ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони здоров'я України
09.12.2021 № 2730
Реєстраційне посвідчення
№ UA/19088/01/01

Інструкція про застосування лікарського засобу, викладена мовою оригіналу (мовою, відмінною від державної), коротка характеристика лікарського засобу, викладена мовою оригіналу (мовою, відмінною від державної), затверджена відповідно до нормативних вимог країни Заявника/Виробника згідно з результатами клінічних випробувань

Заявник, країна: **Майлан Лабораторіз Лімітед, Індія**
Mylan Laboratories Limited, India

Виробник, країна: **Майлан Лабораторіз Лімітед (FDF-2), Індія**
Mylan Laboratories Limited (FDF-2), India

ПРЕТОМАНІД ТАБЛЕТКИ
PRETOMANID TABLETS

таблетки по 200 мг, по 26 таблеток у пляшці

Pretomanid Tablets 200 mg
NDC 65597-7001-1
Rx Only
Pretomanid Tablets
200 mg
NDC 65597-7001-3
Rx Only

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use PRETOMANID TABLETS safely and effectively. See full prescribing information for PRETOMANID TABLETS.

PRETOMANID tablets, for oral use
Initial U.S. Approval: 2019
LIMITED POPULATION

INDICATIONS AND USAGE

Limited Population: Pretomanid Tablets is an antimycobacterial indicated, as part of a combination regimen with bedaquiline and linezolid, for the treatment of adults with pulmonary extensively drug resistant (XDR), treatment-intolerant or nonresponsive multidrug resistant (MDR) tuberculosis (TB). Approval of this indication is based on limited clinical safety and efficacy data. This drug is indicated for use in a limited and specific population of patients. (1)

Limitations of Use:
- Pretomanid Tablets are not indicated in patients with the following coinfections:
  - Drug-sensitive (DS) tuberculosis
  - Latent infection due to *Mycobacterium tuberculosis*
  - Extrapulmonary infection due to *Mycobacterium tuberculosis*
  - MDR-TB that is not treatment-intolerant or nonresponsive to standard therapy
- Safety and effectiveness of Pretomanid Tablets have not been established for its use in combination with drugs other than bedaquiline and linezolid as part of the recommended dosing regimen.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Pretomanid Tablets must be administered only as part of a regimen in combination with bedaquiline and linezolid.
- Administer Pretomanid Tablets in combination with bedaquiline and linezolid as follows: (2.2)
  - Pretomanid Tablet 200 mg orally once daily for 26 weeks. Swallow Pretomanid Tablets whole with water.
  - Bedaquiline 400 mg orally once daily for 2 weeks followed by 200 mg 3 times per week, with at least 48 hours between doses, for 24 weeks for a total of 26 weeks.
  - Linezolid (1,200 mg daily orally for up to 26 weeks, with dose adjustments for known intolerabilities).
  - See the combination regimen with food.
  - Doses of the regimen missed for safety reasons can be made up at the end of treatment; doses of unclear dose missed due to intolerable adverse reactions should not be made up. (2.2)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tablets: 200 mg (3)

CONTRAINDICATIONS

- Pretomanid Tablets used in combination with bedaquiline and linezolid are contraindicated in patients for whom bedaquiline and/or linezolid is contraindicated. (4)

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
 2.1 Important Administration Instructions
 2.2 Recommended Dosage
 2.3 Assessments Prior to Initiating the Combination Regimen of Pretomanid Tablets, Bedaquiline, and Linezolid
 2.4 Discontinuation of Dosing
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
 5.1 Risks Associated with the Combination Treatment Regimen
 5.2 Hepatotoxicity
 5.3 Myelosuppression
 5.4 Peripheral and Optic Neuropathy
 5.5 QT Prolongation
 5.6 Drug Interactions
 5.7 Reproductive Effects
 5.8 Lactic Acidosis
6 ADVERSE REACTIONS
 6.1 Clinical Trials Experience
7 DRUG INTERACTIONS
 7.1 Effect of Other Drugs on Pretomanid
 7.2 Effect of Pretomanid on Other Drugs

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

Limited Population: Pretomanid Tablets is indicated, as part of a combination regimen with bedaquiline and linezolid for the treatment of adults with pulmonary extensively drug resistant (XDR) or treatment-intolerant or nonresponsive multidrug-resistant (MDR) tuberculosis (TB). Approval of this indication is based on limited clinical safety and efficacy data. This drug is indicated for use in a limited and specific population of patients.

Limitations of Use:
- Pretomanid Tablets are not indicated in patients with the following coinfections:
  - Drug-sensitive (DS) tuberculosis
  - Latent infection due to *Mycobacterium tuberculosis*
  - Extrapulmonary infection due to *Mycobacterium tuberculosis*
  - MDR-TB that is not treatment-intolerant or nonresponsive to standard therapy
- Safety and effectiveness of Pretomanid Tablets have not been established for its use in combination with drugs other than bedaquiline and linezolid as part of the recommended dosing regimen *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Important Administration Instructions
- Pretomanid Tablets must be used only in combination with bedaquiline and linezolid as part of the recommended dosing regimen *[see Dosage and Administration (2.2)]*.
- Emphasize the need for compliance with the full course of therapy to patients *[see Patient Counseling Information (17)]*.
- Administer the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid by directly observed therapy (DOT).

2.2 Recommended Dosage

Pretomanid Tablets must be administered in combination with bedaquiline and linezolid. The recommended dosage and duration for bedaquiline and linezolid when used in the combination regimen with Pretomanid Tablets are as follows:
- Pretomanid Tablet 200 mg orally (1 tablet of 200 mg), once daily, for 26 weeks. Swallow Pretomanid Tablets whole with water.
- Bedaquiline 400 mg orally once daily for 2 weeks followed by 200 mg 3 times per week, with at least 48 hours between doses, for 24 weeks for a total of 26 weeks.
- Linezolid starting at 1,200 mg orally per day for 26 weeks, with dose adjustments to 600 mg daily and further reduction to 300 mg daily for intolerance of dosing as necessary for known linezolid adverse reactions of myelosuppression, peripheral neuropathy, and optic neuropathy *[see Dosage and Administration (2.4) and Warnings and Precautions (5.2, 5.4)]*.
- See the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid with food *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.
- If the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid is interrupted by a healthcare provider for safety reasons, missed doses can be made up at the end of the treatment; doses of linezolid alone missed due to intolerable adverse reactions should not be made up.
- Dosing of the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid can be extended beyond 26 weeks, if necessary *[see Clinical Studies (14)]*.

2.3 Assessments Prior to Initiating the Combination Regimen of Pretomanid Tablets, Bedaquiline, and Linezolid

Assess for symptoms and signs of liver disease (such as fatigue, anorexia, nausea, jaundice, dark urine, liver tenderness, and hepatomegaly). Obtain laboratory tests (alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase, and bilirubin) *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Obtain complete blood count *[see Warnings and Precautions (5.3)]*. Obtain serum potassium, calcium, and magnesium and correct if abnormal *[see Warnings and Precautions (5.5)]*. Obtain an ECG before initiation of treatment *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

2.4 Discontinuation of Dosing

If either bedaquiline or Pretomanid Tablets are discontinued, the entire combination regimen should also be discontinued.

If linezolid is permanently discontinued during the initial four consecutive weeks of treatment, bedaquiline and Pretomanid Tablets should also be discontinued; if linezolid is discontinued after the initial four weeks of consecutive treatment, continue administering bedaquiline and Pretomanid Tablets *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Pretomanid Tablets, 200 mg, are white to off-white oval tablets debossed with M on one side and 7001 on the other side.

4 CONTRAINDICATIONS

Pretomanid Tablets used in the combination regimen with bedaquiline and linezolid are contraindicated in patients for whom bedaquiline and/or linezolid are contraindicated. Refer to the bedaquiline and linezolid prescribing information.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Risks Associated with the Combination Treatment Regimen

Pretomanid Tablet is indicated for use as part of a regimen in combination with bedaquiline and linezolid. Refer to the prescribing information for bedaquiline and linezolid for additional risk information. Warnings and Precautions related to bedaquiline and linezolid also apply to their use in the combination regimen with Pretomanid Tablets.

5.2 Hepatotoxicity

Hepatic adverse reactions were reported with the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid *[see Warnings and Precautions (5.1), and Adverse Reactions (6.1)]*. Hepatic adverse and laboratory events, including fatal hepatic events, and drugs other than bedaquiline and linezolid *[see Interactions and Effects (7)]* were on Pretomanid Tablets, exclusively in patients with inherent hepatic function.

Monitor symptoms and signs (such as fatigue, anorexia, nausea, jaundice, dark urine, liver tenderness, and hepatomegaly) and laboratory tests (ALT, AST, alkaline phosphatase, and bilirubin) at a minimum at baseline, at two weeks, and then monthly in patients receiving linezolid as part of the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid, and discharge in interrupting linezolid dosing should be considered in patients who develop or have worsening myelosuppression *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

5.4 Peripheral and Optic Neuropathy

Peripheral neuropathy and optic neuropathy were reported with the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid *[see Warnings and Precautions (5.1), and Adverse Reactions (6.1)]*. Neuropathy is a known adverse reaction of linezolid. Neuropathy associated was amended as clinically reversible in entirety with appropriate monitoring and interruption, dose reduction, or discontinuation of linezolid dosing. Monitor visual function in all patients receiving the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid. If patient experiences symptoms of visual impairment, interrupt linezolid dosing and obtain prompt ophthalmologic evaluation.

5.5 QT Prolongation

QT prolongation was reported with the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid *[see Warnings and Precautions (5.1), Adverse Reactions (6.1), and Clinical Pharmacology (12.2)]*. QT prolongation is a known adverse reaction of the bedaquiline. Obtain an ECG before initiation of treatment, and at least 2, 12, and 24 weeks after starting treatment with the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid. Obtain serum potassium, calcium, and magnesium at baseline and correct if abnormal. Manage those exceptions of QT prolongation as described *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

The following may increase the risk for QT prolongation when patients are receiving bedaquiline as part of the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid: a history of Torsade de Pointes, congenital long QT syndrome, ongoing hypothyroidism, ongoing bradyarrhythmia, uncompensated heart failure, or serum cardiac magnesium, or potassium below the lower limits of normal. If necessary, bedaquiline treatment initiation could be considered in these patients after a favorable benefit-risk assessment and with frequent ECG monitoring.

Discontinue the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid if the patient develops clinically significant ventricular arrhythmia or a QTcF interval of greater than 500 ms (confirmed by repeat ECG). If syncope occurs, obtain an ECG to assert QT prolongation.

5.6 Drug Interactions

CYP3A4 Inducers

Pretomanid may be a part metabolized by CYP3A4 *[see Drug Interactions (7.1) and Clinical Pharmacology (12.3)]*. Avoid co-administration of strong or moderate CYP3A4 inducers, such as rifampin or efavirenz, during treatment with pretomanid.

5.7 Reproductive Effects

Pretomanid caused testicular atrophy and impaired fertility in male rats. Adverse advance of reproductive toxicities seen in animal studies and that the potential effects on human male fertility have not been adequately evaluated *[see Use in Specific Populations (8.3) and Nonclinical Toxicology (13.1)]*.

5.8 Lactic Acidosis

Lactic acidosis was reported with the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid *[see Warnings and Precautions (5.1) and Adverse Reactions (6.1)]*. Lactic acidosis is a known adverse reaction of linezolid. Patients who develop recurrent nausea or vomiting should receive immediate medical evaluation, including evaluation of bicarbonate and lactic acid levels, and interruption of linezolid or the entire combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid should not be continued.

6 ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse reactions are discussed here and elsewhere in the labeling:
- *Hepatotoxicity [see Warnings and Precautions (5.2)]*
- *Myelosuppression [see Warnings and Precautions (5.3)]*
- *Peripheral and Optic Neuropathy [see Warnings and Precautions (5.4)]*
- *QT Prolongation [see Warnings and Precautions (5.5)]*
- *Reproductive Effects [see Warnings and Precautions (5.7)]*
- *Lactic Acidosis [see Warnings and Precautions (5.8)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical studies are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical studies of a drug cannot be directly compared to the rates in the clinical studies of another drug and may not reflect the rates observed in clinical practice.

When Pretomanid Tablets are administered in combination with bedaquiline and linezolid, refer to the prescribing information for the respective drugs for a description of the adverse reactions associated with those use.

A total of 1168 subjects, 679 patients with tuberculosis and 389 healthy volunteers, have been exposed to Pretomanid Tablets, either alone or as part of a combination therapy or 19 trials.

Study 1 (NCT02333799) was a single-arm, open-label study conducted in three sites in South Africa in which patients with XDR, treatment-intolerant MDR, or non-responsive MDR pulmonary TB received the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid for 6 months (extendable to 9 months) with 14 months of follow-up. One hundred and three subjects were treated, 104 were Black, and 20% were of mixed race. Their ages ranged from 17 years to 60 years (mean 36 years), and all patients were from South Africa. Fifty-six (51%) patients were HIV-positive. There were 8 deaths. Six patients died while receiving treatment, 2 receiving placebo, excluding one patient who withdrew consent, completed treatment. Two patients died during follow-up at Day 359 and Day 466, respectively.

WARNINGS AND PRECAUTIONS
- Hepatic adverse reactions were identified with the use of the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid. Monitor symptoms and signs and liver function laboratory tests. Interrupt treatment with the given regimen if emergence of liver injury occurs. (5.2)
- Myelosuppression was reported with the use of the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid. Monitor complete blood counts. Discontinue or interrupt treatment dosing if significant myelosuppression develops or worsens. (5.3)
- Peripheral and optic neuropathy were reported with the use of the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid. Monitor visual function. Obtain an ophthalmologic evaluation if there are symptoms of visual impairment. Decrease or interrupt linezolid dosing if neuropathy develops or worsens. (5.4)
- QT prolongation was reported with the use of the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid. Use with drugs that prolong the QT interval may increase additive QT prolongation. Monitor ECGs. Discontinue the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid if a significant ventricular arrhythmia or a QTcF interval prolongation of greater than 500 ms develops. (5.5)
- Reproductive effects: Pretomanid caused testicular atrophy and impaired fertility in male rats. Advise patients of reproductive toxicities seen in animal studies and that the potential effects on human male fertility have not been adequately evaluated. (5.7, 13.1)
- Lactic acidosis was reported with the use of the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid. Consider administering linezolid as part of the entire combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid dosing if significant lactic acidosis develops. (5.8)

ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions (≥ 10%) are peripheral neuropathy, acne, anemia, nausea, vomiting, headache, increased transaminases, dyspepsia, skin-related adverse reactions, pain, pruritus, rash, increased gamma-glutamyltransferase, elevated respiratory tract infection, hypertriglyceridemia, hemoptysis, back pain, cough, visual impairment, hypoglycemia, abnormal loss of weight, and lipase increased. (6)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Mylan at 1-877-446-3679 (1-877-4-MYLAN-1) or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS
- Strong or moderate CYP3A4 inducers such as rifampin or efavirenz: Avoid co-administration. (5.6, 7.1)
- Organic anion transporter 3 (OAT3) substrates: Monitor for OAT3 substrate drug-related adverse reactions and consider dosage reduction for OAT3 substrate drugs, if needed. (7.2)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS
- Lactation: Breastfeeding is not recommended. (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 4/2020

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.3 Females and Males of Reproductive Potential
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Hepatic Impairment
- 8.7 Renal Impairment

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY
- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics
- 12.4 Microbiology

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
- 13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

14 CLINICAL STUDIES

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

Common Adverse Reactions Reported in Study 1

Table 1: Select Adverse Reactions (≥ 5%) Reported in ≥ 5% of Subjects Receiving the Combination Regimen of Pretomanid Tablets, Bedaquiline, and Linezolid in Study 1

Adverse Reactions	Pretomanid Tablets, Bedaquiline and Linezolid Combination Regimen (N = 109) All Grades n (%)
Peripheral neuropathy*	89 (81)
Acne*	42 (39)
Anemia*	40 (37)
Nausea	40 (37)
Vomiting	37 (34)
Musculoskeletal Pain*	30 (28)
Headache	26 (24)
Transaminases increased*	16 (15)
Dyspepsia	16 (15)
Decreased appetite	24 (22)
Rash*	23 (21)
Pruritus*	20 (20)
Abdominal pain*	21 (19)
Hepatitis B+	21 (19)
Gamma-glutamyltransferase increased	19 (17)
Lower respiratory tract infection*	18 (17)
Hypertriglyceridemia*	18 (16)
Hemoptysis	14 (13)
Cough*	13 (12)
Visual impairment*	13 (12)
Hypoglycemia	12 (11)
Abnormal loss of weight	11 (10)
Diarrhea	11 (10)
Constipation	9 (8)
Dyspnea	8 (8)
Neutropenia*	9 (8)
Dry skin	8 (7)
Hyperkalemia*	8 (7)
Hepatitis	8 (6)
Thrombocytopenia*	8 (6)

Newer terms are collapsed as follows: **peripheral neuropathy** (burning sensation, hypoesthesia, hyperesthesia, neuropathy peripheral, paresthesia, peripheral motor neuropathy, peripheral sensorimotor neuropathy, peripheral sensory neuropathy); **acne** (acne, dermatitis acneiform, folliculitis [pruritic]); **musculoskeletal pain** (arthralgia, back pain, costochondritis, myalgia, pain in extremity); **transaminases increased** (alanine aminotransferase (ALT) increased, aspartate aminotransferase (AST) increased, drug-induced liver injury, hepatic enzyme increased, hepatic function abnormal, liver function test increased, transaminases increased); **rash** (rash, rash erythematous, rash maculo-papular, rash papular, rash pruritic); **pruritus** (pruritus, pruritus [generalized], rash [pruritic]); **abdominal pain** (abdominal pain, abdominal pain lower, abdominal pain upper, abdominal tenderness); **lower respiratory tract infection** (bronchitis, influenza, lower respiratory tract infection); **hypertriglyceridemia** (hyperlipidemia [some can be mixed]); **hemoptysis** (cough, productive cough); **visual impairment** (vision blurred, visual acuity reduced, visual impairment); **neutropenia** (neutropenia); **hyperkalemia** (blood potassium increased, hyperkalemia); **hepatitis** (hepatitis, hepatitis toxic, liver disorder); **thrombocytopenia** (thrombocytopenia).

