

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pretomanid FGK 200 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține pretomanid 200 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză (sub formă de monohidrat) 294 mg și sodiu 5 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate.

Comprimat oval, de culoare albă până la aproape albă, gravat cu M pe o față și cu P200 pe cealaltă față.

Dimensiunile comprimatului: 18 × 9 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Pretomanid FGK este indicat în asociere cu bedaquilină și linezolid, la adulți, pentru tratamentul tuberculozei (TB) pulmonare cu rezistență la medicamente extinsă (extensively drug resistant XDR) sau tuberculozei (TB) multidrog-rezistente (multidrug-resistant MDR) la pacienții cu intoleranță sau care nu răspund la tratament, vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.1.

Trebuie să se ia în considerare ghidurile oficiale cu privire la utilizarea corespunzătoare a agenților antibacterieni.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu pretomanid trebuie inițiat de un medic cu experiență în abordarea terapeutică a tuberculozei multidrog-rezistente.

Pretomanid trebuie administrat prin terapie observată direct (TOD) sau în conformitate cu practicile locale.

Doze

Doza recomandată este de pretomanid 200 mg (un comprimat), o dată pe zi, timp de 26 săptămâni.

O terapie cu durată mai lungă poate fi avută în vedere la pacienții care nu au răspuns adecvat la tratamentul cu durată de 26 săptămâni, în funcție de caz (vezi pct. 5.1).

Pretomanid trebuie administrat doar în asociere cu bedaquilină (400 mg o dată pe zi timp de 2 săptămâni, urmat de 200 mg de 3 ori pe săptămână [cu un interval de cel puțin 48 ore între doze], pe cale orală, timp de 26 săptămâni în total) și linezolid (1200 mg pe zi, pe cale orală, timp de până la 26 săptămâni).

Pentru informații suplimentare privind utilizarea acestor medicamente, trebuie consultate informațiile referitoare la medicament pentru bedaquilină și linezolid.

În plus, vezi pct. 4.4 pentru informații referitoare la modificarea dozei de linezolid, care a fost aplicată în timpul studiului clinic Nix-TB, și vezi pct. 5.1 pentru detalii cu privire la studiu.

Încetarea schemei de tratament cu pretomanid-bedaquilină-linezolid (vezi și pct. 4.4, 4.8 și 5.1)

- Dacă se încetează, din orice motiv, tratamentul cu bedaquilină sau pretomanid, trebuie încetată întreaga schemă de tratament asociat.
- Dacă linezolidul este încetat definitiv în timpul celor patru săptămâni consecutive inițiale de tratament, trebuie încetată întreaga schemă de tratament asociat.
- Dacă linezolidul este încetat după cele patru săptămâni consecutive inițiale de tratament, schema poate fi continuată doar cu bedaquilină și pretomanid.

Doze omise

Orice doză omisă de pretomanid și bedaquilină trebuie recuperată la finalul tratamentului. Dozele de linezolid care sunt omise din cauza reacțiilor adverse induse de linezolid nu trebuie recuperate la finalul tratamentului.

Se vor consulta informațiile referitoare la medicament pentru bedaquilină și linezolid, pentru informații suplimentare despre aceste medicamente.

Durata tratamentului

Durata totală a tratamentului cu pretomanid în asociere cu bedaquilină și linezolid este de 26 săptămâni. Datele privind durată mai lungă a tratamentului sunt limitate. O terapie cu durată mai lungă poate fi avută în vedere la pacienții care nu au răspuns adecvat la tratamentul cu durată de 26 săptămâni, în funcție de caz (vezi pct. 5.1).

Pacienți vârstnici (≥65 ani)

Datele clinice provenite din utilizarea pretomanidului la pacienții vârstnici sunt limitate. Prin urmare, siguranța și eficacitatea pretomanidului la pacienții vârstnici nu au fost stabilite.

Insuficiență hepatică

Siguranța și eficacitatea pretomanidului la grupele de pacienți cu insuficiență hepatică nu au fost stabilite (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

Siguranța și eficacitatea pretomanidului la grupele de pacienți cu insuficiență renală nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date. Utilizarea la pacienți cu insuficiență renală nu este recomandată.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea pretomanidului la copii și adolescenți nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Pentru administrare orală.

Pretomanidul trebuie administrat cu alimente (vezi pct. 5.2).

Comprimatele trebuie înghițite cu apă.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, la alți nitroimidazoli sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Siguranța și eficacitatea pretomanidului nu au fost stabilite pentru utilizarea acestuia în asociere cu alte medicamente, în afară de bedaquilină și linezolid, ca parte a schemei de administrare recomandate și, prin urmare, pretomanidul nu trebuie utilizat ca parte a niciunei alte scheme terapeutice.

Hepatotoxicitate

Hepatotoxicitatea poate apărea la utilizarea schemei terapeutice formate din pretomanid, bedaquilină și linezolid. Trebuie monitorizate testele de laborator hepatice. Alcoolul și medicamentele hepatotoxice (inclusiv suplimentele din plante), altele decât cele specificate în specificarea indicațiilor (vezi pct. 4.1), trebuie evitate în timpul administrării schemei terapeutice, în special la pacienții cu disfuncție hepatică.

Simptomele și semnele (cum sunt fatigabilitatea, anorexia, greața, icterul, urina de culoare închisă, sensibilitatea hepatică și hepatomegalia) trebuie soluționate pe parcursul tratamentului. Analizele de laborator (alanin-aminotransferaza [ALT], aspartat-aminotransferaza [AST], fosfataza alcalină și bilirubina) trebuie monitorizate la inițierea tratamentului și cel puțin o dată pe săptămână în timpul primei luni de tratament, la interval de două săptămâni în timpul celei de-a doua luni și ulterior lunar, în timpul tratamentului și oricând este necesar. Dacă apar dovezi de disfuncție hepatică nou instalată sau agravată, trebuie efectuat un test pentru hepatita virală și administrarea altor medicamente hepatotoxice trebuie încetată. Tratamentul cu întreaga schemă terapeutică trebuie întrerupt dacă:

- Creșterile valorilor serice ale aminotransferazei sunt însoțite de o creștere a bilirubinemiei totale mai mare de 2 ori față de limita superioară a valorilor normale.
- Creșterile valorilor serice ale aminotransferazei sunt mai mari de 8 ori față de limita superioară a valorilor normale.
- Creșterile aminotransferazei sunt mai mari de 5 ori față de limita superioară a valorilor normale și persistă mai mult de 2 săptămâni.

Tratamentul poate fi reinițiat sub supraveghere atentă atunci când valorilor serice ale enzimelor hepatice și simptomele clinice se normalizează.

Modificarea/întreruperea din cauza reacțiilor adverse la linezolid

Modificarea sau întreruperea administrării linezolidului poate fi necesară în timpul administrării terapiei, pentru a aborda toxicitățile cunoscute induse de linezolid. Recomandările de mai jos reflectă procedurile utilizate în cadrul studiului Nix-TB (pct. 5.1).

