

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pretomanid FGK 200 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 200 mg pretomanidu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki zawiera 294 mg laktozy (w postaci jednowodnej) i 5 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Biała lub szarobiała, owalna tabletki z wytłoczoną literą M po jednej stronie i symbolem P200 po drugiej stronie.

Wymiary tabletki: 18 × 9 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Pretomanid FGK jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z bedakiliną i linezolidem u dorosłych w leczeniu gruźlicy płuc o rozszerzonej oporności na leki (ang. extensively drug resistant, XDR) lub wielolekoopornej (ang. multidrug-resistant, MDR) nietolerującej leczenia lub niereagującej na leczenie, patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1.

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania przeciwbakteryjnych produktów leczniczych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie pretomanidem powinien rozpocząć i nadzorować lekarz doświadczony w leczeniu gruźlicy wielolekoopornej.

Pretomanid należy podawać stosując leczenie bezpośrednio nadzorowane (ang. directly observed therapy, DOT) lub zgodnie z lokalną praktyką.

Dawkowanie

Zalecana dawka to 200 mg (jedna tabletki) pretomanidu raz na dobę przez 26 tygodni.

U pacjentów, u których po 26 tygodniach nie wystąpiła oczekiwana odpowiedź na leczenie można rozważyć wydłużenie czasu trwania leczenia. Każdy przypadek należy rozpatrywać indywidualnie (patrz punkt 5.1).

Pretomanid należy podawać wyłącznie w skojarzeniu z bedakiliną (400 mg raz na dobę przez 2 tygodnie, a następnie 200 mg 3 razy na tydzień [z co najmniej 48-godzinnym odstępem między dawkami] doustnie przez łącznie 26 tygodni) i linezolidem (1200 mg na dobę doustnie przez maksymalnie 26 tygodni).

Należy zapoznać się z treścią druków informacyjnych bedakiliny i linezolidu, aby uzyskać dodatkowe informacje o stosowaniu tych produktów leczniczych.

Ponadto, informacje dotyczące modyfikacji dawki linezolidu, wprowadzone podczas badania klinicznego Nix-TB, patrz punkt 4.4, a szczegóły badania punkt 5.1.

Przerywanie schematu leczenia pretomanidem, bedakiliną i linezolidem (patrz również punkty 4.4, 4.8 i 5.1)

- W razie przerwania stosowania bedakiliny lub pretomanidu z jakiegokolwiek powodu, należy przerwać stosowanie całego skojarzonego schematu leczenia.
- W razie zaprzestania stosowania linezolidu podczas pierwszych czterech kolejnych tygodni leczenia, należy przerwać stosowanie całego skojarzonego schematu leczenia.
- W razie przerwania stosowania linezolidu po upływie pierwszych czterech kolejnych tygodni leczenia, można kontynuować schemat leczenia stosując tylko bedakilinę i pretomanid.

Pominięcie dawek

Wszystkie pominięte dawki pretomanidu i bedakiliny należy przyjąć na koniec leczenia. Nie należy przyjmować na koniec leczenia dawek linezolidu pominiętych z powodu działań niepożądanych. Należy zapoznać się z treścią druków informacyjnych bedakiliny i linezolidu, aby uzyskać dodatkowe informacje o stosowaniu tych produktów leczniczych.

Czas trwania leczenia

Łączny czas trwania leczenia pretomanidem w skojarzeniu z bedakiliną i linezolidem wynosi 26 tygodni. Dane dotyczące dłuższego czasu trwania leczenia są ograniczone. U pacjentów, u których po 26 tygodniach nie wystąpiła odpowiednia odpowiedź na leczenie, można rozważyć wydłużenie czasu trwania leczenia. Każdy przypadek należy rozpatrywać indywidualnie (patrz punkt 5.1).

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Istnieją ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania pretomanidu u pacjentów w podeszłym wieku. W związku z tym nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności pretomanidu u pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności pretomanidu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności pretomanidu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Dane nie są dostępne. Nie zaleca się stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności pretomanidu u dzieci i młodzieży.

Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Pretomanid należy przyjmować z pokarmem (patrz punkt 5.2).

Tabletki należy połykać, popijając wodą.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, inne nitroimidazole lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności pretomanidu w skojarzeniu z produktami leczniczymi innymi niż bedakilina i linezolid w ramach zalecanego schematu dawkowania.

W związku z tym pretomanidu nie należy stosować w ramach żadnego innego schematu leczenia.

Hepatotoksyczność

Podczas stosowania schematu leczenia składającego się z pretomanidu, bedakiliny i linezolidu może wystąpić hepatotoksyczność. Należy monitorować wyniki badań laboratoryjnych dotyczących czynności wątroby. Podczas stosowania tej terapii należy unikać, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, spożywania alkoholu i hepatotoksycznych produktów leczniczych (w tym suplementów ziołowych) innych niż określone we wskazaniu (patrz punkt 4.1).

W razie wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych (takich jak zmęczenie, jadłowstręt, nudności, żółtaczka, ciemne zabarwienie moczu, tkliwość wątroby i powiększenie wątroby) należy zastosować odpowiednie leczenie. Wyniki badań laboratoryjnych (aminotransferaza alaninowa [AlAT], aminotransferaza asparaginowa [AspAT], fosfataza zasadowa i bilirubina) należy monitorować w momencie rozpoczęcia leczenia oraz przynajmniej raz w tygodniu podczas pierwszego miesiąca leczenia, co drugi tydzień podczas 2. miesiąca, a następnie raz na miesiąc w trakcie leczenia oraz zgodnie z potrzebami. W razie wystąpienia objawów wskazujących na wystąpienie lub nasilenie się zaburzeń czynności wątroby, należy przeprowadzić badanie na obecność wirusowego zapalenia wątroby i przerwać stosowanie innych produktów leczniczych o toksycznym działaniu na wątrobę. Stosowanie całego schematu leczenia należy przerwać w następujących przypadkach:

- Wzrost aktywności aminotransferaz ze zwiększeniem stężenia bilirubiny całkowitej większym niż 2 razy górna granica normy.
- Wzrost aktywności aminotransferazy większy niż 8 razy górna granica normy.
- Wzrost aktywności aminotransferazy większy niż 5 razy górna granica normy utrzymujący się dłużej niż 2 tygodnie.

Po unormowaniu aktywności enzymów wątrobowych i objawów klinicznych leczenie można ponownie rozpocząć, prowadząc ściśle monitorowanie.

Modyfikacja/przerwanie z powodu działań niepożądanych linezolidu

Konieczna może być modyfikacja lub przerwanie dawkowania linezolidu podczas terapii, aby wdrożyć leczenie znanych objawów toksyczności spowodowanych linezolidem. Poniższe zalecenia odzwierciedlają procedury zastosowane w badaniu Nix-TB (punkt 5.1).

Mielosupresja

U pacjentów otrzymujących linezolid w ramach skojarzonego schematu leczenia należy monitorować wyniki morfologii krwi przynajmniej na początku leczenia, po dwóch tygodniach, a następnie co miesiąc. Wartości parametrów hematologicznych zmieniają się od pomiaru do pomiaru, a obniżone wartości należy oceniać w kontekście ogólnego stanu zdrowia pacjenta. Można rozważyć zastosowanie się do poniższych wytycznych, jeśli zmniejszenie wartości parametrów krwi jest prawdopodobnie spowodowane przez linezolid. W poniższych sytuacjach można rozpatrzyć przerwanie stosowania lub zmniejszenie dawki linezolidu.