The following serious adverse reactions were reported in patients receiving the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline and linezolid at a rate of less than 1% in Study 1:

Gastrointestinal Disorders: pancreatitis, dysphagia
Endocrine Disorders: thyroid stimulating hormone increased, blood cholesterol increased, blood alkaline phosphatase increased
Blood and Lymphatic System Disorders: leukopenia
Metabolism and Nutrition Disorders: hyperuricemia, hypercalcemia, hyponatremia, hypocalcemia
Nervous System Disorders: dizziness, ataxia

Laboratory Abnormalities Reported in Study 1

Table 2 summarizes select laboratory abnormalities.

Table 2: Select Laboratory Abnormalities in Study 1

Parameter Multiples of Upper Limit of Normal (x ULN)	Combination Regimen of Pretomanid Tablets, Bedaquiline, and Linezolid (N = 109) n (%)
Transaminase and Bilirubin	
Alanine Aminotransferase (ALT)	
> 3 and ≤ 5 X ULN	8 (8)
> 5 and ≤ 8 X ULN	5 (5)
> 8 X ULN	1 (1)
Aspartate Aminotransferase (AST)	
> 3 and ≤ 5 X ULN	7 (6)
> 5 and ≤ 8 X ULN	2 (2)
> 8 X ULN	1 (1)
Total Bilirubin	
> 1.5 X ULN and ≤ 2.0 X ULN	6 (6)
> 2.0 X ULN	3 (2)
Hematology	
Hemoglobin	
≤ 7.0 mg/dL	6 (6)
Neutrophils Absolute Count	
≤ 1000/mm³	5 (5)
Platelets	
≤ 50,000/mm³	2 (2)
Serum Chemistry	
Lipase	
> 2 X ULN	5 (5)

ULN = upper limit of normal

In Study 1, 109 patients (seven ended short-lived bedaquiline). Except for one patient who died due to pneumonia and sepsis, all patients who experienced encephalitis/meningitis were able to continue therapy and complete the full course of treatment.

Peripheral neuropathy is a known adverse reaction of linezolid. Two patients (2%) in Study 1 developed optic neuropathy after 15 weeks of treatment; doses were lowered, confirmed on optical examination as optic neuropathy/neuritis, and resulted in discontinuation of linezolid, both adverse reactions resolved.

Overall, patients administered a mixed dose of 600 mg twice daily had a similar safety profile to those administered a dose of 1,200 mg once daily.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Effect of Other Drugs on Pretomanid

CYP3A4 Inducers

Co-administration of pretomanid with rifampin and efavirenz resulted in a decrease in pretomanid plasma concentrations *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Avoid co-administration of the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid with rifampin, efavirenz, or other strong or moderate CYP3A4 inducers. Refer to the prescribing information for bedaquiline for additional information about drug-interactions with CYP3A4.

Lopinavir/ritonavir

Co-administration of pretomanid with lopinavir/ritonavir did not affect the plasma concentrations of pretomanid *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Lopinavir/ritonavir can be co-administered with the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid.

7.2 Effect of Pretomanid on Other Drugs

Bedaquiline

Co-administration of pretomanid with the CYP3A4 substrate, midazolam, resulted in no clinically significant effect on the pharmacokinetics of midazolam or its major metabolite, 1-hydroxy-midazolam *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. The combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid can be administered with CYP3A4 substrate drugs.

Organic Anion Transporter 3 (OAT3) Substrates

The effect of co-administration of pretomanid on the pharmacokinetics of OAT3 substrates in humans is unknown. However, in vitro studies indicate that pretomanid has a potential to inhibit OAT3 mediated transport. Although pretomanid is not a clinically significant inhibitor of OAT3 substrate drugs (e.g., methotrexate), interaction with OAT3 substrate drugs (e.g., methotrexate) cannot be ruled out. Monitor for OAT3 substrate drugs (e.g., methotrexate) for drug-related adverse reactions and consider dosage reduction for OAT3 substrate drugs, if needed. Refer to the prescribing information of the co-administered drug for dosage reduction information.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no studies or available data on pretomanid use in pregnant women to inform any drug-associated risks. There are risks associated with active tuberculosis during pregnancy *[see Clinical Considerations]*. When Pretomanid Tablets are administered in combination with bedaquiline and linezolid, the pregnancy information for bedaquiline and linezolid also applies to their combination together. Refer to the bedaquiline and linezolid prescribing information for more information on bedaquiline and linezolid associated risks of use during pregnancy.

In animal reproduction studies, there was increased post-implantation loss in the presence of maternal toxicity (including reduced body weight and food consumption) at 100 mg/kg/day, approximately 4 times the exposure in humans for a 200 mg dose on an AUC basis. During exposure in pregnant rats, there was embryofetal effects in utero treated with oral pretomanid during organogenesis at doses up to approximately 2 times the exposure in humans. Pregnant rabbits were dosed orally with pretomanid during organogenesis (gestation) at Days 7 through 19) at 10, 30, and 60 mg/kg/day. No evidence of adverse developmental outcomes was observed when oral doses of pretomanid were administered to dams during organogenesis (gestational Days 7 to 19) at doses up to 60 mg/kg/day (approximately 2 times the exposure in humans for a 200 mg dose on an AUC basis).

In a pre- and postnatal development study, there were no adverse developmental effects in pups of pregnant rats orally dosed with up to 20 mg/kg/day from gestational day 6 through lactation Day 20. Pups of pregnant females dosed at 60 mg/kg/day (about 2 times the exposure for the 200 mg dose) had lower body weights and a slight delay in the age at which the animals righting reflex developed. These effects occurred at a maternally toxic dose (based on maternal weight loss and reduced food consumption).

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of pretomanid in human milk, or its effects on milk production or the breastfed infant. Pretomanid was detected in rat milk *[see Data]*. When a drug is present in animal milk, it is likely that the drug will be present in human milk. Because of the potential for adverse reactions in nursing infants, the developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for Pretomanid Tablets and any potential adverse effects on the breastfed infant from Pretomanid Tablets or from the underlying maternal condition. When Pretomanid Tablets are administered in combination with bedaquiline and linezolid, information on lactation for bedaquiline and linezolid also applies to the combination regimen. Refer to the bedaquiline and linezolid prescribing information for more information on their use during lactation.

Data

Animal Data

In a pre- and postnatal development study, there were no adverse developmental effects in pups of pregnant rats orally dosed with up to 20 mg/kg/day from gestational day 6 through lactation Day 20. Pups of pregnant females dosed at 60 mg/kg/day (about 2 times the exposure for the 200 mg dose) had lower body weights and a slight delay in the age at which the animals righting reflex developed. These effects occurred at a maternally toxic dose (based on maternal weight loss and reduced food consumption).

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Infertility

Males

Reduced fertility and/or testicular toxicity were observed in mice rats and mice treated with oral pretomanid. These effects were associated with testicular changes including decreased forward motion in and increased sperm tubular stimulating hormone and luteinizing hormone at relatively *[see Nonclinical Toxicology (13.1)]*.

Reduced fertility and testicular toxicity cannot be definitively ruled out in mice human subjects at this time.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of Pretomanid Tablets in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

Clinical studies of the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and over to determine whether they response differently from younger subjects.

8.6 Hepatic Impairment

The effect of hepatic impairment on the safety, effectiveness, and pharmacokinetics of pretomanid is not known.

8.7 Renal Impairment

The effect of renal impairment on the safety, effectiveness, and pharmacokinetics of pretomanid is not known.

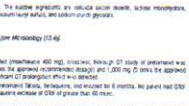
10 OVERDOSAGE

There is no experience with the treatment of acute overdoses with pretomanid. Total pretomanid clearance is to support blood and functions including monitoring of vital signs and ECG (if clinically) in case of overdose or suspected overdose.

11 DESCRIPTION

Pretomanid is an oral nitroimidazole antitubercular drug.

Pretomanid is a white to yellow to yellow-brown powder. The chemical name for pretomanid is (6*S*)-2-nitro-6-[(4-trifluoromethoxy) phenyl]methoxy-6,7-dihydro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazine. The molecular formula for pretomanid is $C_{14}H_{12}F_3N_3O_5$, and the molecular weight is 359.26. The structural formula of pretomanid is as follows:



Each Pretomanid Tablet contains 200 mg of pretomanid. The inactive ingredients are colloidal silicon dioxide, lactose monohydrate, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, povidone, sodium lauryl sulfate, and sodium starch glycolate.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Pretomanid is a nitroimidazooxazine antimycobacterial drug *[see Microbiology (12.4)]*.

12.2 Pharmacodynamics

Cardiac Electrophysiology

In an thorough, double-blind, placebo- and positive-controlled (moxifloxacin 400 mg), crossover, thorough QT study of pretomanid was performed in 74 healthy adult subjects. At 400 mg (2 times the approved recommended dosage) and 1,200 mg (3 times the approved recommended dosage) single doses of pretomanid, no a significant QT prolongation effect was detected.

In Study 1, patients who received the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid for 6 months. No patient had QTcF intervals greater than 480 msec, and 1 subject had a post-baseline increase of QTcF of greater than 60 msec.

12.3 Pharmacokinetics

Pretomanid AUC and C_{max} were approximately dose proportional over a range of single oral doses from 50 mg (0.25 times the approved recommended dosage) to 200 mg (approved recommended dosage) at single doses greater than 200 mg and up to 1,200 mg (6 times the approved recommended dosage). AUC and C_{max} increased in a less than dose proportional manner. Steady-state pretomanid plasma concentrations were achieved approximately in 8 days following multiple dose administration of 200 mg, and the accumulation ratio was approximately 1. Pharmacokinetic parameters following single and multiple 200 mg doses of pretomanid in healthy adult subjects are summarized in Table 3.

Table 3: Mean (SD) Pretomanid Pharmacokinetic Parameters in Healthy Adult Subjects Under Fasted and Fed Conditions

PK Parameter	Single Dose 200 mg Fasted	Single Dose 200 mg Fed	Steady State 200 mg QD Fasted
C_{max} (μg/mL)	1.1 (0.7)	2.0 (0.5)	1.7 (0.5)
AUC$_{(0-24hr)}$ (μg·hr/mL)	12.1 (6.0)	25.8 (10.1)	19.2 (5.7)
T_{max} (hr)	4.0 (2.0, 8.0)	5.0 (3.0, 8.0)	ND
$T_{1/2}$ (hr)	4.0 (2.0, 8.0)	5.0 (3.0, 8.1)	4.5 (2.0, 8.0)
VdF (L)	180 (51.3)	97.0 (17.2)	ND
CL/F (L/hr)	17.6 (5.5)	8.0 (1.6)	ND
$t_{1/2}$ (hr)	16.9 (5.1)	17.4 (2.4)	16.0 (1.6)

* = Median (minimum, maximum); † AUC$_{(0-\infty)}$; ‡ AUC$_{(0-24)}$; ND - Not Determined.

Absorption

Effect of Food

Administration of an oral tablet dose of pretomanid with a high-fat, high-calorie meal (approximately 150, 250, and 500 to 600 calories from protein, carbohydrate, and fat, respectively) increased mean C_{max} by 77% and mean AUC$_{(0-\infty)}$ by 85%, as compared with the fasted state (see also Table 3 above).

Distribution

The plasma protein binding of pretomanid is approximately 86.4%.

Elimination

See Table 3 above for estimates of apparent oral clearance and half-life of pretomanid.

Metabolism

Pretomanid is metabolized by multiple reductive and oxidative pathways, with no single pathway considered as major. In vitro studies using recombinant CYP3A4 demonstrated that this enzyme is responsible for up to approximately 20% of the metabolism of pretomanid.

Excretion

In healthy adult males receiving 1,100 mg oral ^{14}C-radiolabeled pretomanid, a mean (SD) of 3.9% (0.4%) of a radioactive dose was excreted in urine and 86.4% (2.7%) in feces, primarily as metabolites; approximately 1% of the radioactive dose was excreted in the urine as unchanged pretomanid.

Specific Populations

No clinically significant differences in the pharmacokinetics of pretomanid were observed based on sex, body weight, race (Black, White, or other), pertinently TB status (XDR, treatment intolerant or non-responsive MDR), or HIV status. The effect of renal or hepatic impairment on the pharmacokinetics of pretomanid is unknown.

Drug Interaction Studies

Clinical Studies

Effect of Rifampin: Co-administration of 200 mg QD of pretomanid with rifampin 600 mg QD for 7 days resulted in a decrease of pretomanid mean AUC by 21% and C_{max} by 29%. When AUC and C_{max} values were not affected when given with pretomanid.

Lopinavir/ritonavir: Co-administration of 200 mg QD pretomanid with lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID for 7 days resulted in a decrease of pretomanid mean AUC by 13% and C_{max} by 17%. When AUC and C_{max} of lopinavir were decreased by 14% and 13%, respectively, when given with pretomanid.

Rifampin: Co-administration of 200 mg QD pretomanid with rifampin 600 mg QD for 7 days resulted in a decrease of pretomanid mean AUC by 86% and C_{max} by 53%.

Midazolam: Co-administration dose of 400 mg (twice the approved recommended dosage) QD pretomanid for 14 days and a single 2 mg oral dose of midazolam on Day 14 resulted in a decrease in midazolam mean AUC by 15% and C_{max} by 16%, and an increase in 1-hydroxy midazolam mean AUC by 14% and C_{max} by 7%.

In Vitro Studies Where Drug Interaction Potential Was Not Further Evaluated Clinically

Cytochrome P450 (CYP) Enzymes: CYP3A4 (Ki): a role in the metabolism of pretomanid, i.e., up to 20%. Pretomanid is not a substrate of CYP2C8, CYP2C9, and CYP2D6. Pretomanid is not an inhibitor of CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, and CYP3A4 at clinically relevant concentrations based on in vitro studies. Pretomanid is not an inducer of CYP2B6, or CYP3A4.

Transporter Systems: In vitro studies indicate that pretomanid significantly reduces the OAT3 drug transporter, which could result in increased concentrations of OAT3 substrate drugs at clinically relevant concentrations of pretomanid. No clinical drug-drug interaction studies have been conducted with OAT3 substrates.

In vitro studies indicated that pretomanid does not inhibit OAT1, OCT1, OCT2, OATP1, OATP1B1, BCRP, BSEP, P-gp, MATE1, and/or MATE2-K transporters at clinically relevant concentrations of pretomanid. Pretomanid is not a substrate of OAT1, OAT3, OCT2, OATP1, OATP1B1, BCRP, MATE1, MATE2-K, BSEP, and/or P-gp transporters.

12.4 Microbiology

Mechanism of Action

Pretomanid Tablets is a nitroimidazooxazine antimycobacterial drug. Pretomanid kills actively replicating M. tuberculosis by inhibiting mycolic acid biosynthesis, thereby disrupting cell wall production. Under aerobic conditions, against non-replicating bacteria, pretomanid acts as a respiratory poison following nitric oxide release. All of these activities require nitro-reduction of pretomanid within the mycobacterial cell by the deaza-flavin-dependent nitroreductase, Ddn, which is dependent on the reduced form of the cofactor F_{420}. Reduction of F_{420} is accompanied by the F_{420}-dependent glucose-6-phosphate dehydrogenase, Fgd1.

