

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pretomanid FGK 200 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 200 mg pretomanid.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hver tablett inneholder 294 mg laktose (som monohydrat) og 5 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tabletter.

Hvit til off-white oval tablett, preget med «M» på den ene siden og «P200» på den andre siden.

Tablett dimensjoner: 18 × 9 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Pretomanid FGK er indisert i kombinasjon med bedakvilin og linezolid, hos voksne for behandling av omfattende legemiddelresistent (XDR), behandlingsintolerant eller non-responsiv multiresistent (MDR) pulmonal tuberkulose (TB), se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1.

Det bør tas hensyn til offisielle retningslinjer for riktig bruk av antibakterielle midler.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med pretomanid bør initieres og overvåkes av lege med erfaring i behandling av multiresistent tuberkulose.

Pretomanid bør administreres gjennom direkte observert behandling (DOT) i tråd med lokal praksis.

Dosering

Den anbefalte dosen er 200 mg (én tablett) pretomanid én gang daglig i 26 uker.

Lengre behandlingsvarighet kan vurderes individuelt hos pasienter som ikke har respondert tilstrekkelig på behandlingen etter 26 uker (se pkt. 5.1).

Pretomanid skal kun administreres i kombinasjon med bedakvilin (400 mg én gang daglig i 2 uker, etterfulgt av 200 mg 3 ganger per uke [med minst 48 timer mellom dosene] oralt i totalt 26 uker) og linezolid (1200 mg oralt per dag i opptil 26 uker).

Se preparatomtalen til bedakvilin og linezolid for ytterligere informasjon om bruken av disse legemidlene.

Se i tillegg pkt. 4.4 for informasjon om endringer i dosering av linezolid som ble brukt i den kliniske studien Nix-TB og se pkt. 5.1 for detaljer om studien.

Seponering av pretomanid-bedakvilin-linezolid behandlingsregimet (se også pkt. 4.4, 4.8 og 5.1)

- Dersom bedakvilin eller pretomanid seponeres, uansett årsak, skal hele kombinasjonsregimet seponeres.
- Dersom linezolid seponeres permanent i løpet av de fire første ukene av behandlingen, må hele kombinasjonsregimet seponeres.
- Dersom linezolid seponeres etter de fire første ukene av behandlingen, kan behandlingsregimet fortsettes med kun bedakvilin og pretomanid.

Glemte doser

Glemte doser med pretomanid og bedakvilin skal tas igjen på slutten av behandlingen. Doser med linezolid som er utsatt på grunn av bivirkninger av linezolid skal ikke tas igjen på slutten av behandlingen.

Se preparatomtalen til bedakvilin og linezolid for ytterligere informasjon om bruken av disse legemidlene.

Behandlingsvarighet

Total varighet av behandling med pretomanid i kombinasjon med bedakvilin og linezolid er 26 uker. Det foreligger begrenset mengde data om lengre behandlingsvarighet. Lengre behandlingsvarighet kan vurderes individuelt hos pasienter som ikke har respondert tilstrekkelig på behandlingen etter 26 uker (se pkt. 5.1).

Eldre populasjon (≥ 65 år)

Det foreligger begrensede kliniske data på bruk av pretomanid hos eldre pasienter. Sikkerhet og effekt av pretomanid hos eldre pasienter har derfor ikke blitt fastslått.

Nedsatt leverfunksjon

Sikkerhet og effekt av pretomanid i populasjoner med nedsatt leverfunksjon har ikke blitt fastslått (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Sikkerhet og effekt av pretomanid i populasjoner med nedsatt nyrefunksjon har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data. Bruk hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon er ikke anbefalt.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av pretomanid hos barn og ungdom har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Pretomanid skal tas sammen med mat (se pkt. 5.2).

Tablettene skal svelges med vann.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, andre nitromidazoler eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sikkerhet og effekt av pretomanid har ikke blitt fastslått for bruk sammen med andre legemidler enn bedakvilin og linezolid som en del av det anbefalte doseringsregimet, og pretomanid skal derfor ikke brukes som en del av andre regimer.

Hepatotoksisitet

Levertoksisitet kan forekomme ved bruk av regimet bestående av pretomanid, bedakvilin og linezolid. Leverrelaterte laborietester bør overvåkes. Alkohol og andre levertoksiske legemidler (inkludert urtetilskudd), med unntak av de som er spesifiserte i indikasjonsbeskrivelsen (se pkt. 4.1), bør unngås samtidig med regimet, spesielt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Symptomer (slik som fatigue, anoreksi, kvalme, gulsott, mørk urin, leversmerter og hepatomegali) skal overvåkes gjennom hele behandlingen. Laborietester (alaninaminotransferase [ALAT], aspartataminotransferase [ASAT], alkalinfosfatase og bilirubin) skal overvåkes ved behandlingsstart og minimum én gang i uken i løpet av den første måneden av behandlingen, annenhver uke i den andre måneden og deretter én gang i måneden mens behandlingen pågår og etter behov. Dersom ny eller forverret leverdysfunksjon blir bekreftet, bør det testes for viral hepatitt og andre levertoksiske legemidler bør seponeres. Behandling med hele regimet skal avbrytes dersom:

- Førhøyede aminotransferaser ledsages av forhøyet totalbilirubin mer enn 2 ganger øvre normalgrense.
- Førhøyede aminotransferaser er høyere enn 8 ganger øvre normalgrense.
- Førhøyede aminotransferaser er større enn 5 ganger øvre normalgrense, og vedvarer i mer enn 2 uker.

Behandling kan gjenopptas under tett oppfølging når leverenzymmer og kliniske symptomer normaliseres.

Modifisering/seponering på grunn av bivirkninger av linezolid

Modifisering eller seponering av linezolid doseringen kan bli nødvendig i løpet av behandlingkuren for å behandle kjente linezolidtoksisiteter. Anbefalingene som er oppgitt under reflekterer prosedyrene som ble brukt i Nix-TB-studien (pkt. 5.1).

Myelosuppresjon

Fullstendige blodtelling skal minimum gjøres ved behandlingsstart, etter 2 uker og videre én gang månedlig hos pasienter som får linezolid som del av et kombinasjonsregime. Hematologiske parametere varierer fra måling til måling, og nedgang bør evalueres i lys av pasientens generelle medisinske tilstand. Retningslinjene under kan vurderes når det er sannsynlig at linezolid har forårsaket en nedgang i blodtallet. Opphold eller reduksjon av dosen med linezolid må vurderes i følgende situasjoner.