- Niedokrwistość - jeśli stężenie hemoglobiny spadnie poniżej 80 g/l lub zmniejszy się o więcej niż 25% poniżej stężenia odnotowanego na początku leczenia.
- Leukopenia - jeśli bezwzględna liczba neutrofilów (ANC) spadnie poniżej $0,75 \times 10^9/l$ lub istotnie poniżej liczby odnotowanej w punkcie wyjściowym. Przed podjęciem dalszych decyzji należy potwierdzić wynik, ponownie oznaczając liczbę ANC, ponieważ bezwzględna liczba neutrofilów może wykazywać wahania dobowe i inne.
- Małopłytkowość - jeśli liczba płytek krwi spadnie poniżej $50 \times 10^9/l$ lub istotnie poniżej wartości w punkcie wyjściowym. Najlepiej powtórzyć badanie przed podjęciem dalszych decyzji.

Po zaobserwowaniu ustępowania mielosupresji należy rozważyć ponowne włączenie linezolidu, stosując początkową dawkę lub połowę początkowej dawki.

Neuropatia obwodowa i neuropatia nerwu wzrokowego

Neuropatia obwodowa związana z linezolidem jest zwykle przemijająca lub ustępuje po przerwaniu stosowania, zmniejszeniu dawki lub zaprzestaniu stosowania linezolidu. Po zaobserwowaniu ustępowania neuropatii obwodowej można rozważyć ponowne włączenie linezolidu, stosując połowę początkowej dawki. W badaniu Nix-TB (punkt 5.1) częstość przerywania/zmniejszania dawki/zaprzestania stosowania linezolidu ze względu na neuropatię obwodową stale wzrastała od około 2 miesiąca leczenia do jego zakończenia. Wszystkich pacjentów otrzymujących skojarzony schemat leczenia (pretomanid, bedakilina i linezolid) należy monitorować pod kątem objawów dotyczących wzroku. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy zaburzeń wzroku, należy przerwać stosowanie linezolidu i niezwłocznie przeprowadzić badanie okulistyczne, aby ocenić, czy nie występują objawy przedmiotowe neuropatii nerwu wzrokowego.

Kwasica mleczanowa

Kwasica mleczanowa jest znanym działaniem niepożądanym linezolidu. U pacjentów, u których występują nawracające nudności lub wymioty należy niezwłocznie przeprowadzić ocenę medyczną, w tym ocenę stężenia wodorowęglanu i kwasu mlekowego, oraz rozważyć przerwanie stosowania linezolidu. Po ustąpieniu objawów przedmiotowych i podmiotowych kwasicy mleczanowej można ponownie rozpocząć leczenie linezolidem, stosując mniejszą dawkę i prowadząc ściśle monitorowanie.

Wydłużenie odstępu QT

Podczas stosowania skojarzonego schematu pretomanidu, bedakiliny i linezolidu zgłaszano występowanie wydłużenia odstępu QT. Wydłużenie odstępu QT jest znanym działaniem niepożądanym bedakiliny. Wydaje się, że bedakilina w skojarzeniu z pretomanidem powoduje większe, niż przewidywane podczas stosowania samej bedakiliny, wydłużenie odstępu QT. Nie określono jednak w pełni wpływu pretomanidu.

Należy przeprowadzić badanie EKG przed rozpoczęciem leczenia i przynajmniej raz na miesiąc podczas leczenia skojarzonym schematem pretomanidu, bedakiliny i linezolidu. Należy oznaczyć stężenie potasu, wapnia i magnezu w surowicy w punkcie wyjściowym, a w razie uzyskania nieprawidłowych wartości, przywrócić je do normy. Jeśli zostanie wykryte wydłużenie odstępu QT, należy monitorować stężenie elektrolitów.

Ryzyko wydłużenia odstępu QT jest większe w poniższych przypadkach:

- częstoskurcz komorowy typu *torsade de pointes* w wywiadzie,
- wrodzony zespół długiego odstępu QT w wywiadzie pacjenta lub rodzinnym,
- niedoczynność tarczycy w wywiadzie lub obecnie,
- trwająca bradyarytmia,
- niewydolność serca lub znana strukturalna choroba serca,
- odstęp QT skorygowany metodą Fridericia (QTcF) >450 ms (potwierdzony powtórным badaniem elektrokardiograficznym) lub
- stężenie wapnia, magnezu lub potasu w surowicy poniżej dolnej granicy normy.

W razie wystąpienia u pacjenta klinicznie istotnych, komorowych zaburzeń rytmu serca lub odstępu QTcF większego niż 500 ms (potwierzonego powtórным badaniem EKG) należy zaprzestać stosowania całego schematu pretomanidu, bedakiliny i linezolidu. W razie wystąpienia omdlenia należy przeprowadzić badanie EKG, aby sprawdzić, czy nie występuje wydłużenie odstępu QT.

Nie określono ryzyka wydłużenia odstępu QT związanego ze skojarzonym schematem leczenia w dawkach większych niż terapeutyczne. Ryzyko może być większe w razie zwiększenia ekspozycji ogólnoustrojowej na pretomanid (patrz punkty 4.5 i 5.2).

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy Pretomanid FGK zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Produkt leczniczy Pretomanid FGK zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na pretomanid

Induktory CYP3A4

Pretomanid jest częściowo metabolizowany przez CYP3A4. W związku z tym ekspozycja na pretomanid może być mniejsza podczas jednoczesnego stosowania z induktorami CYP3A4. W badaniach interakcji dawek wielokrotnych pretomanidu z dawkami wielokrotnymi ryfampicyny lub efawirenu, AUC_{0-24h} pretomanidu zmniejszyło się o, odpowiednio, 66% i 35%. Należy unikać skojarzonego, regularnego stosowania pretomanidu z umiarkowanymi lub silnymi induktorami CYP3A4 (np. efawirenz, etrawiryna, ryfamycyny, w tym ryfampicyna, ryfapentyna i ryfabutyna, karbamazepina, fenytoina, ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*)) ze względu na możliwość zmniejszenia działania terapeutycznego pretomanidu w wyniku zmniejszonej ekspozycji ogólnoustrojowej (patrz punkt 4.4).

W badaniu interakcji dawek wielokrotnych pretomanidu z dawkami wielokrotnymi lopinawiru wzmacnionego rytonawirem, AUC_{0-24h} pretomanidu zmniejszyło się o 17%.

Wpływ pretomanidu na inne produkty lecznicze

Substraty OAT3

Pretomanid jest inhibitorem transportera OAT3 w warunkach *in vitro*, co może prowadzić do zwiększonego stężenia produktów leczniczych, które są substratami OAT3, i może zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych tych produktów leczniczych.

W razie jednoczesnego stosowania produktów leczniczych, które są substratami OAT3 (np. metotreksat, benzylopenicylina, indometacyna, cyprofloksacyna), należy prowadzić obserwację w celu wykrycia działań niepożądanych produktów leczniczych będących substratami OAT3 oraz, jeśli zajdzie taka potrzeba, rozważyć zmniejszenie dawki produktów leczniczych będących substratami OAT3 (patrz punkt 4.4).

Substraty CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19

Wykazano, że pretomanid hamuje aktywność CYP2C8 i CYP2C19 w sposób zależny od czasu w warunkach *in vitro*. Nie badano indukowania aktywności CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19 przez pretomanid. W związku z tym faktyczny wpływ pretomanidu na substraty CYP2C8 i (lub) CYP2C19 jest nieznan. Dlatego podczas jednoczesnego leczenia z substratami CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19 należy prowadzić ściśle monitorowanie.

