

BILAGA I
PRODUKTRESUMÈ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pretomanid FGK 200 mg tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 200 mg pretomanid.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje tablett innehåller 294 mg laktos (som monohydrat) och 5 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tabletter.

Vit till benvit, oval tablett präglad med M på en sida och P200 på den andra sidan.

Tablettstorlek: 18 × 9 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Pretomanid FGK är avsett i kombination med bedakilin och linezolid för behandling av vuxna med extremt läkemedelsresistent (XDR) lungtuberkulos, eller vuxna med multiresistent (MDR) tuberkulos (TB) som inte svarar på eller är intoleranta för aktuell behandling (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1).

Hänsyn ska tas till officiella riktlinjer för lämplig användning av antibakteriella medel.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med pretomanid ska inledas och övervakas av läkare med erfarenhet av behandling av multiresistent tuberkulos.

Pretomanid ska administreras som direkt observerad terapi (DOT) eller enligt lokal praxis.

Dosering

Rekommenderad dos är 200 mg (en tablett) pretomanid en gång dagligen, i 26 veckor.

I enskilda fall kan en längre behandlingstid övervägas hos patienter som inte visar adekvat behandlingsvar efter 26 veckor (se avsnitt 5.1).

Pretomanid ska endast användas i kombination med bedakilin (400 mg en gång dagligen i 2 veckor följt av 200 mg 3 gånger per vecka [med minst 48 timmar mellan doser] oralt i sammanlagt 26 veckor) och linezolid (1 200 mg dagligen oralt i upp till 26 veckor).

Produktinformationen för bedakilin och linezolid ska konsulteras för ytterligare information om användningen av dessa läkemedel.

Se dessutom avsnitt 4.4 för information om dosändringar för linezolid som användes i den kliniska studien Nix-TB och se avsnitt 5.1 för uppgifter om studien.

Utsättning av behandlingsregimen med pretomanid, bedakilin och linezolid (se även avsnitt 4.4, 4.8 och 5.1)

- Om antingen bedakilin eller pretomanid av någon orsak sätts ut, ska hela kombinationsregimen sättas ut.
- Om linezolid sätts ut permanent under behandlingens fyra veckor långa inledningsfas, ska hela kombinationsregimen sättas ut.
- Om linezolid sätts ut efter behandlingens fyra veckor långa inledningsfas kan behandlingsregimen fortsätta med endast bedakilin och pretomanid.

Missade doser

Eventuellt missade doser av pretomanid och bedakilin ska kompenseras i slutet av behandlingen. Doser av linezolid som missas på grund av biverkningar av linezolid ska inte kompenseras för i slutet av behandlingen.

Läs produktinformationen för bedakilin och linezolid för ytterligare information om dessa läkemedel.

Behandlingstid

Den totala behandlingstiden med pretomanid i kombination med bedakilin och linezolid är 26 veckor. Data från längre behandlingstider är begränsade. I enskilda fall kan en längre behandlingstid övervägas hos patienter som inte visar adekvat behandlingssvar efter 26 veckor (se avsnitt 5.1).

Äldre population (≥ 65 års ålder)

Data om användning av pretomanid hos äldre patienter är begränsade. Säkerhet och effekt för pretomanid för äldre patienter har inte fastställts.

Nedsatt leverfunktion

Säkerhet och effekt för pretomanid för patienter med nedsatt leverfunktion har inte fastställts (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Säkerhet och effekt för pretomanid för patienter med nedsatt njurfunktion har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga. Användning till patienter med nedsatt njurfunktion rekommenderas inte.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för pretomanid för barn och ungdomar har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

För oral användning.

Pretomanid ska tas med mat (se avsnitt 5.2).

Tabletterna ska sväljas med vatten.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, andra nitroimidazoler, eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Säkerhet och effekt för pretomanid har inte fastställts för användning i kombination med andra läkemedel än bedakilin och linezolid som del av den rekommenderade behandlingsregimen. Därför ska pretomanid inte användas som del av någon annan regimen.

Levertoxicitet

Levertoxicitet kan förekomma vid användning av behandlingsregimen bestående av pretomanid, bedakilin och linezolid. Leverfunktionsprover ska följas. Alkohol och levertoxiska läkemedel (inklusive (traditionella) växtbaserade läkemedel och naturläkemedel) utöver de som specificeras i indikationsavsnittet (se avsnitt 4.1) ska undvikas under behandlingsregimen, särskilt hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Symtom och tecken på leverpåverkan (såsom trötthet, aptitlöshet, illamående, gulsot, mörk urin, ömmande lever och leverförstoring) ska beaktas under hela behandlingsperioden. Laboratorievärden (alaninaminotransferas [ALAT], aspartataminotransferas [ASAT], alkaliskt fosfat och bilirubin) ska kontrolleras när behandlingen inleds, minst en gång i veckan under den första behandlingsmånaden, varannan vecka under andra månaden och därefter en gång i månaden så länge behandling pågår samt vid behov. Om det framkommer belägg för ny eller försämrad leverdysfunktion ska ett test för viral hepatit göras och andra levertoxiska läkemedel ska sättas ut. Behandlingsregimen i sin helhet ska avbrytas om:

- förhöjda aminotransferasvärden åtföljs av förhöjt totalt bilirubin mer än 2 gånger den övre normalgränsen
- förhöjda aminotransferasvärden är mer än 8 gånger den övre normalgränsen
- förhöjda aminotransferasvärden är mer än 5 gånger den övre normalgränsen och kvarstår efter 2 veckor.

Behandling kan återinsättas under noggrann övervakning när leverenzymerna och kliniska symtom normaliserats.

Dosändring/behandlingsavbrott på grund av biverkningar av linezolid

Dosändring eller avbrott i behandlingen med linezolid kan vara nödvändig under kombinationsregimen för att hantera de kända linezolidtoxiciteterna. Nedanstående rekommendationer återspeglar procedurerna använda i studien Nix-TB (se avsnitt 5.1).

Myelosuppression

Som minst ska fullständig blodstatus kontrolleras i början av behandlingen, efter två veckors behandling och därefter månadsvis hos patienter som får linezolid som del av kombinationsregimen. Hematologiska parametrar varierar från mätning till mätning och minskningar ska bedömas mot bakgrund av patientens allmäntillstånd. Nedanstående riktlinjer kan övervägas när det minskade antalet blodkroppar sannolikt orsakats av linezolid. Behandlingsuppehåll eller en lägre dos linezolid ska övervägas i följande situationer.