Mielosupresie

Hemoleucograma completă trebuie monitorizată cel puțin la începutul tratamentului, la două săptămâni și apoi lunar, la pacienții cărora li se administrează linezolid ca parte a schemei terapeutice asociate. Parametrii hematologici sunt variabili de la o măsurătoare la alta, iar scăderile trebuie evaluate în contextul afecțiunii medicale generale a pacientului. Ghidurile de mai jos pot fi avute în vedere atunci când este foarte probabil ca linezolidul să fie cauza unei scăderi a numărului de celule sanguine. Se va avea în vedere întreruperea administrării sau reducerea dozei de linezolid în următoarele situații.

- Anemie – dacă valorile hemoglobinei scad sub 80 g/l sau cu 25% sub valorile de la începutul tratamentului.
- Leucopenie – dacă numărul absolut de neutrofile (NAN) scade sub $0,75 \times 10^9/l$ sau semnificativ sub valoarea inițială. Se va confirma cu repetarea analizei, înainte de a lua decizii ulterioare, deoarece NAN poate avea variații diurne sau alte variații.

- Trombocitopenie – dacă numărul de trombocite scade sub $50 \times 10^9/l$ sau semnificativ sub valoarea inițială. Este ideal să se confirme prin repetarea analizei, înainte de a lua decizii ulterioare.

Când se observă ameliorarea mielosupresiei, se va avea în vedere reluarea administrării linezolidului cu doza inițială sau cu jumătate din doza inițială.

Neuropatie periferică și neuropatie optică

Neuropatia periferică asociată cu linezolid este în general reversibilă sau se ameliorează la întreruperea administrării, reducerea dozei sau opririi definitive a administrării linezolidului. Când se observă ameliorarea neuropatiei periferice, se va avea în vedere reluarea administrării linezolidului cu jumătate din doza inițială. În studiul Nix-TB (pct. 5.1), incidența întreruperii/reducerii dozei/opririi definitive a administrării linezolidului din cauza neuropatiei periferice a crescut în mod constant, începând de la aproximativ 2 luni de terapie, pe tot parcursul efectuării terapiei. Se vor monitoriza simptomele oculare la toți pacienții la care se administrează schema terapeutică asociată cu pretomanid, bedaquilină și linezolid. Dacă un pacient manifestă simptome de afectare vizuală, se va întrerupe administrarea de linezolid și se va efectua rapid o examinare oftalmologică, pentru a se evalua semnele neuropatiei optice.

Acidoză lactică

Acidoza lactică reprezintă o reacție adversă cunoscută la linezolid. Pacienții care dezvoltă greață sau vărsături recurente trebuie să fie evaluați medical imediat, incluzând evaluarea concentrațiilor de bicarbonat și acid lactic, și trebuie avută în vedere întreruperea administrării linezolidului. Administrarea de linezolid poate fi reinițiată cu o doză mai mică, cu monitorizare atentă, atunci când semnele și simptomele de acidoză lactică se remit.

Prelungire a intervalului QT

Prelungirea intervalului QT a fost raportată în cazul utilizării schemei asociate de pretomanid, bedaquilină și linezolid. Prelungirea intervalului QT reprezintă o reacție adversă cunoscută la bedaquilină. Asocierea bedaquilinei cu pretomanid pare să aibă ca rezultat o prelungire mai mare a intervalului QT, decât cea preconizată pentru monoterapia cu bedaquilină. Cu toate acestea, impactul pretomanidului nu a fost caracterizat în totalitate.

Trebuie efectuată o ECG înainte de inițierea tratamentului și cel puțin lunar în timpul tratamentului cu schema asociată de pretomanid, bedaquilină și linezolid. Concentrațiile serice de potasiu, calciu și magneziu trebuie obținute la momentul inițial și corectate dacă sunt anormale. Dacă se detectează prelungirea intervalului QT, trebuie efectuată monitorizarea ulterioară a electroliților.

Următoarele situații pot crește riscul de prelungire a intervalului QT:

- antecedente de torsada vârfurilor,
- antecedente personale sau familiale de sindrom QT prelungit congenital,
- antecedente de hipotiroidism sau hipotiroidism actual,
- bradiaritmie actuală,
- insuficiență cardiacă sau boală cardiacă structurală cunoscută,
- interval QT corectat prin metoda Fridericia (QTcF) >450 ms (confirmat prin electrocardiogramă repetată) sau
- concentrații serice de calciu, magneziu sau potasiu sub limitele inferioare ale valorilor normale.

Întreaga schemă terapeutică cu asocierea de pretomanid, bedaquilină și linezolid trebuie oprită dacă pacientul dezvoltă aritmie ventriculară semnificativă clinic sau un interval QTcF mai mare de 500 ms (confirmat prin ECG repetate). În cazul apariției sincopei, trebuie efectuată o ECG, pentru a detecta prelungirea intervalului QT.

Riscul de prelungire a intervalului QT pentru schema asociată nu a fost stabilit la expuneri mai mari decât valorile terapeutice. Riscul poate fi crescut dacă expunerea sistemică la pretomanid este crescută (vezi pct. 4.5 și 5.2).

Excipienți

Pretomanid FGK conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Pretomanid FGK conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele altor medicamente asupra pretomanidului

Inductori ai CYP3A4

Pretomanid este metabolizat parțial de CYP3A4. În consecință, expunerea la pretomanid poate fi redusă în timpul administrării concomitente a inductorilor ai CYP3A4. În studiile privind interacțiunea pretomanidului administrat în doze repetate cu rifampicină sau efavirenz în doze repetate, ASC_{0-24 ore} a pretomanidului a fost redusă cu 66% sau respectiv 35%. Din cauza posibilității de reducere a efectului terapeutic al pretomanidului, determinat de o scădere a expunerii sistemice, administrarea concomitentă a pretomanidului și a inductorilor moderați sau puternici ai CYP3A4 (de exemplu efavirenz, etravirină, rifamicine, inclusiv rifampicina, rifapentina și rifabutina, carbamazepină, fenitoină, sunătoare (*Hypericum perforatum*)) cu utilizare sistemică, trebuie evitată (vezi pct. 4.4).

Într-un studiu privind interacțiunea pretomanidului administrat în doze repetate cu ritonavir potențat cu lopinavir în doze repetate, ASC_{0-24 ore} a pretomanidului a fost redusă cu 17%.

Efectele pretomanidului asupra altor medicamente

Substraturi ale OAT3

Pretomanidul este un inhibitor al transportorului OAT3 *in vitro*, ceea ce poate avea ca rezultat concentrații plasmatice crescute din punct de vedere clinic ale medicamentelor care sunt substraturi ale OAT3 și poate crește riscul de reacții adverse la aceste medicamente.

Dacă pretomanidul este administrat concomitent cu medicamente care sunt substraturi ale OAT3 (de exemplu metotrexat, benzilpenicilină, indometacin, ciprofloxacina), trebuie efectuată monitorizarea reacțiilor adverse legate de medicamentele care sunt substraturi ale OAT3 și trebuie avută în vedere reducerea dozelor medicamentului substrat al OAT3, dacă este necesar (vezi pct. 4.4).

Substraturi ale CYP2C8, CYP2C9 și CYP2C19

S-a demonstrat că pretomanidul inhibă CYP2C8 și CYP2C19 într-o manieră dependentă de timp, *in vitro*. Nu a fost studiată inducerea CYP2C8, CYP2C9 și CYP2C19 de către pretomanid. Prin urmare, efectul net al pretomanidului asupra substraturilor CYP2C8 și/sau CYP2C19 este necunoscut. În consecință, tratamentul concomitent cu substraturi ale CYP2C8, CYP2C9 și CYP2C19 trebuie monitorizat cu atenție.