Substraty P-gp, OATP1B3, OCT2 i BCRP

Potencjał hamowania P-gp, OATP1B3, OCT2 i BCRP przez pretomanid w warunkach *in vivo* jest nieznany. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania pretomanidu i substratów transportera z wąskim indeksem terapeutycznym.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją bardzo ograniczone dane dotyczące stosowania pretomanidu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na rozwój zarodka i płodu (patrz punkt 5.3).

Pretomanid można stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy uważa się, że korzyści dla pacjentki przewyższają ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy pretomanid/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie pretomanidu do mleka (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie pretomanidu biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Nie ma dostępnych danych u ludzi dotyczących wpływu pretomanidu na płodność. Podanie doustne pretomanidu powodowało istotnie zmniejszoną płodność u samców szczurów (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pretomanid może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U niektórych pacjentów przyjmujących pretomanid zgłaszano zawroty głowy. Zgłaszano również przypadki zaburzeń wzroku. Należy wziąć to pod uwagę oceniając zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane, które najczęściej występowały podczas leczenia pretomanidem w skojarzeniu z bedakiliną i linezolidem, są następujące: nudności (36%), wymioty (28%) i zwiększenie aktywności transaminaz (21%). Neuropatia obwodowa i niedokrwistość, które są znanymi działaniami niepożądanymi linezolidu, wystąpiły odpowiednio u 81% i 37% pacjentów. Nudności, wymioty i zwiększenie aktywności transaminaz są możliwymi działaniami niepożądanymi wszystkich trzech produktów leczniczych wchodzących w skład schematu. Należy zapoznać się z treścią Charakterystyki produktu leczniczego bedakiliny i linezolidu, aby uzyskać więcej informacji o działaniach niepożądanych tych produktów leczniczych.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane produktów leczniczych zgłaszane w niekontrolowanym badaniu fazy III z udziałem 109 pacjentów leczonych pretomanidem w skojarzeniu z bedakiliną i linezolidem. Działania podzielono wg. klasyfikacji układów i narządów oraz częstości. Działania niepożądane produktów leczniczych przypisywane linezolidowi oznaczono następującym symbolem: Δ.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ≥1/10	Często ≥1/100 do <1/10	Niezbyt często ≥1/1 000 do <1/100
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Zakażenie grzybicze, kandydoza jamy ustnej, zakażenie grzybicze jamy ustnej
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość Δ	Leukopenia Δ, neutropenia Δ, małopłytkowość Δ	Limfopenia Δ, pancytopenia Δ
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszony apetyt	Hipoglikemia, kwasica mleczanowa Δ	Kwasica Δ, odwodnienie, hipokalcemia, hipowolemia, hipomagnezemia
Zaburzenia psychiczne		Bezsenność	Lęk, depresja
Zaburzenia układu nerwowego	Neuropatia obwodowa* Δ, ból głowy	Zaburzenia smaku, zawroty głowy	
Zaburzenia oka		Zaburzenia wzroku*, podrażnienie oka, ból oka, neuropatia nerwu wzrokowego*Δ	Zaburzenia soczewki oka, suche oko, świąd oka, obrzęk oka, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, starczowzroczność
Zaburzenia ucha i błędnika			Głuchota
Zaburzenia serca			Kołatanie serca, tachykardia zatokowa
Zaburzenia naczyniowe			Niedociśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Kaszel, krwawienie z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, wymioty, niestrawność, ból brzucha*	Zapalenie błony śluzowej żołądka*, biegunka, zaparcie, choroba refluksowa przełyku, zapalenie trzustki*	Wzdęcie brzucha, zespół pieczenia jamy ustnej, wymioty krwawe
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności transaminazy*	Hiperbilirubinemia	Powiększenie wątroby, żółtaczka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Trądzik*, świąd*, wysypka*	Suchość skóry, łysienie	Alergiczne zapalenie skóry, hiperpigmentacja skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki	Ból mięśniowo-szkieletowy*	Skurcze mięśni	Sztywność mięśniowo-szkieletowa

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ≥1/10	Często ≥1/100 do <1/10	Niezbyt często ≥1/1 000 do <1/100
łącznie			
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Zaburzenia erekcji, metrorrhagia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zmęczenie, astenia	Złe samopoczucie ogólne
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy; zwiększenie stężenia amylazy*	Wydłużenie odstępu QT w badaniu elektrokardiograficznym, zwiększenie stężenia fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia fosfokinazy kreatynowej we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia lipazy*	Obecność albuminy w moczu, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia izoenzymu MB kinazy kreatynowej we krwi, zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi, zmniejszenie klirensu nerkowego kreatyniny

*Wybrane terminy są zgrupowane w następujący sposób: neuropatia obwodowa (uczucie pieczenia, niedoczulica, hiporeleksja, neuropatia obwodowa, parastezje, obwodowa neuropatia ruchowa, obwodowa neuropatia czuciowo-ruchowa, obwodowa neuropatia czuciowa); zapalenie błony śluzowej żołądka (zapalenie błony śluzowej żołądka, przewlekłe zapalenie błony śluzowej żołądka); trądzik (trądzik, trądzikopodobne zapalenie skóry); ból mięśniowo-szkieletowy (artralgia, ból pleców, zapalenie chrząstek żebrowych, mialgia, ból kończyny); zwiększenie aktywności transaminaz (zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej (AspAT), polekowe uszkodzenie wątroby, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, nieprawidłowa czynność wątroby, zwiększenie wartości wyników czynności wątroby, zwiększenie aktywności transaminaz); wysypka (wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka grudkowa, wysypka pęcherzykowa); świąd (świąd, uogólniony świąd, wysypka świądowa); ból brzucha (ból brzucha, ból w dolnej części brzucha, ból w górnej części brzucha, tkliwość brzucha); zaburzenia wzroku (niewyraźne widzenie, zmniejszona ostrości widzenia, zaburzenia wzroku); zwiększenie aktywności amylazy (zwiększenie aktywności amylazy, hiperamylazemia); zwiększenie aktywności lipazy (hiperlipazemia, zwiększenie aktywności lipazy); neuropatia nerwu wzrokowego (neuropatia nerwu wzrokowego, zapalenie nerwu wzrokowego); zapalenie trzustki (zapalenie trzustki, krwotoczne zapalenie trzustki).

Opis wybranych działań niepożądanych

Zwiększenie aktywności transaminaz

W badaniu Nix-TB, w którym 109 pacjentów leczono pretomanidem w skojarzeniu z bedakiliną i linezolidem, u 21% pacjentów wystąpiło działanie niepożądane w postaci zwiększonej aktywności transaminaz (bardzo często). Z wyjątkiem jednego pacjenta, który zmarł w wyniku zapalenia płuc i posocznicy, u wszystkich pacjentów, u których wystąpiło zwiększenie aktywności transaminaz, można było kontynuować lub ponownie rozpocząć leczenie po jego przerwaniu oraz ukończyć cały cykl leczenia.

Wydłużenie odstępu QT w badaniu EKG

Wydłużenie odstępu QT jest znanym działaniem niepożądanym bedakiliny. Wydaje się, że bedakilina w skojarzeniu z pretomanidem powoduje większe, niż przewidywane podczas stosowania samej

bedakiliny, wydłużenie odstępu QT. Nie określono jednak w pełni wpływu pretomanidu. W badaniu Nix-TB wydłużenie odstępu QT wystąpiło u 6 pacjentów (5,5%, często). Podczas całego badania Nix-TB u żadnego pacjenta nie odnotowano wynikającego z leczenia wydłużenia odstępu QTcF powyżej 480 ms. U jednego pacjenta odnotowano zmianę od punktu wyjściowego w QTcF powyżej 60 ms.