- Anemi - om hemoglobinvärdet sjunker till under 80 g/l eller till mer än 25 % under utgångsvärdet.
- Leukopeni - om det absoluta neutrofilantalet (ANC) sjunker under $0,75 \times 10^9/l$ eller signifikant under baselinjen. Bekräfta med ett upprepat test innan ytterligare beslut fattas eftersom ANC kan ha dygnsvariabilitet och annan variabilitet.
- Trombocytopeni - om antalet blodplättar sjunker under $50 \times 10^9/l$ eller signifikant under baselinjen. Bekräfta helst med ett upprepat test innan ytterligare beslut fattas.

Vid förbättring avseende myelosuppression, överväg återinsättning av linezolid med startdosen eller halva startdosen.

Perifer neuropati och optikusneuropati

Perifer neuropati associerad med linezolid är i allmänhet reversibel eller förbättras efter behandlingsavbrott, dosminskning eller utsättning av behandling med linezolid. Vid förbättrad perifer

neuropati, överväg återinsättning av linezolid med halva startdosen. I studien Nix-TB (avsnitt 5.1) ökade incidensen av behandlingsavbrott/dosminskning/utsättning av behandling med linezolid-associerad perifer neuropati stadigt från ungefär två månaders behandling fram till behandlingens avslutande. Övervaka symtom på synförändringar hos alla patienter som får kombinationsregimen med pretomanid, bedakilin och linezolid. Om en patient upplever symtom på synnedsettning, avbryt behandlingen med linezolid och gör genast en ögonundersökning för bedömning av tecken på optisk neuropati.

Laktatacidos

Laktatacidos är en känd biverkning av linezolid. Patienter som utvecklar återkommande illamående eller kräkningar ska omedelbart genomgå medicinsk bedömning, inkluderande mätning av bikarbonat- och mjölksyranivåer, och utsättning av linezolid ska övervägas. Linezolid kan återinsättas i en lägre dos under noggrann övervakning när tecken och symtom på laktatacidos har försvunnit.

QT-förlängning

QT-förlängning rapporterades under behandling med kombinationen pretomanid, bedakilin och linezolid. QT-förlängning är en känd biverkning av bedakilin. Bedakilin i kombination med pretomanid förefaller resultera i en större QT-förlängning än vad som förväntas med enbart bedakilin. Påverkan av pretomanid är dock inte fullt klarlagd.

Ett EKG ska tas innan behandlingen inleds och minst en gång i månaden under behandlingen med kombinationsregimen med pretomanid, bedakilin och linezolid. Nivåer av kalium, kalcium och magnesium i serum ska kontrolleras vid baselinjen och avvikande värden ska korrigeras. Uppföljande kontroll av elektrolyter ska göras om QT-förlängning påvisas.

Följande kan öka risken för QT-förlängning:

- torsades de pointes i anamnesen
- medfött långt QT-syndrom i den egna eller i familjens anamnes
- pågående eller tidigare hypotyreos
- pågående bradyarytmi
- hjärtsvikt eller känd strukturell hjärtsjukdom
- QT-intervall, korrigerat med Fridericia-metoden (Qt_{cF}), > 450 ms (bekräftad med upprepat EKG)
- nivåer av kalcium, magnesium eller kalium i serum under den nedre normalgränsen.

Den kombinerade regimen med pretomanid, bedakilin och linezolid måste avbrytas i sin helhet om patienten utvecklar kliniskt signifikant ventrikulärytmi eller ett QT_{cF}-intervall över 500 ms (bekräftat med ett upprepat EKG). Om synkope inträffar ska en EKG-undersökning göras för att upptäcka eventuell QT-förlängning.

Risken för QT-förlängning för kombinationsregimen vid exponeringar högre än terapeutiska nivåer har inte fastställts. Risken kan vara högre vid förhöjd systemisk exponering av pretomanid (se avsnitt 4.5 och 5.2.).

Hjälpämnen

Pretomanid FGK innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption. Pretomanid FGK innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekt av andra läkemedel på pretomanid

CYP3A4-inducerare

Pretomanid metaboliseras delvis av CYP3A4. Därmed kan exponering av pretomanid vara lägre vid samtidig administrering med CYP3A4-inducerare. I interaktionsstudier av flerdos pretomanid med flerdos rifampicin eller efavirenz minskade AUC_{0-24h} för pretomanid med 66 % respektive 35 %. Systemisk administrering av pretomanid tillsammans med måttliga eller starka CYP3A4-inducerare (t.ex. efavirenz, etravirin, rifamyciner inklusive rifampicin, rifapentin och rifabutin, karbamazepin, fenytoin, johannesört [*Hypericum perforatum*]) ska undvikas på grund av risken för en minskad terapeutisk effekt av pretomanid orsakad av en lägre systemisk exponering (se avsnitt 4.4).

I en interaktionsstudie med flerdos pretomanid och flerdos ritonavir-boostat lopinavir minskade AUC_{0-24h} för pretomanid med 17 %.

Effekt av pretomanid på andra läkemedel

OAT3-substrat

Pretomanid är en hämmare av OAT3-transportören *in vitro*, vilket kliniskt skulle kunna medföra ökade koncentrationer av OAT3-substratläkemedel och en ökad risk för biverkningar av dessa läkemedel. Om pretomanid administreras tillsammans med OAT3-substratläkemedel (t.ex. metotrexat, bensylpenicillin, indometacin, ciprofloxacin) ska patienten övervakas med avseende på biverkningar relaterade till OAT3-substratläkemedel och dossänkning av OAT3-läkemedlet ska övervägas vid behov (se avsnitt 4.4).

Substrat för CYP2C8, CYP2C9 och CYP2C19

Pretomanid har demonstrerat tidsberoende hämning av CYP2C8 och CYP2C19 *in vitro*. Induktion av CYP2C8, CYP2C9 och CYP2C19 av pretomanid har inte studerats. Därför är nettoeffekten av pretomanid på CYP2C8- och/eller CYP2C19-substrat okänd. Samtidig behandling med CYP2C8-, CYP2C9- och CYP2C19-substrat ska därmed övervakas noga.

Substrat för P-gp, OATP1B3, OCT2 och BCRP

Pretomanids potential att hämma transportörerna P-gp, OAT1B3, OCT2 och BCRP *in vivo* är okänd. Försiktighet rekommenderas vid samtidig behandling med pretomanid och transportsubstrat med ett smalt terapeutiskt fönster.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns en mycket begränsad mängd data från användning av pretomanid hos gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på några direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Pretomanid ska användas under graviditet endast om nyttan för patienten anses överväga den möjliga risken för fostret.