Resistance

Mutations in the *ddn* M. tuberculosis genes *fgd1*, *fbiA*, *fbiB*, *fbiC*, and *fbiD* have been associated with pretomanid resistance. The products of these genes are involved

Subjects Test Methods
For specific antimicrobial drug (ARV) toxicological nonclinical and analytical test methods and quality control standards recognized by FDA for this drug, consult also www.fda.gov/STC.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis
Carcinogenicity studies of pretomanid have not been completed.

Mutagenesis
No mutagenic or clastogenic effects were detected in both an in vitro bacterial reverse mutation assay and an in vivo mammalian chromosome aberrations assay using a Chinese hamster ovary cell line. Pretomanid was negative for clastogenicity in a mouse bone marrow micronucleus assay.

A metabolite of pretomanid was mutagenic in a bacterial reverse mutation assay. This metabolite represents approximately 6% of the human exposure (AUC) to pretomanid at its MRHD.

Female
In a fertility and general reproduction study in rats, female rats received orally were pretomanid for 12 to 14 weeks had reduced fertility at 30 mg/kg/day and completely infertility at 100 mg/kg/day (approximately 1 and 2 times the human exposure for a 200 mg dose, respectively). At 100 mg/kg/day, there was excessive sloughing including hyperplasia in the endothelial cytoplasm and focal cytolytic hyperplasia of the epididymal tubular epithelium. Following a 10-week treatment-free period, these effects were partially reversed at these rats given pretomanid at 30 mg/kg/day but not at 100 mg/kg/day. These effects were associated with decreased serum follicle stimulating hormone and decreased serum inhibin B concentrations. There was no effects of pretomanid at these dose treated for 13 weeks at 10 mg/kg/day (approximately half of the human exposure for a 200 mg dose). Pretomanid did not affect mating behavior or fertility rats given oral pretomanid at 100 mg/kg/day for two weeks (approximately twice the human exposure).

Technical toxicity was present at more than 3-fold in early for 13 weeks at 20 mg/kg/day (approximately equal to the human exposure (AUC) for a 200 mg dose). There were no adverse testicular effects observed in mice given pretomanid at 6 mg/kg/day (0.2 times the human exposure for a 200 mg dose).

Testicular toxicity was observed in mice rats following 2 or 4 weeks of dosing with oral pretomanid at 160 mg/kg/day (approximately 2 times the human exposure for a 200 mg dose). The effects were partially reversible during a 6-month post treatment recovery period in rats treated with pretomanid for 2 days, but not 14 days.

In a 3-month study, decreased sperm motility and total sperm count, and increased abnormal sperm rate were noted in sexually mature monkeys given ≥ 150 mg/kg/day (approximately 3 times the human exposure for a 200 mg dose).

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

Cataracts were observed in rats treated with pretomanid at doses of 300 mg/kg/day for 13 weeks or 100 mg/kg/day for 26 weeks. There were no cataracts observed in rats given oral pretomanid at 30 mg/kg/day (approximately 2 times the human exposure for a 200 mg dose) for 26 weeks.

In monkeys given oral pretomanid at 450 mg/kg/day for 4 weeks and 300 mg/kg/day for 12 more weeks, cataracts were not present at the end of dosing but developed during the 12-week post treatment recovery period. In a subsequent study, cataracts were not observed following 13 weeks treatment with up to 300 mg/kg/day oral pretomanid or during the 39-week post treatment recovery period. Further, no cataracts were observed in monkeys given oral pretomanid at 150 mg/kg/day for 39 weeks with a 12-week post treatment recovery. This is approximately 1- to 2-times the human exposure for a 200 mg dose (AUC).

14 CLINICAL STUDIES

Study 1 (NCT02333799) was an open-label study conducted in three centers in South Africa in patients with XDR-TB treatment-intolerant MDR, or non-responsive MDR pulmonary TB. Fifty-one (51) patients were administered. The patients received a combination regimen of Pretomanid Tablets, Bedaquiline, and Linezolid for 6 months (intended to 6 months or 5 patients) with 24 months of follow-up). Intended starting dose was either 600 mg twice daily or 1200 mg once daily. One hundred seven of the 109 patients enrolled were evaluated for the primary efficacy analyses with two patients continuing on follow up for the primary outcome assessment.

Treatment failure was defined as the occurrence of bacteriologic failure (resistance – culture conversion to positive status with different M. tuberculosis strain), bacteriological relapse (culture conversion to positive status with same M. tuberculosis strain), or clinical failure through follow-up until 6 months after the end of treatment. Results are presented in Table 4. Of the 107 patients assessed, outcomes were classified as success for 85 (80%) patients and failure for 12 (11%) patients. The successful rate significantly exceeded the historical success rates for XDR-TB (based on a literature review. The outcomes were similar in both HIV negative and HIV positive patients.

Table 4: Outcomes (By) Months After The End of Treatment

Outcome		Total	XDR-TB	TUNI MDR-TB
	Total assessable	107	94	20
Success	Success (culture negative status at 6 months post treatment)	85 (80%)	63 (68%)	22 (88%)
Failure	Death	7	6	1
	Relapse post treatment	2	1*	1
	Withdrawal, lost to follow-up, or remained ill/unfavorable	3	1	2
	Total Failure	**12 (11%)**	**8 (11%)**	**4 (11%)**

TUNI MDR-TB = treatment-intolerant or non-responsive multi-drug-resistant tuberculosis, XDR-TB = extensively drug resistant tuberculosis
* The patient died at Day 486.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

Pretomanid Tablet 200 mg is available as off-white, oval, debossed on all sides tablet with M on one side and P200 on the other side.

NDC Number	Size
49562-478-09	Bottle of 28
49562-478-14	Unit dose blister pack of 14 (2 strip of 14 tablets)
49562-478-72	Bottle of 182

Store below 30°C (86 °F).
Dispense only in original container and keep container tightly closed.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

Important Information on Co-administration of Pretomanid Tablets in Combination with Bedaquiline and Linezolid

- Advise patients or their caregivers that the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid is for but-data with XDR-TB or treatment-intolerant or non-responsive MDR-TB.
- Instruct the patient or caregiver that the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid must be administered by directly observed therapy (DOT).
- Inform patients of safety concerns associated with linezolid and bedaquiline and advise the patient or their caregiver to read the Medication Guide for bedaquiline.
- Inform the patient or caregiver that Pretomanid Tablets administered as a combination regimen with bedaquiline and linezolid would be useful only in adult patients with XDR-TB or treatment-intolerant or non-responsive MDR-TB. This regimen is not indicated for treatment of latent infection or extra-pulmonary infection due to M. tuberculosis, drug-sensitive tuberculosis, or MDR-TB that is not treatment-intolerant or non-responsive to standard therapy.

Adverse Reactions
Advise patients that the following serious adverse reactions can occur with the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid: liver enzyme abnormalities, myelosuppression including anemia, peripheral and optic neuropathy, and cardiac rhythm abnormalities.

Peripheral and Optic Neuropathy
Advise patients to promptly inform their physician if they experience changes in vision during linezolid therapy. Monitor visual function in all patients receiving linezolid. Counsel patients to obtain prompt ophthalmological evaluation if the patient experiences symptoms of visual impairment.

Additional serious adverse reactions can occur with the use of linezolid, including serotonin syndrome, lactic acidosis, and convulsions. Refer to the prescribing information for linezolid for additional counseling information for these serious adverse reactions.

Interruption of Linezolid Dosing to Manage Linezolid Adverse Reactions
Counsel patients that linezolid dosing may be interrupted or even stopped during the therapy to manage the known linezolid adverse reactions of myelosuppression, peripheral neuropathy, and optic neuropathy.

Compliance with Treatment
Inform patients that Pretomanid Tablets must be taken as part of a combination regimen with bedaquiline and linezolid. Compliance with the full course of therapy must be emphasized. Advise patients that although it is common to feel better early in the course of therapy, the medicine should not be taken exactly as prescribed for the full prescribed duration of dosing. Skipping doses other than as directed by a physician or not completing the full course of therapy may (1) decrease the effectiveness of the medication for a time, and (2) increase the likelihood that their Mycobacterium may develop resistance, and the disease will not be treatable by the regimen or other antibacterial drugs in the future.

Administration Instructions
Inform patients to take the regimen with food. Doses of the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid missed by ≤ 6 hours of their usual dosing time should be taken as soon as possible. If more than 6 hours are missed of a dose, do not double up. If bedaquiline and/or Pretomanid Tablets are permanently discontinued, the entire combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid should be discontinued.

Use in Persons with Hepatic or Renal Impairment
Advise patients to inform their physician if they have a history of liver or kidney problems. The safety and effectiveness of the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid in populations with hepatic or renal impairment have not been established.

Use with Alcohol and Other Medicines
Advise patients to discuss with their physician the other medications they are taking and other medical conditions before starting treatment with Pretomanid Tablets.

Advise patients to abstain from alcohol, hepatotoxic medications, and herbal products.

Storage and Handling Advise patients to store Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid at room temp dure below 86°F (30°C).

Mylan

Manufactured by:
Mylan Laboratories Limited,
Hyderabad, 500 096, India

Manufactured by:
Mylan Specialty L.P.,
Morgantown, WV 26505 U.S.A.
Under license from TB Alliance.

Revised: 4/2020
MEDXXX.PRETXX

MEDICATION GUIDE
Pretomanid Tablets (Pre-TOH-mah-nid) Limited Population

What is the most important information I should know about the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid?

Pretomanid Tablets are for use only as part of a combination antibiotic regimen that includes Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid.

Treatment with the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid can cause serious side effects. See "What are the possible side effects of the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid?"

Read the Medication Guide that comes with bedaquiline. Ask your healthcare provider for information about linezolid. The serious side effects that can happen when taking bedaquiline and linezolid can also happen when taken in the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid.

What is the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid?

Pretomanid Tablets are a prescription medicine used as part of a combination regimen with bedaquiline and linezolid. The combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid includes three prescription antibiotics that are used together in adults to treat tuberculosis (TB) of the lungs that is extensively drug resistant (XDR) or who cannot tolerate or do not respond to treatment for multidrug-resistant (MDR) TB.

Pretomanid Tablets are not for use in people who have:

- TB that is not resistant to antibiotics.
- an inactive (latent) TB infection.
- a type of TB other than TB of the lungs.
- MDR TB who can tolerate or who respond to medicines usually used to treat MDR TB.

It is not known if Pretomanid Tablets are safe and effective for use except in combination with bedaquiline and linezolid as part of the recommended dosing regimen.

It is not known if Pretomanid Tablets are safe and effective in children.

Pretomanid Tablets were approved by FDA using the Limited Population pathway. This means FDA has approved this drug for a limited and specific patient population, and studies on the drug may have only answered focused questions about its safety and effectiveness.

Do not take the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid if:

- you have been told by your healthcare provider not to take bedaquiline or linezolid.

Before you take the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have liver problems. See **"What are the possible side effects of the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid?"**
- have kidney problems.
- have or have had an abnormal heart rhythm (ECG) or other heart problems, including heart failure.
- have a family history of a heart problem called "congenital long QT syndrome."
- have decreased thyroid gland function (hypothyroidism).
- have HIV infection.
- have been told that you have low levels of calcium, magnesium or potassium in your blood.
- have ever had a seizure.
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if pretomanid will harm your unborn baby. Talk to your healthcare provider about the possible risks to your baby if you take the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid while you are pregnant.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if pretomanid passes into your breast milk. Talk to your healthcare provider about the best way to feed your baby if you take the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements. You should **not** take herbal products or medicines that can harm your liver during treatment with the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid.

The combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid regimen may affect how other medicines work, and other medicines may affect how the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid works.

Especially tell your healthcare provider if you take:

- a type of medicine called a CYP3A4 inducer, such as efavirenz or rifampin. Ask your healthcare provider if you are not sure.

How should I take the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline and linezolid?

- Pretomanid Tablets **must** only be taken with bedaquiline and linezolid as part of the dosing regimen prescribed by your healthcare provider.
- Take the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid exactly as your healthcare provider tells you to take it.
- It is important that you complete the full course of treatment with the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid, and not miss any doses, even if you feel better before you have completed the full course of treatment. Missing doses may decrease the effectiveness of the treatment and increase the chance that your TB will not be treatable by the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid or other medicines.
- Take the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid for a total of 26 weeks.
  - Your healthcare provider will tell you if you should take the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid for longer than 26 weeks.
  - Your healthcare provider will tell you if you should stop taking linezolid before you have taken it for 26 weeks or if you should reduce your dose of linezolid due to side effects.
- Your healthcare provider or caregiver will watch you take your doses of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid.
- Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid can be taken together.
- Swallow Pretomanid Tablets whole with water.
- Take Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid with food.
- **Week 1 and Week 2:**
  - Take 200 mg of Pretomanid Tablets (1 tablet), 400 mg of bedaquiline, and 1,200 mg of linezolid **1 time each day**.
- **Week 3 to Week 26:**
  - Take 200 mg of Pretomanid Tablets (1 tablet) and 1,200 mg of linezolid **1 time each day**.
  - Take 200 mg of bedaquiline **3 times a week**.
    - Take your doses of bedaquiline at least 48 hours apart. For example, you may take bedaquiline on Monday, Wednesday, and Friday every week from Week 3 to Week 26.
- You may need to take the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid for longer than 26 weeks. Talk with your healthcare provider.
- **Do not miss a dose of Pretomanid Tablets, bedaquiline, or linezolid unless instructed to do so by your healthcare provider.** If you miss doses or do not complete the total 26 weeks of treatment, your treatment may not work as well, and your TB may be harder to treat.
- If your healthcare provider tells you to stop taking the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid for a period of time, follow the instructions given to you by your healthcare provider for taking the missed doses at the end of your treatment. You should not make up any missed doses of linezolid alone that your healthcare provider told you not to take due to side effects.
- **If you miss a dose of Pretomanid Tablets, bedaquiline, or linezolid and you are not sure what to do, talk to your healthcare provider as soon as possible.**
- If you take too much Pretomanid Tablets, go to the nearest hospital emergency room right away.

Do not stop taking Pretomanid Tablets, bedaquiline, or linezolid without first talking to your healthcare provider.

What should I avoid when taking the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid?

- You should not drink alcohol while taking the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid.

What are the possible side effects of the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid?

The combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid may cause serious side effects including:

- See **"What is the most important information I should know about the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid?"**
- **Liver problems.** Your healthcare provider should do blood tests to check your liver at least before you start taking the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid, 2 weeks after starting treatment, and then monthly during treatment. Tell your healthcare provider right away if you have symptoms of liver problems, such as:
  - unusual tiredness
  - loss of appetite
  - nausea
  - yellowing of your skin or the whites of your eyes
  - dark (tea-colored) urine
  - tenderness in the upper right side of your stomach-area (abdomen)

See **"What should I avoid when taking the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid?"**

- **Low blood cell counts.** The combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid can cause low red blood cell counts (anemia), low white blood cell counts (leukopenia), low blood platelet counts (thrombocytopenia) or a combination of low red and white blood cell counts and low blood platelet counts (pancytopenia). Low blood cell counts are a side effect of linezolid. Anemia is a common side effect of linezolid, but can be serious and life-threatening. Low blood cell counts were reversible when linezolid treatment was reduced, stopped for a period of time, or stopped permanently. Your healthcare provider should check your blood cell counts at least before you start taking the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid, 2 weeks after starting treatment, and then monthly during treatment.
- **Nerve problems in your arms, hands, legs, and feet (peripheral neuropathy).** The combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid can cause nerve problems in your arms, hands, legs, and feet. Tell your healthcare provider if you have symptoms of nerve problems in your arms, hands, legs, or feet, including:
  - numbness
  - tremors
  - burning
  - problems with balance
  - a feeling of "pins and needles"
  - weakness

Vision problems. The combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid can cause nerve problems in your eyes (optic neuropathy). Nerve problems in your eyes can cause problems with your vision. Tell **your healthcare provider right away** if you have symptoms of nerve problems in your eyes, such as changes in vision.

Nerve problems in your arms, hands, legs, feet, and eyes are common side effects of long-term use of linezolid, but can be serious. Nerve problems caused by linezolid were generally reversible or improved when symptoms of nerve problems were monitored by the healthcare provider and linezolid treatment was reduced, stopped for a period of time, or stopped permanently.

- **Heart rhythm problem called QT prolongation.** The combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid can cause a heart rhythm problem. Heart rhythm problem is a side effect of bedaquiline. Your healthcare provider should do a test called an electrocardiogram (ECG) to check your heart before you start taking the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid and at least 2, 12, and 24 weeks after starting treatment. Tell your healthcare provider right away if you:
  - have a change in heartbeat (a fast or irregular heartbeat)
  - feel dizzy or faint.
- **Effects on male fertility.** It is not known if pretomanid can cause fertility problems in males. This could affect your ability to father a child. Talk to your healthcare provider if this is a concern for you.
- **Build-up of an acid in your blood (lactic acidosis).** The combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid can cause a build-up of acid in your blood. A build-up of acid in your blood is a side effect of linezolid. **Call your healthcare provider right away** if you have nausea and vomiting that keep coming back.