Mielosupresja

Mielosupresja jest znanym działaniem niepożądanym linezolidu. W badaniu Nix-TB niedokrwistość, która była najczęstszym działaniem niepożądanym z zakresu cytopenii układu krwiotwórczego przypisywanym linezolidowi, wystąpiła u 37% (bardzo często) pacjentów. Większość przypadków cytopenii występowało po 2 tygodniach leczenia. Łącznie u trzech pacjentów wystąpiły cytopenie ocenione jako ciężkie: neutropenia u 1 pacjenta i niedokrwistość u 2 pacjentów. Wszystkie 3 ciężkie zdarzenia niepożądane prowadziły do przerwania stosowania linezolidu lub przerwania stosowania pretomanidu, bedakiliny i linezolidu oraz wszystkie ustąpiły.

Neuropatia obwodowa

Neuropatia obwodowa jest znanym działaniem niepożądanym linezolidu. W badaniu Nix-TB neuropatia obwodowa wystąpiła u 81% pacjentów (bardzo często). Większość działań niepożądanych wystąpiło po 8 tygodniach leczenia i prowadziło do przerwania dawkowania, zmniejszenia dawki lub zaprzestania stosowania linezolidu. Żadne z działań niepożądanych związanych z neuropatią obwodową nie prowadziło do zaprzestania stosowania całego schematu leczenia stosowanego w badaniu.

Neuropatia nerwu wzrokowego

Neuropatia nerwu wzrokowego jest znanym działaniem niepożądanym linezolidu. W badaniu Nix-TB neuropatia nerwu wzrokowego wystąpiła u dwóch pacjentów (2%, często); w obu przypadkach po 16 tygodniach leczenia. Oba przypadki były ciężkie z potwierdzoną badaniem siatkówki neuropatią nerwu wzrokowego/zapaleniem nerwu wzrokowego i prowadziły do przerwania stosowania linezolidu. Oba działania niepożądane ustąpiły.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie ma żadnego doświadczenia dotyczącego ostrego przedawkowania pretomanidu. W razie celowego lub przypadkowego przedawkowania należy podjąć ogólne środki mające na celu podtrzymywanie podstawowych czynności życiowych, w tym monitorowanie parametrów życiowych i EKG.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwprątkowe, leki stosowane w leczeniu gruźlicy, kod ATC: [jeszcze nie przydzielony](#).

Mechanizm działania

Uważa się, że mechanizm działania pretomanidu obejmuje hamowanie syntezy lipidów w ścianie komórkowej w warunkach tlenowych i generowanie reaktywnych form azotu w warunkach beztlenowych. Redukcyjna aktywacja pretomanidu przez nitroreduktazę prątkową zależną od

deazaflawiny (F420) jest niezbędna do aktywności w warunkach zarówno tlenowych jak i beztlenowych (patrz również mechanizm oporności, poniżej).

Oporność

Aktywacja pretomanidu, która zachodzi w komórce bakteryjnej, jest zależna od enzymów kodowanych przez 5 genów; są to enzymy: nitroreduktaza zależna od kofaktora F420 nazywana Ddn, dehydrogenaza glukozy-6-fosforanowa nazywana Fgd1 oraz enzymy uczestniczące w biosyntezie F420 (FbiA, FbiB i FbiC). Mutacje w 5 genach kodujących te enzymy (*ddn*, *fgd1*, *fbiA*, *fbiB*, *fbiC*) wiązały się z dużym stopniem opornością na pretomanid w warunkach *in vitro*. Nie wszystkie izolaty ze zwiększonym minimalnym stężeniem hamującym (ang. MIC) mają mutacje w tych genach, co wskazuje na obecność co najmniej jednego innego mechanizmu oporności. Pretomanid nie wykazuje oporności krzyżowej z żadnym innym obecnie stosowanym lekiem przeciwgruźliczym, z wyjątkiem delamanidu, dla którego wykazano oporność krzyżową w warunkach *in vitro*. Prawdopodobnie jest to spowodowane tym, że aktywacja pretomanidu i delamanidu odbywają się za pośrednictwem tego samego szlaku, patrz powyżej. W badaniach sponsorowanych przez TB Alliance dotychczas zaobserwowano tylko jeden przypadek nabytej oporności na pretomanid.

Wartość graniczna oznaczania wrażliwości

Na podstawie ograniczonych dostępnych informacji, krytyczne stężenie pretomanidu zostało tymczasowo ustalone na poziomie 1 µg/ml dla oznaczeń z wykorzystaniem systemu MGIT. Ponad 99% przebadanych izolatów klinicznych miało wartości MIC na poziomie lub poniżej 1 µg/ml. Natomiast wszystkie izolaty *Mycobacterium tuberculosis* z potwierdzonym mechanizmem oporności na pretomanid miały wartości MIC powyżej tego stężenia.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Pretomanid oceniano w wielośrodkowym badaniu prowadzonym metodą otwartej próby z pacjentami z gruźlicą płuc o rozszerzonej oporności na leki (ang. extensively drug resistant, XDR) lub wielolekoopornej (ang. multidrug-resistant, MDR) nietolerującej leczenia lub niereagującej na leczenie. Pacjenci otrzymywali wskazany schemat leczenia pretomanidem, bedakiliną i linezolidem przez 6 miesięcy (z możliwością przedłużenia do 9 miesięcy) z 24-miesięcznym okresem dalszej obserwacji. Dawka początkowa linezolidu wynosiła 600 mg dwa razy na dobę lub 1200 mg raz na dobę. Podczas badania leczenie stosowano łącznie u 109 pacjentów.

Pierwszorzędnym punktem końcowym skuteczności badania było niepowodzenie leczenia definiowane jako częstość występowania niepowodzenia bakteriologicznego, nawrotu bakteriologicznego (zmiana wyniku posiewu na dodatni po zakończeniu leczenia z obecnością tego samego szczepu *Mycobacterium tuberculosis*, po uzyskaniu wyniku ujemnego podczas leczenia) lub niepowodzenie kliniczne podczas obserwacji do 6 miesięcy od zakończenia leczenia. Pacjentów, u których zaobserwowano niepowodzenie leczenia sklasyfikowano jako mających niekorzystny wynik leczenia.

Średni wiek pacjentów wynosił 35,6 lat. 48% stanowiły kobiety, a 52% mężczyźni. Średni czas od zdiagnozowania gruźlicy wynosił 24 miesiące. U 47%/38% pacjentów wystąpiły jednostronne/dwustronne zmiany jamiste, a 51% pacjentów miało dodatni wynik na obecność wirusa HIV (ze średnią liczbą komórek CD4 wynoszącą 396 komórek/µl).

Poniższa tabela przedstawia wyniki pierwszorzędowej analizy skuteczności.