- Anemi - hvis hemoglobinverdien faller til under 80 g/l eller med mer enn 25 % under baseline.
- Leukopeni - hvis absolutt nøytrofilitall (ANC) faller under $0,75 \times 10^9/l$ eller signifikant under baseline. Bekreft ved gjentatt testing før det tas en videre beslutning, da ANC kan ha diurnal variasjon og andre variasjoner.
- Trombocytopeni - hvis platetallet faller under $50 \times 10^9/l$ eller signifikant under baseline. Ideelt bør det bekreftes ved gjentatt testing før videre beslutning tas.

Når det observeres bedring i myelosuppresjonen, kan det vurderes å gjenoppta linezolid med initialdose eller halve initialdosen.

Perifer nevropati og optisk nevropati

For perifer nevropati som er forbundet med linezolid ses det vanligvis tilbakegang eller bedring ved avbrudd, dosereduksjon eller seponering av linezolid doseringen. Når det observeres bedring i perifer nevropati, kan det vurderes å gjenoppta linezolid med halve initialdosen. I Nix-TB-studien (pkt. 5.1) økte insidensen av avbrudd/reduksjon/seponering av linezolid på grunn av perifer nevropati jevnt fra omkring 2 måneder med behandling og gjennom hele behandlingen. Kontroller synlige symptomer

hos alle pasienter som får kombinasjonsregimet med pretomanid, bedakvilin og linezolid. Dersom en pasient opplever symptomer på nedsatt synsevne må dosering med linezolid avbrytes og det må straks gjøres en oftalmologisk undersøkelse, for å se etter tegn på optisk nevropati.

Laktacidose

Laktacidose er en kjent bivirkning av linezolid. Pasienter som får tilbakevendende kvalme eller oppkast bør få umiddelbar medisinsk oppfølging med kontroll av bikarbonat- og melkesyrenivåene, og avbrudd av linezolid må vurderes. Linezolid kan gjenopptas i en lavere dose under tett oppfølging når symptomene på laktacidose har opphørt.

QT-forlengelse

QT-forlengelse ble rapportert for kombinasjonsregimet med pretomanid, bedakvilin og linezolid. QT-forlengelse er en kjent bivirkning av bedakvilin. Bedakvilin i kombinasjon med pretomanid synes å gi en høyere QT-forlengelse enn det som forventes med bedakvilin alene. Påvirkningen av pretomanid har imidlertid ikke blitt fullstendig karakterisert.

Det bør tas en EKG før behandlingsstart og minst én gang månedlig i løpet av behandlingen med kombinasjonsregimet pretomanid, bedakvilin og linezolid. Serumnivåene av kalium, kalsium og magnesium bør kontrolleres ved baseline og korrigeres dersom de er unormale. Videre overvåkning av elektrolytter bør gjøres dersom QT-forlengelse avdekkes.

Følgende tilstander kan medføre økt risiko for QT-forlengelse:

- tidligere Torsade de Pointes,
- personlig anamnese eller familieanamnese med medfødt QT-forlengelse,
- tidligere eller pågående hypotyreoidisme,
- pågående bradyarytmi,
- hjertesvikt eller kjent strukturell hjertesykdom,
- QT-intervall korrigert ved Fridericiametoden (QTcF) > 450ms (bekreftet ved gjentatt elektrokardiogram) eller
- serumnivåer av kalsium, magnesium eller kalium under nedre normalgrense.

Hele regimet med pretomanid, bedakvilin og linezolid må seponeres dersom pasienten utvikler klinisk signifikant ventrikkelarytmi eller et QTcF-intervall > 500ms (bekreftet ved gjentatt elektrokardiogram). Hvis synkope forekommer, skal EKG tas for å avdekke eventuell QT-forlengelse.

Risikoen for QT-forlengelse for kombinasjonsregimet har ikke blitt fastslått ved eksponering som er høyere enn de terapeutiske nivåene. Risikoen kan øke ved forhøyet systemisk eksponering av pretomanid (se pkt. 4.5 og 5.2).

Hjelpestoffer

Pretomanid FGK inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer som galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Pretomanid FGK inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Virknninger av andre legemidler på pretomanid

CYP3A4-indusere

Pretomanid metaboliseres delvis av CYP3A4. Følgelig kan eksponering for pretomanid reduseres ved samtidig administrering av indukere av CYP3A4. I interaksjonsstudier med multidose pretomanid og multidose rifampicin eller efavirenz, ble AUC_{0-24t} for pretomanid redusert med henholdsvis 66 % eller 35 %. På grunn av en mulig reduksjon av terapeutisk effekt som redusert systemisk eksponering har på pretomanid, bør samtidig administrering av pretomanid og moderate eller sterke CYP3A4-indusere

(f.eks. efavirenz, etravirin, rifamyciner inkludert rifampicin, rifapentin og rifabutin, carbamazepin, fenytoin, Johannesurt (*Hypericum perforatum*)) brukt systemisk, unngås (se pkt. 4.4).

I en interaksjonsstudie med multidose pretomanid og multidose ritonavirforsterket lopinavir, ble AUC_{0-24t} for pretomanid redusert med 17 %.

Virknninger av pretomanid på andre legemidler

OAT3-substrater

Pretomanid hemmer OAT3-transportøren *in vitro*, noe som kan føre til en klinisk økning av konsentrasjoner av legemidler med OAT3-substrat og økt risiko for bivirkninger av disse legemidlene. Hvis pretomanid administreres samtidig med legemidler med OAT3-substrater (f.eks. metotreksat, benzylpenicillin, indometacin, ciprofloksacin), bør det gjøres kontroller for bivirkninger relaterte til OAT3-substrater og dosereduksjoner for legemidler med OAT3 bør vurderes, hvis nødvendig (se pkt. 4.4).

Substrater av CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19

Pretomanid har vist seg å hemme CYP2C8 og CYP2C19 tidsavhengig *in vitro*. Indusering av CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19 av pretomanid er ikke studert. Følgelig er nettoeffekten av pretomanid på substrater av CYP2C8 og/eller CYP2C19 ikke kjent. Samtidig behandling med substrater av CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19 bør derfor overvåkes nøye.

Substrater av Pgp, OATP1B3, OCT2 og BCRP

Pretomanids potensiale for å hemme Pgp, OATP1B3, OCT2 og BCRP *in vivo* er ikke kjent. Det anbefales å utvise forsiktighet ved samtidig behandling med pretomanid og transportsubstrater med smal terapeutisk indeks.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er svært begrenset mengde data på bruk av pretomanid hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på embryo-/fosterutvikling (se punkt 5.3).