Substraturi ale gp-P, OATP1B3, OCT și BCRP

Potențialul inhibitor al pretomanidului asupra gp-P, OATP1B3, OCT2 și BCRP *in vivo* nu este cunoscut. Se recomandă precauție în cazul tratamentului concomitent cu pretomanid și substraturi ale transportorilor care au un indice terapeutic îngust.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea pretomanidului la femeile gravide sunt foarte limitate. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra dezvoltării embriofetale (vezi pct. 5.3).

Pretomanidul trebuie utilizat în timpul sarcinii doar dacă beneficiul pentru pacientă este considerat a depăși riscul posibil asupra fătului.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă pretomanidul/metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Datele farmacodinamice/toxicologice la animale au evidențiat excreția pretomanidului în lapte (vezi pct. 5.3). Nu se poate exclude un risc pentru copilul alăptat. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu pretomanid, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectul pretomanidului asupra fertilității la om. Administrarea pe cale orală a pretomanidului a cauzat reducerea marcată a fertilității la șobolanii masculi (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pretomanidul poate avea influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. A fost raportată amețeală la unii pacienți la care s-a administrat pretomanid și unii pacienți au manifestat afectare a vederii. Acest lucru trebuie avut în vedere atunci când se evaluează capacitatea pacientului de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Cele mai frecvente reacții adverse la medicament în timpul tratamentului cu pretomanid în asociere cu bedaquilină și linezolid au fost greața (36%), vărsăturile (28%) și valori serice crescute ale transaminazelor (21%). 81% și 37% dintre pacienți au manifestat neuropatie periferică și anemie, care sunt reacții adverse cunoscute la linezolid. Greața, vărsăturile și creșterea valorilor serice ale transaminazelor reprezintă reacții adverse posibile induse de toate cele trei medicamente din schema terapeutică. Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru bedaquilină și linezolid, pentru mai multe informații despre reacțiile adverse cauzate de aceste două medicamente.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse (RA) la medicament raportate din studiul necontrolat de fază 3 la 109 pacienți tratați cu pretomanid în asociere cu bedaquilină și linezolid sunt rezumate în tabelul de mai jos, conform clasificării pe aparate, sisteme și organe. RA considerate ca fiind atribuite linezolidului sunt marcate cu Δ.

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente ≥1/10	Frecvente ≥1/100 și <1/10	Mai puțin frecvente ≥1/1000 și <1/100
Infecții și infestări			Infecție fungică, candidoză orală, infecție fungică orală
Tulburări hematologice și limfatice	Anaemie Δ	Leucopenie Δ, neutropenie Δ, trombocitopenie Δ,	Limfopenie Δ, pancitopenie Δ
Tulburări metabolice și de nutriție	Inapetență	Hipoglicemie, acidoză lactică Δ	Acidoză Δ, deshidratare, hipocalcemie, hipovolemie, hipomagneziemie
Tulburări psihice		Insomnie	Anxietate, depresie

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente ≥1/10	Frecvente ≥1/100 și <1/10	Mai puțin frecvente ≥1/1000 și <1/100
Tulburări ale sistemului nervos	Neuropatie periferică* Δ, cefalee	Disgeuzie, amețeală	
Tulburări oculare		Afectare a vederii*, iritație a ochilor, durere oculară, neuropatie optică* Δ	Tulburări ale cristalinului, xeroftalmie, prurit ocular, edem periorbital, edem papilar, presbiopie
Tulburări acustice și vestibulare			Surditate
Tulburări cardiace			Palpitații, tahicardie sinusală
Tulburări vasculare			Hipotensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Tuse, epistaxis
Tulburări gastro-intestinale	Greață, vărsături, dispepsie, durere abdominală*	Gastrită*, diaree, constipație, boală de reflux gastroesofagian, pancreatită*	Distensie abdominală, glosodinie, hematemeză
Tulburări hepatobiliare	Creștere a valorilor serice ale transaminazelor*	Hiperbilirubinemie	Hepatomegalie, icter
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Acnee*, prurit*, erupție cutanată tranzitorie*	Xerodermie, alopecie	Dermatită alergică, hiperpigmentare cutanată
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Durere musculo-scheletică*	Spasme musculare	Rigiditate musculo-scheletică
Tulburări ale aparatului genital și sânului			Disfuncție erectilă, metroragie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Fatigabilitate, astenie	Maleză
Investigații diagnostice	Valori crescute ale gama-glutamiltransferazei ; valori crescute ale amilazei*	Prelungire a intervalului QT pe electrocardiogramă, valori crescute ale fosfatazei alcaline sanguine, valori crescute ale creatin-fosfokinazei	Prezența albuminei în urină, valori crescute ale creatininei sanguine, valori crescute ale creatin-fosfokinazei MB sanguine, valori crescute

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente ≥1/10	Frecvente ≥1/100 și <1/10	Mai puțin frecvente ≥1/1000 și <1/100
		sanguine, valori crescute ale ureei sanguine, valori crescute ale lipazei*	ale acidului uric sanguin, scăderea clearance-ului renal al creatininei

*Termenii selectați sunt defalcați după cum urmează: neuropatie periferică (senzație de arsură, hipoestezie, hiporeflexie, neuropatie periferică, parestezie, neuropatie motorie periferică, neuropatie senzomotorie periferică, neuropatie senzorială periferică); gastrită (gastrită, gastrită cronică); acnee (acnee, dermatită acneiformă); durere musculo-scheletică (artralgie, dorsalgie, costocondrită, mialgie, dureri ale extremităților); valori serice crescute ale transaminazelor (valori serice crescute ale alanin-aminotransferazei (ALT), valori serice crescute ale aspartat-aminotransferazei (AST), afecțiuni hepatice induse medicamentos, valori serice crescute ale enzimelor hepatice, valori anormale ale testelor funcției hepatice, valori crescute ale testelor funcționale hepatice, valori serice crescute ale transaminazelor); erupție cutanată tranzitorie (erupție cutanată tranzitorie, erupție cutanată eritematoasă, erupție cutanată maculo-papuloasă, erupție cutanată papuloasă, erupție cutanată veziculoasă); prurit (prurit, prurit generalizat, erupție cutanată pruriginoasă); durere abdominală (durere abdominală, durere la nivelul abdomenului inferior, durere la nivelul abdomenului superior, sensibilitate dureroasă abdominală); tulburări de vedere (vedere încețoșată, acuitate vizuală redusă, tulburare de vedere); valori crescute ale amilazei (valori crescute ale amilazei, hiperamilazemie); valori crescute ale lipazei (hiperlipazemie, valori crescute ale lipazei); neuropatie optică (neuropatie optică, nevrită optică); pancreatită (pancreatită, pancreatită hemoragică).

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Valori serice crescute ale transaminazelor

În studiul Nix-TB, în cadrul căruia 109 pacienți au fost tratați cu pretomanid în asociere cu bedaquilină și linezolid, 21% dintre pacienți au manifestat RA de tipul valorilor serice crescute ale transaminazelor (foarte frecvente). Cu excepția unui pacient, care a decedat din cauza pneumoniei și sepsisului, toți pacienții care au avut valori serice crescute ale transaminazelor au putut să continue sau să reia terapia după întrerupere și să finalizeze schema completă de tratament.

