijas laikā rokās, pēdās vai acīs var rasties nervu traucējumi. Ja terapijas laikā rodas redzes problēmas vai nejutīgums, tirpšana vai dedzināšana rokās vai pēdās, sazinieties ar ārstu. Šādos gadījumos ārsts koriģēs jūsu terapiju. Ja rodas redzes problēmas, sazinieties ar ārstu, lai veiktu tūlītēju acu pārbaudi.

Paaugstināts pienskābes līmenis asinīs

Terapijas laikā, var rasties asins pārskābināšanās, ko sauc par laktacidozi. Saasinieties ar ārstu, ja jums atkarņojas slikta dūša vai vemšana. Šādos gadījumos ārsts var koriģēt jūsu terapiju.

Sirds problēmas

Terapijas laikā var rasties zināma sirds darbības anomālija, kuru pazīst kā QT intervāla pagarināšanos. Šī iemesla dēļ ārsts veiks EKG izmeklējumus pirms ārstēšanas uzsākšanas un regulāri ārstēšanās laikā. Ja radīsies sirds darbības traucējumi, terapija tiks koriģēta. Turklāt tiks veikts kālija, kalcija un magnija līmeņu uzraudzība, un, ja tie neatbilst normām, tie tiks koriģēti.

Pretomanid FGK drošība un efektivitāte tā lietošanai kombinācijā ar citām zālēm, izņemot linezolīdu un bedakvilīnu, nav izpētīta, un tādēļ to nevajadzētu lietot kā nevienas citas terapijas kombinācijas daļu.

Bērni un pusaudži

Šo zāļu lietošana nav ieteicama bērniem un par 18 gadiem jaunākiem pusaudžiem. Tas ir izskaidrojams ar to, ka šo zāļu iedarbība šai vecuma grupu nav izpētīta.

Citas zāles un Pretomanid FGK

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, tai skaitā augu izcelsmes zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tās var ietekmēt Pretomanid FGK darbību vai palielināt blakusparādību risku.

Izvairīties no terapijas, kurā Pretomanid FGK lieto vienlaicīgi ar jebkuru no turpmāk minētajām zālēm. Šīs zāles var mazināt Pretomanid FGK iedarbību, tādēļ jūsu terapija var nedarboties; tādēļ nekavējoties informējiet ārstu par šīm zālēm:

- rifampicīns, rifamicīns, rifapentīns, rifabutīns: citas zāles tuberkulozes vai dažu citu noteiktu infekciju ārstēšanai
- efavirens, etravirīns: zāles HIV infekcijas ārstēšanai
- karbamazipīns, fenitoīns: zāles epilepsijas un noteiktu sāpju ārstēšanai
- Divšķautņu asinszāle: augu izcelsmes zāles depresijas un trauksmes ārstēšanai

Jums ir **jāizvairās** arī no tādu zāļu lietošanas, kuras var radīt aknu bojājumu (izņemot bedakvilīnu un linezolidu). Konsultējieties ar ārstu, kurš varēs Jums pateikt, uz kādām zālēm tas attiecas.

Informējiet ārstu, ja lietojat:

- metotreksātu: zāles smaga locītavu iekaisuma, vēža un ādas slimības psoriāzes ārstēšanai
- benzilpenicilīnu, ciprofloksacīnu: zāles bakteriālu infekciju ārstēšanai
- indometacīnu: zāles sāpju un iekaisuma ārstēšanai
- ritonaviru: zāles HIV infekcijas ārstēšanai

Pretomanid FGK un alkohols

Izvairieties lietot alkoholu, kamēr saņemat Pretomanid FGK terapiju, jo tas palielina nopietnu aknu bojājumu risku.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

- **Grūtniecība**
Zināšanas par Pretomanid FGK lietošanu grūtniecības laikā ir ļoti ierobežotas. Tādēļ Pretomanid FGK grūtniecības laikā lieto tikai tad, ja pacienta ieguvums ir lielāks par iespējamo risku auglim. To, vai jūs vajadzētu ārstēt ar Pretomanid FGK, izlems ārsts.
- **Barošana ar krūti**
Nav zināms, vai pretomanīds nonāk mātes pienā. Jūsu ārstam jāizlemj, vai jums vajadzētu pārtraukt bērna barošanu ar krūti vai izvarīties no Pretomanid FGK terapijas.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Pēc Pretomanid FGK lietošanas jums var rasties reibonis vai arī redzes traucējumi. Ja tas notiek, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpojiet mehānismus.

Pretomanid FGK satur laktozi un nātriju

Ja ārsts ir teicis, ka jums ir kāda cukura nepanesība, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg), - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas zāles”.