Pretomanid bør kun brukes under graviditet dersom fordelene for pasienten oppveier mulige risikoer for fosteret.

Amming

Det er ukjent om pretomanid/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av pretomanid i melk (for detaljer se punkt 5.3). En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med pretomanid skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det foreligger ingen data om effekten av pretomanid på fertiliteten til mennesker. Oral administrering av pretomanid førte til betydelig nedsatt fertilitet i hannrotter (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Pretomanid har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det er rapportert om svimmelhet hos noen pasienter som tar pretomanid, og noen pasienter opplevde nedsatt syn. Dette må tas i betraktning ved vurdering av pasienters evne til å kjøre eller bruke maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

De hyppigste bivirkningene i løpet av behandling med pretomanid i kombinasjon med bedakvilin og linezolid var kvalme (36 %), oppkast (28 %) og økte transaminaser (21 %). Henholdsvis 81 % og 37 % av pasientene fikk perifer nevropati og anemi, som er kjente bivirkninger av linezolid. Kvalme, oppkast og økte transaminaser er mulige bivirkninger av alle de tre legemidlene i regimet. Se preparatomtalen til bedakvilin og linezolid for ytterligere informasjon om bivirkninger som forårsakes av disse to legemidlene.

Bivirkningstabell

Bivirkninger rapportert i en ukontrollert fase 3-studie hos 109 pasienter behandlet med pretomanid i kombinasjon med bedakvilin og linezolid, er oppsummert i tabellen nedenfor etter organklassesystem og frekvens. Bivirkninger som antas å ha sammenheng med linezolid er merket med Δ.

Organklassesystem	Svært vanlige ≥ 1/10	Vanlige ≥ 1/100 til < 1/10	Mindre vanlige ≥ 1/1000 til < 1/100
Infeksiøse og parasittære sykdommer			Soppinfeksjon, oral candidiasis, oral soppinfeksjon
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Anemi Δ	Leukopeni Δ, neutropeni Δ, trombocytopeni Δ,	Lymfopeni Δ, pancytopeni Δ
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Nedsatt appetitt	Hypoglykemi, laktacidose Δ	Acidose Δ, dehydrering, hypokalsemi, hypovolemi, hypomagnesemi
Psykiatriske lidelser		Insomni	Angst, depresjon
Nevrologiske sykdommer	Perifer nevropati* Δ, hodepine	Dysgeusi, svimmelhet	
Øyesykdommer		Nedsatt syn*, øyeirritasjon, øyesmerter, optisk nevropati*Δ	Linsesykdom, tørre øyne, kløende øyne, hevelse øyne, papilleødem, presbyopi
Sykdommer i øre og labyrint			Døvheter
Hjertesykdommer			Palpitasjoner, sinustakykardi
Karsykdommer			Hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			Hoste, epistakse
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme, oppkast, dyspepsi, abdominale smerter*	Gastritt*, diaré, konstipasjon, gastroøsofageal reflukssykdom, pankreatitt*	Abdominal distensjon, glossodyn, hematemese
Sykdommer i	Økte	Hyperbilirubinemi	Hepatomegali, gulsott

Organklasser	Svært vanlige ≥ 1/10	Vanlige ≥ 1/100 til < 1/10	Mindre vanlige ≥ 1/1000 til < 1/100
lever og galleveier	transaminaser*		
Hud- og underhudssykdommer	Acne*, pruritus*, utslett*	Tørr hud, alopesi	Allergisk dermatitt, hyperpigmentering av huden
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Muskelskjelettsmerter*	Muskelspasmer	Muskelskjelettstivhet
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			Erekttil dysfunksjon, metroragi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonssedet		Fatigue, asteni	Malaise
Undersøkelser	Økt gamma-glutamyltransferase, økt amylase*	QT-forlengelse ved EKG, økt alkalinfosfatase i blodet, økt kreatinfosfokinase i blodet, økt urea i blodet, økt lipase*	Tilstedeværelse av albuminuri, økt kreatinin i blodet, økt kreatinfosfokinase MB i blodet, økt urinsyre i blodet, redusert nyreclearance for kreatinin

*Utvalgte bivirkninger er samlet i følgende termer: perifer nevropati (brennende følelse, hypoestesi, hyporefleksi, perifer nevropati, parestesi, perifer motorisk nevropati, perifer sensorisk-motorisk nevropati, perifer sensorisk nevropati); gastritt (gastritt, kronisk gastritt); acne (acne, acneiform dermatitt); muskelskjelettsmerter (artralg, ryggsmert, kostokondritt, myalgi, smerte i ekstremitet); økte transaminaser (økt alaninaminotransferase (ALAT), økt aspartataminotransferase (ASAT), legemiddelindusert leverskade, økte leverenzym, unormal leverfunksjon, økt leverfunksjonstest, økte transaminaser); utslett (utslett, erytematøst utslett, makulopapuløst utslett, papuløst utslett, vesikulært utslett); pruritus (pruritus, generalisert pruritus, pruritisk utslett); abdominal smerter (abdominale smerter, smerter i nedre del av abdomen, smerter i øvre del av abdomen, abdominal ømhet); nedsatt synsevne (tåkesyn, nedsatt synsskarphet, nedsatt synsevne); økt amylase (økt amylase, hyperamylasemi); økt lipase (hyperlipasemi, økt lipase); optisk nevropati (optisk nevropati, optisk nevritt); pankreatitt (pankreatitt, hemoragisk pankreatitt).

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Økte transaminaser

I Nix-TB-studien, hvor 109 pasienter ble behandlet med pretomanid i kombinasjon med bedakvilin og linezolid, fikk 21 % av pasientene bivirkning med økte transaminaser (svært vanlige). Med unntak av én pasient som døde på grunn av pneumoni og sepsis kunne alle pasientene som fikk økte transaminaser, fortsette eller gjenoppta behandlingen etter avbrudd og fullføre hele behandlingsforløpet.

QT-forlengelse ved EKG

QT-forlengelse er en kjent bivirkning av bedakvilin. Bedakvilin i kombinasjon med pretomanid synes å gi en høyere QT-forlengelse enn det som forventes med bedakvilin alene. Virkningen av pretomanid har imidlertid ikke blitt fullstendig karakterisert. I Nix-TB-studien fikk 6 pasienter (5,5 %, vanlige) QT-forlengelse. Gjennom hele Nix-TB-studien ble det ikke rapportert om noen forsøkspersoner som opplevde økning i QTcF som overskred 480 ms. Det ble rapportert at én forsøksperson opplevde økning i QTcF som overskred 60 ms fra baseline.