Prelungire a intervalului QT pe ECG

Prelungirea intervalului QT reprezintă o reacție adversă cunoscută la bedaquilină. Asocierea bedaquilinei cu pretomanid pare să aibă ca rezultat o prelungire mai mare a intervalului QT, decât cea preconizată pentru monoterapia cu bedaquilină. Cu toate acestea, impactul pretomanidului nu a fost caracterizat în totalitate. În studiul Nix-TB, 6 pacienți (5,5%, reacție adversă frecventă), au manifestat o RA de tipul prelungirii intervalului QT. În întregul studiu Nix-TB, la niciun subiect nu s-a raportat QTcF peste 480 ms cauzat de tratament. La un singur subiect s-a raportat o modificare față de valoarea inițială a QTcF de peste 60 ms.

Mielosupresie

Mielosupresia reprezintă o reacție adversă cunoscută la linezolid. În studiul Nix-TB, 37% (reacție adversă foarte frecventă) dintre pacienți au manifestat anemie ca cea mai frecventă RA din cadrul citopeniei hematopoietice induse de linezolid. Majoritatea citopeniilor au debutat după 2 săptămâni de tratament. În ansamblu, trei pacienți au manifestat citopenii care au fost considerate grave: neutropenie la 1 pacient și anemie la 2 pacienți. Toate cele 3 evenimente adverse grave au avut ca rezultat fie întreruperea tratamentului cu linezolid, fie întreruperea tratamentului cu pretomanid, bedaquilină și linezolid și toate s-au remis.

Neuropatie periferică

Neuropatia periferică reprezintă o RA cunoscută la linezolid. În studiul Nix-TB, 81% (reacție adversă foarte frecventă) dintre pacienți au manifestat neuropatie periferică. Majoritatea acestor reacții adverse au apărut după 8 săptămâni de tratament și au avut ca rezultat întreruperea administrării, reducerea

dozei sau oprirea tratamentului cu linezolid. Nicio reacție adversă legată de neuropatia periferică nu a dus la încetarea întregii scheme de studiu.

Neuropatie optică

Neuropatia optică reprezintă o reacție adversă cunoscută la linezolid. Doi pacienți (2%, reacție adversă frecventă) din studiul Nix-TB au dezvoltat neuropatie optică, ambii după 16 săptămâni de tratament. Ambele cazuri au fost grave, confirmate la examinarea retinei ca neuropatie/nevrită optică, și au avut ca rezultat oprirea tratamentului cu linezolid; ambele reacții adverse s-au remis.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există experiență privind supradozajul acut cu pretomanid. Trebuie luate măsuri generale pentru susținerea funcțiilor vitale de bază, inclusiv monitorizarea semnelor vitale și ECG în caz de supradozaj intenționat sau accidental.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antimicrobiene, medicamente pentru tratamentul tuberculozei, codul ATC: încă nealocat.

Mecanism de acțiune

Se presupune că mecanismul de acțiune al pretomanidului implică inhibarea sintezei lipidelor din peretele celular în condiții aerobe și generarea de specii reactive la azot în condiții anaerobe. Activarea prin reducere a pretomanidului de către nitroreductaza dependentă de dezaflavina micobacteriană (F420) este necesară pentru acțiune atât în condiții aerobe, cât și anaerobe (vezi și mecanismul de rezistență, mai jos).

Rezistență

Activarea pretomanidului, care are loc în interiorul celulei bacteriene, este dependentă de enzime codificate de 5 gene: o nitroreductază dependentă de cofactorul F420, denumită Ddn; o glucozo-6-fosfat dehidrogenază, denumită Fgd1; și enzimele din calea de biosinteză a F420 (FbiA, FbiB și FbiC). Mutațiile la nivelul celor 5 gene care codifică aceste enzime (*ddn*, *fgd1*, *fbiA*, *fbiB*, *fbiC*) au fost asociate cu o rezistență de nivel înalt la pretomanid *in vitro*.

Nu toate izolatele cu concentrații minime inhibitorii (CMI) crescute prezintă mutații la nivelul acestor gene, ceea ce sugerează existența a cel puțin unui alt mecanism de rezistență.

Pretomanidul nu prezintă rezistență încrucișată cu niciunul dintre medicamentele antituberculoase utilizate în prezent, cu excepția delamanidului, pentru care rezistența încrucișată a fost demonstrată *in vitro*. Acest lucru este probabil determinat de activarea prin aceeași cale a pretomanidului și delamanidului, vezi mai sus. Un singur caz de dobândire a rezistenței la pretomanid a fost observat până acum în studiile sponsorizate de TB Alliance.

Valori critice ale testării de susceptibilitate

Pe baza informațiilor limitate disponibile, o concentrație critică pentru pretomanid este setată pentru testare în mod provizoriu la 1 µg/ml, folosind sistemul MGIT. Peste 99% dintre izolatele clinice

evaluate au prezentat valori ale CIM mai mici sau egale cu 1 µg/ml. În schimb, toate izolatele de *Mycobacterium tuberculosis* cu mecanisme de rezistență cunoscute la pretomanid au prezentat valori ale CIM peste această concentrație.

Eficacitate și siguranță clinică

Pretomanidul a fost evaluat într-un studiu multicentric, în regim deschis, desfășurat la subiecți cu tuberculoză pulmonară cu rezistență la medicamente extinsă și la subiecți cu tuberculoză pulmonară multidrog-rezistentă cu intoleranță la tratament sau care nu răspund la terapie. Subiecților li s-a administrat schema terapeutică indicată cu pretomanid-bedaquilină-linezolid timp de 6 luni (cu posibilitate de prelungire până la 9 luni), cu 24 luni de urmărire; doza inițială de linezolid a fost fie de 600 mg de două ori pe zi, fie de 1200 mg o dată pe zi. În total, 109 pacienți au fost tratați pe parcursul studiului.

Criteriul primar de evaluare a eficacității pentru studiu a fost eșecul tratamentului, definit ca incidența eșecului bacteriologic, recăderea bacteriologică (conversie a culturii la starea pozitivă după finalizarea terapiei, cu aceeași tulpină de *Mycobacterium tuberculosis*, după conversia la starea negativă în timpul terapiei) sau eșec clinic pe parcursul urmăririi, până la 6 luni după finalul tratamentului. Subiecții considerați a prezenta eșec terapeutic au fost clasificați ca având un rezultat nefavorabil.

Vârsta medie a pacienților a fost de 35,6 ani, cu 48% de sex feminin și 52% de sex masculin. Durata medie de la diagnosticul inițial de TB a fost de 24 luni. 47%/38% dintre pacienți au prezentat cavități unilaterale/bilaterale și 51% dintre pacienți au fost HIV-pozitivi (cu un număr mediu de celule CD4 de 396 celule/µl).

Rezultatul analizei de eficacitate primară este prezentat în tabelul de mai jos.