Amning

Det är okänt om pretomanid/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska djurdata har visat att pretomanid utsöndras i bröstmjolk (se avsnitt 5.3). En risk för det ammande barnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbrytabehandling med pretomanid, efter att ha tagit hänsyn till nyttan med amning för barnet och nyttan med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det finns inga data tillgängliga om effekten av pretomanid på fertilitet hos människa. Oral administrering av pretomanid orsakade kraftigt reducerad fertilitet hos hanråttor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Pretomanid har en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel har rapporterats hos vissa patienter som tagit pretomanid och vissa patienter upplevde synnedstättning. Detta ska beaktas vid bedömning av patientens förmåga att framföra fordon och använda maskiner (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Den vanligaste biverkningen under behandling med pretomanid i kombination med bedakilin och linezolid var illamående (36 %), kräkningar (28 %) och förhöjda transaminaser (21 %). 81 % respektive 37 % av patienter upplevde perifer neuropati respektive anemi, vilka är kända biverkningar av linezolid. Illamående, kräkningar och förhöjda transaminaser är möjliga biverkningar för alla tre läkemedel i behandlingsregimen. Läs produktresumén för bedakilin och linezolid för mer information om biverkningar orsakade av dessa två läkemedel.

Lista över biverkningar i tabellform

Biverkningar rapporterade från den okontrollerade fas 3-prövningen med 109 patienter behandlade med pretomanid i kombination med bedakilin och linezolid sammanfattas i nedanstående tabell enligt organsystem och frekvens. Biverkningar som anses vara orsakade av linezolid är markerade med Δ.

Organsystem	Mycket vanliga ≥1/10	Vanliga ≥1/100, <1/10	Mindre vanliga ≥1/1 000, <1/100
Infektioner och infestationer			Svampinfektion, oral kandidos, oral svampinfektion
Blodet och lymfsystemet	Anemi Δ	Leukopeni Δ, neutropeni Δ, trombocytopeni Δ,	Lymfopeni Δ, pancytopeni Δ
Metabolism och nutrition	Minskad aptit	Hypoglykemi, laktatacidosis Δ	Acidos Δ, dehydrering, hypokalcemi, hypovolemi, hypomagnesemi
Psykiska störningar		Sömlöshet	Ångest, depression
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer neuropati* Δ, huvudvärk	Dysgeusi, yrsel	
Ögon		Synnedstättning*, ögonirritation, ögonsmärta, optikusneuropati*Δ	Linssjukdomar, torra ögon, ögonklåda, ögonsvullnad, papillödem, presbyopi
Öron och balansorgan			Dövhet
Hjärtsjukdom			Hjärtklappning, sinustakykardi

Organsystem	Mycket vanliga ≥1/10	Vanliga ≥1/100, <1/10	Mindre vanliga ≥1/1 000, <1/100
Blodkärl			Hypotoni
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum			Hosta, näsblödning
Magtarmkanalen	Illamående, kräkningar, dyspepsi, buksmärta*	Gastrit*, diarré, förstoppning, gastoesofageal refluxsjukdom, pankreatit*	Utpänd buk, tungsmärta, blodkräkningar
Lever och gallvägar	Förhöjt transaminas*	Hyperbilirubinemi	Leverförstoring, gulsot
Hud och subkutan vävnad	Akne*, klåda*, utslag*	Torr hud, apoleci	Allergisk dermatit, hyperpigmentering i huden
Muskuloskeletal a systemet och bindväv	Muskuloskeletal smärta*	Muskelkramper	Muskuloskeletal stelhet
Reproduktionsor gan och bröstkörtel			Erekttil dysfunktion, metrorragi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringss tället		Trötthet, asteni	Sjukdomskänsla
Undersökningar	Förhöjt gammaglutamyltra nsferas, förhöjt amylas*	QT-förlängning i EKG, förhöjt alkaliskt fostafas, förhöjt kreatinfosfokinas i blodet, förhöjt blodurea, förhöjt lipas*	Albumin i urinen, förhöjt kreatinin i blodet, förhöjt kreatinfosfokinas MB i blodet, förhöjt blodurea, nedsatt renal utsöndring av kreatinin

*Utvalda termer sammanfattas enligt följande: perifer neuropati (brännande känsla, hypoestesi, hyporeflexi, perifer neuropati, parestesi, perifer motorisk neuropati, perifer sensomotorisk neuropati, perifer sensorisk neuropati); gastrit (gastrit, kronisk gastrit); akne (akne, akneiformutslag); muskuloskeletal smärta (artralg, ryggsmärta, kostokondrit, myalgi, smärta i extremiteter); förhöjt transaminas (förhöjt alaninaminotransferas (ALAT), förhöjt aspartataminotransferas (ASAT), läkemedelsinducerad leverskada, förhöjda leverenzym, nedsatt leverfunktion, förhöjda leverfunktionsprover, förhöjda transaminaser); hudutslag (hudutslag, erytem, makulopapulöst utslag, papulöst utslag, vesikulärt utslag), klåda (klåda, generaliserad klåda, kliande utslag); buksmärta (buksmärta, smärta i nedre delen av buken, smärta i övre delen av buken, ömmande buk); synnedsättning (dimesyn, nedsatt synskärpa, synnedsättning); förhöjt amylas (förhöjt amylas, hyperamylasemi); förhöjt lipas (hyperlipasemi, förhöjt lipas); optikusneuropati (optikusneuropati, optikusneurit); pankreatit (pankreatit, blödande pankreatit).

Beskrivning av valda biverkningar

Förhöjda transaminaser

I prövningen Nix-TB, i vilken 109 patienter behandlades med pretomanid i kombination med bedakilin och linezolid, rapporterades förhöjda transaminaser hos 21 % av patienterna (mycket vanligt). Med undantag för en patient som avled på grund av pneumoni och sepsis kunde alla patienter med förhöjda transaminaser fortsätta eller återuppta behandling efter avbrott och fullborda hela behandlingsskuren.

QT-förlängning på EKG

QT-förlängning är en känd biverkning av bedakilin. Bedakilin i kombination med pretomanid verkar resultera i en större QT-förlängning än vad som förväntas med enbart bedakilin. Effekten av pretomanid har dock inte fullt klarlagts. I Nix-TB-prövningen fick 6 patienter QT-förlängning (5,5 %, vanligt). Under hela Nix-TB-prövningen rapporterades inga patienter ha en QTcF som uppstod under behandlingen överskridande 480 ms. En patient rapporterades ha en QTcF-förändring från baslinjen överstigande 60 ms.