3. Kā lietot Pretomanid FGK?

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Pretomanid FGK lieto kombinācijā ar linezolīdu un bedakvilīnu. Izlasīt arī šo zāļu iepakojumā pievienotās lietošanas pamācības. Ja jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva ir

- Pretomanid FGK: 1 tablete vienu reizi dienā
- linezolīds: 1200 mg dienā
- bedakvilīns: 400 mg vienreiz dienā 2 nedēļas, pēc tam 200 mg 3 reizes nedēļā (starp devām vismaz 48 stundas). Piemēram, sākot ar 3 nedēļu, jūs bedakvilīnu varat lietot katru nedēļu pirmdien, trešdien un piektdien.

Lietošanas veids

Ieņemiet Pretomanid FGK vienlaicīgi ar linezolīdu un bedakvilīnu. Norijiet tabletes, uzderot glāzi ūdens, un ieņemiet tās kopā ar ēdienu.

Tabletes lieto tiešā veselības aprūpes speciālista uzraudzībā vai saskaņā ar vietējo praksi.

Lietošanas ilgums

Terapijas ilgums, Pretomanid FGK lietojot kombinācijā ar bedakvilīnu un linezolīdu, ir 26 nedēļas. Jūsu ārsts var pieņemt lēmumu pagarināt šo periodu vai pārtraukt zāļu lietošanu, lai nodrošinātu, ka terapija jums ir droša un efektīva.

Ja esat lietojis Pretomanid FGK vairāk nekā noteikts

Nekavējoties sazinieties ar savu ārstu un paņemiet līdzī zāļu iepakojumu.

Ja esat aizmirsis lietot Pretomanid FGK

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Visas izlaistās pretomanīda un bedakvilīna devas ir ieteicams izmantot terapijas beigās. Linezolīda devas, kuras ir izlaistas linezolīda nevēlamo blakusparādību dēļ, terapijas beigās nav ieteicams izmantot. Ja esat izlaidis devu un neesat pārliecināts, ko darīt, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja pārtraucat lietot Pretomanid FGK

Bez ārsta atļaujas nepārtrauciet lietot Pretomanid FGK vai kombinācijā ar to lietojamās zāles – linezolīdu vai bedakvilīnu. Devu ieņemšana izlaišanas vai terapijas kursa nepabeigšanas dēļ terapija var kļūt neefektīva un tuberkuloze var pasliktināties. Turklāt tas palielinātu iespēju, ka baktērijas kļūst rezistentas pret šīm zālēm.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Gadījumos, kuros Pretomanid FGK lieto kombinācijā ar linezolīdu un bedakvilīnu, ir ziņots par šādām nevēlamām blakusparādībām

Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja Jums rodas jebkas no sekojošā:

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- samazināts sarkano asins šūnu skaits

Iespējamās pazīmes ir nogurums, nespēks, elpas trūkums, samaņas zudums un pastiprinātas slāpes.

- paaugstināts aknu enzīmu līmenis asinīs, ko sauc par
 - gamma GT (norāda cik labi darbojas Jūsu aknas)
 - transamināzēm, piemēram, ALAT, ASAT
- Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas tādi simptomi kā nogurums, apetītes trūkums vai zudums, slikta dūša, ādas un acu dzelte, tumšs urīns vai sāpes vēderā.

Bieži (var skart 1 no 10 cilvēkiem)

- samazināts balto asins šūnu vai trombocītu skaits
Iespējamās pazīmes ir zilumi, asiņošana vai infekcijas.
- paaugstināts pienskābes līmenis asinīs
Sazinieties ar ārstu, ja Jums atkārtoti rodas slikta dūša vai vemšana.

Citas blakusparādības var rasties ar sekojošu biežumu:

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- galvassāpes
- slikta dūša, vemšana, gremošanas traucējumi
- sāpes vēderā
- akne, ādas nieze, izsitumi
- samazināta apetīte
- nervu problēmas rokās vai pēdās, piemēram, sāpes, dedzināšana, neparastas sajūtas vai nejutīgums
- muskuloskeletālas sāpes, piemēram, locītavu sāpes, muguras sāpes, muskuļu sāpes
- paaugstināts līmenis asinīs:
 - amilāze
 - aknu enzīmu gamma GT (kas norāda, cik labi darbojas jūsu aknas)
 - aknu enzīmi, kurus sauc par transamināzi, piemēram, ALT, AST

Bieži (var skart 1 no 10 cilvēkiem)