Myelosuppresjon

Myelosuppresjon er en kjent bivirkning av linezolid. I Nix-TB-studien opplevde 37 % (svært vanlige) av pasientene anemi, da den mest vanlige bivirkningen hematopoietisk cytopeni kan tilskrives linezolid. De fleste tilfellene av cytopeni begynte etter 2 uker med behandling. Totalt fikk tre pasienter cytopeni som ble vurdert som alvorlig: neutropeni hos 1 pasient og anemi hos 2 pasienter. Alle de tre tilfellene med alvorlige bivirkninger resulterte enten i avbrudd av linezolid eller avbrudd av pretomanid, bedakvilin og linezolid, alle med positivt utfall.

Perifer nevropati

Perifer nevropati er en kjent bivirkning av linezolid. I Nix-TB-studien, opplevde 81 % (svært vanlige) av pasientene perifer nevropati. De fleste bivirkningene oppsto etter 8 ukers behandling og førte til doseringsavbrudd, dosereduksjon eller seponering av linezolid. Ingen bivirkninger som var forbundet med perifer nevropati førte til seponering av hele studieregimet.

Optisk nevropati

Optisk nevropati er en kjent bivirkning av linezolid. To pasienter (2 %, vanlige) i Nix-TB-studien utviklet optisk nevropati, begge etter 16 ukers behandling. Begge tilfellene var alvorlige og ble bekreftet ved undersøkelse av retina som optisk nevropati/nevritt, og førte til seponering av linezolid og positivt utfall av begge bivirkninger.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er ingen erfaring med akutt overdosering av pretomanid. Generelle tiltak for å støtte basale vitale funksjoner, inkludert overvåking av vitale tegn og EKG, bør iverksettes ved eventuell tilsiktet eller utilsiktet overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antimykobakterielle midler, legemidler for behandling av tuberkulose, ATC-kode: ennå ikke tildelt.

Virkningsmekanisme

Virkningsmekanismen til pretomanid antas å involvere hemming av syntesen av lipider i celleveggen under aerobe forhold og generering av reaktive nitrogenarter under anaerobe forhold. Reduktiv aktivisering av pretomanid ved en mykobakteriell deazaflavin (F420)-avhengig nitroreduktase er nødvendig for aktivitet under både aerobe og anaerobe forhold (se også resistensmekanisme under).

Resistens

Aktivering av pretomanid, som skjer inne i bakteriecellen, er avhengig av enzymer kodet av 5 gen: et kofaktor F420-avhengig nitroreduktase kalt Ddn; et glukose-6-fosfatdehydrogenase kalt Fgd1; og enzymene i den biosyntetiske banen F420 (FbiA, FbiB, and FbiC). Mutasjoner i de 5 genene som koder for disse enzymene (*ddn*, *fgd1*, *fbiA*, *fbiB*, *fbiC*) har blitt forbundet med høy pretomanid-resistens *in vitro*.

Ikke alle isolater med økt minimum hemmende konsentrasjoner (MIC) har mutasjoner i disse genene, noe som tyder på minst én annen resistensmekanisme.

Pretomanid viser ikke kryss-resistens mot noen av de legemidlene som på det nåværende tidspunktet brukes mot tuberkulose, med unntak av mot delamanid, som har vist kryss-resistens *in vitro*. Årsaken til dette er sannsynligvis at pretomanid og delamanid aktiveres via den samme banen, se ovenfor. Det er så langt kun observert ett tilfelle med resistens mot pretomanid i studier sponset av TB Alliance.

Grenseverdier ved følsomhetstesting

Basert på den begrensede informasjonen som er tilgjengelig er det for pretomanid satt en midlertidig kritisk konsentrasjon på 1 mikrog/ml for testing ved bruk av MGIT-systemet. Over 99 % av isolater i kliniske undersøkelser viste MIC-verdier på eller under 1 mikrog/ml. I motsatt fall hadde alle isolater av *Mycobacterium tuberculosis* med kjente resistensmekanismer mot pretomanid MIC-verdier som lå over denne konsentrasjonen.

Klinisk effekt og sikkerhet

Pretomanid ble evaluert i en åpen multisenterstudie utført hos forsøkspersoner med XDR, behandlingsintolerant MDR eller non-responsiv MDR pulmonal tuberkulose. Forsøkspersonene fikk det indiserte pretomanid-bedakvilin-linezolid-regimet i 6 måneder (med mulig utvidelse til 9 måneder) med 24 måneders oppfølging. Initialdosen av linezolid var enten 600 mg to ganger daglig eller 1200 mg én gang daglig. Totalt 109 pasienter ble behandlet i løpet av studien.

Det primære effektendepunktet for studien var behandlingssvikt, definert som forekomsten av bakteriologisk svikt, bakteriologisk tilbakefall ("culture conversion" til positiv status etter fullført behandling med samme *Mycobacterium tuberculosis*-streng, "after conversion" til negativ i løpet av behandlingen), eller klinisk svikt gjennom oppfølgingen til 6 måneder etter behandlingsslutt. Forsøkspersoner ble vurdert som behandlingssviktende om de hadde et dårlig utfall av studien. Gjennomsnittsalder for pasientene var 35,6 år, 48 % av disse var kvinner og 52 % var menn. Gjennomsnittlig varighet fra første TB-diagnose var 24 måneder. 47 %/38 % av pasientene hadde unilaterale/bilaterale kaviteter og 51 % av pasientene var hiv-positive (med et gjennomsnittlig CD4-celletall på 396 celler/ μ l).

Utfall av den primære effektanalysen er presentert i tabellen under.

	Total	XDR	TI/NR MDR
N	109	71 (65 %)	38 (35 %)
Ikke estimerbar	2	1	1
Totalt estimerbare	107	70	37
Gunstige	98 (92 %)	63 (90 %)	35 (95 %)
Ugunstige	9 (8 %)	7 (10 %)	2 (5 %)

XDR: omfattende legemiddelresistent

TI/NR MDR: behandlingsintolerant eller non-responsiv multiresistent

Utfallene var like for både hiv-negative og hiv-positive forsøkspersoner. Av de 9 ugunstige utfallene var det 6 dødsfall under behandling. Ytterligere to forsøkspersoner fikk tilbakefall ved oppfølging etter behandlingsslutt, og én av disse forsøkspersonene døde senere.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med pretomanid i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av multiresistent tuberkulose (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

Betinget godkjenning

Dette legemidlet har blitt godkjent ved såkalt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De farmakokinetiske egenskapene til pretomanid er like hos voksne, friske forsøkspersoner og hos voksne tuberkulose-infiserte pasienter.