Myelosuppression

Myelosuppression är en känd biverkning av linezolid. Anemi, den vanligaste hematopoetiska cytopeni-biverkningen orsakad av linezolid, rapporterades för 37 % (mycket vanligt) av patienterna i Nix-TB-prövningen. Majoriteten av cytopenier debuterade efter 2 veckors behandling. Totalt upplevde tre patienter cytopenier som ansågs allvarliga: neutropeni hos 1 patient och anemi hos 2 patienter. Alla 3 allvarliga biverkningar resulterade antingen i utsättning av linezolid eller i utsättning av pretomanid, bedakilin och linezolid, och alla biverkningar försvann efter utsättning.

Perifer neuropati

Perifer neuropati är en känd biverkning av linezolid. I Nix-TB-prövningen rapporterades denna biverkan hos 81 % patienter (mycket vanligt). De flesta av dessa biverkningar uppstod efter 8 veckors behandling och resulterade i behandlingsavbrott, dosminskning eller utsättning av behandling med linezolid. Inga biverkningar relaterade till perifer neuropati ledde till utsättning av studieregimen som helhet.

Optikusneuropati

Optikusneuropati är en känd biverkning av linezolid. Två patienter i Nix-TB-studien fick optikusneuropati (2 %, vanligt), i båda fallen efter 16 veckors behandling. Båda var allvarliga, bekräftades vid näthinneundersökning som optikusneuropati/optikusneurit och resulterade i utsättning av linezolid; biverkningarna upphörde i båda fallen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning **via det nationella rapporteringssystemet listat i Bilaga V**.

4.9 Överdoser

Det saknas erfarenhet av akut överdosering med pretomanid. Allmänna åtgärder ska vidtas för att understödja grundläggande vitala funktioner, inkluderat övervakning av vitala tecken och EKG i händelse av avsiktlig eller oavsiktlig överdos.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antimykobakteriella medel, läkemedel för behandling av tuberkulos, ATC-kod: ännu ej tilldelad.

Verkningsmekanism

Pretomanids verkningsmekanism anses involvera hämning av syntesen av cellväggslipider under aeroba förhållanden och bildning av reaktiva kväveradikaler under anaeroba förhållanden. För aktivitet under både aeroba och anaeroba förhållanden krävs reduktiv aktivering av pretomanid via ett mykobakteriellt deazaflavin (F420)-beroende nitroreduktas (se även resistensmekanism nedan).

Resistens

Aktiveringen av pretomanid, vilken sker inne i bakteriecellen, är beroende av enzymer kodade av 5 gener: ett kofaktor F420-beroende nitroreduktas benämnt Ddn, ett glukos-6-fosfatdehydrogenas benämnt Fgd1 och enzymerna från den F420 biosyntetiska banan (FbiA, FbiB och FbiC). Mutationer i de 5 generna som kodar för dessa enzymer (ddn, fgd1, fbiA, fbiB, fbiC) har associerats med en hög nivå av pretomanidresistens *in vitro*.

Inte alla isolat med ökade minimala inhibitoriska koncentrationer (MIC) har mutationer i dessa gener vilket tyder på förekomst av minst en ytterligare resistensmekanism.

Pretomanid visar ingen korsresistens med något annat tillgängligt antituberkulosmedel, med undantag för delamanid där korsresistens har demonstrerats *in vitro*. Detta beror sannolikt på att pretomanid och delamanid aktiveras via samma bana, se ovan. Hittills har endast ett fall av förvärvad pretomanidresistens observerats i studier sponsrade av TB Alliance.

Brytpunkter för känslighetstestning

Baserat på den begränsade tillgängliga informationen har en kritisk koncentration för pretomanid provisorisk satts till 1 µg/ml för testning med hjälp av MGIT System. Över 99 % av undersökta kliniska isolat visade MIC-värden på eller under 1 µg/ml. Omvänt hade samtliga *Mycobacterium tuberculosis*-isolat med kända resistensmekanismer mot pretomanid MIC-värden över denna koncentration.

Klinisk effekt och säkerhet

Pretomanid utvärderades i en öppen multicenterstudie genomförd på patienter med extremt resistent (XDR) tuberkulos, behandlingsintolerant multiresistent (MDR) tuberkulos eller multiresistent lungtuberkulos som inte svarat på behandling. Patienter som fick den indicerade behandlingsregimen med pretomanid, bedakilin och linezolid i 6 månader (gick att förlänga till 9 månader) med 24 månaders uppföljning. Startdosen med linezolid var antingen 600 mg dagligen eller 1200 mg dagligen. Totalt 109 patienter behandlades under studiens gång.

Det primära effektmåttet för studien var behandlingssvikt, definierad som incidens av bakteriologisk svikt, bakteriologiskt återfall (omvandling av odling till positiv status efter avslutad behandling med samma *Mycobacterium tuberculosis*-stam, efter omvandling till negativ under behandling), eller klinisk svikt från uppföljning till 6 månader efter avslutad behandlingen. Behandlingssvikt kategoriserades som ett ogynnsamt resultat.

Patienternas genomsnittliga ålder var 35,6 år med 48 % män och 52 % kvinnor. Den genomsnittliga tiden sedan tuberkulos först diagnostiserades var 24 månader. 47 %/38 % av patienterna hade unilaterala/bilaterala lungkavitationer och 51 % av patienterna var hiv-positiva (med ett genomsnittligt antal CD4-celler på 396 celler/µl).

Resultatet av den primära effektanalysen presenteras i nedanstående tabell.

	Totalt	XDR	TI/NR MDR
N	109	71 (65 %)	38 (35 %)
Ej utvärderingsbar	2	1	1
Totalt antal utvärderingsbara	107	70	37
Gynnsam	98 (92 %)	63 (90 %)	35 (95 %)
Ogynnsam	9 (8 %)	7 (10 %)	2 (5 %)

XDR: extensivt resistent (extensively drug-resistant)

TI/NR MDR: behandlingsintolerant eller icke-responderande multiresistent

Resultaten var likartade för hiv-negativa och hiv-positiva patienter. Av de 9 ogynnsamma resultaten var 6 dödsfall som inträffade under behandlingsperioden. Vid uppföljningen efter avslutad behandling hade två patienter fått relaps. En av dessa patienter avled senare.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för pretomanid för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av multiresistent tuberkulos (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Villkorat godkännande

Detta läkemedel har fått ett ”villkorat godkännande” för försäljning. Detta innebär att det ska komma fler uppgifter om läkemedlet.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Pretomanids farmakokinetiska egenskaper är likartade hos vuxna friska patienter och hos vuxna tuberkulosinfekterade patienter.