The most common side effects of the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid include:

- acne
- nausea
- vomiting
- muscle and bone pain
- headache
- abnormal blood tests that may be due to injury to your liver
- heartburn
- decreased appetite
- rash
- itching
- stomach area (abdominal) pain
- chest pain that worsens when you breathe or cough
- lower respiratory tract infection
- abnormal blood tests that may be due to injury to your pancreas
- coughing up blood
- cough
- low blood sugar
- unusual weight loss
- diarrhea

These are not all the possible side effects of the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid. For more information, ask your healthcare provider or pharmacist.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store Pretomanid Tablets?

- Store Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid at room temperature below 86°F (30°C). Ask your pharmacist if you have questions about how to store bedaquiline and linezolid.
- Keep Pretomanid Tablets in the original container with the container tightly closed.

Keep Pretomanid Tablets and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not use Pretomanid Tablets, bedaquiline, or linezolid for a condition for which it was not prescribed. Do not give Pretomanid Tablets, bedaquiline, or linezolid to other people, even if they have the same symptoms that you have. This may harm them. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid that is written for health professionals.

What are the ingredients in the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid?

Pretomanid Tablets active ingredient: pretomanid

Pretomanid Tablets inactive ingredients: colloidal silicon dioxide, lactose monohydrate, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, povidone, sodium lauryl sulfate, and sodium starch glycolate

The ingredients for bedaquiline can be found in the Medication Guide for bedaquiline. The ingredients for linezolid can be found in the information about linezolid that is written for health professionals.

Mylan

Manufactured by:
Mylan Laboratories Limited,
Hyderabad, India 500 096

Manufactured for:
Mylan Specialty L.P.,
Morgantown, WV 26505 U.S.A.
Under license from TB Alliance.

For more information call 1-877-446-3679.

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

75075603 Revised: 9/2019

Mylan				Date of Final		Date of Issue	Page Count 2 of 2
Date/Time of Creation	08/05/20 12:00	Track-Wise PR No.	2152968	Client Market	US	Software / Ver. No.	Adobe InDesign CC 2020
Vendor Job No.	NA	Affiliate Item Code	MS:MX1:PRET:R2	Product Description	LIT(BOT) PRETOMANID TABS 200MG US V1		
Artwork Proof No.	NA	Superseded Code	MS:MX1:PRET:R1	New Material Code		Actual A/w Size	360 x 540 mm (Open)
Pharma Code	NA	Barcode Information	NA	ITF Barcode	75075603	Other Sizes (if any)	36 x 54 mm (Folded)
Product Reader ID No.	NA	NDA Number	NA	Superseded Code	75069542	Pitch After Every	NA
Main Font Type - 1	Swis721 Cn BT	SAP or SPC Code	---	Component Type	Printed Literature	Eye / Sensor Mark	NA
Main Font Type - 2	NA	Packaging Site	Aurangabad	No. of Printed Colors	1	ITF Barcode Size	NA
Min. Font Size	6	Mfg. Loc. No. / Code No.	NA	Printed Colors CMYK / Pantones Color Bridge Coated	BLACK		
Reason for Revision / Issuance	Change in Text, 182's Pack Included			Non Printed Colors	Die Cut		
Artwork Implementation	New Component			Equivalent with CMYK (Pantones Ref. Code)	NA		
Schedule, (√) whichever is applicable	Immediately (Stock of superseded component to be destroyed, if applicable)			Material of Construction	40 gsm ITC Tribeni Paper		
	After Consumption of Existing (superseded) stock			Design & Style	Supply in Folded form as Proposed Size (with tape)		
	Others (specify)						

LABEL CONTROL / BUSINESS DEVELOPMENT / REGULATORY / MARKETING			Prepared By	Checked By	Approved By		
			Packaging Technical Services		Production	Regulatory Affairs	Quality Assurance
Sign Offs		Rebecca H. Rinker					
Revision History	06/05/20 - Change in Text, 182's Pack Included						

Format No. SOP-000483364_FORM-000525810_Version-4.0

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use PRETOMANID TABLETS safely and effectively. See full prescribing information for PRETOMANID TABLETS.

PRETOMANID tablets, for oral use
Initial U.S. Approval: 2019
LIMITED POPULATION

INDICATIONS AND USAGE

Limited Population: Pretomanid Tablet is an antimycobacterial indicated, as part of a combination regimen with bedaquiline and linezolid for the treatment of adults with pulmonary extensively drug resistant (XDR), treatment-intolerant or nonresponsive multidrug-resistant (MDR) tuberculosis (TB). Approval of this indication is based on limited clinical safety and efficacy data. This drug is indicated for use in a limited and specific population of patients. (1)

Limitations of Use (1):

- Pretomanid Tablets are not indicated for patients with:
  - Drug-sensitive (DS) tuberculosis
  - Latent infection due to *Mycobacterium tuberculosis*
  - Extra-pulmonary infection due to *Mycobacterium tuberculosis*
  - MDR-TB that is not treatment-intolerant or nonresponsive to standard therapy
- Safety and effectiveness of Pretomanid Tablets have not been established for its use in combination with drugs other than bedaquiline and linezolid as part of the recommended dosing regimen.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Pretomanid Tablets must be administered only as part of a regimen in combination with bedaquiline and linezolid.
- Administer Pretomanid Tablets in combination with bedaquiline and linezolid as follows: (2.2)
  - Pretomanid Tablet 200 mg orally once daily for 26 weeks. Swallow Pretomanid Tablets whole with water.
  - Bedaquiline 400 mg orally once daily for 2 weeks followed by 200 mg 3 times per week, with at least 48 hours between doses, for 24 weeks for a total of 26 weeks
  - Linezolid (1,200 mg daily orally for up to 26 weeks, with dose adjustments for known linezolid toxicities).
  - Take the combination regimen with food.
  - Doses of the regimen missed for safety reasons can be made up at the end of treatment; doses of linezolid alone missed due to linezolid adverse reactions should not be made up. (2.2)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tablets: 200 mg (3)

CONTRAINDICATIONS

- Pretomanid Tablets used in combination with bedaquiline and linezolid are contraindicated in patients for whom bedaquiline and/or linezolid is contraindicated. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Hepatic adverse reactions were reported with the use of the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid. Monitor symptoms and signs and liver-related laboratory tests. Interrupt treatment with the entire regimen if evidence of liver injury occurs. (5.2)
- Myelosuppression was reported with the use of the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid. Monitor complete blood counts. Decrease or interrupt linezolid dosing if significant myelosuppression develops or worsens. (5.3)
- Peripheral and optic neuropathy were reported with the use of the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid. Monitor visual function. Obtain an ophthalmologic evaluation if there are symptoms of visual impairment. Decrease or interrupt linezolid dosing if neuropathy develops or worsens. (5.4)
- QT prolongation was reported with the use of the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid. Use with drugs that prolong the QT interval may cause additive QT prolongation. Monitor ECGs. Discontinue the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid if significant ventricular arrhythmia or if QTcF interval prolongation of greater than 500 ms develops. (5.5)
- Reproductive effects: Pretomanid caused testicular atrophy and impaired fertility in male rats. Advise patients of reproductive toxicities seen in animal studies and that the potential effects on human male fertility have not been adequately evaluated. (5.7, 13.1)
- Lactic acidosis was reported with the use of the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid. Consider interrupting linezolid or the entire combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid dosing if significant lactic acidosis develops. (5.8)

ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions (≥10%) are peripheral neuropathy, acne, anemia, nausea, vomiting, headache, increased transaminases, dyspepsia, decreased appetite, rash, pruritus, abdominal pain, pleuritic pain, increased gamma-glutamyltransferase, lower respiratory tract infection, hyperamylasemia, hemoptysis, back pain, cough, visual impairment, hypoglycemia, abnormal loss of weight, and diarrhea. (6)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Mylan at 1-877-446-3679 (1-877-4-INFO-RX) or FDA at 1-800-FDA-1088 or *www.fda.gov/medwatch.*

DRUG INTERACTIONS

- Strong or moderate CYP3A4 inducers such as rifampin or efavirenz: Avoid co-administration. (5.6, 7.1)
- Organic anion transporter-3 (OAT3) substrates: Monitor for OAT3 substrate drug-related adverse reactions and consider dosage reduction for OAT3 substrate drugs, if needed. (7.2)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Lactation: Breastfeeding is not recommended. (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 4/2020

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
- 2.1 Important Administration Instructions
- 2.2 Recommended Dosage
- 2.3 Assessments Prior to Initiating the Combination Regimen of Pretomanid Tablets, Bedaquiline, and Linezolid
- 2.4 Discontinuation of Dosing

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
- 5.1 Risks Associated with the Combination Treatment Regimen
- 5.2 Hepatotoxicity
- 5.3 Myelosuppression
- 5.4 Peripheral and Optic Neuropathy
- 5.5 QT Prolongation
- 5.6 Drug Interactions
- 5.7 Reproductive Effects
- 5.8 Lactic Acidosis

6 ADVERSE REACTIONS
- 6.1 Clinical Trials Experience

7 DRUG INTERACTIONS
- 7.1 Effect of Other Drugs on Pretomanid
- 7.2 Effect of Pretomanid on Other Drugs

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.3 Females and Males of Reproductive Potential
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Hepatic Impairment
- 8.7 Renal Impairment

10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics
- 12.4 Microbiology

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
- 13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

14 CLINICAL STUDIES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

Limited Population: Pretomanid Tablet is indicated, as part of a combination regimen with bedaquiline and linezolid for the treatment of adults with pulmonary extensively drug resistant (XDR) or treatment-intolerant or nonresponsive multidrug-resistant (MDR) tuberculosis (TB). Approval of this indication is based on limited clinical safety and efficacy data. This drug is indicated for use in a limited and specific population of patients.

Limitations of Use:

- Pretomanid Tablets are not indicated in patients with the following conditions:
  - Drug-sensitive (DS) tuberculosis
  - Latent infection due to *Mycobacterium tuberculosis.*
  - Extra-pulmonary infection due to *Mycobacterium tuberculosis.*
  - MDR-TB that is not treatment-intolerant or nonresponsive to standard therapy.
- Safety and effectiveness of Pretomanid Tablets have not been established for its use in combination with drugs other than bedaquiline and linezolid as part of the recommended dosing regimen *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Important Administration Instructions

- Pretomanid Tablets must be used only in combination with bedaquiline and linezolid as part of the recommended dosing regimen *[see Dosage and Administration (2.2)]*.
- Emphasize the need for compliance with the full course of therapy to patients *[see Patient Counseling Information (17)]*.
- Administer the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid by directly observed therapy (DOT).

2.2 Recommended Dosage

Pretomanid Tablets must be administered in combination with bedaquiline and linezolid. The recommended dosage and duration for bedaquiline and linezolid when used in the combination regimen with Pretomanid Tablet are as follows:

- Pretomanid Tablet 200 mg orally (1 tablet of 200 mg), once daily, for 26 weeks. Swallow Pretomanid Tablets whole with water.
- Bedaquiline 400 mg orally once daily for 2 weeks followed by 200 mg 3 times per week, with at least 48 hours between doses, for 24 weeks for a total of 26 weeks
- Linezolid starting at 1,200 mg orally per day for 26 weeks, with dose adjustments to 600 mg daily and further reduction to 300 mg daily or interruption of dosing as necessary for known linezolid adverse reactions of myelosuppression, peripheral neuropathy, and optic neuropathy *[see Dosage and Administration (2.4) and Warnings and Precautions (5.3, 5.4)]*.
- Take the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid with food *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.
- If the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid is interrupted by a healthcare provider for safety reasons, missed doses can be made up at the end of the treatment; doses of linezolid alone missed due to linezolid adverse reactions should not be made up.
- Dosing of the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid can be extended beyond 26 weeks, if necessary *[see Clinical Studies (14)]*.

2.3 Assessments Prior to Initiating the Combination Regimen of Pretomanid Tablets, Bedaquiline, and Linezolid

- Assess for symptoms and signs of liver disease (such as fatigue, anorexia, nausea, jaundice, dark urine, liver tenderness, and hepatomegaly). Obtain laboratory tests (alanine aminotransferase [ALT], aspartate aminotransferase [AST], alkaline phosphatase, and bilirubin) *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.
- Obtain complete blood count *[see Warnings and Precautions (5.3)]*. Obtain serum potassium, calcium, and magnesium and correct if abnormal *[see Warnings and Precautions (5.5)]*. Obtain an ECG before initiation of treatment *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

2.4 Discontinuation of Dosing

If either bedaquiline or Pretomanid Tablets are discontinued, the entire combination regimen should also be discontinued.

If linezolid is permanently discontinued during the initial four consecutive weeks of treatment, bedaquiline and Pretomanid Tablets should also be discontinued. If linezolid is discontinued after the initial four weeks of consecutive treatment, continue administering bedaquiline and Pretomanid Tablets *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Pretomanid Tablets, 200 mg, are white to off-white oval tablets debossed with M on one side and P200 on the other side.

4 CONTRAINDICATIONS

Pretomanid Tablets used in the combination regimen with bedaquiline and linezolid are contraindicated in patients for whom bedaquiline and/or linezolid are contraindicated. Refer to the bedaquiline and linezolid prescribing information.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Risks Associated with the Combination Treatment Regimen

Pretomanid Tablet is indicated for use as part of a regimen in combination with bedaquiline and linezolid. Refer to the prescribing information for bedaquiline and linezolid for additional risk information. Warnings and cautions related to bedaquiline and linezolid also apply to their use in the combination regimen with Pretomanid Tablets.

5.2 Hepatotoxicity

Hepatic adverse reactions were reported with the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid [*see Warnings and Precautions (5.1), and Adverse Reactions (6.1)]*. Avoid alcohol and hepatotoxic agents, including herbal supplements and drugs other than bedaquiline and linezolid *[see Indications and Usage (1)]* while on Pretomanid Tablets, especially in patients with impaired hepatic function.

Monitor symptoms and signs (such as fatigue, anorexia, nausea, jaundice, dark urine, liver tenderness, and hepatomegaly) and laboratory tests (ALT, AST, alkaline phosphatase, and bilirubin) at a minimum at baseline, at two weeks, and then monthly while on treatment and as needed. If evidence of new or worsening liver dysfunction occurs, test for viral hepatitides and discontinue other hepatotoxic medications. Interrupt treatment with the entire regimen if:

- Aminotransferase elevations are accompanied by total bilirubin elevation greater than 2 times the upper limit of normal.

- Aminotransferase elevations are greater than 8 times the upper limit of normal.
- Aminotransferase elevations are greater than 5 times the upper limit of normal and persist beyond 2 weeks.

5.3 Myelosuppression

Myelosuppression (including anemia, leukopenia, thrombocytopenia, and pancytopenia) was reported with the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid. Myelosuppression is a known adverse reaction of linezolid. Anemia can be life threatening *[see Warnings and Precautions (5.1), and Adverse Reactions (6.1)]*. When linezolid dosing, as part of the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid, was reduced, interrupted, or discontinued, the observed hematologic abnormalities were reversible. Complete blood counts should be monitored at a minimum at baseline, at two weeks, and then monthly in patients receiving linezolid as part of the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid, and decreasing or interrupting linezolid dosing should be considered in patients who develop or have worsening myelosuppression *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

5.4 Peripheral and Optic Neuropathy

Peripheral neuropathy and optic neuropathy were reported with the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid *[see Warnings and Precautions (5.1), and Adverse Reactions (6.1)]*. Neuropathy is a known adverse reaction of long-term linezolid use. Neuropathy associated with linezolid is generally reversible or improved with appropriate monitoring and interruption, dose reduction, or discontinuation of linezolid dosing. Monitor visual function in all patients receiving the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid; if a patient experiences symptoms of visual impairment, interrupt linezolid dosing and obtain prompt ophthalmologic evaluation.

5.5 QT Prolongation

QT prolongation was reported with the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid *[see Warnings and Precautions (5.1), Adverse Reactions (6.1), and Clinical Pharmacology (12.2)]*. QT prolongation is a known adverse reaction of bedaquiline. Obtain an ECG before initiation of treatment, and at least 2, 12, and 24 weeks after starting treatment with the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid. Obtain serum potassium, calcium, and magnesium at baseline and correct if abnormal. Monitor these electrolytes if QT prolongation is detected *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

The following may increase the risk for QT prolongation when patients are receiving bedaquiline as part of the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid: a history of Torsade de Pointes, congenital long QT syndrome, ongoing hypothyroidism, ongoing bradyarrhythmia, uncompensated heart failure, or serum calcium, magnesium, or potassium levels below the lower limits of normal. If necessary, bedaquiline treatment initiation could be considered in these patients after a favorable benefit-risk assessment and with frequent ECG monitoring.