Absorpsjon

Den absolutte biotilgjengeligheten av pretomanid har ikke blitt fastslått. To massebalansestudier indikerer at absolutt biotilgjengelighet er større enn 53 % og 64 %.

Median t_{max} -verdier varierer fra 4 til 5 timer.

Administrering av 200 mg pretomanid med et fettriikt, kaloririkt måltid førte til en økning i C_{max} med 76 % og gjennomsnittlig AUC_{0-inf} med 88 %, sammenlignet med administrering i fastende tilstand.

Distribusjon

Bindingen av pretomanid til humant plasmaprotein er 86,4 %, slik at den ubundne fraksjonen (f_u) er 13,6 %. Den humane serumalbuminbindingen var lik (82,7 %), noe som indikerer at albuminbinding kan tilskrives human plasmaproteinbinding av pretomanid.

Gjennomsnittlig tilsynelatende distribusjonsvolum (V_d/F) etter en enkeltdose på 200 mg i mett tilstand var 97 l når gjennomsnittsvekten var 72 kg.

Biotransformasjon

Pretomanids metabolske profil er ikke fullstendig fastslått. Pretomanid metaboliseres i stor grad av over 19 metabolitter identifisert gjennom flere metabolske baner. I massebalansestudien hadde pretomanid en halveringstid på 16 timer, mens den totale radioaktiviteten var 18 dager, noe som antyder tilstedeværelse av delvis uidentifiserte langtidslevende metabolitter.

In vitro metaboliseres pretomanid moderat av CYP3A4. Rollen til CYP3A4 ble også bekreftet i en klinisk interaksjonsstudie med CYP3A4-indusere. Nitro-reduksjon inne i *Mycobacterium tuberculosis* og potensielt i gastrointestinal mikroflora, er også involvert i metabolismeringen av pretomanid.

Pretomanid er ikke et substrat av cytokrom P450 (CYP) 2C9, 2C19 eller 2D6 *in vitro*.

Eliminasjon

Gjenvinningen av total radioaktivitet etter en enkeltdose med ^{14}C -pretomanid var ca. 90 %, hvor omtrent 53-65 % ble utskilt i urin og 26-38 % i feces.

Pretomanid, i klinisk relevante konsentrasjoner, er ikke et substrat eller en hemmer av transportører, gallesalt eksportpumpe (BSEP), multidrug- og toksinekstruderende protein (MATE)1, MATE2-K, organisk anion-transportør (OAT)1, OAT1B1 og organisk kationtransportør (OCT)1. Pretomanid er ikke et substrat av OAT3, brystkreftresistensprotein (BCRP), P-glycoprotein (P gp), OCT2 og

organisk aniontransporterende polypeptid (OATP)1B3. Pretomanids potensiale for å hemme P gp, OATP1B3, OCT2 og BCRP har ikke blitt undersøkt i klinisk relevante konsentrasjoner. Tilsynelatende clearance (CL/F) etter en enkeltdose var henholdsvis 7,6 og 3,9 l/t i fastende og mett tilstand. Eliminasjonshalveringstiden var 17 timer.

Ikke-linearitet

I fastende tilstand sank biotilgjengeligheten med økte doser (50 til 1500 mg/dag), med absorpsjonsmetning over 1000 mg. I mett tilstand var det ingen signifikante endringer i biotilgjengeligheten på tvers av doser mellom 50 mg og 200 mg.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til pretomanid har ikke blitt fastslått hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken til pretomanid har ikke blitt fastslått hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Pediatrik populasjon

Farmakokinetikken til pretomanid har ikke blitt fastslått i den pediatrike populasjonen.

Eldre

Det foreligger begrensede kliniske data (n = 5) på bruk av pretomanid hos eldre pasienter (≥ 65 år).

Rase

Det var ingen klinisk relevante forskjeller i farmakokinetikken til pretomanid mellom svarte og kaukasiske forsøkspersoner. Farmakokinetikken til pretomanid har ikke blitt fastslått i andre rasepopulasjoner.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Katarakt oppsto hos rotter som ble gitt pretomanid 300 mg/kg/dag i 13 uker med eksponering som var 7 ganger høyere enn maksimal anbefalt human dose (MRHD) og 100 mg/kg/dag i 26 uker med eksponering 3-4 ganger høyere enn MRHD. Katarakt var ikke tilstede ved avsluttet dosering til aper, som ble gitt oralt pretomanid 450 mg/kg/dag (10,5 ganger høyere enn MRHD-eksponering) i 4 uker og 300 mg/kg/dag (5,4 ganger høyere enn MRHD-eksponering) i ytterligere 12 uker, men det ble observert i 2 av 12 aper i løpet av den 13-uker lange tilhelingsfasen etter behandling. I en oppfølgingsstudie av aper ble det ikke observert katarakt etter 13 ukers behandling med oralt pretomanid opptil 300 mg/kg/dag (5 ganger høyere enn MRHD-eksponering) eller i løpet av den 20-uker lange tilhelingsfasen etter behandling. Det ble heller ikke observert katarakt hos aper i toksisitetstudier med gjentatt dosering som varte i opptil 9 måneder (ca. 2-3 ganger høyere enn MRHD-eksponering). Sett i ett antyder disse studiene at nivåene av ingen effekt for katarakt var 30 mg/kg/dag observert i rotter (26-ukers studie), noe som er 2 ganger høyere enn MRHD-eksponeringen på 200 mg/dag.

I gjentatte dosestudier på rotter ble det observert kramper ved systemisk eksponering som var 4 til 10 ganger høyere enn klinisk eksponering for maksimal anbefalt human dose (MHRD) på 200 mg/dag ($C_{\max} = 3,1$ mikrog/ml og $AUC_{0-24} = 57$ t \times mikrog/ml). I gjentatte dosestudier på aper ble det observert kramper ved eksponering som var 2 til 8 ganger høyere enn eksponering for maksimal anbefalt human dose (MHRD). I begge artene ble det observert kramper ved lavere eksponeringer i løpet av studiene med lengre varighet (rotter 6 måneder og aper 9 måneder). Mekanismen for kramper i prekliniske studier med pretomanid er ikke kjent. Klinisk relevans av dette funnet er ikke kjent.

Pretomanid kan potensielt påvirke hjerterepolarisering via blokkade av hERG-kaliumkanaler og/eller andre hjerteionekanaler, inkludert Nav1.5 og KCNQ1/minK.