- miega traucējumi
- vājums, nogurums
- garšas sajūtas traucējumi
- reibonis
- muskuļu spazmas
- caureja, aizcietējums
- kuņģa gļotādas iekaisums, aizkuņģa dziedzera iekaisums
- kuņģa sulu reflukss barības vadā
- matu izkrišana, sausa āda
- acu kairinājums vai sāpes, redzes traucējumi
- redzes nerva bojājumi un/ vai iekaisums ar pietūkumu un redzes traucējumiem
- patoloģiskas elektriskās norises sirdsdarbībā (pagarināts QT intervāls elektrokardiogrammā)
- paaugstināts līmenis asinīs:
 - bilirubīns, kas ir dzeltena asins pigmenta noārdīšanās viela
 - lipāze
 - sārmainā fosfatāze
 - kreatīnfosfokināze
 - urīnviela
- pazemināts cukura līmenis asinīs

Retāk (var skart ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem)

- sēnīšu (tostarp rauga sēnīšu) infekcija mutē vai rīklē, kas izpaužas kā balti plankumi
- sēnīšu infekcija
- pārāk liels šķidruma zudums, samazināts ķermeņa šķidruma tilpums

- trauksme, depresija
- aknu palielināšanās
- ādas, iekšējo orgānu un/vai acu baltumu dzelte
- acs lēcu bojājumi, sausa acs
- pieaugoša nespēja fokusēt skatienu uz tuvu novietotiem priekšmetiem
- acu nieze, acu pietūkums
- redzes nerva diska pietūkums (izraisa redzes zudumu)
- kurlums
- paātrinātas sirdsdarbības sajūta
- paātrināta sirdsdarbība
- zems asinsspiediens
- klepus, deguna asiņošana
- uzpūšanās sajūta
- mēles dedzināšana, mēles kārpiņu palielināšanās
- ekzēma, pārmērīga ādas pigmentācija
- muskuļu un skeleta stīvums
- nespēja sasniegt vai saglabāt erekciju
- dzemdes asiņošana neregulāros intervālos, jo īpaši starp gaidāmajiem menstruālajiem periodiem
- slikta pašsajūta
- patoloģiska olbaltumvielu albumīna klātbūtne urīnā
- asins vemšana
- asins skābums
- muskuļu audu noārdīšanās produkta kreatinīna samazināta eliminācija nierēs
- balto un sarkano asins šūnu un trombocītu nepietiekamība
- pazemināts līmenis asinīs:
 - kalcijs
 - magnijs
- paaugstināts līmenis asinīs:
 - kreatinīns un kreatīnfosfokināze
 - urīnskābe

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Pretomanid FGK?

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kartona kastītes, pudeles vai blistera aiz saīsinājuma “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Pretomanid FGK satur

- Aktīvā viela pretomanīds. Katra tablete satur 200 mg pretomanīda.
- Citas sastāvdaļas ir laktozes monohidrāts, mikrokristāliskā celuloze, nātrija cietes glikolāts, magnija stearāts, koloidālais silīcija dioksīds, nātrija laurilsulfāts, povidons.

Pretomanid FGK ārējais izskats un iepakojums

Pretomanid FGK ir balta vai bālgana ovāla tablete, kurai vienā pusē iespiests "M", bet otrā pusē "P200". Tabletes izmēri: 18 × 9 mm.

Tabletes ir ievietotas:

Blisteriekajos, kuros ir 14, 14 × 1, 182 vai 182 × 1 tabletes

Plastmasas pudelēs, kurās ir 26 tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

FGK Representative Service GmbH

Heimeranstrasse 35

80339 München

Vācija

Ražotājs

Mylan Hungary Kft.

H-2900, Komárom

Mylan utca 1

Ungārija

Generics [UK] Limited

Station Close, Potters Bar

Hertfordshire, EN6 1TL

Lielbritānija

Mylan UK Healthcare Ltd

Building 20, Station Close

Potters Bar, EN6 1TL

Lielbritānija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

Šīs zāles ir reģistrētas „ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz reizi gadā pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>

IV PIELIKUMS

EIROPAS ZĀĻU AĢENTŪRAS SECINĀJUMI PAR ZĀĻU REĢISTRĀCIJU AR NOSACĪJUMIEM UZ VIENU GADU

Eiropas Zāļu aģentūras secinājumi par:

- **reģistrāciju ar nosacījumiem**

Izskatot pieteikumu, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska attiecība ir labvēlīga, lai ieteiktu reģistrāciju ar nosacījumiem, kā sīkāk paskaidrots Eiropas Publiskajā novērtējuma ziņojumā.