Discontinue the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid if the patient develops clinically significant ventricular arrhythmia or a QTcF interval of greater than 500 ms (confirmed by repeat ECG). If syncope occurs, obtain an ECG to detect QT prolongation.

5.6 Drug Interactions

CYP3A4 Inducers

Pretomanid may be in part metabolized by CYP3A4 *[see Drug Interactions (7.1) and Clinical Pharmacology 12.3)]*. Avoid co-administration of strong or moderate CYP3A4 inducers, such as rifampin or efavirenz, during treatment with pretomanid.

5.7 Reproductive Effects

Pretomanid caused testicular atrophy and impaired fertility in male rats. Advise patients of reproductive toxicities seen in animal studies and that the potential effects on human male fertility have not been adequately evaluated *[see Use in Specific Populations (8.3) and Nonclinical Toxicology (13.1)]*.

5.8 Lactic Acidosis

Lactic acidosis was reported with the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid *[see Warnings and Precautions (5.1) and Adverse Reactions (6.1)]*. Lactic acidosis is a known adverse reaction of linezolid. Patients who develop recurrent nausea or vomiting should receive immediate medical evaluation, including evaluation of bicarbonate and lactic acid levels, and interruption of linezolid or the entire combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid should be considered.

6 ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse reactions are discussed here and elsewhere in the labeling:

- Hepatotoxicity *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Myelosuppression *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Peripheral and Optic Neuropathy *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- QT Prolongation *[see Warnings and Precautions (5.5)]*
- Reproductive Effects *[see Warnings and Precautions (5.7)]*
- Lactic Acidosis *[see Warnings and Precautions (5.8)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical studies are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical studies of a drug cannot be directly compared to the rates in the clinical studies of another drug and may not reflect the rates observed in clinical practice.

When Pretomanid Tablets are administered in combination with bedaquiline and linezolid, refer to the prescribing information for the respective drugs for a description of the adverse reactions associated with their use.

A total of 1168 subjects, 879 patients with tuberculosis and 289 healthy volunteers, have been exposed to Pretomanid Tablets, either alone or as part of a combination therapy in 19 trials.

ıdy 1 (NCT02333799) was a single-arm, open-label study conducted in three sites in South Africa in which patients with XDR, treatment-intolerant MDR, or non-responsive MDR pulmonary TB received the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid for 6 months (extendable to 9 months) with 24 months of follow-up. One hundred and nine subjects were treated; 76% were black, and 23% were of mixed race. Their ages ranged from 17 years to 60 years (mean 36 years), and all patients were from South Africa. Fifty-six (51%) patients were HIV-positive. There were 8 deaths. Six patients died while receiving treatment; all surviving patients, excluding one patient who withdrew consent, completed treatment. Two patients died during follow-up at Day 369 and Day 486, respectively.

Common Adverse Reactions Reported in Study 1

Table 1 summarizes the incidence of select adverse reactions occurring in ≥5% of patients in Study 1.

Table 1: Select Adverse Reactions (All Grades) Reported in ≥5% of Subjects Receiving the Combination Regimen of Pretomanid Tablets, Bedaquiline, and Linezolid in Study 1

	Pretomanid Tablets, Bedaquiline and Linezolid Combination Regimen (N = 109)
Adverse Reactions	**All Grades n (%)**
Peripheral neuropathy*	88 (81)
Acne*	42 (39)
Anemia*	40 (37)
Nausea	40 (37)
Vomiting	37 (34)
Musculoskeletal Pain*	32 (29)
Headache	30 (28)
Transaminases increased*	30 (28)
Dyspepsia	26 (24)
Decreased appetite	24 (22)
Rash*	23 (21)
Pruritus*	22 (20)
Abdominal pain*	21 (19)
Pleuritic pain	21 (19)
Gamma-glutamyltransferase increased	19 (17)
Lower respiratory tract infection*	16 (15)
Hyperamylasemia*	15 (14)
Hemoptysis	14 (13)
Cough*	13 (12)
Visual impairment*	13 (12)
Hypoglycemia	12 (11)
Abnormal loss of weight	11 (10)
Diarrhea	11 (10)
Constipation	9 (8)
Gastritis	9 (8)
Neutropenia*	9 (8)
Dry skin	8 (7)
Hypertension*	8 (7)
Electrocardiogram QT prolonged	6 (6)
Hyperlipasemia*	6 (6)
Insomnia	6 (6)
Thrombocytopenia*	6 (6)

*Select terms are collapsed, as follows: **peripheral neuropathy** (burning sensation, hypoesthesia, hyporeflexia, neuropathy peripheral, paresthesia, peripheral motor neuropathy, peripheral sensorimotor neuropathy, peripheral sensory neuropathy); **acne** (acne, dermatitis acneiform); **anemia** (anemia); **musculoskeletal pain** (arthralgia, back pain, costochondritis, myalgia, pain in extremity); **transaminases increased** (alanine aminotransferase [ALT]) increased, aspartate aminotransferase [AST] increased, drug-induced liver injury, hepatic enzyme increased, hepatic function abnormal, liver function test increased, transaminases increased); **rash** (rash, rash erythematous, rash maculo-papular, rash papular, rash vesicular); **pruritus** (pruritus, pruritus generalized, rash pruritic); **abdominal pain** (abdominal pain, abdominal pain lower, abdominal pain upper, abdominal tenderness); **lower respiratory tract infection** (bronchitis, influenza, lower respiratory tract infection, pneumonia); **hyperamylasemia** (amylase increased, hyperamylasemia);**cough** (cough, productive cough); **visual impairment** (vision blurred, visual acuity reduced, visual impairment); **neutropenia** (neutropenia); **hypertension** (blood pressure increased, hypertension); **hyperlipasemia** (hyperlipasemia, lipase increased); **thrombocytopenia** (thrombocytopenia).

The following select adverse reactions were reported in patients receiving the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline and linezolid at a rate of less than 5% in Study 1:

Gastrointestinal Disorders: pancreatitis, dysgeusia

Laboratory Investigations: blood creatine phosphokinase increase, blood creatinine increase, blood alkaline phosphatase increase

Blood and Lymphatic System Disorders: leukopenia

Metabolism and Nutrition Disorders: hypomagnesemia, hyperglycemia, hypokalemia, hyperkalemia, hyponatremia

Nervous System Disorders: dizziness, seizure

Laboratory Abnormalities Reported in Study 1

Table 2 summarizes select laboratory abnormalities.

Table 2: Select Laboratory Abnormalities in Study 1

Parameter Multiples of Upper Limit of Normal (x ULN)	Combination Regimen of Pretomanid Tablets, Bedaquiline, and Linezolid (N = 109) n (%)
Transaminases and Bilirubin	
Alanine Aminotransferase (ALT)	
>3 and ≤ 5 X ULN	6 (6)
>5 and ≤ 8 X ULN	5 (5)
>8 X ULN	1 (1)
Aspartate Aminotransferase (AST)	
>3 and ≤ 5 X ULN	7 (6)
>5 and ≤ 8 X ULN	2 (2)
>8 X ULN	1 (1)
Total Bilirubin	
>1 X ULN and ≤ 2 X ULN	6 (6)
>2 X ULN	2 (2)
Hematology	
Hemoglobin	
≤7.9 mg/dL	6 (6)
Neutrophils Absolute Count	
≤749/mm^3	5 (5)
Platelets	
≤49,999/mm^3	2 (2)
Serum Chemistry	
Lipase	
> 2 X ULN	5 (5)

ULN = upper limit of normal

In Study 1, 28% of patients experienced increased transaminases. Except for one patient who died due to pneumonia and sepsis, all patients who experienced increased transaminases were able to continue therapy and complete the full course of treatment.

Myelosuppression is a known adverse reaction of linezolid. The most common hematopoietic cytopenia was anemia (37%). The majority of cytopenias began after 2 weeks of treatment. Three patients experienced cytopenias that were considered serious: neutropenia in 1 patient and anemia in 2 patients. All 3 serious adverse reactions resulted in interruption of linezolid or all components of the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid, and all resolved.

Peripheral and Optic Neuropathy

Peripheral neuropathy is a known adverse reaction of linezolid. In Study 1, peripheral neuropathy was reported in 81% of patients. Most of these adverse reactions (64%) occurred after 8 weeks of treatment and resulted in dosing interruption, dose reduction, or discontinuation of linezolid. Severe, moderate, and mild peripheral neuropathy occurred in 22%, 32%, and 26% of patients, respectively. No adverse reaction related to peripheral neuropathy led to a discontinuation of the entire study regimen.

Optic neuropathy is a known adverse reaction of linezolid. Two patients (2%) in Study 1 developed optic neuropathy after 16 weeks of treatment. Both were serious, confirmed on retinal examination as optic neuropathy/neuritis, and resulted in discontinuation of linezolid; both adverse reactions resolved.

Overall, patients administered a linezolid dose of 600 mg twice daily had a similar safety profile to those administered a dose of 1,200 mg once daily.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Effect of Other Drugs on Pretomanid

CYP3A4 Inducers

Co-administration of pretomanid with rifampin and efavirenz resulted in a decrease in pretomanid plasma concentrations *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Avoid co-administration of the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid with rifampin, efavirenz, or other strong or moderate CYP3A4 inducers. Refer to the prescribing information for bedaquiline for additional information about drug interactions with CYP3A4.

pinavir/ritonavir

Co-administration of pretomanid with lopinavir/ritonavir did not affect the plasma concentrations of pretomanid *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Lopinavir/ritonavir can be co-administered with the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid.

7.2 Effect of Pretomanid on Other Drugs

Midazolam

Co-administration of pretomanid with the CYP3A4 substrate, midazolam, resulted in no clinically significant effect on the pharmacokinetics of midazolam or its major metabolite, 1-hydroxy-midazolam *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. The combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid can be administered with CYP3A4 substrate drugs.

Organic Anion Transporter-3 (OAT3) Substrates

The effect of co-administration of pretomanid on the pharmacokinetics of OAT3 substrates in humans is unknown. However, in vitro studies indicate that pretomanid significantly inhibits the OAT3 drug transporter *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*, which could result in increased concentrations of OAT3 substrate drugs nically and may increase the risk of adverse reactions with these drugs.

If pretomanid is co-administered with OAT3 substrate drugs (e.g., methotrexate), monitor for OAT3 substrate drug-related adverse reactions and consider dosage reduction for OAT3 substrate drugs, if needed. Refer to the prescribing information of the co-administered drug for dosage reduction information.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no studies or available data on pretomanid use in pregnant women to inform any drug-associated risks. There are risks associated with active tuberculosis during pregnancy *(see Clinical Considerations)*. When Pretomanid Tablets are administered in combination with bedaquiline and linezolid, the pregnancy information for bedaquiline and linezolid also applies to this combination regimen. Refer to the bedaquiline and linezolid prescribing information for more information on bedaquiline and linezolid associated risks of use during pregnancy. In animal reproduction studies, there was increased post-implantation loss in the presence of maternal toxicity (reduced bodyweight and feed consumption) with oral administration of pretomanid during

organogenesis in rats at doses about 4 times the exposure at the recommended dose in humans. There were no adverse embryo fetal effects in rats or rabbits dosed with oral pretomanid during organogenesis at doses up to approximately 2 times the exposure in humans.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the United States general population, the estimated background risks of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies are 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Clinical Considerations

Disease-Associated Maternal and/or Embryo/Fetal Risk

Active tuberculosis in pregnancy is associated with adverse maternal and neonatal outcomes including maternal anemia, caesarean delivery, preterm birth, low birth weight, birth asphyxia, and perinatal infant death.

Data

Animal Data

In animal reproduction studies, pregnant rats were dosed orally with pretomanid at 10, 30, and 100 mg/kg/day during organogenesis (gestational Days 7 through 17). Rats showed increased post-implantation loss in the presence of maternal toxicity (including reduced body weight and feed consumption) at 100 mg/kg/day, approximately 4 times the exposure in humans for a 200 mg dose on an AUC basis. There were no adverse embryofetal effects in rats dosed with oral pretomanid during organogenesis at doses up to approximately 2 times the exposure in humans. Pregnant rabbits were dosed orally with pretomanid during organogenesis (gestational Days 7 through 19) at 10, 30, and 60 mg/kg/day. No evidence of adverse developmental outcomes was observed when oral doses of pretomanid were administered to dams during organogenesis (gestational Days 7 to 19) at doses up to 60 mg/kg/day (approximately 2 times the exposure in humans for a 200 mg dose on an AUC basis).

In a pre- and postnatal development study, there were no adverse developmental effects in pups of pregnant rats orally dosed with up to 20 mg/kg/day from gestational Day 6 through lactation Day 20. Pups of pregnant females dosed at 60 mg/kg/day (about 2 times the exposure for the 200 mg dose) had lower body weights and a slight delay in the age at which the air-drop righting reflex developed. These effects occurred at a maternally toxic dose (based on maternal weight loss and reduced food consumption).

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of pretomanid in human milk, or its effects on milk production or the breastfed infant. Pretomanid was detected in rat milk *(see Data)*. When a drug is present in animal milk, it is likely that the drug will be present in human milk. Because of the potential for adverse reactions in nursing infants, the developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for Pretomanid Tablets and any potential adverse effects on the breastfed infant from Pretomanid Tablets or from the underlying maternal condition. When Pretomanid Tablets are administered in combination with bedaquiline and linezolid, information on lactation for bedaquiline and linezolid also applies to this combination regimen. Refer to the bedaquiline and linezolid prescribing information for more information on their use during lactation.

Data

Animal Data

In a pre- and postnatal development study in rats treated with pretomanid at doses 0.5 and 2 times the human exposure for a 200 mg dose (AUC) from gestational day 7 through lactation day 20, concentrations in milk on

lactation day 14 were 1.4 and 1.6 times higher than the maximum concentration observed in maternal plasma, respectively. The concentration of pretomanid in rat milk does not necessarily predict the concentration of pretomanid in human milk.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Infertility

Males

Reduced fertility and/or testicular toxicity were observed in male rats and mice treated with oral pretomanid. These effects were associated with hormonal changes including decreased serum inhibin B and increased serum follicle stimulating hormone and luteinizing hormone in rodents *[see Nonclinical Toxicology (13.1)]*.

Reduced fertility and testicular toxicity cannot be definitively ruled out in male human subjects at this time.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of Pretomanid Tablets in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

Clinical studies of the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects.

8.6 Hepatic Impairment

The effect of hepatic impairment on the safety, effectiveness, and pharmacokinetics of pretomanid is not known.

8.7 Renal Impairment

The effect of renal impairment on the safety, effectiveness, and pharmacokinetics of pretomanid is not known.

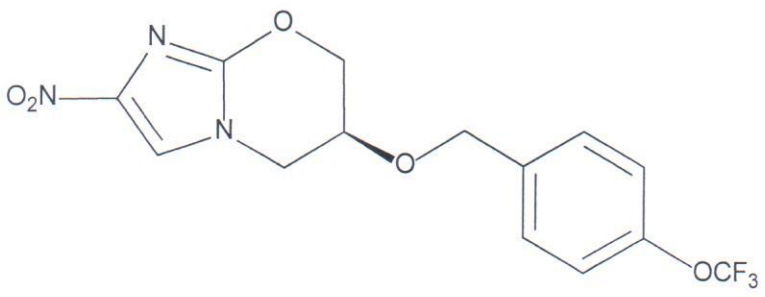
10 OVERDOSAGE

There is no experience with the treatment of acute overdose with pretomanid. Take general measures to support basic vital functions including monitoring of vital signs and ECG (QT interval) in case of deliberate or accidental overdose.

11 DESCRIPTION

Pretomanid is an oral nitroimidazooxazine antimycobacterial drug.

Pretomanid is a white to off-white to yellow-colored powder. The chemical name for pretomanid is (6*S*)-2-Nitro-6-{[4-(trifluoromethoxy)phenyl]methoxy}-6,7-dihydro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazine. The molecular formula for pretomanid is $C_{14}H_{12}F_3N_3O_5$, and the molecular weight is 359.26. The structural formula of pretomanid is as follows:



Each Pretomanid Tablet contains 200 mg of pretomanid. The inactive ingredients are colloidal silicon dioxide, lactose monohydrate, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, povidone, sodium lauryl sulfate, and sodium starch glycolate.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Pretomanid is a nitroimidazooxazine antimycobacterial drug *[see Microbiology (12.4)]*.

12.2 Pharmacodynamics

Cardiac Electrophysiology

A randomized, double-blind, placebo- and positive-controlled (moxifloxacin 400 mg), crossover, thorough QT study of pretomanid was performed in 74 healthy adult subjects. At 400 mg (2 times the approved recommended dosage) and 1,000 mg (5 times the approved recommended dosage) single doses of pretomanid, no significant QT prolongation effect was detected.