Testikkeltoksisitet ble observert i rotter og mus uten eksponeringsmargin for MRDH. Nedsatt fertilitet til fullstendig infertilitet ble observert i hannrotter som ble gitt oralt pretomanid. Det var ingen direkte effekter av pretomanid på reproduksjonsorganer i aper som ble gitt oralt pretomanid i 3 måneder og 9 måneder. Redusert spermotilitet, totalt spermantall og økt unormal spermratio ble observert i aper. Basert på prekliniske data er gnagere følsomme for pretomanid-induserte testikkelskader. Serumnivåer av reproduksjonshormoner hos hanner er biomarkører som endres i forbindelse med denne skaden. I de prekliniske studiene av primater ble det ikke observert noen pretomanid-relaterte endringer i testikler eller reproduksjonshormoner hos hanner.

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av embryo-føtal utvikling og pre- og postnatal utvikling.

Passering av pretomanid fra mor til valp via morsmelk ble studert i rotter. Etter 14 dagers dosering av 20 mg/kg/dag, var gjennomsnittlig maternal plasmakonsentrasjon 6 timer etter dosering 2,84 mikrog/ml, noe som er likt gjennomsnittlig steady state C_{max} for 200 mg pretomanid hos mennesker. Samtidig var gjennomsnittlig konsentrasjon i melk 4,07 mikrog/ml og gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon i rottevalper var 0,119 mikrog/ml. Konsentrasjonen av pretomanid i melk hos rotter forutsier ikke nødvendigvis konsentrasjonen av pretomanid i melk hos mennesker.

Ingen mutagene eller klastogene effekter ble funnet i konvensjonelle gentoksisitetsstudier med pretomanid. En sirkulerende metabolitt av pretomanid, M50, ble mutagen i en bakteriell reversmutasjonsprøve. De ble ikke avdekket noe karsinogent potensiale i en 6-måneders studie av transgene mus hvor denne metabolitten produseres.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Laktosemonohydrat
Mikrokrystallinsk cellulose
Natriumstivelseglykolat
Magnesiumstearat
Silika, kolloidal
Natriumlaurylsulfat
Povidon

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

24 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser i forbindelse med temperatur.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Flaske av polyetylen med høy tetthet (HDPE) med skrulokk av polypropylen med pappforing og absorberende bomull.
Pakningsstørrelse: 26 tabletter.

Blisterpakninger i PVC/PVdC-aluminiumsfolie.

Pakningsstørrelser: 14, 14 × 1 (endoseblisterpakning), 182, 182 × 1 (endoseblisterpakning) tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

FGK Representative Service GmbH

Heimeranstrasse 35

80339 Munich, Tyskland

Telefon: +49 (0) 89 893 119-22

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK
ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1.
Komarom
2900
Ungarn

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);

- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ettersom dette er en betinget markedsføringstillatelse som følger Artikkel 14-a av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
For videre å kunne evaluere sikkerhet, effekt og tolerabilitet av linezolid pluss bedakvilin og pretomanid etter 26 ukers behandling hos deltakere med enten pulmonal XDR-TB, pre-XDR TB eller behandlingsintolerant eller ikke-responsiv MDR-TB, skal innehaveren av markedsføringstillatelsen fullføre og sende inn resultater fra den pågående studien ZeNix – en delvis blindet, randomisert fase 3-studie som evaluerer sikkerhet og effekt av ulike doser og behandlingsvarighet av linezolid pluss bedakvilin og pretomanid hos deltakere med enten omfattende legemiddelresistent (XDR), pre-XDR eller behandlingsintolerant eller non-responsiv multiresistent (MDR) pulmonal tuberkulose (TB)	Årlige rapporter skal leveres Sluttrapport innen Q4 2022
For å bekrefte sikkerhet og effekt av pretomanid, skal innehaveren av markedsføringstillatelsen fullføre og sende inn resultater fra den pågående åpne fase 3-studien som evaluerer sikkerheten og effekten av bedakvilin pluss pretomanid pluss linezolid (B-Pa-L) hos personer med enten omfattende legemiddelresistent (XDR) eller behandlingsintolerant eller non-responsiv multiresistent (MDR) pulmonal tuberkulose (TB). (NiX)	Sluttrapport innen Q2 2021

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE (BLISTER)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pretomanid FGK 200 mg tabletter
pretomanid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 200 mg pretomanid

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.
Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett

Blisterpakninger:

14 tabletter
182 tabletter

Perforerte endoseblisterpakninger:

14 × 1 tablett
182 × 1 tablett

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 München
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Pretomanid FGK 200 mg tablett

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pretomanid FGK 200 mg tabletter
pretomanid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

FGK Representative Services GmbH

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG (FLASKE)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pretomanid FGK 200 mg tabletter
pretomanid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 200 mg pretomanid

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.
Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

26 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 München
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1437/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Pretomanid FGK 200 mg tabletter

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJER
FLASKEETIKETT**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pretomanid FGK 200 mg tabletter
pretomanid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 200 mg pretomanid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.
Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

26 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 München
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1437/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSEKATEGORISERING FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Pretomanid FGK 200 mg tabletter pretomanid

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å ta dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Pretomanid FGK er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Pretomanid FGK
3. Hvordan du bruker Pretomanid FGK
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Pretomanid FGK
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Pretomanid FGK er og hva det brukes mot

Pretomanid FGK inneholder virkestoffet pretomanid, som er en type antibiotika. Antibiotika er legemidler som brukes til å drepe bakterier som forårsaker sykdom.

Pretomanid FGK brukes i kombinasjon med to andre legemidler kalt linezolid og bedakvilin for å behandle tuberkulose som angriper lungene, når sykdommen har blitt resistent mot mange andre antibiotika:

- omfattende legemiddelresistent tuberkulose eller
- behandlingsintolerant eller multiresistent tuberkulose

Det brukes hos voksne som er 18 år og eldre.

2. Hva du må vite før du bruker Pretomanid FGK

Bruk ikke Pretomanid FGK

- dersom du er allergisk overfor pretomanid, antibiotika i gruppen kalt nitroimidazoler eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)

Siden pretomanid må brukes i kombinasjon med andre legemidler mot tuberkulose – linezolid og bedakvilin – må du i tillegg sørge for å lese “Bruk ikke”-avsnittene i pakningsvedleggene for disse legemidlene. Spør lege eller apotek dersom du er usikker på noe av informasjonen i pakningsvedleggene.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Pretomanid FGK dersom du:

- har nedsatt leverfunksjon
- drikker alkohol regelmessig
- har nedsatt nyrefunksjon
- har eller har hatt forstyrrelser i hjerterytmen eller dersom noen i familien din har forstyrrelser i hjerterytmen
- har hjertesvikt
- har eller har hatt underaktiv skjoldbruskkjertel
- har reduserte nivåer av kalsium, magnesium eller kalium i blodet

Leverskade

Det er risiko for leverskade når du behandles med Pretomanid FGK, linezolid og bedakvilin. Legen vil derfor overvåke deg og ta blodprøver regelmessig for å se etter tegn til leverskade før behandlingen starter og regelmessig i løpet av behandlingen.