	Total	XDR	MDR IT/NR
N	109	71 (65%)	38 (35%)
Neevaluabil	2	1	1
Total evaluabil	107	70	37
Favorabil	98 (92%)	63 (90%)	35 (95%)
Nefavorabil	9 (8%)	7 (10%)	2 (5%)

XDR: cu rezistență la medicamente extinsă (extensively drug resistant)

MDR IT/NR: multidrog-rezistentă, cu intoleranță sau neresponsivitate la tratament

Rezultatele au fost similare atât la subiecții HIV-negativi cât și la cei HIV-pozitivi. Dintre cele 9 rezultate nefavorabile, 6 au fost reprezentate de decese în timpul administrării tratamentului. Alți doi subiecți au prezentat recidivă în cadrul urmăririi după finalul tratamentului; unul dintre acești subiecți a decedat ulterior.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu pretomanid la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul tuberculozei multidrog-rezistente (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Aprobare condiționată

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Proprietățile farmacocinetice ale pretomanidului sunt similare la subiecții adulți sănătoși și la pacienții adulți cu infecție tuberculoasă.

Absorbție

Biodisponibilitatea absolută a pretomanidului nu a fost stabilită. Două studii asupra echilibrului de masă au indicat faptul că biodisponibilitatea absolută este mai mare de 53% și 64%.

Valorile mediane ale t_{max} sunt cuprinse între 4 și 5 ore.

Administrarea a 200 mg de pretomanid împreună cu o masă cu conținut lipidic și caloric mare a crescut C_{max} medie cu 76% și ASC_{0-inf} medie cu 88%, comparativ cu administrarea în stare de repaus alimentar.

Distribuție

Legarea pretomanidului de proteinele plasmaticice umane este de 86,4%, astfel încât fracția nelegată (f_u) este de 13,6%. Legarea de albumina serică umană a fost similară (82,7%), ceea ce indică faptul că legarea de albumină este responsabilă de legarea pretomanidului de proteinele plasmaticice umane. Volumul de distribuție mediu aparent (Vd/F) după administrarea unei doze unice de 200 mg în condiții de consum de alimente a fost de 97 l, în timp ce greutatea medie a fost de 72 kg.

Metabolizare

Profilul metabolic al pretomanidului nu a fost complet elucidat. Pretomanidul este metabolizat în proporție mare, având peste 19 metaboliți identificați, rezultați prin intermediul mai multor căi metabolice. În studiul asupra echilibrului de masă, pretomanidul a avut un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 16 ore, în timp ce pentru radioactivitatea totală, acesta a fost de 18 zile, ceea ce indică prezența unor metaboliți cu timp de eliminare lung, parțial neidentificați.

In vitro, pretomanidul a fost metabolizat în măsură moderată de CYP3A4. Un rol al CYP3A4 a fost ulterior susținut de un studiu clinic privind interacțiunile medicamentoase cu inductorii CYP3A4. Nitroreducerea în interiorul *Mycobacterium tuberculosis* și posibil în microflora gastro-intestinală este, de asemenea, implicată în metabolizarea pretomanidului.

Pretomanidul nu este un substrat al citocromului P450 (CYP) 2C9, 2C19 sau 2D6 *in vitro*.

Eliminare

Recuperarea radioactivității totale după administrarea unei doze unice de ^{14}C -pretomanid a fost de aproximativ 90%, cu o proporție de aproximativ 53-65% excretată în urină și 26-38% în fecale.

Pretomanid, în concentrații relevante clinic, nu este un substrat sau un inhibitor pentru transportori, pompa de export a sărurilor biliare (BSEP), proteina de extruziune multi-drog și pentru toxine (MATE)1, MATE2-K, transportorul anionic organic (OAT) 1, OAT1B1 și transportorul cationic organic (OCT)1. Pretomanidul nu este un substrat al OAT3, proteinei de rezistență împotriva cancerului mamar (BCRP), glicoproteinei P (gp-P), OCT2 și polipeptidului transportor anionic organic (OATP)1B3. Potențialul inhibitor al pretomanidului asupra gp-P, OATP1B3, OCT2 și BCRP nu a fost investigat la concentrații relevante din punct de vedere clinic.

Clearance-ul aparent (Cl/F) după administrarea unei doze unice a fost de 7,6 în condiții de repaus alimentar și de 3,9 l/oră în condiții de consum alimentar. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost de 17 ore.

Non-liniaritate

În condiții de repaus alimentar, biodisponibilitatea a scăzut odată cu creșterea dozelor (de la 50 până la 1500 mg/zi), cu saturația de absorbție peste 1000 mg. În condiții de consum alimentar, nu au existat modificări semnificative privind biodisponibilitatea în intervalul de doze de 50 până la 200 mg.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Farmacocinetica pretomanidului nu a fost stabilită la pacienții cu insuficiență hepatică.

Insuficiență renală

Farmacocinetica pretomanidului nu a fost stabilită la pacienții cu insuficiență renală.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica pretomanidului nu a fost stabilită la copiii și adolescenți.

Vârstnici

Datele clinice (n=5) provenite din utilizarea pretomanidului la pacienții vârstnici (≥ 65 ani) sunt limitate.

Rasă

Nu au existat diferențe semnificative clinic privind farmacocinetica pretomanidului în rândul subiecților de rasă neagră și caucazieni. Farmacocinetica pretomanidului nu a fost stabilită la alte grupe rasiale de pacienți.

5.3 Date preclinice de siguranță

La șobolanii la care s-a administrat pretomanid în doze de 300 mg/kg și zi timp de 13 săptămâni, de 7 ori expunerea la doza maximă recomandată la om (DMRO), și în cazul utilizării de doze de 100 mg/kg și zi timp de 26 săptămâni, de 3-4 ori expunerea la DMRO, a apărut cataracta. Cataracta nu a fost prezentă la finalul administrării la maimuțele la care s-a administrat pretomanid pe cale orală în doză de 450 mg/kg și zi (de 10,5 ori expunerea la DMRO) timp de 4 săptămâni și în doză de 300 mg/kg și zi (de 5,4 ori expunerea la DMRO) timp de încă 12 săptămâni, însă a fost observată la 2 din 12 maimuțe în timpul perioadei de recuperare posttratament de 13 săptămâni. În cadrul unui studiu ulterior efectuat la maimuță, cataracta nu a fost observată în urma tratamentului cu durata de 13 săptămâni cu pretomanid în doze de până la 300 mg/kg și zi, administrat pe cale orală (de 5 ori expunerea la DMRO) sau în timpul perioadei de recuperare posttratament de 20 săptămâni. În plus, nu a fost observată cataractă în studiile de toxicitate după doze repetate cu durata de până la 9 luni efectuate la maimuță (aproximativ de 2-3 ori expunerea la DMRO). În ansamblu, aceste studii sugerează că doza la care nu a fost observat niciun efect pentru cataractă a fost de 30 mg/kg și zi la șobolan (studiu de 26 săptămâni), ceea ce reprezintă de 2 ori expunerea la DMRO de 200 mg/zi.

În studiile cu doze repetate efectuate la șobolan, au fost observate convulsii la expuneri sistemice de 4 până la de 10 ori mai mari decât expunerea clinică la DMRO de 200 mg/zi ($C_{\max} = 3,1 \mu\text{g/ml}$ și $ASC_{0-24 \text{ ore}} = 57 \text{ ore} \times \mu\text{g/ml}$). În studiile cu doze repetate efectuate la maimuță, convulsiile au fost observate la expuneri de 2 până la de 8 ori mai mari decât expunerea la DMRO. La ambele specii, convulsiile au fost observate la expuneri mai scăzute în timpul studiilor cu durata mai lungă (6 luni la șobolan și 9 luni la maimuță). Mecanismul convulsiilor din studiile non-clinice cu pretomanid este necunoscut. Relevanța clinică a acestei descoperiri nu este cunoscută.