	Łącznie	XDR	TI/NR MDR
N	109	71 (65%)	38 (35%)
Nie do oceny	2	1	1
Łącznie poddanych ocenie	107	70	37
Korzystny	98 (92%)	63 (90%)	35 (95%)
Niekorzystny	9 (8%)	7 (10%)	2 (5%)

XDR: pacjenci z gruźlicą o rozszerzonej oporności na leki (extensively drug resistant)

TI/NR MDR: pacjenci z gruźlicą wielolekooporną nietolerującą leczenia lub niereagującą na leczenie (treatment-intolerant or nonresponsive multidrug-resistant)

Wyniki były podobne u pacjentów z ujemnym i dodatnim wynikiem na obecność wirusa HIV. Wśród 9 niekorzystnych wyników 6 stanowiły zgony podczas otrzymywania leczenia. Dodatkowo u dwóch pacjentów odnotowano nawrót po zakończeniu leczenia. Jeden z tych pacjentów następnie zmarł.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego zawierającego pretomanid w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu wielolekoopornej gruźlicy (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Dopuszczenie warunkowe

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego.

Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne pretomanidu są podobne u zdrowych dorosłych i u dorosłych pacjentów zakażonych gruźlicą.

Wełnianie

Nie określono względnej biodostępności pretomanidu. Z dwóch badań bilansu masy wynika, że biodostępność względna jest większa niż 53% i 64%.

Mediana wartości t_{max} mieści się w zakresie od 4 do 5 godzin.

Podanie 200 mg z wysokokalorycznym posiłkiem z dużą zawartością tłuszczu prowadziło do średniego wzrostu C_{max} o 76% i średniego wzrostu AUC_{0-inf} o 88% w porównaniu z podaniem na czczo.

Dystrybucja

Stopień wiązania pretomanidu z białkami osocza ludzkiego wynosi 86,4%, zatem niezwiązana frakcja (f_u) stanowi 13,6%. Stopień wiązania z albuminą surowicy ludzkiej był podobny (82,7%) sugerując, że wiązanie z albuminą jest odpowiedzialne za wiązanie pretomanidu z białkami osocza ludzkiego. Średnia pozorna objętość dystrybucji (V_d/F) po podaniu pojedynczej dawki 200 mg po jedzeniu wynosiła 97 l, natomiast średnia masa ciała wynosiła 72 kg.

Metabolizm

Profil metaboliczny pretomanidu nie jest jeszcze w pełni określony. Pretomanid jest w znacznym stopniu metabolizowany. Zidentyfikowano ponad 19 metabolitów powstałych w wielu szlakach

metabolicznych. W badaniu bilansu masy okres półtrwania pretomanidu wynosił 16 godzin, a radioaktywności całkowitej 18 dni, co wskazuje na obecność częściowo niezidentyfikowanych długotrwałych metabolitów.

W warunkach *in vitro* pretomanid był umiarkowanie metabolizowany przez CYP3A4. Rolę CYP3A4 potwierdzono również w badaniu klinicznym interakcji leku z induktorami CYP3A4. Redukcja grupy nitrowej w *Mycobacterium tuberculosis* i potencjalnie w mikroflorze przewodu pokarmowego również bierze udział w metabolizmie pretomanidu.

Pretomanid nie jest substratem cytochromu P450 (CYP) 2C9, 2C19 ani 2D6 w warunkach *in vitro*.

Eliminacja

Odzysk całkowitej radioaktywności po podaniu pojedynczej dawki ¹⁴C-pretomanidu wynosił około 90%, gdzie około 53-65% było wydalane z moczem i 26-38% z kałem.

Pretomanid, w klinicznie istotnych stężeniach, nie jest substratem ani inhibitorem transporterów, pompy eksportującej sole kwasów żółciowych (BSEP), białka odpowiedzialnego za usuwanie wielu leków i toksyn (MATE)1, MATE2-K, transportera anionów organicznych (OAT)1, OAT1B1 i transportera kationów organicznych (OCT)1i. Pretomanid nie jest substratem OAT3, białka oporności raka piersi (BCRP), glikoproteiny P (P-gp), OCT2 ani polipeptydów transportujących aniony organiczne (OATP)1B3. Potencjał hamowania P-gp, OATP1B3, OCT2 i BCRP przez pretomanid nie był badany dla klinicznie istotnych stężeń. Pozorny klirens (CL/F) po podaniu pojedynczej dawki wynosił odpowiednio 7,6 i 3,9 l/h na czczo i po posiłku. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił 17 godzin.

Nieliniowość

Po podaniu na czczo biodostępność zmniejszała się wraz ze zwiększaniem dawek (50 do 1500 mg na dobę) z saturacją wchłaniania powyżej 1000 mg. Po podaniu po jedzeniu nie obserwowano żadnych istotnych różnic w biodostępności w przedziale dawek od 50 mg do 200 mg.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Nie określono farmakokinetyki pretomanidu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Nie określono farmakokinetyki pretomanidu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Dzieci i młodzież

Nie określono farmakokinetyki pretomanidu u dzieci i młodzieży.

Osoby w podeszłym wieku

Istnieją ograniczone dane kliniczne (n = 5) dotyczące stosowania pretomanidu u pacjentów w podeszłym wieku (≥65 lat).

Rasa

Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce pretomanidu między pacjentami rasy czarnej i kaukaskiej. Nie określono farmakokinetyki pretomanidu u innych ras.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

U szczurów otrzymujących pretomanid w dawce 300 mg/kg na dobę przez 13 tygodni z ekspozycją na 7-krotność maksymalnej dawki zalecanej u ludzi (ang. maximum recommended human dose, MRHD) i w dawce 100 mg/kg na dobę przez 26 tygodni z ekspozycją na 3-4-krotność MRHD występowała zaćma. Zaćmy nie obserwowano pod koniec dawkowania u małp otrzymujących pretomanid doustnie w dawce 450 mg/kg na dobę (ekspozycja na 10,5-krotność MRHD) przez 4 tygodnie i 300 mg/kg na

dobę (ekspozycja na 5,4-krotność MRHD) przez 12 tygodni, ale wystąpiła u 2 z 12 małp podczas 13 tygodniowego okresu powrotu do zdrowia po leczeniu. W kolejnym badaniu na małpach zaćmy nie obserwowano po 13 tygodniach leczenia z zastosowaniem doustnej dawki pretomanidu do 300 mg/kg na dobę (ekspozycja na 5-krotność MRHD) ani podczas 20-tygodniowego okresu powrotu do zdrowia po leczeniu. Ponadto, zaćmy nie obserwowano u małp w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym trwających do 9 miesięcy (ekspozycja na około 2-3-krotność MRHD). Z zestawienia powyższych badań wynika, że poziom braku efektu dla zaćmy wynosił 30 mg/kg na dobę obserwowany u szczurów (badanie 26-tygodniowe), co stanowi ekspozycję na 2-krotność MRHD 200 mg na dobę.

W badaniach po podaniu wielokrotnym u szczurów drgawki obserwowano przy ekspozycji ogólnoustrojowej 4 do 10-krotnie większej niż ekspozycja kliniczna na MRHD 200 mg na dobę ($C_{max} = 3,1 \mu\text{g/ml}$ i $AUC_{0-24} = 57 \text{ h} \times \mu\text{g/ml}$). W badaniach po podaniu wielokrotnym u małp drgawki obserwowano przy ekspozycji 2 do 8-krotnie większej niż ekspozycja na MRHD. Drgawki obserwowano w obu gatunkach przy mniejszej ekspozycji w badaniach z dłuższym okresem trwania (6 miesięcy u szczurów i 9 miesięcy u małp). Mechanizm drgawek w badaniach nieklinicznych pretomanidu jest nieznan. Istotność kliniczna tych ustaleń jest nieznan.

Pretomanid może wpływać na repolaryzację serca za pośrednictwem blokady kanałów potasowych hERG i (lub) innych kanałów jonowych serca, w tym Nav1.5 i KCNQ1/minK.