Si fra til legen dersom du opplever symptomer som:

- utmattelse
- dårlig eller ingen matlyst
- kvalme
- gulfarging av huden og øynene
- mørk urin
- magesmerter

Legen vil tilpasse behandlingen dersom leveren din påvirkes.

Redusert antall røde blodceller

Behandling med Pretomanid FGK, linezolid og bedakvilin kan føre til et alvorlig redusert antall røde blodceller, slik som blodplater, røde blodceller og hvite blodceller kalt nøytrofile blodceller. Kontakt lege umiddelbart dersom du opplever blåmerker i huden, blødninger eller infeksjoner.

Legen vil kontrollere blodcelletallet før behandlingen starter og regelmessig i løpet av behandlingen.

Legen vil tilpasse behandlingen dersom blodcelletallet synker.

Nerveforstyrrelser i hender, føtter eller øyne

Nerveforstyrrelser i hender, føtter eller øyne kan forekomme under behandling. Kontakt legen din dersom du får problemer med synet eller dersom du opplever nummenhet eller en stikkende eller brennende følelse i hender eller føtter under behandlingen. Legen vil tilpasse behandlingen i disse tilfellene. Dersom du får problemer med synet bør du straks kontakte lege og få gjort en øyeundersøkelse.

Økte nivåer av melkesyre i blodet

En sykdom med opphoping av melkesyre i blodet, kalt laktacidose, kan forekomme under behandlingen. Kontakt legen din dersom du opplever tilbakevendende kvalme eller oppkast. Legen kan tilpasse behandlingen i disse tilfellene.

Hjerteproblemer

Unormal hjerterytme, kjent som QT-forlengelse, kan forekomme under behandlingen. Legen vil derfor utføre en EKG før behandlingen starter og regelmessig i løpet av behandlingen. Behandlingen din vil bli justert dersom unormal hjerterytme forekommer. I tillegg vil nivåene av kalium, kalsium og magnesium i blodet overvåkes og korrigeres dersom nødvendig.

Sikkerhet og effekt av Pretomanid FGK har ikke blitt studert i kombinasjon med andre legemidler enn bedakvilin og linezolid og skal derfor ikke brukes som en del av noen andre behandlingskombinasjoner.

Barn og ungdom

Dette legemidlet anbefales ikke for barn og ungdom under 18 år. Dette er fordi det ikke har blitt studert i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Pretomanid FGK

Snakk med lege eller apotek dersom du tar, nylig har tatt eller planlegger å ta andre legemidler, inkludert naturlegemidler. Disse kan kanskje påvirke hvordan Pretomanid FGK virker eller øke risikoen for bivirkninger.

Unngå behandling med Pretomanid FGK og alle følgende legemidler på samme tid. Disse kan redusere effekten av Pretomanid FGK slik at behandlingen ikke virker. Du må derfor umiddelbart fortelle legen din om disse:

- rifampicin, rifamycin, rifapentin, rifabutin: andre legemidler som brukes for å behandle tuberkulose eller enkelte andre infeksjoner.
- efavirenz, etravirin: legemidler som brukes for å behandle hiv-infeksjon
- karbamazepin, fenytonin: legemidler som brukes for å behandle epilepsi og enkelte smertetilstander
- Johannesurt: et naturlegemiddel som brukes for å behandle depresjon og angst

Du bør også **unngå** bruk av legemidler som kan ha en skadelig effekt på leveren din (med unntak av bedakvilin og linezolid). Legen din vil kunne fortelle deg om hvilke legemidler dette gjelder for.

Fortell det til legen din dersom du bruker:

- metotreksat: et legemiddel som brukes for å behandle alvorlig leddbetennelse, kreft og hudsykdommen psoriasis
- benzylpenicillin, ciprofloksacin: legemidler som brukes for å behandle bakterieinfeksjoner
- indometacin: et legemiddel som brukes for å behandle smerte og betennelse
- ritonavir: et legemiddel som brukes for å behandle hiv-infeksjon

Pretomanid FGK sammen med alkohol

Unngå å drikke alkohol mens du behandles med Pretomanid FGK da dette øker risikoen for alvorlig leverskade.

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

- **Graviditet**
Det er svært begrenset erfaring med bruk av Pretomanid FGK under graviditet. Derfor skal Pretomanid FGK kun brukes under graviditet dersom fordelene for pasienten oppveier de potensielle risikoene for fosteret. Legen vil avgjøre om du skal behandles med Pretomanid FGK eller ikke.
- **Amming**
Det er ukjent om pretomanid blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Legen må avgjøre om du skal slutte å amme eller avslutte behandlingen med Pretomanid FGK.

Kjøring og bruk av maskiner

Du kan bli svimmel eller oppleve problemer med synet etter at du har tatt Pretomanid FGK. Hvis det skjer, skal du ikke kjøre bil eller bruke maskiner.

Pretomanid FGK inneholder laktose og natrium

Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Pretomanid FGK

Ta alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Pretomanid FGK brukes i kombinasjon med linezolid og bedakvilin. Les også pakningsvedleggene til disse legemidlene. Spør lege eller apotek hvis du har spørsmål.

Den anbefalte dosen er

- Pretomanid FGK: 1 tablett én gang daglig
- linezolid: 1200 mg daglig
- bedakvilin: 400 mg én gang daglig i to uker, etterfulgt av 200 mg 3 ganger per uke (med minst 48 timer mellom dosene). For eksempel, kan du ta bedakvilin på mandag, onsdag og fredag hver uke, fra og med uke 3.

Administrasjonsmåte

Ta Pretomanid FGK til samme tid som du tar linezolid og bedakvilin. Svelg tablettene med et glass vann og ta de sammen med mat.

Tablettene skal tas under direkte oppsyn av helsepersonell eller i samsvar med lokal praksis.

Varighet av bruk

Varighet av behandling med Pretomanid FGK i kombinasjon med bedakvilin og linezolid er 26 uker. Legen kan bestemme å utvide denne perioden eller å avbryte doseringen for å påse at behandlingen er sikker og effektiv for deg.

Dersom du tar for mye av Pretomanid FGK

Kontakt lege umiddelbart og ta med deg legemiddelpakningen.