Absorption

Pretomanids absoluta biotillgänglighet har inte fastställts. Två materialbalansstudier har visat att den absoluta biotillgängligheten är större än 53 % och 64 %.

Mediant t_{max} varierar från 4 till 5 timmar.

Administrering av 200 mg pretomanid med en fettrik, kaloririk måltid ökade genomsnittligt C_{max} med 76 % och genomsnittligt AUC_{0-inf} med 88 % jämfört med administrering i ett fastande tillstånd.

Distribution

Bindning av pretomanid till humana plasmaproteiner är 86,4 %, och den obundna andelen (f_u) är därmed 13,6 %. Bindning till humant serumalbumin var liknande (82,7 %), vilket tyder på att bindning till albumin svarar för bindningen av pretomanid till humant plasmaprotein.

Den genomsnittliga distributionsvolymen (V_d/F) efter en engångsdos på 200 mg i ett icke-fastande tillstånd var 97 l vid en genomsnittlig vikt på 72 kg.

Metabolism

Pretomanids metabola profil är ännu inte fullt kartlagd. Pretomanid metaboliseras i stor utsträckning och mer än 19 metaboliter har identifierats via flera metabola banor. I materialbalansstudien hade

pretomanid en halveringstid på 16 timmar, medan den för total reaktivitet var 18 dagar, vilket tyder på förekomst av delvis oidentifierade långlivade metaboliter.

In vitro metaboliserades pretomanid i måttlig utsträckning av CYP3A4. En roll för CYP3A4 fick ytterligare stöd från en klinisk läkemedelsinteraktionsstudie med CYP3A4-inducerare. Kvävereduktion i *Mycobacterium tuberculosis* och potentiellt i gastrointestinal mikroflora är också involverad i metabolismen av pretomanid.

Pretomanid är inte ett substrat för cytokrom P450 (CYP) 2C9, 2C19 eller 2D6 *in vitro*.

Eliminering

Återhämtning av total radioaktivitet efter en engångsdos 14C-pretomanid var cirka 90 % med cirka 53-65 % utsöndrat i urin och 26-38 % i avföring.

Vid kliniskt relevanta koncentrationer är pretomanid inte ett substrat för eller en hämmare av transportörerna, bile salt export pump (BSEP), MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT1B1, och OCT1. Pretomanid är inte ett substrat för OAT3, BCRP, P-gp, OCT2 och OATP1B3. Potentialen för pretomanid att hämma P-gp, OATP1B3, OCT2 och BCRP har inte undersökts med kliniskt relevanta koncentrationer.

Clearance (Cl/F) efter en engångsdos var 7,6 och 3,9 l/tim i ett fastande respektive icke-fastande tillstånd. Elimineringshalveringstiden var 17 timmar.

Icke-linjäritet

I ett fastande tillstånd minskar biotillgängligheten med stigande doser (50 till 1500 mg/dag) med absorptionsmättnad över 1000 mg. I ett icke-fastande tillstånd sågs inga signifikanta förändringar i biotillgänglighet för doser från 50 mg till och med 200 mg.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för pretomanid har inte fastställts hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken för pretomanid har inte fastställts hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Pediatrik population

Farmakokinetiken för pretomanid har inte fastställts i den pediatrika populationen.

Äldre

Det finns endast begränsade kliniska data (n = 5) från användning av pretomanid hos äldre patienter (≥ 65 år).

Etniskt ursprung

Inga kliniskt betydelsefulla skillnader sågs mellan svarta och vita patienter vad gäller farmakokinetiken för pretomanid. Farmakokinetiken för pretomanid har inte fastställts för populationer av annat etniskt ursprung.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Katarakter utvecklades hos råttor som givits pretomanid i dosen 300 mg/kg/dag i 13 veckor, motsvarande 7 gånger klinisk exponering vid högsta rekommenderad humandos (MRHD) och i dosen 100 mg/kg/dag i 26 veckor, motsvarande 3-4 gånger klinisk exponeringen vid MRHD. Inga katarakter observerades i slutet av behandlingen hos apor som givits oralt pretomanid i dosen 450 mg/kg/dag (10,5 gånger exponeringen vid MRHD) i 4 veckor och i dosen 300 mg/kg/dag (5,4 gånger exponeringen vid MRHD) i ytterligare 12 veckor, men konstaterades hos 2 av 12 råttor under den 13 veckor långa återhämtningsperioden efter avslutad behandling. Inte heller observerades katarakt i

en senare studie på apor efter 13 veckors behandling med upp till 300 mg/kg/dag oralt pretomanid (5 gånger exponeringen vid MRHD) eller under den 20 veckor långa återhämningsperioden efter avslutad behandling. Katarakter uteblev även i upp till 9 månader långa allmäntoxicitetsstudier på apa (cirka 2-3 gånger exponeringen vid MRHD). Sammantaget tyder dessa studier på att dosen för utebliven effekt, NEL (no-effect level), för katarakter var 30 mg/kg/dag observerat i råttor (26-veckorsstudie), vilket motsvarar 2 gånger exponeringen vid MRHD på 200 mg/dag.

I toxicitetsstudier med upprepad dosering på råtta observerades konvulsioner vid systemisk exponering 4 till 10 gånger högre än klinisk exponering vid MRHD på 200 mg/kg/dag ($C_{max} = 3,1 \mu\text{g/ml}$ and $AUC_{0-24} = 57 \text{ tim} \times \mu\text{g/ml}$). I allmäntoxicitetsstudier på apa observerades konvulsioner vid exponeringar 2 till 8 gånger högre än exponering vid MHRD. I båda djurslagen observerades konvulsioner vid lägre exponeringar under studierna med längre behandlingstid (6 månader i råtta och 9 månader i apa). Mekanismen för konvulsioner i icke-kliniska studier med pretomanid är okänd. Den kliniska relevansen för detta fynd är okänd.

Pretomanid har potential att påverka hjärtrepolarisering via blockad av hERG-kaliumkanaler, och/eller andra jonkanaler däribland Nav1.5 och KCNQ1/minK.