U szczurów i myszy obserwowano toksyczne działanie na jądra bez marginesu narażenia w odniesieniu do MRHD. U samców szczurów leczonych doustnym pretomanidem obserwowano zmniejszoną płodność lub całkowitą niepłodność. Nie wykazano żadnego bezpośredniego wpływu pretomanidu na narządy rozrodcze małp otrzymujących pretomanid doustnie przez 3-miesiące i 9-miesiące. U małp obserwowano zmniejszoną ruchliwość plemników, zmniejszoną całkowitą liczbę plemników i zwiększony odsetek nieprawidłowych plemników. Z przedklinicznych danych wynika, że gryzonie są podatne na uszkodzenie jąder spowodowane pretomanidem. Biomarkerami tego uszkodzenia są nieprawidłowe wyniki stężenia męskich hormonów rozrodczych w surowicy. W badaniach przedklinicznych na ssakach naczelnych nie obserwowano związanych z pretomanidem zmian w jądrach ani męskich hormonach rozrodczych.

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań wpływu na rozwój zarodka i płodu oraz rozwój około- i pourodzeniowy, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

U szczurów badano przenikanie pretomanidu z mlekiem matki do młodych. Po 14 dniach podawania dawki 20 mg/kg na dobę, średnie stężenie w osoczu matki 6 godzin po podaniu dawki wynosiło $2,84 \mu\text{g/ml}$. Wartość ta jest zbliżona do średniego C_{max} w stanie stacjonarnym dla 200 mg pretomanidu u ludzi. Równocześnie średnie stężenie w mleku wynosiło $4,07 \mu\text{g/ml}$, a średnie stężenie w osoczu u młodych szczurów było równe $0,119 \mu\text{g/ml}$. Stężenie pretomanidu w mleku szczurów niekoniecznie pozwala przewidzieć stężenie pretomanidu w mleku ludzkim.

W badaniach genotoksyczności pretomanidu nie wykryto żadnego działania mutagennego ani klastrogegnego. Krążący metabolit pretomanidu, tj. M50, był mutageny w badaniu mutacji powrotnych w komórkach bakteryjnych. Nie wykazano potencjału rakotwórczego w 6-miesięcznym badaniu na transgenicznym myszach, u których metabolit ten jest wytwarzany.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Karboksymetyloskrobia sodowa
Magnezu stearynian

Krzemionka koloidalna
Sodu laurylosiarczan
Powidon

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z polipropylenową zakrętką z wkładką z masy celulozowej i absorbentem.

Wielkość opakowania: 26 tabletek.

Blistry z folii PVC/PVdC-Aluminium.

Wielkości opakowań: 14, 14 × 1 (dawka pojedyncza), 182, 182 × 1 (dawka pojedyncza) tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 Monachium, Niemcy
Nr telefonu: +49 (0) 89 893 119-22
Faks: +49 (0) 89 893 119-20

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1.
Komarom
2900
Węgry

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku

uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego i zgodnie z art. 14-a ust. a rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
W celu dalszej oceny bezpieczeństwa stosowania, skuteczności i tolerancji linezolidu w skojarzeniu z bedakiliną i pretomanidem po 26 tygodniach leczenia u uczestników z gruźlicą płuc o rozszerzonej oporności na leki (ang. extensively drug resistant, XDR), pre-XDR TB lub wielolekoopornej (ang. multidrug-resistant, MDR) nietolerującej leczenia lub niereagującej na leczenie, podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinien ukończyć i przedstawić wyniki będącego w toku badania ZeNix – Częściowo zaślepienie, randomizowane badanie fazy III oceniające bezpieczeństwo stosowania i skuteczność różnych dawek i okresów leczenia linezolidem w skojarzeniu z bedakiliną i pretomanidem u uczestników z zakażeniem płuc w postaci gruźlicy o rozszerzonej oporności na leki (ang. extensively drug resistant tuberculosis, XDR-TB), pre-XDR-TB lub gruźlicy wielolekoopornej (ang. multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB) nietolerującej leczenia lub niereagującej na leczenie.	Raporty roczne, które należy złożyć Raport końcowy do 4. kwartału 2022 r.
W celu potwierdzenia bezpieczeństwa stosowania i skuteczności podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinien ukończyć i przedstawić wyniki będącego w toku badania fazy III prowadzonego metodą otwartej próby oceniającego bezpieczeństwo stosowania i skuteczność bedakiliny w skojarzeniu z pretomanidem i linezolidem (B-Pa-L) u pacjentów z zakażeniem płuc w postaci gruźlicy o rozszerzonej oporności na leki (ang. extensively drug resistant tuberculosis, XDR-TB) lub gruźlicy wielolekoopornej (ang. multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB) nietolerującej leczenia/niereagującej na leczenie. (NiX)	Raport końcowy do 2. kwartału 2021 r

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE (BLISTER)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pretomanid FGK 200 mg tabletki
pretomanid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletkę zawiera 200 mg pretomanidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę.
Patrz ulotka, aby uzyskać więcej informacji.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka

Blistry:

14 tabletek
182 tabletki

Perforowane blistry jednodawkowe:

14 × 1 tabletkę
182 × 1 tabletkę

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 Monachium
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Pretomanid FGK 200 mg tabletki

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pretomanid FGK 200 mg tabletki
pretomanid

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

FGK Representative Service GmbH

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE (BUTELKA)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pretomanid FGK 200 mg tabletki
pretomanid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletką zawiera 200 mg pretomanidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę.
Patrz ulotka, aby uzyskać więcej informacji.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

26 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 Monachium
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1437/003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Pretomanid FGK 200 mg tabletki

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pretomanid FGK 200 mg tabletki
pretomanid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletkę zawiera 200 mg pretomanidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę.
Patrz ulotka, aby uzyskać więcej informacji.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

26 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 Monachium
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1437/003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Pretomanid FGK 200 mg tabletki pretomanid

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Pretomanid FGK i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Pretomanid FGK
3. Jak przyjmować lek Pretomanid FGK
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Pretomanid FGK
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Pretomanid FGK i w jakim celu się go stosuje

Lek Pretomanid FGK zawiera substancję czynną pretomanid, która jest antybiotykiem. Antybiotyki to leki, które zabijają bakterie powodujące choroby.

Lek Pretomanid FGK jest stosowany w skojarzeniu z dwoma innymi lekami, tj. z linezolidem i bedakiliną, w leczeniu gruźlicy płuc w sytuacjach, gdy choroba stała się oporna na wiele innych antybiotyków, tzw.:

- gruźlicy o rozszerzonej oporności na leki lub
- gruźlicy wielolekoopornej nietolerującej leczenia lub niereagującej na leczenie.

Lek jest stosowany u dorosłych w wieku co najmniej 18 lat.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Pretomanid FGK

Kiedy nie przyjmować leku Pretomanid FGK

- jeśli pacjent ma uczulenie na pretomanid, antybiotyki z grupy nitroimidazoli lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ponieważ pretomanid musi być stosowany w połączeniu z innymi lekami przeciwgruźliczymi, tj. z linezolidem i bedakiliną, należy zapoznać się również z treścią punktu „Kiedy nie przyjmować leku” ulotek dołączonych do opakowań tych leków. W razie wątpliwości dotyczących informacji zawartych w ulotkach dołączonych do opakowań należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Pretomanid FGK należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką, jeśli:

- u pacjenta występuje zmniejszona czynność wątroby,
- pacjent regularnie spożywa alkohol,
- u pacjenta występuje zmniejszona czynność nerek,
- u pacjenta występują lub występowały zaburzenia rytmu serca lub jeśli u kogoś z jego rodziny występują zaburzenia rytmu serca,
- pacjent ma niewydolność serca,
- pacjent ma niedoczynność tarczycy,
- u pacjenta występuje zmniejszone stężenie wapnia, magnezu lub potasu we krwi.