Dersom du har glemt å ta Pretomanid FGK

Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Det anbefales at glemte doser med pretomanid og bedakvilin skal tas igjen på slutten av behandlingen. Det anbefales ikke å ta igjen doser med linezolid som er utsatt på grunn av bivirkninger. Snakk med lege eller apotek dersom du har glemt en dose og du er usikker på hva du skal gjøre.

Dersom du avbryter behandlingen med Pretomanid FGK

Ikke stopp å ta Pretomanid FGK eller kombinasjonslegemidlene linezolid eller bedakvilin uten å snakke med legen først. Å droppe doser eller ikke fullføre hele behandlingsskuren kan gjøre at behandlingen ikke virker som den skal, og tuberkulosen kan bli verre. I tillegg øker faren for at bakterien blir resistent overfor disse legemidlene.

Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Ved bruk av Pretomanid FGK i kombinasjon med linezolid og bedakvilin er følgende bivirkninger rapportert:

Kontakt legen umiddelbart hvis du opplever noen av de følgende:

Svært vanlige (kan oppstå hos mer enn 1 av 10 personer)

- redusert antall røde blodceller
Mulige tegn er tretthet, svakhet, kortpustethet, bevissthetstap og økt tørste.
- økte nivåer i blodet av leverenzymmer, kalt
 - gamma GT (indikerer hvor god leverfunksjon du har)
 - transaminaser, slik som ALAT, ASATFortell det til legen din dersom du opplever symptomer som utmattelse, tap eller mangel på appetitt, kvalme, gulfarging av huden og det hvite i øynene, mørk urin eller magesmerter.

Vanlige (kan oppstå hos inntil 1 av 10 personer)

- redusert antall hvite blodceller eller blodplater
Mulige tegn er blåmerker i huden, blødninger eller infeksjoner.
- Økte nivåer i blodet av melkesyre
Kontakt legen dersom du har tilbakevendende kvalme eller oppkast.

Andre bivirkninger kan oppstå med følgende frekvens:

Svært vanlige (kan oppstå hos mer enn 1 av 10 personer)

- hodepine
- kvalme, oppkast, fordøyelsesproblemer
- magesmerter
- acne, hudkløe, utslett
- nedsatt appetitt
- nerveproblemer i hender eller føtter, slik som smerte, brennende følelse, unormal følelse eller nummenhet
- muskel- og skjelettsmerter, slik som leddsmerter, ryggmerter, muskelsmerter
- økte nivåer i blodet av:
 - amylase
 - et leverenzym kalt gamma GT (indikerer hvor god leverfunksjon du har)
 - leverenzymmer kalt transaminaser, slik som ALAT, ASAT

Vanlige (kan oppstå hos inntil 1 av 10 personer)

- søvnproblemer
- svakhet, utmattelse
- smaksforstyrrelser
- svimmelhet
- muskelspasmer
- diaré, forstoppelse
- betennelse i magesekkens slimhinner, betennelse i bukspyttkjertelen
- refluks av magesyre til spiserøret
- håravfall, tørr hud
- irritasjon eller smerte på øyet, synsproblemer
- optisk nerveskade og/eller betennelse med hevelser og synsforstyrrelser
- unormal elektrisk aktivitet i hjertet (forlenget QT-intervall ved EKG)
- økte nivåer i blodet av:
 - bilirubin, som er det gule nedbrytningsproduktet av blodpigment
 - lipase
 - alkalinfosfatase
 - kreatinfosfokinase

- urea
- redusert blodsukkernivå

Mindre vanlige (kan oppstå hos inntil 1 av 100 personer)

- soppinfeksjon (inkludert candida gjærsopp) i munn eller svelg, som viser seg som hvite flekker
- soppinfeksjon
- for mye væsketap, redusert mengde kroppsvæske
- angst, depresjon
- forstørret lever
- gulfarging av huden, indre organer og/eller det hvite i øynene (gulsott)
- linsesykdom, tørre øyne
- nedsatt evne til å fokusere klart på objekter nær deg
- kløe i øyne, hevelse i øynene
- hevelse på optisk disk (fører til synstap)
- døvhet
- følelse av økt hjerterytme
- økt hjerterytme
- lavt blodtrykk
- hoste, neseblod
- føle seg oppblåst
- brennende tunge, forstørrelse av de små nuppene på tungens overflate
- eksem, overdreven hudpigmentering
- muskel- og skjelettstivhet
- manglende evne til å få eller opprettholde ereksjon
- uregelmessige blødninger fra livmoren, spesielt mellom forventede menstruasjoner
- følelse av ubehag
- unormal tilstedeværelse av proteinet albumin i urinen
- oppkast av blod
- surhet i blodet
- redusert utskillelse av kreatinin (et nedbrytingsprodukt av muskelvev) via nyrene
- mangel på hvite og røde blodlegemer og blodplater
- reduserte nivåer i blodet av:
 - kalsium
 - magnesium
- økte nivåer i blodet av:
 - kreatinin og kreatinfosfokinase
 - urinsyre

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Pretomanid FGK

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken, flasken eller blisterpakningen etter "EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser i forbindelse med temperatur.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Pretomanid FGK

- Virkestoff er pretomanid. Hver tablett inneholder 200 mg pretomanid.
- De andre ingrediensene er laktosemonohydrat, mikrokrystallinsk cellulose, natriumstivelseglykolat, magnesiumstearat, kolloidal silika, natriumlaurylsulfat, povidon.

Hvordan Pretomanid FGK ser ut og innholdet i pakningen

Pretomanid FGK er en hvit til off-white oval tablett, preget med «M» på den ene siden og «P200» på den andre siden. Tablett dimensjoner: 18 × 9 mm.

Tablettene er tilgjengelige i:
Blisterpakninger med 14, 14 × 1, 182 eller 182 × 1 tabletter
Plastflasker med 26 tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 München
Tyskland

Tilvirker

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

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

Dette legemidlet er gitt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og oppdatere dette pakningsvedlegget etter behov.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG IV

**KONKLUSJONER VEDRØRENDE UTSTEDELSE AV BETINGET
MARKEDSFØRINGSTILLATELSE FREMLAGT AV DET EUROPEISKE
LEGEMIDDELKONTORET (THE EUROPEAN MEDICINES AGENCY)**

Konklusjoner fremlagt av Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vedrørende:

- **Betinget markedsføringstillatelse**

Etter vurdering av søknaden mener CHMP at nytte-risikoforholdet er positivt slik at utstedelse av en betinget markedsføringstillatelse kan anbefales. Dette er nærmere beskrevet i den europeiske offentlige evalueringsrapporten (EPAR).