Pretomanid are potențialul de a afecta repolarizarea cardiacă prin intermediul blocării canalelor de potasiu hERG și/sau altor canale ionice cardiace, inclusiv Nav1,5 și KCNQ1/minK.

A fost observată toxicitate testiculară la șobolan și șoarece, fără marjă de expunere față de DMRO. A fost observată scăderea fertilității până la infertilitate completă la șobolanii masculi tratați cu pretomanid pe cale orală. Nu au existat efecte directe ale pretomanidului asupra organelor de

reproducere la maimuțele la care s-a administrat pretomanid pe cale orală timp de 3 luni și timp de 9 luni. Scăderea motilității spermatozoizilor, a numărului total de spermatozoizi și creșterea raportului de spermatozoizi anormali au fost observate la maimuțe. Pe baza datelor preclinice, rozătoarele sunt predispușe la leziuni testiculare induse de pretomanid. Concentrațiile serice de hormoni sexuali masculini reprezintă markeri biologici, ale căror valori sunt modificate în cazul unor astfel de leziuni. În studiul preclinic efectuat la primat, nu a fost observată nicio modificare a testiculelor sau a hormonilor sexuali masculini, în relație cu pretomanid.

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind dezvoltarea embriofetală și dezvoltarea peri-postnatală.

Transferul pretomanidului de la femelă la pui prin intermediul laptelui matern a fost studiat la șobolan. După 14 zile de administrare a 20 mg/kg și zi, concentrația plasmatică maternă medie la 6 ore după administrare a fost de 2,84 μg/ml, ceea ce este similar cu C_{max} medie la starea de echilibru pentru doza de 200 mg de pretomanid utilizată la om. În același timp, concentrația medie în lapte a fost de 4,07 μg/ml și concentrația plasmatică medie la puii de șobolan a fost de 0,119 μg/ml. Concentrația de pretomanid în laptele de șobolan nu prezice neapărat concentrația de pretomanid în laptele uman.

Nu au fost detectate efecte mutagene sau clastogene în cadrul studiilor convenționale de genotoxicitate cu pretomanid. Un metabolit circulant al pretomanidului, M50, a fost mutagen în cadrul unei evaluări a mutațiilor inverse bacteriene. Nu a fost evidențiat niciun potențial carcinogen în cadrul unui studiu cu durată de 6 luni efectuat la șoarecii transgenici la care este produs acest metabolit.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat
Celuloză microcristalină
Amidonglicolat de sodiu
Stearat de magneziu
Dioxid de siliciu coloidal
Laurilsulfat de sodiu
Povidonă

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

24 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) cu capac cu filet din polipropilenă, cu căptușeală din celuloză și un tampon absorbant de vată.

Mărime de ambalaj: 26 comprimate.

Ambalaje de tip blister din PVC–PVdC / folie de aluminiu.

Măriri de ambalaj: 14, 14 × 1 (doze unitare), 182, 182 × 1 (doze unitare) comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale la eliminare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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 PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA
MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL
AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1.
Komarom
2900
Ungaria

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ

Aceasta fiind o autorizare prin aprobare condiționată și în conformitate cu articolul 14-a din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
<p>Pentru evaluarea suplimentară a siguranței, eficacității și tolerabilității linezolidului în asociere cu bedaquilină și pretomanid după 26 săptămâni de tratament, la participanți cu infecții pulmonare de tipul XDR-TB, pre-XDR TB sau cu MDR-TB cu intoleranță ori neresponsivitate la tratament, deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să finalizeze și să depună rezultatele pentru studiul aflat în desfășurare ZeNix – Un studiu de fază 3, în regim parțial orb, randomizat, pentru evaluarea siguranței și eficacității a diverse doze și durate de tratament cu linezolid în asociere cu bedaquilină și pretomanid la participanți cu infecție pulmonară fie de tipul tuberculozei cu rezistență la medicamente extinsă (XDR-TB), fie de tipul pre-XDR-TB, fie de tipul tuberculozei multi-drogrezistente (MDR-TB) cu intoleranță la tratament sau neresponsivitate la tratament</p>	<p>Se vor depune rapoarte anuale</p> <p>Raport final până în T4 2022</p>
<p>Pentru confirmarea siguranței și eficacității pretomanidului, deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să finalizeze și să depună rezultatele pentru studiul aflat în desfășurare Studiu de fază 3, în regim deschis, pentru evaluarea siguranței și eficacității bedaquilină în asociere cu pretomanid și cu linezolid (B-Pa-L) la subiecți cu infecție pulmonară fie de tipul tuberculozei cu rezistență la medicamente extinsă (XDR-TB), fie de tipul tuberculozei multi-drogrezistente (MDR-TB) cu intoleranță la tratament sau neresponsivitate la tratament. (NiX)</p>	<p>Raport final până în T2 2022</p>

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE (BLISTER)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pretomanid FGK 200 mg comprimate
pretomanid

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține pretomanid 200 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat

Blistere:

14 comprimate
182 comprimate

Blistere perforate cu doze unitare

14 × 1 comprimat
182 × 1 comprimat

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 München
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Pretomanid FGK 200 mg comprimate

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pretomanid FGK 200 mg comprimate
pretomanid

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

FGK Representative Service GmbH

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE (FLACON)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pretomanid FGK 200 mg comprimate
pretomanid

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține pretomanid 200 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

26 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 München
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1437/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Pretomanid FGK 200 mg comprimate

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pretomanid FGK 200 mg comprimate
pretomanid

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține pretomanid 200 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

26 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 München
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1437/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Pretomanid FGK 200 mg comprimate pretomanid

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Pretomanid FGK și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Pretomanid FGK
3. Cum să luați Pretomanid FGK
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Pretomanid FGK
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Pretomanid FGK și pentru ce se utilizează

Pretomanid FGK conține substanța activă pretomanid, un tip de antibiotic. Antibioticele sunt medicamente utilizate pentru a distruge bacteriile care cauzează boli.

Pretomanid FGK se utilizează în asociere cu alte două medicamente, denumite linezolid și bedaquilină, pentru tratamentul tuberculozei care afectează plămânii, atunci când boala a devenit rezistentă la multe alte antibiotice:

- tuberculoză cu rezistență extinsă la medicamente sau
- tuberculoză cu intoleranță la tratament sau rezistentă la mai multe medicamente.