Uszkodzenie wątroby

Podczas stosowania leków Pretomanid FGK, linezolidu i bedakiliny istnieje ryzyko uszkodzenia wątroby. W związku z tym lekarz będzie monitorował pacjenta pod kątem obecności objawów przedmiotowych uszkodzenia wątroby oraz będzie pobierał próbki krwi przed rozpoczęciem leczenia i regularnie podczas leczenia.

Należy poinformować lekarza w razie wystąpienia poniższych objawów:

- zmęczenie,
- brak lub utrata apetytu,
- nudności,
- zażółcenie skóry i oczu,
- ciemne zabarwienie moczu,
- ból brzucha.

Lekarz dostosuje leczenie w razie wystąpienia uszkodzenia wątroby.

Zmniejszenie liczby komórek krwi

Stosowanie leków Pretomanid FGK, linezolidu i bedakiliny może prowadzić do istotnego zmniejszenia liczby komórek krwi, takich jak płytki krwi, czerwone krwinki i białe krwinki nazywane neutrofilami. Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem w razie wystąpienia jakichkolwiek objawów w postaci siniaków, krwawienia lub zakażeń.

Lekarz będzie monitorował morfologię krwi przed rozpoczęciem leczenia i regularnie podczas leczenia. Lekarz dostosuje leczenie w razie zmniejszenia liczby komórek krwi.

Zaburzenia nerwów rąk, stóp lub oczu

Podczas leczenia mogą wystąpić zaburzenia nerwów rąk, stóp lub oczu. Należy skontaktować się z lekarzem, jeśli podczas leczenia wystąpią problemy ze wzrokiem lub drętwienie, mrowienie lub pieczenie rąk, lub stóp. Lekarz dostosuje leczenie w takich przypadkach. W razie wystąpienia problemów ze wzrokiem należy skontaktować się z lekarzem w celu niezwłocznego przeprowadzenia badania wzroku.

Zwiększone stężenie kwasu mlekowego we krwi

Podczas leczenia może wystąpić zaburzenie w postaci nadmiernego zakwaszenia krwi nazywane kwasicą mleczanową. W razie wystąpienia nawracających nudności lub wymiotów należy skontaktować się z lekarzem. Lekarz może dostosować leczenie w takich przypadkach.

Problemy z sercem

Podczas leczenia może wystąpić określona nieprawidłowość rytmu serca nazywana wydłużeniem odstępu QT. W związku z tym lekarz będzie wykonywał badanie EKG przed rozpoczęciem leczenia i regularnie podczas leczenia. Leczenie zostanie dostosowane w razie wystąpienia nieprawidłowości rytmu serca. Ponadto lekarz będzie monitorował stężenie potasu, wapnia i magnezu, a w razie nieprawidłowych wartości, przywróci je do normy.

Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności leku Pretomanid FGK w skojarzeniu z lekami innymi niż linezolid i bedakilina, i w związku z tym nie należy go stosować w ramach żadnego innego leczenia skojarzonego.

Dzieci i młodzież

Lek nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Jest to spowodowane tym, że lek nie był badany w tej grupie wiekowej.

Lek Pretomanid FGK a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, w tym o terapiach ziołowych. Leki te mogą wpłynąć na sposób działania leku Pretomanid FGK lub zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

Należy unikać stosowania leku Pretomanid FGK jednocześnie z którymkolwiek z poniższych leków. Mogą one osłabiać działanie leku Pretomanid FGK, więc leczenie może być nieskuteczne. W związku z tym należy niezwłocznie poinformować lekarza o stosowaniu leków tj.:

- ryfampicyna, ryfamycyna, ryfapentyna, ryfabutyna: inne leki stosowane w leczeniu gruźlicy lub określonych, innych zakażeń,
- efawirenz, etrawiryna: leki stosowane w leczeniu zakażenia wirusem HIV,
- karbamazepina, fenytoina: leki stosowane w leczeniu padaczki i określonych stanów bólowych,
- Ziele dziurawca zwyczajnego: lek ziołowy stosowany w leczeniu depresji i lęku.

Należy również **unikać** stosowania leków, które mogą uszkadzać wątrobę (innych niż bedakilina i linezolid). Należy zwrócić się do lekarza, który poinformuje, których leków to dotyczy.

Należy poinformować lekarza o stosowaniu poniższych leków:

- metotreksat: lek stosowany w leczeniu ciężkiego zapalenia stawów, raka i choroby skóry - łuszczycy,
- benzylopenicylina, cyprofloksacyna: leki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych,
- indometacyna: lek stosowany w leczeniu bólu i stanu zapalnego,
- rytonawir: lek stosowany w leczeniu zakażenia wirusem HIV.

Stosowanie leku Pretomanid FGK z alkoholem

Podczas stosowania leku Pretomanid FGK należy unikać spożywania alkoholu, ponieważ może to zwiększać ryzyko ciężkiego uszkodzenia wątroby.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

- **Ciąża**
Istnieją bardzo ograniczone dane dotyczące stosowania leku Pretomanid FGK w okresie ciąży. W związku z tym Pretomanid FGK można stosować w okresie ciąży tylko jeśli korzyści dla pacjentki przewyższają ryzyko dla płodu. Lekarz zdecyduje czy pacjentka powinna otrzymywać leczenie lekiem Pretomanid FGK.
- **Karmienie piersią**
Nie wiadomo, czy pretomanid przenika do mleka ludzkiego. Lekarz zdecyduje czy pacjentka powinna przerwać karmienie piersią lub unikać stosowania leku Pretomanid FGK.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Po przyjęciu leku Pretomanid FGK u pacjenta mogą wystąpić zawroty głowy lub problemy ze wzrokiem. W takim przypadku nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

Pretomanid FGK zawiera laktozę i sól

Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Pretomanid FGK

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Pretomanid FGK stosuje się w skojarzeniu z linezolidem i bedakiliną. Należy również przeczytać ulotki dołączone do opakowań tych leków. W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka to

- Pretomanid FGK: 1 tabletkę raz na dobę
- linezolid: 1200 mg na dobę
- bedakilina: 400 mg raz na dobę przez 2 tygodnie, a następnie 200 mg 3 razy na tydzień (z co najmniej 48-godzinnym odstępem między dawkami). Na przykład pacjent może przyjmować bedakilinę co tydzień w poniedziałek, środę i piątek rozpoczynając od 3. tygodnia.

Sposób przyjmowania

Pretomanid FGK należy przyjmować w tym samym czasie co linezolid i bedakilinę. Tabletki należy połykać, popijając je wodą, i przyjmować je z pokarmem.

Tabletki należy przyjmować pod bezpośrednim nadzorem fachowego personelu medycznego lub zgodnie z lokalną praktyką.

Okres stosowania

Czas trwania leczenia z zastosowaniem skojarzenia leku Pretomanid FGK z linezolidem i bedakiliną wynosi 26 tygodni. Lekarz może zdecydować o przedłużeniu tego okresu lub przerwaniu dawkowania, aby zapewnić, że leczenie będzie bezpieczne i skuteczne dla pacjenta.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Pretomanid FGK

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem i zabrać ze sobą opakowanie leku.