Testikulär toxicitet observerades hos råttor och möss utan exponeringsmarginaler till MRHD. Minskad fertilitet till total sterilitet observerades hos hanråttor behandlade med oralt pretomanid. Inga direkta effekter av pretomanid på reproduktionsorgan observerades i apor som givits oralt pretomanid i 3 månader och 9 månader. Minskad spermierörlighet, minskat totalt antal spermier och en ökad andel onormala spermier observerades hos apor. Baserat på prekliniska data är gnagare känsliga för pretomanidinducerad testikelskada. Serumnivåer av manliga könshormoner är biomarkörer som förändras i samband med sådan skada. I den prekliniska studien på primater observerades inga pretomanidrelaterade förändringar i testis eller manliga könshormoner.

Gångse studier avseende embryo-fetal utveckling och peri-/postnatal utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

Överföring av pretomanid från moderdjur till avkomma via mjölk studerades i råttor. Efter 14 dagars behandling med 20 mg/dag var genomsnittlig maternell plasmakoncentration 6 timmar efter dosering 2,84 $\mu\text{g/ml}$, vilket är snarlikt genomsnittlig steady state C_{max} för 200 mg pretomanid hos människa. Samtidigt var genomsnittlig koncentration i mjölk 4,07 $\mu\text{g/ml}$ och genomsnittlig plasmakoncentration hos rättungar var 0,119 $\mu\text{g/ml}$. Koncentrationen av pretomanid i mjölk hos råtta kan inte nödvändigtvis användas för att förutsäga koncentrationen av pretomanid i bröstmjölk hos människa.

Inga mutagena eller klastogena effekter av pretomanid påvisades i konventionella studier avseende gentoxicitet. En cirkulerande metabolit av pretomanid, M50, var mutagen i ett bakteriellt återmutationstest. Ingen karcinogen potential sågs i en 6-månadersstudie av transgena möss i vilka denna metabolit bildades.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa
Natriumstärkelseglykolat
Magnesiumstearat
Kolloidal kiseloxid
Natriumlaurilsulfat
Povidon

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

24 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Högdensitetspolyeten (HDPE)-burkar med en skruvlock av polypropen med ett fiberinlägg och en absorberande bomullstuss.

Förpackningsstorlek: 26 tabletter.

Blisterförpackningar av PVC/PVdC-aluminiumfolie.

Förpackningsstorlekar: 14, 14 × 1 (endos), 182, 182 × 1 (endos) tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

FGK Representative Service GmbH

Heimeranstrasse 35

80339 München, Tyskland

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

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**
- E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR VILLKORAT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1.
Komarom
2900
Ungern

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

Mylan UK Healthcare Ltd
Building 20, Station Close
Potters Bar, EN6 1TL
United Kingdom
Storbritannien

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

E. SÄRSKILDA VILLKOR SOM SKA KOMPLETTERA ÅTAGANDEN EFTER GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING FÖR DET VILLKORADE GODKÄNNANDET

Då detta är ett ”villkorat godkännande” för försäljning enligt artikel 14-a i förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, fullgöra följande åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
För att ytterligare utvärdera säkerhet, effekt och tolerabilitet för linezolid plus bedakilin och pretomanid efter 26 veckors behandling hos deltagare med antingen extremt läkemedelsresistent (XDR) lungtuberkulos (TB), pre-XDR-TB, eller multiresistent (MRD) tuberkulos som inte svarar på behandling eller är behandlingsintolerant ska innehavaren av godkännandet för försäljning fullborda och lämna in resultat från den pågående studien ZeNix – En fas 3, delvis blindad, randomiserad prövning i vilken säkerhet, effekt av olika doser och behandlingstider med linezolid plus bedakilin och pretomanid hos deltagare med lunginfektion med antingen XDR-TB, pre-XDR-TB eller MDR-TB som inte svarar på behandling eller är behandlingsintoleranta.	Årliga rapporter ska lämnas in Slutlig rapport: Q4 2022
För att bekräfta säkerhet och effekt för pretomanid ska innehavaren av godkännandet för försäljning fullborda och lämna in resultaten från den pågående fas 3, öppna prövningen i vilken säkerhet och effekt för bedakilin plus pretomanid plus linezolid (B-Pa-L) hos patienter med antingen XDR-lungtuberkulos eller MDR-TB som inte svarar på behandling eller är behandlingsintoleranta (NiX).	Slutlig rapport: Q2 2021

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG (BLISTER)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Pretomanid FGK 200 mg tabletter
pretomanid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 200 mg pretomanid

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.
Läs bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Tablett

Blister:

14 tabletter

182 tabletter

Perforerat endosblister:

14 × 1 tablett

182 × 1 tablett

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 München
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Pretomanid FGK 200 mg tabletter

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

TVådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pretomanid FGK 200 mg tabletter
pretomanid

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

FGK Representative Service GmbH

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG (BURK)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pretomanid FGK 200 mg tabletter
pretomanid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 200 mg pretomanid

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.
Läs bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

26 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 München
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1437/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Pretomanid FGK 200 mg tabletter

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

ETIKETT PÅ BURK

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pretomanid FGK 200 mg tabletter
pretomanid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 200 mg pretomanid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.
Läs bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

26 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 München
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1437/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Pretomanid FGK 200 mg tabletter pretomanid

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Pretomanid FGK är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Pretomanid FGK
3. Hur du tar Pretomanid FGK
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Pretomanid FGK ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Pretomanid FGK är och vad det används för

Pretomanid FGK innehåller den aktiva substansen pretomanid, ett slags antibiotikum. Antibiotika är läkemedel som används för att döda bakterier som orsakar sjukdomar.

Pretomanid FGK används i kombination med två andra läkemedel, linezolid och bedakilin, för att behandla tuberkulos som påverkar lungorna när sjukdomen har blivit resistent mot många andra antibiotika:

- extremt resistent tuberkulos
- behandlingsintolerant eller multiresistent tuberkulos

Läkemedlet används till vuxna från 18 år och uppåt.