Este utilizat la adulții cu vârsta de 18 ani și peste.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Pretomanid FGK

Nu luați Pretomanid FGK

- dacă sunteți alergic la pretomanid, la antibioticele din grupul denumit nitroimidazoli sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

Deoarece pretomanidul trebuie utilizat în asociere cu alte medicamente împotriva tuberculozei – linezolid și bedaquilină – vă rugăm să aveți grijă să citiți și secțiunea „Nu luați...” a prospectelor acestor medicamente. Dacă nu sunteți sigur cu privire la orice informații din prospecte, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Pretomanid FGK, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă:

- aveți funcție redusă a ficatului
- consumați alcool cu regularitate
- aveți funcție redusă a rinichilor
- aveți sau ați avut tulburări ale ritmului bătăilor inimii sau dacă o persoană din familia dumneavoastră are o afecțiune a ritmului bătăilor inimii
- aveți insuficiență cardiacă
- aveți sau ați avut glandă tiroidă cu activitate scăzută
- aveți concentrații scăzute de calciu, magneziu sau potasiu în sânge

Leziuni ale ficatului

Există un risc de leziuni ale ficatului atunci când utilizați tratamentul cu Pretomanid FGK, linezolid și bedaquilină. Prin urmare, medicul dumneavoastră vă va monitoriza pentru semne de leziuni ale ficatului și vă va recolta probe de sânge înainte de începerea tratamentului și periodic în timpul tratamentului.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă manifestați simptome cum sunt:

- oboseală
- absența sau pierderea poftei de mâncare
- greață
- îngălbenire a pielii și a ochilor
- urină de culoare închisă
- durere abdominală

Medicul vă va ajusta tratamentul dacă ficatul dumneavoastră este afectat.

Număr scăzut de celule din sânge

Tratamentul cu Pretomanid FGK, linezolid și bedaquilină poate reduce sever numărul de celule din sânge, cum ar fi trombocitele din sânge, globulele roșii din sânge și globulele albe denumite neutrofile din sânge. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră cu privire la orice semne de apariție neobișnuită de vânătăi, sângerare sau infecții.

Medicul dumneavoastră vă va monitoriza hemoleucograma completă înainte de începerea tratamentului și periodic în timpul tratamentului. Medicul dumneavoastră vă va ajusta tratamentul dacă numărul de celule din sânge este redus.

Tulburări ale nervilor de la nivelul mâinilor, picioarelor sau ochilor

În timpul tratamentului cu Pretomanid FGK, linezolid și bedaquilină pot apărea tulburări ale nervilor de la nivelul mâinilor, picioarelor sau ochilor. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți probleme cu vederea sau amețală, furnicături sau senzație de arsură la nivelul mâinilor sau picioarelor în timpul tratamentului. Medicul dumneavoastră vă va ajusta tratamentul în aceste cazuri. Dacă apar probleme ale vederii, adresați-vă unui medic pentru a vi se efectua o examinare oftalmologică promptă.

Concentrații crescute de acid lactic în sânge

O tulburare de acidifiere excesivă a sângelui, denumită acidoză lactică, poate avea loc în timpul tratamentului. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă prezentați greață sau vărsături recurente. Medicul dumneavoastră vă poate ajusta tratamentul în aceste cazuri.

Probleme ale inimii

În timpul tratamentului poate apărea o anumită anomalie a ritmului bătăilor inimii, denumită prelungire a intervalului QT. Prin urmare, medicul dumneavoastră vă va efectua o ECG (electrocardiogramă) înainte de începerea tratamentului și periodic în timpul tratamentului. Tratamentul dumneavoastră va fi ajustat dacă apar anomalii ale ritmului bătăilor inimii. În plus, concentrațiile de potasiu, calciu și magneziu vor fi monitorizate și corectate dacă sunt anormale.

Siguranța și eficacitatea Pretomanid FGK nu au fost studiate în asociere cu alte medicamente în afară de linezolid și bedaquilină și, prin urmare, nu trebuie utilizat ca parte a niciunei alte combinații de tratament.

Copii și adolescenți

Acest medicament nu este recomandat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Motivul este acela că nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

Pretomanid FGK împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv remedii pe bază de plante. Acestea pot afecta modul în care acționează Pretomanid FGK sau crește riscul de apariție a reacțiilor adverse.

Evitați tratamentul cu Pretomanid FGK în același timp cu oricare dintre următoarele medicamente. Acestea pot scădea efectul Pretomanid FGK, astfel încât tratamentul dumneavoastră ar putea să nu funcționeze; prin urmare, informați imediat medicul dumneavoastră cu privire la următoarele:

- rifampicină, rifamicină, rifapentină, rifabutină: alte medicamente utilizate pentru tratamentul tuberculozei sau al anumitor altor infecții
- efavirenz, etravirină: medicamente pentru tratamentul infecției cu HIV
- carbamazepină, fenitoină: medicamente pentru tratamentul epilepsiei și anumitor afecțiuni dureroase
- sunătoare: un remediu pe bază de plante pentru tratamentul depresiei și anxietății

De asemenea, trebuie să **evitați** utilizarea medicamentelor care pot avea ca efect provocarea de leziuni ale ficatului (altele decât bedaquilina și linezolidul). Discutați cu medicul dumneavoastră, care vă va putea spune pentru ce medicamente este valabil acest aspect.

Informați medicul dumneavoastră dacă utilizați:

- metotrexat: un medicament pentru tratamentul inflamației articulare, cancerului și bolii de piele psoriazis
- benzilpenicilină, ciprofloxacina: medicamente pentru tratamentul infecțiilor bacteriene
- indometacin: un medicament pentru tratamentul durerii și inflamației
- ritonavir: un medicament pentru tratamentul infecției cu HIV

Pretomanid FGK împreună cu alcool

Evitați consumul de alcool în timpul tratamentului cu Pretomanid FGK, întrucât acesta crește riscul de leziuni grave ale ficatului.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

- **Sarcina**
Cunoștințele privind utilizarea Pretomanid FGK în timpul sarcinii sunt foarte limitate. Prin urmare, Pretomanid FGK poate fi utilizat în timpul sarcinii numai dacă beneficiul pentru pacientă depășește riscul posibil pentru făt. Medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să vi se administreze tratamentul cu Pretomanid FGK.
- **Alăptarea**
Nu se cunoaște dacă pretomanidul trece în laptele matern la om. Medicul dumneavoastră trebuie să decidă dacă trebuie să întrerupeți alăptarea sau să evitați tratamentul cu Pretomanid FGK.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este posibil să aveți o senzație de amețală după ce luați Pretomanid FGK sau puteți prezenta probleme de vedere. Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje dacă se întâmplă acest lucru.

Pretomanid FGK conține lactoză și sodiu

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Pretomanid FGK

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Pretomanid FGK este utilizat în asociere cu linezolid și bedaquilină. Vă rugăm să citiți, de asemenea, prospectele acestor medicamente. Dacă aveți orice întrebări, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Doza recomandată este de

- Pretomanid FGK: 1 comprimat o dată pe zi
- linezolid: 1200 mg pe zi
- bedaquilină: 400 mg o dată pe zi timp de 2 săptămâni, urmat de 200 mg de 3 ori pe săptămână (cu un interval de cel puțin 48 ore între doze). De exemplu, puteți lua bedaquilină luni, miercuri și vineri, în fiecare săptămână începând cu săptămâna 3.

Mod de utilizare

Luați Pretomanid FGK în același timp cu linezolid și bedaquilină. Înghițiți comprimatele împreună cu un pahar cu apă și luați-le împreună cu alimente.

Comprimatele sunt administrate sub observația directă a unui profesionist din domeniul sănătății sau în conformitate cu practicile locale.