Pominięcie przyjęcia leku Pretomanid FGK

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Zaleca się przyjęcie wszystkich pominiętych dawek pretomanidu i bedakiliny na koniec leczenia. Nie zaleca się przyjmowania na koniec leczenia dawek linezolidu pominiętych z powodu działań niepożądanych. W razie wątpliwości, co należy zrobić w razie pominięcia dawki, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Przerwanie przyjmowania leku Pretomanid FGK

Nie należy przerywać przyjmowania leku Pretomanid FGK ani leków przyjmowanych w skojarzeniu z nim, tj. linezolidu lub bedakiliny, bez zgody lekarza. Pomijanie dawek i nieukończenie pełnego cyklu

leczenia może prowadzić do nieskuteczności leczenia oraz do pogorszenia gruźlicy. Ponadto zwiększy to szanse, że bakterie staną się odporne na te leki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Podczas stosowania leku Pretomanid FGK w skojarzeniu z linezolidem i bedakiliną zgłaszano następujące działania niepożądane:

W przypadku wystąpienia któregoś z poniższych, **należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem: Bardzo często** (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- Zmniejszenie liczby czerwonych krwinek.
Możliwe objawy to uczucie zmęczenia, osłabienie, duszności, utrata przytomności i zwiększone pragnienie.
- Zwiększone stężenie enzymów wątrobowych:
 - gamma GT (określa czynność wątroby),
 - transaminaz, takich jak AlAT, AspAT.W razie wystąpienia objawów, takich jak zmęczenie, brak lub utrata apetytu, nudności, zażółcenie skóry i oczu, ciemne zabarwienie moczu lub ból brzucha, należy poinformować o tym lekarza.

Często (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 10 osób)

- Zmniejszenie liczby białych krwinek lub płytek krwi.
Możliwe objawy to siniaki, krwawienie lub infekcje.
- Zwiększone stężenie kwasu mlekowego we krwi.
W razie nawracających nudności lub wymiotów, należy skontaktować się z lekarzem.

Inne działania niepożądane mogą wystąpić z poniższymi częstościami:

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- ból głowy,
- nudności, wymioty, niestrawność,
- ból brzucha,
- trądzik, świąd skóry, wysypka,
- zmniejszony apetyt,
- problemy z nerwami rąk lub stóp, takie jak ból, pieczenie, nieprawidłowe odczuwanie lub drętwienie,
- ból mięśniowo-szkieletowy, np. ból stawów, ból pleców, ból mięśni,
- zwiększenie stężenia we krwi:
 - amylazy,
 - enzymu wątrobowego o nazwie gamma GT (określającego czynność wątroby),
 - enzymów wątrobowych o nazwie transaminazy, takich jak AlAT, AspAT.

Często (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 10 osób)

- trudności z zasypianiem,
- osłabienie, zmęczenie,
- zaburzenia smaku,
- zawroty głowy,
- skurcze mięśni,
- biegunka, zaparcie,
- stan zapalny błony śluzowej żołądka, stan zapalny trzustki,
- refluks soków żołądkowych do przełyku,

- utrata włosów, sucha skóra,
- podrażnienie lub ból oka, problemy ze wzrokiem,
- uszkodzenie i (lub) stan zapalny z obrzękiem nerwu wzrokowego oraz zaburzenia wzroku,
- nieprawidłowa aktywność elektryczna serca (wydłużony odstęp QT w badaniu elektrokardiograficznym),
- zwiększenie stężenia we krwi:
 - bilirubiny, która jest żółtą substancją rozpadu pigmentu krwi,
 - lipazy,
 - fosfatazy zasadowej,
 - fosfokinazy kreatynowej,
 - mocznika,
- zmniejszenie stężenia cukru we krwi.

Niezbyt często (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 100 osób)

- zakażenie grzybicze (w tym grzybami drożdżopodobnymi z rodzaju *Candida*) w jamie ustanej lub gardle przejawiające się białymi plamami,
- zakażenie grzybicze,
- zbyt duża utrata płynów, zmniejszona objętość płynów w organizmie,
- lęk, depresja,
- powiększenie wątroby,
- zażółcenie skóry, narządów wewnętrznych i (lub) białek oczu (żółtaczką),
- zaburzenia soczewki oka, suche oko,
- pogorszenie zdolności wyraźnego widzenia skupiając wzroku na przedmiotach znajdujących się blisko,
- świąd oka, obrzęk oka,
- obrzęk tarczy nerwu wzrokowego (prowadzący do utraty wzroku),
- głuchota,
- uczucie przyspieszonego bicia serca,
- przyspieszone bicie serca,
- niskie ciśnienie krwi,
- kaszel, krwawienie z nosa,
- uczucie wzdęcia,
- pieczenie języka, powiększenie niewielkich, sutkowatych struktur znajdujących się na górnej powierzchni języka,
- egzema, nadmierna pigmentacja skóry,
- sztywność mięśniowo-szkieletowa,
- niezdolność do erekcji lub utrzymania erekcji,
- nieregularne krwawienia z pochwy, zwłaszcza między spodziewanymi krwawieniami menstruacyjnymi,
- złe samopoczucie ogólne,
- nieprawidłowa obecność albuminy w moczu,
- wymioty z krwią,
- zakwaszenie krwi,
- zmniejszona eliminacja kreatyniny (produkt rozpadu w tkance mięśniowej) przez nerki,
- niedobór krwinek białych i czerwonych oraz płytek krwi,
- zmniejszenie stężenia we krwi:
 - wapnia,
 - magnezu,
- zwiększenie stężenia we krwi:
 - kreatyniny i fosfokinazy kreatynowej,
 - kwasu moczowego.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Pretomanid FGK

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku, butelce lub blistrze po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania leku.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Pretomanid FGK

- Substancją czynną leku jest pretomanid. Każda tabletki zawiera 200 mg pretomanidu.
- Pozostałe składniki to: laktoza jednowodna, celuloza mikrokrystaliczna, karboksymetyloskrobia sodowa, magnezu stearynian, krzemionka koloidalna, sodu laurylosiarczan, powidon.

Jak wygląda Pretomanid FGK i co zawiera opakowanie

Pretomanid FGK to biała lub szaro-biała, owalna tabletki z wytłoczoną literą „M” po jednej stronie i symbolem „P200” po drugiej stronie. Wymiary tabletki: 18 × 9 mm.

Tabletki są pakowane w:

Blistrach zawierających 14, 14 × 1, 182 lub 182 × 1 tabletek

Butelkach plastikowych zawierających 26 tabletek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 Monachium
Niemcy

Wytwórca

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

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Ten lek został warunkowo dopuszczony do obrotu. Oznacza to, że oczekuje się na więcej danych dotyczących leku.

Europejska Agencja Leków dokona co najmniej raz w roku przeglądu nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS IV

**WNIOSKI DOTYCZĄCE PRYZNANIA POZWOLENIA W TRYBIE WARUNKOWEGO
DOPUSZCZENIA DO OBROTU PRZEDSTAWIONE PRZEZ EUROPEJSKĄ AGENCJĘ
LEKÓW**

Wnioski przedstawione przez Europejską Agencję Leków dotyczące:

- **przyznania pozwolenia w trybie warunkowego dopuszczenia do obrotu**

Po rozpatrzeniu wniosku CHMP uznaje, że bilans korzyści do ryzyka jest korzystny i zaleca przyznanie pozwolenia w trybie warunkowego dopuszczenia do obrotu, co zostało szerzej omówione w Europejskim Publicznym Sprawozdaniu Oceniającym.