2. Vad du behöver veta innan du tar Pretomanid FGK

Ta inte Pretomanid FGK

- om du är allergisk mot pretomanid, antibiotika i gruppen nitroimidazoler, eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)

Eftersom pretomanid måste användas i kombination med andra läkemedel mot tuberkulos – linezolid och bedakilin – ska du även läsa avsnittet ”Ta inte...” i respektive bipacksedel för dessa läkemedel. Kontakta läkare eller apotekspersonal om du är osäker på informationen i bipacksedlarna.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Pretomanid FGK om du:

- har nedsatt leverfunktion
- regelbundet dricker alkohol
- har nedsatt njurfunktion
- har eller har haft hjärtrytmrubbningar, eller om någon i din familj har problem med hjärtrytmen
- har hjärtsvikt
- har eller har haft en underaktiv sköldkörtel (hypotyreos)
- har låga nivåer av kalcium, magnesium eller kalium i blodet

Leverkada

Det finns risk för leverskada när du behandlas med Pretomanid FGK, linezolid och bedakilin. Läkaren kommer därför övervaka dig för tecken på leverskada och ta blodprov innan du påbörjar behandlingen och regelbundet under behandlingen.

Tala om för läkaren om du får symtom såsom:

- trötthet
- minskad aptit eller aptitlöshet
- illamående
- gulnande av huden och ögonvitorna
- mörk urin
- buksmärta

Läkaren kommer att justera behandlingen om din lever påverkas.

Minskat antal blodkroppar

Behandling med Pretomanid FGK, linezolid och bedakilin kan orsaka ett kraftigt minskat antal blodkroppar, t.ex. blodplättar, röda blodkroppar och en typ av vita blodkroppar som kallas neutrofiler. Kontakta läkaren omedelbart vid tecken på blåmärken, blödning eller infektion.

Läkaren kommer att göra en fullständig blodkroppsräkning innan behandlingen inleds och regelbundet under behandlingen. Läkaren kommer att justera din behandling om du har ett minskat antal blodkroppar.

Nervskador i händer, fötter eller ögon

Nervskador i händer, fötter eller ögon kan förekomma under behandlingen. Kontakta läkaren om du får problem med synen, eller upplever domningar, stickningar eller en brännande känsla i händer eller fötter under behandlingen. I dessa fall kommer läkaren att justera din behandling. Vid problem med synen, kontakta en läkare för synundersökning snarast möjligt.

Förhöjd nivå mjölksyra i blodet

En sjukdom med ökad surhetsgrad i blodet, så kallad laktatacidos, kan förekomma under behandlingen. Kontakta läkaren om du upplever återkommande illamående eller kräkningar. I dessa fall kan läkaren komma att justera din behandling.

Hjärtproblem

En viss typ av hjärtrytmrubbning, så kallad QT-förlängning, kan förekomma under behandlingen. Läkaren kommer därför att ta ett EKG innan behandlingen inleds och regelbundet under behandlingen. Din behandling kommer att justeras om hjärtrytmrubbningar uppstår. Dessutom kommer nivåer av kalium, kalcium och magnesium att övervakas och avvikande nivåer kommer att korrigeras.

Säkerhet och effekt för Pretomanid FGK i kombination med andra läkemedel än linezolid och bedakilin har inte studerats och det ska därför inte användas som del av någon annan behandlingskombination.

Barn och ungdomar

Detta läkemedel rekommenderas inte till barn eller ungdomar under 18 år. Orsaken är att det inte har studerats i den här åldersgruppen.

Andra läkemedel och Pretomanid FGK

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även receptfria sådana, inklusive (traditionella) växtbaserade läkemedel och naturläkemedel. Dessa kan påverka effekten av Pretomanid FGK eller öka risken för biverkningar.

Undvik samtidig behandling med Pretomanid FGK och något av följande läkemedel. Dessa kan minska effekten av Pretomanid FGK så att din behandling inte fungerar. Du ska därför informera läkaren omedelbart om dessa:

- rifampicin, rifamycin, rifapentin, rifabutin: andra läkemedel för behandling av tuberkulos eller vissa andra infektioner
- efavirenz, etravirin: läkemedel för behandling av hiv-infektion
- karbamazipin, fenytoin: läkemedel för behandling av epilepsi och vissa smärttillstånd
- johannesört, ett traditionellt växtbaserat läkemedel som används för behandling av lindrig oro och lätt nedstämdhet.

Du ska också **undvika** användning av läkemedel som kan orsaka leverskada (andra än bedakilin och linezolid). Tala med läkaren som kan tala om för dig vilka läkemedel detta gäller.

Informera läkaren om du använder:

- metotrexat: ett läkemedel som används för behandling av svår ledinflammation, cancer och hudsjukdomen psoriasis
- bensylpenicillin, ciprofloxacin: läkemedel som används mot bakterieinfektioner
- indometacin: ett läkemedel som används för att behandla smärta och inflammation
- ritonavir: ett läkemedel som används för att behandla hiv-infektion.

Pretomanid FGK med alkohol

Undvik att dricka alkohol under behandling med Pretomanid FGK eftersom detta ökar risken för allvarlig leverskada.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel.

- **Graviditet**
Erfarenhet från användning av Pretomanid FGK i gravida kvinnor är mycket begränsad. Pretomanid FGK ska därför endast användas under graviditet om fördelen för patienten överväger den potentiella risken för fostret. Läkaren avgör om det är lämpligt för dig att behandlas med Pretomanid FGK.
- **Amning**
Det är inte känt om pretomanid utsöndras i bröstmjölk. Läkaren måste avgöra om du ska avbryta amningen eller avstå från behandling med Pretomanid FGK.

Körförmåga och användning av maskiner

Du kan känna dig yr eller få problem med synen efter att ha tagit Pretomanid FGK. Om du upplever något av detta ska du inte köra eller använda maskiner.

Pretomanid FGK innehåller laktos och natrium

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin. Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du tar Pretomanid FGK

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Pretomanid FGK används i kombination med linezolid och bedakilin. Läs även bipacksedlarna för dessa läkemedel. Om du har frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.

Rekommenderad dos är

- Pretomanid FGK: 1 tablett en gång dagligen
- linezolid: 1 200 mg dagligen
- bedakilin: 400 mg en gång dagligen i 2 veckor, följt av 200 mg 3 gånger per vecka (med minst 48 timmar mellan doser). Du kan exempelvis ta bedakilin på måndag, onsdag och fredag varje vecka från och med vecka 3.

Användningssätt

Ta Pretomanid FGK vid samma tidpunkt som linezolid och bedakilin. Svälj tablettorna med ett glas vatten och ta dem tillsammans med mat.

Tablettorna tas under direkt observation av hälso- och sjukvårdspersonal eller i enlighet med lokala bestämmelser.

Behandlingstid

Behandlingstiden för kombinationen Pretomanid FGK, linezolid och bedakilin är 26 veckor. Läkaren kan fatta beslutet att förlänga den här perioden eller att avbryta behandlingen för att säkerställa att behandlingen är säker och effektiv för dig.