In Study 1, patients received the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid for 6 months. No patient had QTcF intervals greater than 480 msec, and 1 subject had a post-baseline increase of QTcF of greater than 60 msec.

12.3 Pharmacokinetics

Pretomanid AUC and C_{max} were approximately dose proportional over a range of single oral doses from 50 mg (0.25 times the approved recommended dosage) to 200 mg (approved recommended dosage); at single doses greater than 200 mg and up to 1,000 mg (5 times the approved recommended dosage), AUC and C_{max} increased in a less than dose proportional manner. Steady-state pretomanid plasma concentrations were achieved approximately 4 to 6 days following multiple dose administration of 200 mg, and the accumulation ratio was approximately 2. Pharmacokinetic parameters following single and multiple 200 mg doses of pretomanid in healthy adult subjects are summarized in Table 3.

Table 3: Mean (SD) Pretomanid Pharmacokinetic Parameters in Healthy Adult Subjects Under Fasted and Fed Conditions

PK Parameter	Single Dose 200 mg; Fasted	Single Dose 200 mg; Fed	Steady State 200 mg QD; Fasted
C_{max} (µg/mL)	1.1 (0.2)	2.0 (0.3)	1.7 (0.3)
AUC_t (µg•hr/mL)	†28.1 (8.0)	†51.6 (10.1)	§30.2 (3.7)
AUC_{inf} (µg•hr/mL)	28.8 (8.3)	53.0 (10.6)	ND
*T_{max} (hr)	4.0 (2.0, 6.0)	5.0 (3.0, 8.1)	4.5 (2.0, 8.0)
Vd/F (L)	180 (51.3)	97.0 (17.2)	ND
CL/F (L/hr)	7.6 (2.5)	3.9 (0.8)	ND
$t_{½}$ (hr)	16.9 (3.1)	17.4 (2.8)	16.0 (1.6)

* - Median (minimum, maximum); † - AUC_{96hr}; § - AUC_{24hr}; ND - Not Determined.

Absorption

Effect of Food

Administration of an oral tablet dose of pretomanid with a high-fat, high-calorie meal (approximately 150, 250, and 500 to 600 calories from protein, carbohydrate, and fat, respectively) increased mean C_{max} by 76% and mean AUC_{inf} by 88% as compared with the fasted state (see also Table 3 above).

Distribution

The plasma protein binding of pretomanid is approximately 86.4%.

Elimination

See Table 3 above for estimates of apparent oral clearance and half-life of pretomanid.

Metabolism

Pretomanid is metabolized by multiple reductive and oxidative pathways, with no single pathway considered as major. In vitro studies using recombinant CYP3A4 demonstrated that this enzyme is responsible for up to approximately 20% of the metabolism of pretomanid.

Excretion

In healthy adult males receiving 1,100 mg oral ^{14}C-radiolabeled pretomanid, a mean (SD) of 53% (3.4%) of a radioactive dose was excreted in urine and 38% (2.7%) in feces, primarily as metabolites; approximately 1% of the radioactive dose was excreted in the urine as unchanged pretomanid.

Specific Populations

No clinically significant differences in the pharmacokinetics of pretomanid were observed based on sex, body weight, race (Black, White, or other), pulmonary TB status (XDR, treatment intolerant or non-responsive MDR), or HIV status. The effect of renal or hepatic impairment on the pharmacokinetics of pretomanid is unknown.

Drug Interaction Studies

Clinical Studies

Efavirenz: Co-administration of 200 mg QD of pretomanid with efavirenz 600 mg QD for 7 days resulted in a decrease of pretomanid mean AUC by 35% and C_{max} by 28%. Mean AUC and C_{max} of efavirenz were not affected when given with pretomanid.

Lopinavir/ritonavir: Co-administration of 200 mg QD pretomanid with lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID for 7 days resulted in a decrease of pretomanid mean AUC by 17% and C_{max} by 13%. Mean AUC and C_{max} of lopinavir were decreased by 14% and 17%, respectively, when given with pretomanid.

Rifampin: Co-administration of 200 mg QD pretomanid with rifampin 600 mg QD for 7 days resulted in a decrease of pretomanid mean AUC by 66% and C_{max} by 53%.

Midazolam: Co-administration of 400 mg (twice the approved recommended dosage) QD pretomanid for 14 days and a single 2 mg oral dose of midazolam on Day 14 resulted in a decrease in midazolam mean AUC by 15% and C_{max} by 16%, and an increase in 1-hydroxy midazolam mean AUC by 14% and C_{max} by 5%.

In Vitro Studies Where Drug Interaction Potential Was Not Further Evaluated Clinically

Cytochrome P450 (CYP) Enzymes: CYP3A4 plays a role in the metabolism of pretomanid, i.e., up to 20%. Pretomanid is not a substrate of CYP2C9, CYP2C19, and CYP2D6. Pretomanid is not an inhibitor of CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, and CYP2D6 at clinically relevant concentrations based on in vitro studies. Pretomanid is not an inducer of CYP2C9, or CYP3A4.

Transporter Systems: In vitro studies indicate that pretomanid significantly inhibits the OAT3 drug transporter, which could result in increased concentrations of OAT3 substrate drugs at clinically relevant concentrations of pretomanid. No clinical drug-drug interaction studies have been conducted with OAT3 substrates.

In vitro studies indicated that pretomanid does not inhibit human OAT1, OCT1, OCT2, OAT1B1, OATP1B3, BCRP, BSEP, P-gp, MATE1, and/or MATE2-K mediated transport at clinically relevant concentrations of pretomanid. Pretomanid is not a substrate of OAT1, OAT3, OCT2, OAT1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, BCRP, and/or P-gp transporters.

12.4 Microbiology

Mechanism of Action

Pretomanid Tablet is a nitroimidazooxazine antimycobacterial drug. Pretomanid kills actively replicating *M. tuberculosis* by inhibiting mycolic acid biosynthesis, thereby blocking cell wall production. Under anaerobic conditions, against non-replicating bacteria, pretomanid acts as a respiratory poison following nitric oxide release. All of these activities require nitro-reduction of pretomanid within the mycobacterial cell by the deazaflavin-dependent nitroreductase, Ddn, which is dependent on the reduced form of the cofactor F_{420}. Reduction of F_{420} is accomplished by the F_{420}-dependent glucose-6-phosphate dehydrogenase, Fgd1.

Resistance

Mutations in five *M. tuberculosis* genes (*ddn*, *fgd1*, *fbiA*, *fbiB*, and *fbiC*) have been associated with pretomanid resistance. The products of these genes are involved in bioreductive activation of pretomanid within the bacterial cell. Not all isolates with increased minimum inhibitory concentrations (MICs) have mutations in these genes, suggesting the existence of at least one other mechanism of resistance. The in vitro frequency of resistance development to pretomanid ranged from 10^{-7} to 10^{-5} at 2 to 6 times the pretomanid MICs. Cross-resistance of pretomanid with other compounds in the same class has been observed.

Antimicrobial Activity

Pretomanid has demonstrated in vitro activity against the *M. tuberculosis* complex. Pretomanid has also demonstrated anti-*M. tuberculosis* activity in animal models of tuberculosis *[see Indications and Usage (1)]*.

In murine tuberculosis models, the 3-drug combination of pretomanid, bedaquiline, and linezolid reduced bacterial counts in the lungs to a greater extent and resulted in fewer relapses at 2 and 3 months post-therapy compared to 2-drug combinations of pretomanid, bedaquiline, and linezolid.

In clinical Study 1, the pretomanid MIC was determined using the Mycobacterial Growth Indicator Tube (MGIT). The baseline pretomanid MIC for *M. tuberculosis* isolates in the study ranged from 0.06 to 1 mcg/mL.

Susceptibility Test Methods

For specific information regarding susceptibility test criteria and associated test methods and quality control standards recognized by FDA for this drug, please see: www.fda.gov/STIC.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

Carcinogenicity studies of pretomanid have not been completed.

Mutagenesis

No mutagenic or clastogenic effects were detected in both an in vitro bacterial reverse mutation assay and an in vitro mammalian chromosome aberrations assay using a Chinese hamster ovary cell line. Pretomanid was negative for clastogenicity in a mouse bone marrow micronucleus assay.

A metabolite of pretomanid was mutagenic in a bacterial reverse mutation assay. This metabolite represents approximately 6% of the human exposure (AUC) to pretomanid at the MRHD.

Fertility

In a fertility and general reproduction study in rats, male rats treated orally with pretomanid for 13 to 14 weeks had reduced fertility at 30 mg/kg/day and complete infertility at 100 mg/kg/day (approximately 1 and 2-times the human exposure for a 200 mg dose, respectively). At 100 mg/kg/day, males had testicular atrophy including hypospermia in the epididymal tubules and focal epithelial hyperplasia of the epididymal tubular epithelium. Following a 10-week treatment-free period, these effects were partially reversed in male rats given pretomanid at 30 mg/kg/day but not at 100 mg/kg/day. These effects were associated with increased serum follicle-stimulating hormone and decreased serum inhibin B concentrations. There were no effects of pretomanid in male rats treated for 13 weeks at 10 mg/kg/day (approximately half of the human exposure for a 200 mg dose). Pretomanid did not affect mating behavior in female rats given oral pretomanid at 100 mg/kg/day for two weeks (approximately twice the human exposure).

Testicular toxicity was present in male mice treated orally for 13 weeks at 20 mg/kg/day [approximately equal to the human exposure (AUC) for a 200 mg dose]. There were no adverse testicular effects observed in mice given pretomanid at 6 mg/kg/day (0.2-times the human exposure for a 200 mg dose).

Testicular toxicity was observed in male rats following 7 or 14 days of dosing with oral pretomanid at 100 mg/kg/day (approximately 2-times the human exposure for a 200 mg dose). The effects were partially reversible during a 6-month post treatment recovery period in rats treated with pretomanid for 7 days, but not 14 days.

In a 3-month study, decreased sperm motility and total sperm count, and increased abnormal sperm ratio were noted in sexually mature monkeys given ≥150 mg/kg/day (approximately 3 times the human exposure for a 200 mg dose).

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

Cataracts were observed in rats treated with pretomanid at doses of 300 mg/kg/day for 13 weeks or 100 mg/kg/day for 26 weeks. There were no cataracts observed in rats given oral pretomanid at 30 mg/kg/day (approximately 2 times the human exposure for a 200 mg dose) for 26 weeks.

In monkeys given oral pretomanid at 450 mg/kg/day for 4 weeks and 300 mg/kg/day for 12 more weeks, cataracts were not present at the end of dosing but developed during the 13-week post treatment recovery period. In a subsequent study, cataracts were not observed following 13 weeks treatment with up to 300 mg/kg/day oral pretomanid or during the 20-week post treatment recovery period. Further, no cataracts were observed in monkeys given oral pretomanid at 100 mg/kg/day for 39 weeks with a 12-week post treatment recovery. This is approximately 1- to 2-times the human exposure for a 200 mg dose (AUC).

14 CLINICAL STUDIES

Study 1 (NCT02333799) was an open-label study conducted in three centers in South Africa in patients with XDR, treatment-intolerant MDR, or non-responsive MDR pulmonary TB. Fifty-six (51%) patients were HIV-positive. The patients received a combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid for 6 months (extended to 9 months in 2 patients) with 24 months of follow-up; linezolid starting dose was either 600 mg twice daily or 1200 mg once daily. One hundred seven of the 109 patients enrolled were assessable for the primary efficacy analyses with two patients remaining in follow-up for the primary outcome assessment.

Treatment failure was defined as the incidence of bacteriologic failure (reinfection – culture conversion to positive status with different *M. tuberculosis* strain), bacteriological relapse (culture conversion to positive status with same *M. tuberculosis* strain), or clinical failure through follow-up until 6 months after the end of treatment. Results are presented in Table 4. Of the 107 patients assessed, outcomes were classified as success

for 95 (89%) patients and failure for 12 (11%) patients. The success rate significantly exceeded the historical success rates for XDR-TB based on a literature review. The outcomes were similar in both HIV negative and HIV positive patients.

Table 4: Outcomes Six Months After the End of Treatment

Outcome		Total	XDR-TB	TI/NR MDR-TB
	Total assessable	107	71	36
Success	**Success (culture negative status at 6 months post treatment)**	**95 (89%)**	**63 (89%)**	**32 (89%)**
Failure	Death	7	6	1
	Relapse post treatment	2	1*	1
	Withdrawal, loss to follow-up, or contaminated cultures	3	1	2
	Total Failure	**12 (11%)**	**8 (11%)**	**4 (11%)**

TI/NR MDR-TB = treatment-intolerant or nonresponsive multidrug-resistant tuberculosis; XDR-TB = extensively drug resistant tuberculosis

* The patient died at Day 486.

.5 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

Pretomanid Tablet 200 mg is packaged in either white, round, high-density polyethylene bottles with polypropylene child-resistant closure or child-resistant blister packages comprised of a polyvinylchloride film with foil and paper backing.

Pretomanid Tablet 200 mg is a white to off-white, oval-shaped tablet debossed with M on one side and P200 on the other side.

NDC Number	Size
49502-476-26	Bottle of 26
49502-476-14	Unit dose blister pack of 14 (1 strip of 14 tablets)
49502-476-72	Bottle of 182

)re below 30 °C (86 °F).

Dispense only in original container and keep container tightly closed.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

Important Information on Co-administration of Pretomanid Tablets in Combination with Bedaquiline and Linezolid

- Advise patients or their caregiver that the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid is for patients with XDR-TB or treatment-intolerant or nonresponsive MDR-TB.
- Instruct the patient or caregiver that the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid must be administered by directly observed therapy (DOT).
- Inform patients of safety concerns associated with linezolid and bedaquiline and advise the patient or their caregiver to read the Medication Guide for bedaquiline.
- Inform the patient or caregiver that Pretomanid Tablets administered as a combination regimen with bedaquiline and linezolid would be useful only in adult patients with XDR-TB or treatment-intolerant or

nonresponsive MDR-TB. This regimen is not indicated for treatment of latent infection or extra-pulmonary infection due to *M. tuberculosis,* drug-sensitive tuberculosis, or MDR-TB that is not treatment-intolerant or nonresponsive to standard therapy.

Adverse Reactions

Advise patients that the following serious adverse reactions can occur with the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid: liver enzyme abnormalities, myelosuppression including anemia, peripheral and optic neuropathy, and cardiac rhythm abnormalities.

Peripheral and Optic Neuropathy

Advise patients to promptly inform their physician if they experience changes in vision during linezolid therapy. Monitor visual function in all patients receiving linezolid. Counsel patients to obtain prompt ophthalmological evaluation if the patient experiences symptoms of visual impairment.

Additional serious adverse reactions can occur with the use of linezolid, including serotonin syndrome, lactic acidosis, and convulsions. Refer to the prescribing information for linezolid for additional counseling information for these serious adverse reactions.

Interruption of Linezolid Dosing to Manage Linezolid Adverse Reactions

Counsel patients that linezolid dosing may be modified or interrupted during the therapy to manage the known linezolid adverse reactions of myelosuppression, peripheral neuropathy, and optic neuropathy.

Compliance with Treatment:

Inform patients that Pretomanid Tablets must be taken as part of a combination regimen with bedaquiline and linezolid. Compliance with the full course of therapy must be emphasized. Advise patients that although it is common to feel better early in the course of therapy, the medication should be taken exactly as directed for the full prescribed duration of dosing. Skipping doses other than as directed by a physician or not completing the full course of therapy may (1) decrease the effectiveness of the immediate treatment and (2) increase the likelihood that their Mycobacterium may develop resistance and the disease will not be treatable by the regimen or other antibacterial drugs in the future.

Administration Instructions

Inform patients to take the regimen with food. Doses of the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid missed for safety reasons can be made up at the end of treatment; doses of linezolid one missed due to linezolid adverse reactions should not be made up. If bedaquiline and/or Pretomanid tablets are permanently discontinued, the entire combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid should be discontinued.

Use in Patients with Hepatic or Renal Impairment

Advise patients to inform their physician if they have a history of liver or kidney problems. The safety and effectiveness of the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid in populations with hepatic or renal impairment have not been established.

Use with Alcohol and Other Medications

Advise patients to discuss with their physician the other medications they are taking and other medical conditions before starting treatment with Pretomanid Tablets.

Advise patients to abstain from alcohol, hepatotoxic medications, and herbal products.

Storage Instructions Advise patients to store Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid at room temperature below 86°F (30°C).

Mylan

Manufactured by:
Mylan Laboratories Limited,
Hyderabad, 500 096, India

Manufactured for:
Mylan Specialty L.P.,
Morgantown, WV 26505 U.S.A.
Under license from TB Alliance.