Durata utilizării

Durata tratamentului cu asocierea de Pretomanid FGK, linezolid și bedaquilină este de 26 săptămâni. Medicul dumneavoastră poate decide să prelungească această perioadă sau să întrerupă administrarea, pentru a se asigura că tratamentul este sigur și eficient pentru dumneavoastră.

Dacă luați mai mult Pretomanid FGK decât trebuie

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră și luați ambalajul medicamentelor cu dumneavoastră.

Dacă uitați să luați Pretomanid FGK

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Se recomandă ca orice doză omisă de pretomanid și bedaquilină să fie recuperată la finalul tratamentului. Nu se recomandă recuperarea dozelor de linezolid omise din cauza reacțiilor adverse la linezolid. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă ați omis o doză și nu sunteți sigur cum trebuie să procedați.

Dacă încetați să luați Pretomanid FGK

Nu încetați să luați Pretomanid FGK sau medicamentele utilizate în asociere, linezolid sau bedaquilină, fără permisiunea medicului dumneavoastră. Omiterea dozelor sau nefinalizarea schemei complete de

terapie poate face ca tratamentul să fie ineficace și tuberculoza dumneavoastră se poate agrava. În plus, acest lucru poate crește șansele ca bacteria să devină rezistentă la aceste medicamente.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Atunci când Pretomanid FGK a fost utilizat împreună cu linezolid și bedaquilină, au fost raportate următoarele reacții adverse:

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă manifestați oricare dintre următoarele:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- număr scăzut de globule roșii în sânge
Semnele posibile sunt senzația de oboseală, slăbiciunea, senzația de lipsă de aer, pierderea conștienței și senzația crescută de sete.
- concentrații crescute în sânge ale enzimelor hepatice numite
 - gama GT (care este un indicator pentru cât de bine vă funcționează ficatul)
 - transaminaze, cum sunt ALT și ALTSpuneți medicului dumneavoastră dacă manifestați simptome cum sunt oboseală, absență sau pierdere a poftei de mâncare, greață, îngălbenire a pielii și a ochilor, urină de culoare închisă sau durere abdominală.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- număr scăzut de globule albe din sânge sau trombocite
Semnele posibile sunt apariția de vânătăi, sângerarea sau infecțiile.
- concentrații crescute în sânge ale acidului lactic
Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă aveți greață sau vărsături recurente.

Alte reacții adverse pot apărea cu următoarele frecvențe:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- durere de cap
- greață, vărsături, indigestie
- durere abdominală
- acnee, mâncărimi pe piele și erupție trecătoare pe piele
- scădere a apetitului alimentar
- probleme ale nervilor de la nivelul mâinilor sau picioarelor, cum sunt durere, senzație de arsură, senzație anormală sau amorțeală
- durere musculară și scheletică, cum sunt dureri articulare, dureri de spate, dureri musculare
- concentrații crescute ale următoarelor elemente în sânge:
 - amilază
 - o enzimă hepatică denumită gama GT (care este un indicator pentru cât de bine funcționează ficatul dumneavoastră)
 - enzimele hepatice denumite transaminaze, cum sunt ALT, AST

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- dificultăți de somn
- slăbiciune, oboseală
- tulburări ale gustului
- amețeală
- spasm muscular
- diaree, constipație

- inflamație a căptușelii stomacului, inflamație a pancreasului
- reflux al sucurilor gastrice în esofag
- cădere a părului, piele uscată
- iritație sau durere la nivelul ochilor, probleme de vedere
- leziuni și/sau inflamație a nervului optic, cu umflare și tulburări de vedere
- activitate electrică anormală a inimii (interval QT prelungit pe electrocardiogramă)
- concentrații crescute ale următoarelor elemente în sânge:
 - bilirubină, care este substanța de descompunere de culoare galbenă a pigmentului sângelui
 - lipază
 - fosfatază alcalină
 - creatin-fosfokinază
 - uree
- concentrație scăzută de zahăr în sânge

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- infecție fungică (inclusiv spori candidozici) la nivelul gurii sau gâtului, care are aspectul unor pete de culoare albă
- infecție fungică
- pierdere crescută de lichide, volum lichidian scăzut al corpului
- anxietate, depresie
- ficat crescut în dimensiuni
- îngălbenire a pielii, a organelor interne și/sau a albului ochilor (icter)
- afecțiune a cristalinului ochiului, ochi uscați
- agravare a capacității de focalizare clară a obiectelor aflate în apropiere
- mâncărimi la nivelul ochilor, umflare a ochilor
- umflare a discului optic (care duce la pierderea vederii)
- surditate
- senzație de bătăi rapide ale inimii
- frecvență crescută a bătăilor inimii
- tensiune arterială mică
- tuse, sângerări nazale
- senzație de balonare
- senzație de arsură la nivelul limbii, mărire în volum a structurilor de mici dimensiuni, reliefate, aflate pe suprafața superioară a limbii
- eczemă, pigmentare excesivă a pielii
- rigiditate musculară și scheletică
- imposibilitatea de a avea sau de a menține o erecție
- sângerare uterină la intervale neregulate, în special între menstruațiile preconizate
- stare de rău
- prezență anormală a proteinei albumină în urină
- vărsături cu sânge
- aciditate a sângelui
- eliminare scăzută a produsului de descompunere a țesutului muscular, creatinină, prin intermediul rinichilor
- deficit al globulelor albe din sânge și al trombocitelor din sânge
- concentrații scăzute ale următoarelor elemente în sânge:
 - calciu
 - magneziu
- concentrații crescute ale următoarelor elemente în sânge:
 - creatinină și creatin-fosfokinază
 - acid uric

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Pretomanid FGK

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie, pe flacon sau pe blister după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Pretomanid FGK

- Substanța activă este pretomanid. Fiecare comprimat conține pretomanid 200 mg.
- Celelalte componente sunt lactoză monohidrat, celuloză microcristalină, amidon glicolat de sodiu, stearat de magneziu, dioxid de siliciu coloidal, laurilsulfat de sodiu, povidonă.

Cum arată Pretomanid FGK și conținutul ambalajului

Pretomanid FGK este un comprimat oval, de culoare albă până la aproape albă, gravat cu „M” pe o față și cu „P200” pe cealaltă față. Dimensiunile comprimatului: 18 × 9 mm.

Comprimatele sunt furnizate în:

Ambalaje de tip blister conținând 14, 14 × 1, 182 sau 182 × 1 comprimate

Flacoane de plastic conținând 26 comprimate

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 München
Germania

Fabricantul

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

Generics [UK] Limited
Station Close, Potters Bar

Hertfordshire, EN6 1TL
Marea Britanie

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

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}

Acest medicament a primit „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui cel puțin o dată pe an informațiile noi privind acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA IV

**CONCLUZII PRIVIND ACORDAREA AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ PRIN
APROBARE CONDIȚIONATĂ PREZENTATE DE AGENȚIA EUROPEANĂ PENTRU
MEDICAMENTE**

Concluzii prezentate de Agenția Europeană pentru Medicamente privind:

- **Autorizația de punere pe piață prin aprobare condiționată**

În urma evaluării cererii, CHMP a considerat că raportul beneficiu-risc este favorabil și a recomandat acordarea autorizației de punere pe piață prin aprobare condiționată, astfel cum se explică în continuare în Raportul public european de evaluare.