Om du har tagit för stor mängd Pretomanid FGK

Uppsök läkare omedelbart och ta med dig läkemedelsförpackningen.

Om du har glömt att ta Pretomanid FGK

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Det är rekommenderat att kompensera för glömda doser av pretomanid och bedakilin i slutet av behandlingen. Det är inte rekommenderat att kompensera för doser av linezolid som missas på grund av biverkningar. Tala med läkare eller apotekspersonal om du har missat en dos och är osäker på hur du ska göra.

Om du slutar att ta Pretomanid FGK

Sluta inte att ta Pretomanid FGK eller dess kombinationsläkemedel linezolid och bedakilin utan läkarens tillstånd. Om du hoppar över doser eller inte avslutar behandlingskuren kan behandlingen bli verkningslös och din tuberkulos kan förvärras. Detta skulle dessutom öka risken för att bakterierna utvecklar resistens mot dessa läkemedel.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Följande biverkningar har rapporterats när Pretomanid FGK har använts tillsammans med linezolid och bedakilin.

Kontakta läkaren omedelbart om du upplever något av följande:

Mycket vanliga (kan förekomma hos mer än 1 av 10 användare)

- minskat antal röda blodkroppar
Möjliga tecken på detta är trötthet, svaghet, andfåddhet, medvetandeförlust, och ökad törst
- förhöjda nivåer av leverenzym i blodet:
 - gamma GT (visar hur pass väl din lever fungerar)
 - transaminaser som t.ex. ALAT, ASATTala om för läkaren om du upplever symptom såsom trötthet, minskad aptit eller aptitlöshet, illamående, gulnande hud och ögonvitor, mörk urin eller buksmärta.

Vanliga (kan förekomma hos 1 av 10 användare)

- minskat antal vita blodkroppar eller blodplättar
Möjliga tecken är blåmärken, blödning eller infektion.
- förhöjda nivåer mjölksyra i blodet
Kontakta läkaren om du har återkommande illamående eller kräkningar.

Andra biverkningar kan förekomma med följande frekvenser:

Mycket vanliga (kan förekomma hos mer än 1 av 10 användare)

- huvudvärk
- illamående, kräkningar, matsmältningsbesvär
- buksmärta
- akne, kliande hud, hudutslag
- minskad aptit
- nervskador i händer eller fötter som kan ge t.ex. smärta, brännande känsla, onormala känselupplevelser, eller domningar
- muskel- och skelettsmärta, t.ex. ledsmärta, ryggsmärta, muskelsmärta
- förhöjda nivåer i blodet av:
 - amylas
 - ett leverenzym som kallas gamma-GT (som visar hur pass väl din lever fungerar)
 - leverenzym som kallas transaminaser, t.ex. ALAT, ASAT

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- sömnsvärigheter
- svaghet, trötthet
- smakförändringar
- yrsel
- muskelkramper
- diarré, förstoppning
- inflammation i magslemhinnan, bukspottkörtelinflammation
- återflöde av magsaft till matstrupen (sura uppstötningar)
- håravfall, torr hud
- irritation eller smärta i ögonen, synproblem
- skada och/eller inflammation på synnerven med svullnad och synrubbingar
- onormal elektrisk aktivitet i hjärtat (QT-förlängning på EKG)
- förhöjda nivåer i blodet av:
 - bilirubin, den guldfärgade nedbrytningsprodukten av blodets färgämne

- lipas
- alkaliskt fosfatas
- kreatinfosfokinas
- urinämne
- låg blodsockerhalt

Mindre vanliga (kan förekomma hos 1 av 100 användare)

- svampinfektion (inklusive infektion med jästsvampen *Candida*) i mun eller svalg, vilket visar sig som vita fläckar
- svampinfektion
- uttorkning, minskad vätskevolym i kroppen
- ångest, depression
- förstorad lever
- gulnandehud, inre organ och/eller och ögonvitor (gulsot)
- ögonlinssjukdom, torra ögon
- nedsatt förmåga att se tydligt på nära håll
- ögonklåda, ögonsvullnad
- svullnad av synnervspapillen (vilket leder till synnedsättning)
- dövhet
- känsla av ökad puls
- ökad puls
- lågt blodtryck
- hosta, näsblödning
- uppsvälld mage
- svidande tunga, förstorade smaklökar
- eksem, kraftig hudpigmentering
- muskelstelhet, ledstelhet
- oförmåga att få eller behålla en erektion
- oregelbundna blödningar från livmodern, särskilt mellan de förväntade menstruationerna
- sjukdomskänsla
- ökad förekomst av albumin i urinen
- blodiga kräkningar
- ökad surhetsgrad i blodet
- minskad utsöndring av muskelvävnadens nedbrytningsprodukt, kreatinin, från njurarna
- minskat antal vita och röda blodkroppar samt blodplättar
- låg nivåer i blodet av:
 - kalcium
 - magnesium
- förhöjda nivåer i blodet av:
 - kreatinin och kreatinfosfokinas
 - urinsyra

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i Bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Pretomanid FGK ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen, burken eller blistret efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är pretomanid. Varje tablett innehåller 200 mg pretomanid.
- Övriga innehållsämnen är laktosmonohydrat, mikrokristallin cellulosa, natriumstärkelseglykolat, magnesiumstearat, kolloidal kiseloxid, natriumlaurilsulfat, povidon

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Pretomanid FGK är en vit till benvit, oval tablett präglad med ”M” på en sida och ”P200” på den andra sidan. Tablettstorlek: 18 × 9 mm.

Tabletterna tillhandahålls i:
blisterförpackningar innehållande 14, 14 × 1, 182 eller 182 × 1 tabletter
plastburkar innehållande 26 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 München
Tyskland

Tillverkare

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

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}

Detta läkemedel har fått ett ”villkorat godkännande för försäljning”. Detta innebär att det väntas komma fler uppgifter om läkemedlet.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats [.http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

BILAGA IV

EUROPEISKA LÄKEMEDELSMYNDIGHETENS SLUTSATSER OM BEVILJANDE AV DET VILLKORLIGA GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

Europeiska läkemedelsmyndighetens slutsatser om:

- **Villkorligt godkännande för försäljning**

Efter att ha behandlat ansökan, anser CHMP att nytta-riskförhållandet är gynnsamt för att rekommendera beviljande av villkorligt godkännande för försäljning, vilket förklaras närmare i det offentliga europeiska utredningsprotokollet.