Revised: 4/2020
MS:MXI:PRET:R2

MEDICATION GUIDE

Pretomanid Tablets (Pre-TOH-mah-nid) Limited Population

What is the most important information I should know about the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid?

Pretomanid Tablets are for use only as part of a combination antibiotic regimen that includes Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid.

Treatment with the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid can cause serious side effects. See "What are the possible side effects of the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid?"

Read the Medication Guide that comes with bedaquiline. Ask your healthcare provider for information about linezolid. The serious side effects that can happen when taking bedaquiline and linezolid can also happen when taken in the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid.

What is the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid?

Pretomanid Tablets are a prescription medicine used as part of a combination regimen with bedaquiline and linezolid. The combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid includes three prescription antibiotics that are used together in adults to treat tuberculosis (TB) of the lungs that is extensively drug resistant (XDR) or who cannot tolerate or do not respond to treatment for multidrug-resistant (MDR) TB.

Pretomanid Tablets are not for use in people who have:

- TB that is not resistant to antibiotics.
- an inactive (latent) TB infection.
- a type of TB other than TB of the lungs.
- MDR TB who can tolerate or who respond to medicines usually used to treat MDR TB.

It is not known if Pretomanid Tablets are safe and effective for use except in combination with bedaquiline and linezolid as part of the recommended dosing regimen.

It is not known if Pretomanid Tablets are safe and effective in children.

Pretomanid Tablets were approved by FDA using the Limited Population pathway. This means FDA has approved this drug for a limited and specific patient population, and studies on the drug may have only answered focused questions about its safety and effectiveness.

Do not take the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid if:

- you have been told by your healthcare provider not to take bedaquiline or linezolid.

Before you take the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have liver problems. See **"What are the possible side effects of the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid?"**
- have kidney problems.
- have or have had an abnormal heart rhythm (ECG) or other heart problems, including heart failure.
- have a family history of a heart problem called "congenital long QT syndrome."
- have decreased thyroid gland function (hypothyroidism).
- have HIV infection.
- have been told that you have low levels of calcium, magnesium or potassium in your blood.
- have ever had a seizure.
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if pretomanid will harm your unborn baby. Talk to your healthcare provider about the possible risks to your baby if you take the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid while you are pregnant.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if pretomanid passes into your breast milk. Talk to your healthcare provider about the best way to feed your baby if you take the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines,

vitamins, and herbal supplements. You should **not** take herbal products or medicines that can harm your liver during treatment with the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid.

The combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid regimen may affect how other medicines work, and other medicines may affect how the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid works.

Especially tell your healthcare provider if you take:

- a type of medicine called a CYP3A4 inducer, such as efavirenz or rifampin. Ask your healthcare provider if you are not sure.

How should I take the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline and linezolid?

- Pretomanid Tablets **must** only be taken with bedaquiline and linezolid as part of the dosing regimen prescribed by your healthcare provider.
- Take the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid exactly as your healthcare provider tells you to take it.
- It is important that you complete the full course of treatment with the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid, and not miss any doses, even if you feel better before you have completed the full course of treatment. Missing doses may decrease the effectiveness of the treatment and increase the chance that your TB will not be treatable by the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid or other medicines. Take the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid for a total of 26 weeks.
  - Your healthcare provider will tell you if you should take the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid for longer than 26 weeks.
  - Your healthcare provider will tell you if you should stop taking linezolid before you have taken it for 26 weeks or if you should reduce your dose of linezolid due to side effects.
- Your healthcare provider or caregiver will watch you take your doses of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid.
- Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid can be taken together.
- Swallow Pretomanid Tablets whole with water.
- Take Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid with food.
- **Week 1 and Week 2:**
  - Take 200 mg of Pretomanid Tablets (1 tablet), 400 mg of bedaquiline, and 1,200 mg of linezolid **1 time each day**.
- **Week 3 to Week 26:**
  - Take 200 mg of Pretomanid Tablets (1 tablet) and 1,200 mg of linezolid **1 time each day**.
  - Take 200 mg of bedaquiline **3 times a week**.
    - Take your doses of bedaquiline at least 48 hours apart. For example, you may take bedaquiline on Monday, Wednesday, and Friday every week from Week 3 to Week 26.
- You may need to take the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid for longer than 26 weeks. Talk with your healthcare provider.
- **Do not miss a dose of Pretomanid Tablets, bedaquiline, or linezolid unless instructed to do so by your healthcare provider.** If you miss doses or do not complete the total 26 weeks of treatment, your treatment may not work as well, and your TB may be harder to treat.
- If your healthcare provider tells you to stop taking the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid for a period of time, follow the instructions given to you by your healthcare provider for taking the missed doses at the end of your treatment. You should **not** make up any missed doses of linezolid alone that your healthcare provider told you not to take due to side effects.
- **If you miss a dose of Pretomanid Tablets, bedaquiline, or linezolid and you are not sure what to do, talk to your healthcare provider as soon as possible.**
- If you take too much Pretomanid Tablets, go to the nearest hospital emergency room right away.

Do not stop taking Pretomanid Tablets, bedaquiline, or linezolid without first talking to your healthcare provider.

What should I avoid when taking the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid?

- You should not drink alcohol while taking the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid.

What are the possible side effects of the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid?

The combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid may cause serious side effects including:

- See **"What is the most important information I should know about the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid?"**

- **Liver problems.** Your healthcare provider should do blood tests to check your liver at least before you start taking the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid, 2 weeks after starting treatment, and then monthly during treatment. Tell your healthcare provider right away if you have symptoms of liver problems, such as:
  - unusual tiredness
  - loss of appetite
  - nausea
  - yellowing of your skin or the whites of your eyes
  - dark (tea-colored) urine
  - tenderness in the upper right side of your stomach-area (abdomen)

  See **"What should I avoid when taking the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid?"**
- **Low blood cell counts.** The combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid can cause low red blood cell counts (anemia), low white blood cell counts (leukopenia), low blood platelet counts (thrombocytopenia) or a combination of low red and white blood cell counts and low blood platelet counts (pancytopenia). Low blood cell counts are a side effect of linezolid. Anemia is a common side effect of linezolid, but can be serious and life-threatening. Low blood cell counts were reversible when linezolid treatment was reduced, stopped for a period of time, or stopped permanently. Your healthcare provider should check your blood cell counts at least before you start taking the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid, 2 weeks after starting treatment, and then monthly during treatment.
- **Nerve problems in your arms, hands, legs, and feet (peripheral neuropathy).** The combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid can cause nerve problems in your arms, hands, legs, and feet. Tell your healthcare provider if you have symptoms of nerve problems in your arms, hands, legs, or feet, including:
  - numbness
  - burning
  - a feeling of "pins and needles"
  - tremors
  - problems with balance
  - weakness

  Vision problems. The combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid can cause nerve problems in your eyes (optic neuropathy). Nerve problems in your eyes can cause problems with your vision. **Tell your healthcare provider right away** if you have symptoms of nerve problems in your eyes, such as changes in vision.

  Nerve problems in your arms, hands, legs, feet, and eyes are common side effects of long-term use of linezolid, but can be serious. Nerve problems caused by linezolid were generally reversible or improved when symptoms of nerve problems were monitored by the healthcare provider and linezolid treatment was reduced, stopped for a period of time, or stopped permanently.
- **Heart rhythm problem called QT prolongation.** The combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid can cause a heart rhythm problem. Heart rhythm problem is a side effect of bedaquiline. Your healthcare provider should do a test called an electrocardiogram (ECG) to check your heart before you start taking the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid and at least 2, 12, and 24 weeks after starting treatment. Tell your healthcare provider right away if you:
  - have a change in heartbeat (a fast or irregular heartbeat)
  - feel dizzy or faint.
- **Effects on male fertility.** It is not known if pretomanid can cause fertility problems in males. This could affect your ability to father a child. Talk to your healthcare provider if this is a concern for you.
- **Build-up of an acid in your blood (lactic acidosis).** The combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid can cause a build-up of acid in your blood. A build-up of acid in your blood is a side effect of linezolid. **Call your healthcare provider right away** if you have nausea and vomiting that keep coming back.

The most common side effects of the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid include:

- acne
- nausea
- vomiting
- muscle and bone pain
- headache
- abnormal blood tests that may be due to injury to your liver
- heartburn
- decreased appetite
- rash
- itching
- stomach area (abdominal) pain
- chest pain that worsens when you breathe or cough
- lower respiratory tract infection
- abnormal blood tests that may be due to injury to your pancreas
- coughing up blood
- cough
- low blood sugar
- unusual weight loss
- diarrhea

These are not all the possible side effects of the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid. For more information, ask your healthcare provider or pharmacist.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store Pretomanid Tablets?

- Store Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid at room temperature below 86°F (30°C). Ask your pharmacist if you have questions about how to store bedaquiline and linezolid.
- Keep Pretomanid Tablets in the original container with the container tightly closed.

Keep Pretomanid Tablets and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not use Pretomanid Tablets, bedaquiline, or linezolid for a condition for which it was not prescribed. Do not give Pretomanid Tablets, bedaquiline, or linezolid to other people, even if they have the same symptoms that you have. This may harm them. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid that is written for health professionals.

What are the ingredients in the combination regimen of Pretomanid Tablets, bedaquiline, and linezolid?

Pretomanid Tablets active ingredient: pretomanid

Pretomanid Tablets inactive ingredients: colloidal silicon dioxide, lactose monohydrate, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, povidone, sodium lauryl sulfate, and sodium starch glycolate

The ingredients for bedaquiline can be found in the Medication Guide for bedaquiline. The ingredients for linezolid can be found in the information about linezolid that is written for health professionals.

Mylan®

Manufactured by:
Mylan Laboratories Limited,
Hyderabad, 500 096, India

Manufactured for:
Mylan Specialty L.P.,
Morgantown, WV 26505 U.S.A.
Under license from TB Alliance.

For more information call 1-877-446-3679.

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Revised: 9/2019

Переклади інструкції про застосування, короткої характеристики лікарського засобу державною мовою, автентичність яких підтверджена підписом Заявника або уповноваженого ним представника (Сарвеш Бхаргава)

До реєстраційного посвідчення

№ UA/19088/01/01

від 09.12.2021

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Ця коротка інформація про застосування не включає всю інформацію, необхідну для використання препарату Претоманід Таблетки щодо безпеки та ефективності. Перед призначенням слід дивитись повну інструкцію для медичного застосування препарату Претоманід Таблетки.

Претоманід таблетки для перорального застосування
Початкове схвалення в США: 2019 р.
ОБМЕЖЕННІ КАТЕГОРІЇ НАСЕЛЕННЯ

ПОКАЗАННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ

Обмежені категорії населення: Препарат Претоманід Таблетки є антимікобактеріальним засобом призначеним як частина комбінованої схеми з бедаквіліном та лінезолідом для лікування дорослих із легеневою, широкою лікарською стійкістю (ШЛС) або непереносимістю до лікування або стійким мультирезистентним (МЛС) туберкульозом (ТБ). Схвалення цього показання ґрунтується на обмежених даних клінічної безпеки та ефективності. Цей препарат призначений для використання в обмеженій і специфічній популяції пацієнтів (1).

Обмеження застосування (1):

- Препарат Претоманід Таблетки не застосовувати пацієнтам із наступними станами:
  - туберкульоз із чутливістю до лікарських засобів;
  - латентна інфекція, спричинена *Mycobacterium tuberculosis*;
  - позалегенева інфекція, спричинена *Mycobacterium tuberculosis*;
  - МЛС-ТБ, який не переносить лікування або не реагує на стандартну терапію.
- Безпека та ефективність препарату Претоманід Таблетки із застосовуванням в комбінації з іншими препаратами не встановлені, крім бедаквіліну та лінезоліду, частини рекомендованого режиму дозування.

ДОЗУВАННЯ ТА СПОСІБ ВВЕДЕННЯ

- Препарат Претоманід Таблетки слід застосовувати лише в поєднанні з бедаквіліном та лінезолідом як частина рекомендованого режиму дозування.
- Препарат Претоманід Таблетки необхідно застосовувати в комбінації з бедаквіліном та лінезолідом наступним чином: (2.2)
  - Препарат Претоманід Таблетки 200 мг перорально один раз на день протягом 26 тижнів. Проковтують лікарський засіб Претоманід таблетки цілими, запиваючи водою.
  - Бедаквілін 400 мг перорально один раз на день протягом 2 тижнів, потім по 200 мг 3 рази на тиждень, принаймні 48 годин між прийомами доз, протягом 24 тижнів, загалом 26 тижнів.

- Лінезолід (1200 мг на добу перорально протягом 26 тижнів, з коригуванням дози з огляду відомої токсичності лінезоліду).
- Приймати комбінований режим дозування з їжею.
- Дози схеми терапії, пропущені з міркувань безпеки, можуть бути компенсовані наприкінці лікування; Дози лінезоліду, пропущені через побічні реакції лінезоліду, не слід компенсовувати (2.2).

ЛІКАРСЬКА ФОРМА ТА ДОЗА

Таблетки: 200 мг (3)

ПРОТИПОКАЗАННЯ

- Препарат Претоманід Таблетки, що застосовуються в комбінації з бедаквіліном та лінезолідом, протипоказані пацієнтам, яким протипоказані бедаквілін та/або лінезолід. (4)

ПОПЕРЕДЖЕННЯ ТА ЗАСТЕРЕЖЕННЯ

Повідомлялося про побічні реакції з боку печінки при застосуванні комбінованої схеми лікування препаратом Претоманід Таблетки, бедаквіліну та лінезоліду. Контролюйте симптоми та ознаки, а також лабораторні аналізи стану печінки. При появі ознак ураження печінки перервати лікування за всією схемою. (5.2)

- Повідомлялося про мієлосупресію при застосуванні комбінованого режиму дозування препаратом Претоманід Таблетки, бедаквіліну та лінезоліду. Контролюють показники загального аналізу крові. Зменшують або переривають дозу лінезоліду, якщо розвивається або погіршується значна мієлосупресія. (5.3)
- Повідомлялося про периферичну та оптичну нейропатію при застосуванні комбінованого режиму дозування препаратом Претоманід Таблетки, бедаквіліну та лінезоліду. Необхідно контролювати зорову функцію. Необхідно провести офтальмологічне обстеження, якщо є симптоми порушення зору. Зменшують або переривають дозу лінезоліду, якщо розвивається або погіршується нейропатія. (5.4)
- Повідомлялося про подовження інтервалу QT при застосуванні комбінованого режиму дозування препаратом Претоманід Таблетки, бедаквіліну та лінезоліду. Застосування з препаратами, які подовжують інтервал QT, може спричинити додаткове подовження інтервалу QT. Необхідно зробити ЕКГ. Припиняють комбінований режим дозування препаратом Претоманід Таблетки, бедаквіліну та лінезоліду, якщо розвивається значна шлуночкова аритмія або подовження інтервалу QTcF більше ніж на 500 мс. (5.5)
- Репродуктивні ефекти: претоманід спричиняв атрофію яєчок і порушення фертильності у самців щурів. Необхідно повідомити пацієнтів про репродуктивну токсичність, виявлену в дослідженнях на тваринах, і про те, що потенційний вплив на фертильність чоловіків не був належним чином оцінений. (5.7, 13.1)
- Повідомлялося про лактоацидоз при застосуванні комбінованого режиму дозування препарату Претоманід Таблетки, бедаквіліну та лінезоліду. Необхідно розглянути можливість припинення прийому лінезоліду або всього комбінованого режиму дозування препаратом Претоманід Таблетки, бедаквіліном та лінезолідом, якщо розвивається значний лактоацидоз. (5.8)

ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ

Найбільш поширеними побічними реакціями (≥10%) є периферична нейропатія, акне, анемія, нудота, блювота, головний біль, підвищення рівня трансаміназ, диспепсія, зниження апетиту, висип, свербіж, біль у животі, плевритний біль, підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази, інфекції нижніх дихальних шляхів, гіперамілаземія, кровохаркання, біль у спині, кашель, порушення зору, гіпоглікемія, аномальна втрата ваги та діарея. (6)

Щоб повідомити про підозрювані небажані реакції, зв'яжіться з Mylan за номером 1-877-446-3679 (1-877-4-INFO-RX) або FDA за номером 1-800-FDA-1088 або www.fda.gov/medwatch.

ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ ТА ІНШІ ВИДИ ВЗАЄМОДІЇ

• Сильні або помірні індуктори CYP3A4, такі як рифампіцин або ефавіренц: необхідно уникнути одночасного застосування. (5.6, 7.1)
• Субстрати органічного транспортера аніонів-3 (OAT3): моніторинг побічних реакцій, пов'язаних з лікарськими засобами субстрату OAT3, і розглянути можливість зменшення дози препаратів субстрату OAT3, якщо це необхідно. (7.2)

ЗАСТОСУВАННЯ У ОСОБЛИВИХ ГРУПАХ

• Лактація: грудне вигодовування не рекомендується. (8.2)

Див. п.17 щодо інформації про консультацію пацієнтів та інформація про лікарський засіб для пацієнта.

Переглянуто: 4/2020

ДЕТАЛЬНА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ: ЗМІСТ*

1 ПОКАЗАННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ

2 СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ

2.1 Важливі вказівки при застосуванні

2.2 Рекомендована доза

2.3 Оцінка перед початком комбінованої схеми лікування препаратом Претоманід Таблетки, бедаквіліном та лінезолідом

2.4 Припинення режиму дозування

3 ЛІКАРСЬКА ФОРМА ТА ДОЗА

4 ПРОТИПОКАЗАННЯ

5 ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ЗАСТЕРЕЖЕННЯ

5.1 Ризики, пов'язані з комбінованим режимом лікування

5.2 Гепатотоксичність

5.3 Мієлосупресія

5.4 Периферична та оптична нейропатія

5.5 Подовження інтервалу QT

5.6 Взаємодія з іншими лікарськими засобами

5.7 Репродуктивні ефекти

5.8 Лактоацидоз

6 ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ

6.1 Досвід клінічних досліджень

7 ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ ТА ІНШІ ВИДИ ВЗАЄМОДІЇ

7.1 Вплив інших препаратів на претоманід

7.2 Вплив претоманіду на інші препарати

8 ЗАСТОСУВАННЯ У ОСОБЛИВИХ ГРУПАХ

8.1 Вагітність

8.2 Лактація

8.3 Репродуктивний потенціал у осіб жіночої та чоловічої статі

8.4 Педіатричне застосування

8.5 Використання у пацієнтів похилого віку

8.6 Застосування пацієнтам із порушеннями функції печінки

8.7 Застосування пацієнтам із порушеннями функції нирок

10. ПЕРЕДОЗУВАННЯ

11. ОПИС

12. КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

12.1 Механізм дії

12.2 Фармакодинаміка

12.3 Фармакокінетика

12.4 Мікробіологія

13. ДОКЛІНІЧНА ТОКСИКОЛОГІЯ

13.1 Канцерогенез, мутагенез, порушення фертильності

13.2 Токсикологія тварин та/або фармакологія

14. КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

16. ЯК ПОСТАЧАЄТЬСЯ/ЗБЕРІГАТЬСЯ ТА ТРАНСПОРТУЄТЬСЯ

17. ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ КОНСУЛЬТАЦІЇ ПАЦІЄНТІВ

* Розділи або підрозділи, пропущені з повної інформації про призначення, не перераховані.

ДЕТАЛЬНА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

1 ПОКАЗАННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ

Обмежені групи населення: Препарат Претоманід Таблетки призначений для застосування як частина комбінованої схеми з бедаквіліном і лінезолід для лікування дорослих із легеневою, широкою лікарською стійкістю (ШЛС) або непереносимістю до лікування або стійким мультирезистентним (МЛС) туберкульозом (ТБ). Схвалення цього показання ґрунтується на обмежених даних клінічної безпеки та ефективності. Цей препарат призначений для використання в обмеженій і специфічній популяції пацієнтів.

Обмеження застосування:

- Препарат Претоманід Таблетки не застосовувати пацієнтам із наступними станами:
  - туберкульоз із чутливістю до лікарських засобів;
  - латентна інфекція, спричинена *Mycobacterium tuberculosis*;
  - позалегенева інфекція, спричинена *Mycobacterium tuberculosis*;
  - МЛС-ТБ, який не переносить лікування або не реагує на стандартну терапію.
- Безпека та ефективність препарату Претоманід Таблетки із застосовуванням в комбінації з іншими препаратами не встановлені, крім бедаквіліну та лінезоліду, як частина з рекомендованим режимом дозування *[див. Спосіб застосування та дози (2.2)]*.

2 СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ

2.1 Важливі вказівки при застосуванні

- Препарат Претоманід Таблетки слід застосовувати лише в комбінації з бедаквіліном та лінезолідом як частину рекомендованого режиму дозування *[див. Спосіб застосування та дози (2.2)]*.
- Підкреслити необхідність дотримання пацієнтами повного курсу терапії *[див. інформацію про консультування пацієнтів (17)]*.
- Застосовувати комбінований режим прийому препарату Претоманід Таблетки, бедаквіліну та лінезоліду під безпосереднім наглядом (DOT).

2.2 Рекомендована доза

Препарат Претоманід Таблетки необхідно застосовувати у комбінації з бедаквіліном та лінезолідом. Рекомендовані дозування та тривалість бедаквіліну та лінезоліду при застосуванні в комбінації з препаратом Претоманід Таблетки наступні:

- Препарат Претоманід Таблетки 200 мг перорально (1 таблетка по 200 мг), 1 раз на добу, протягом 26 тижнів. Препарат Претоманід Таблетка ковтати цілими, запиваючи водою.
- Бедаквілін 400 мг перорально 1 раз на добу протягом 2 тижнів з подальшим прийомом 200 мг 3 рази на тиждень, принаймні 48 годин між прийомами, протягом 24 тижнів, загалом 26 тижнів.
- Лінезолід починаючи з 1200 мг перорально на добу протягом 26 тижнів, з коригуванням дози до 600 мг на добу і подальшим зниженням до 300 мг на добу або перервою прийому, якщо це необхідно для відомих побічних реакцій лінезоліду, таких як мієлосупресія, периферична нейропатія та нейропатія зорового нерва *[(див. Спосіб застосування та дози (2.4) та Особливість застосування та застереження (5.3, 5.4)]*.
- Комбінована схема прийому препарату Претоманід Таблетки, бедаквіліну та лінезоліду під час їжі *[див. Клінічна фармакологія (12.3)]*.
- Якщо комбінована схема прийому препарату Претоманід Таблетки, бедаквіліну та лінезоліду була перервана медичним працівником з міркувань безпеки, пропущені дози можна компенсувати наприкінці лікування; Дози лінезоліду, пропущені через побічні реакції лінезоліду, не слід компенсовувати.
- Дозування комбінованої схеми препарату Претоманід Таблетки, бедаквіліну та лінезоліду можна продовжити на понад 26 тижнів, якщо необхідно *[див. Клінічні дослідження (14)]*.

2.3 Оцінка перед початком комбінованої схеми лікування препаратом Претоманід Таблетки, бедаквіліном та лінезолідом

• Слід оцінити симптоми та ознаки захворювання печінки (такі як втома, анорексія, нудота, жовтяниця, темна сеча, хворобливий стан печінки та гепатомегалія). Необхідно зробити лабораторні аналізи (аланінамінотрансфераза [АЛТ], аспартатамінотрансфераза [АСТ], лужна фосфатаза та білірубін) *[див. Особливість застосування та застереження (5.2)]*.

• Слід зробити загальний аналіз крові *[див. Особливість застосування та застереження (5.3)]*. Необхідно визначити рівень калію, кальцію та магнію у сироватці крові та за необхідності скорегувати, якщо є відхилення від норми *[див. Особливість застосування та застереження (5.5)]*. Необхідно дослідити ЕКГ перед початком лікування *[див. Особливість застосування та застереження (5.5)]*.

2.4 Припинення режиму дозування

Якщо застосування бедаквіліну або препарату Претоманід Таблетки було припинено, слід також припинити весь комбінований режим дозування.

Якщо застосування лінезоліду остаточно припинено протягом перших чотирьох тижнів послідовного лікування, слід також припинити прийом бедаквіліну та препарату Претоманід Таблетки. Якщо застосування лінезоліду припиняється після перших чотирьох тижнів послідовного лікування, слід продовжити застосування бедаквіліну та препарату Претоманід Таблетки *[див. «Спосіб застосування та дози» (2.2)]*.

3 ЛІКАРСЬКА ФОРМА ТА ДОЗА

Препарат Претоманід Таблетки 200 мг, являють собою овальні таблетки білого або майже білого кольору з тисненням М з одного боку та Р200 з іншого.

4 ПРОТИПОКАЗАННЯ

Препарат Претоманід Таблетки, який застосовуються в комбінації схеми з бедаквіліном та лінезолідом, протипоказаний пацієнтам, яким протипоказані бедаквілін та/або лінезолід. Зверніться до інструкції для медичного призначення бедаквіліну та лінезоліду.

5 ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ЗАСТЕРЕЖЕННЯ

5.1 Ризики, пов'язані з комбінованим режимом лікування

Препарат Претоманід Таблетки показаний для застосування як частина схеми лікування в комбінації з бедаквіліном та лінезолідом. Щоб отримати додаткову інформацію про ризики, зверніться до інформації про призначення бедаквіліну та лінезоліду. Особливість застосування та застереження, пов'язані з бедаквіліном та лінезолідом, також стосуються їх застосування в комбінації з препаратом Претоманід Таблетки.

5.2 Гепатотоксичність

Повідомлялося про побічні реакції з боку печінки при комбінованому застосуванні препарату Претоманід Таблетки, бедаквіліну та лінезоліду *[див. Особливість застосування та застереження (5.1) та Побічні реакції (6.1)]*. Необхідно уникнути вживання алкоголю та гепатотоксичних засобів, включаючи рослинні добавки та інші препарати, крім бедаквіліну та лінезоліду *[див. Показання та застосування (1)]* під час застосування препарату Претоманід Таблетки, особливо у пацієнтів з порушенням функції печінки.

Необхідно контролювати симптоми та ознаки (такі як втома, анорексія, нудота, жовтяниця, темна сеча, хворобливість печінки та гепатомегалія) та лабораторні аналізи (АЛТ, АСТ, лужна фосфатаза та білірубін) як мінімум на початку, через два тижні, а потім щомісяця під час лікування та за потреби. Якщо з'являються нові ознаки або ознаки погіршення функції печінки, необхідно провести тест на вірусні гепатити та припинити застосування інших гепатотоксичних препаратів.

Припиніть лікування за всією схемою, якщо:

• Підвищення рівня амінотрансфераз супроводжується підвищенням загального білірубіну, що перевищує верхню межу норми в 2 рази.

• Підвищення рівня амінотрансфераз у 8 разів перевищує верхню межу норми.
• Підвищення рівня амінотрансфераз у 5 разів перевищує верхню межу норми і зберігається більше 2 тижнів.

5.3 Мієлосупресія

Повідомлялося про мієлосупресію (включаючи анемію, лейкопенію, тромбоцитопенію та панцитопенію) при комбінованому застосуванні препарату Претоманід Таблетки, бедаквіліну та лінезоліду. Мієлосупресія є відомою побічною реакцією лінезоліду. Анемія може бути небезпечною для життя *[див. Особливість застосування та застереження (5.1) та Побічні реакції (6.1)]*. Коли дозування лінезоліду, як частини комбінованої схеми прийому препарату Претоманід Таблетки, бедаквіліну та лінезоліду, було зменшено, перервано або припинено, спостережувані гематологічні відхилення були оборотними.

Повний аналіз крові слід контролювати щонайменше на початку, через два тижні, а потім щомісяця у пацієнтів, які отримують лінезолід як частину комбінованої схеми препарату Претоманід Таблетки, бедаквіліну та лінезоліду, і слід розглянути можливість зменшення або припинення дози лінезоліду у пацієнтів, у яких розвивається або погіршується мієлосупресія *[див. «Спосіб застосування та дози» (2.2)]*.

5.4 Периферична та оптична нейропатія

Повідомлялося про периферичну нейропатію та нейропатію зорового нерва при комбінованому застосуванні препарату Претоманід Таблетки, бедаквіліну та лінезоліду *[див. Особливість застосування та застереження (5.1) та Побічні реакції (6.1)]*. Нейропатія є відомою побічною реакцією при тривалому застосуванні лінезоліду.

Нейропатія, пов'язана з лінезолідом, як правило, є оборотною або покращується при належному моніторингу та перериванні, зменшенні дози або припиненні прийому лінезоліду. Контролювати зорову функцію у всіх пацієнтів, які отримують комбінований режим препарату Претоманід Таблетки, бедаквіліну та лінезоліду; якщо у пацієнта виникли симптоми порушення зору, переривайте прийом лінезоліду та негайно пройдіть офтальмологічний огляд.

5.5 Подовження інтервалу QT

Повідомлялося про подовження інтервалу QT при комбінованому застосуванні препарату Претоманід Таблетки, бедаквіліну та лінезоліду *[див. Особливість застосування та застереження (5.1) та Побічні реакції (6.1) та Клінічна фармакологія (12.2)]*. Подовження інтервалу QT є відомою побічною реакцією бедаквіліну. Слід зробити ЕКГ до початку лікування та принаймні через 2, 12 та 24 тижні після початку лікування комбінованою схемою препаратом Претоманід Таблетки, бедаквіліном та лінезолідом. Необхідно визначити рівень калію, кальцію та магнію в сироватці крові на початковому етапі та за необхідності скорегувати, якщо є відхилення. Необхідно контролювати ці електроліти, якщо виявлено подовження інтервалу QT *[див. Побічні реакції (6.1)]*.

Наступне може збільшити ризик подовження інтервалу QT, якщо пацієнти отримують бедаквілін як частину комбінованої схеми препарату Претоманід Таблетки, бедаквілін та лінезолід: історія Torsade de Pointes (двонаправлена шлуночкова тахікардія), вроджений синдром подовженого інтервалу QT, триваючий гіпотиреоз, триваюча брадиаритмія, некомпенсована серцева недостатність або рівень кальцію, магнію або калію в сироватці крові нижче нижньої межі норми. У разі потреби можна розглянути питання про початок лікування бедаквіліном у цих пацієнтів після сприятливої оцінки співвідношення користь/ризик та частого моніторингу ЕКГ.

Припиніть комбінований режим прийому препарату Претоманід Таблетки, бедаквіліну та лінезоліду, якщо у пацієнта розвивається клінічно значуща шлуночкова аритмія або інтервал QTcF більше 500 мс (підтверджується повторною ЕКГ). Якщо наявні випадки синкопе, необхідно зробіти ЕКГ для виявлення подовження інтервалу QT.

5.6 Взаємодія з іншими лікарськими засобами

Індуктори CYP3A4

Претоманід може частково метаболізуватися CYP3A4 *[див. Взаємодія з лікарськими засобами та інші види взаємодії (7.1) та Клінічна фармакологія 12.3)]*. Необхідно уникнути одночасного застосування сильних або помірних індукторів CYP3A4, таких як рифампіцин або ефавіренц, під час лікування претоманідом.

5.7 Репродуктивні ефекти

Претоманід викликав атрофію яєчок і порушення фертильності у самців щурів. Необхідно проінформувати пацієнтів про репродуктивну токсичність, виявлену в дослідженнях на тваринах, і про те, що потенційний вплив на фертильність чоловіків не був належним чином оцінений *[див. «Застосування в особливих популяціях» (8.3) та «Доклінічна токсикологія» (13.1)]*.

5.8 Лактоацидоз

Повідомлялося про лактоацидоз при комбінованому застосуванні препарату Претоманід Таблетки, бедаквіліну та лінезоліду *[див. Особливість застосування та застереження (5.1) та Побічні реакції (6.1)]*. Лактоацидоз є відомою побічною реакцією лінезоліду. Пацієнти, у яких розвивається повторна нудота або блювота, повинні отримати негайне медичне обстеження, включаючи оцінку рівня бікарбонату та молочної кислоти, а також розглянути можливість припинення прийому лінезоліду або всієї комбінованої схеми препарату Претоманід Таблетки, бедаквіліну та лінезоліду.

6 ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ

Наступні серйозні побічні реакції обговорюються тут і в інших місцях на етикетці:

- Гепатотоксичність *[див. Особливість застосування та застереження (5.2)]*
- Мієлосупресія *[див. Особливість застосування та застереження (5.3)]*
- Периферична та оптична нейропатія *[див. Особливість застосування та застереження (5.4)]*
- Подовження інтервалу QT *[див. Особливість застосування та застереження (5.5)]*
- Репродуктивні ефекти *[див. Особливість застосування та застереження (5.7)]*
- Лактоацидоз *[див. Особливість застосування та застереження (5.8)]*

6.1.Досвід клінічних досліджень

Оскільки клінічні дослідження проводяться у різних умовах, частота побічних реакцій, що спостерігалась у ході клінічних досліджень лікарського засобу, не може бути порівняна з частотою побічних реакцій виявлених в ході клінічних досліджень іншого лікарського засобу, таким чином не відображаючи показники, що спостерігаються у клінічній практиці. У разі якщо препарат Претоманід Таблетки застосовується разом з бедаквіліном та лінезолідом, необхідно ознайомитись з побічними реакціями, що можуть виникати під час застосування вищезгаданих лікарських засобів.

Загалом 1168 добровольців, з них 879 пацієнтів хворих на туберкульоз та 289 здорових пацієнтів, що приймали препарат Претоманід Таблетки, як самостійний лікарський засіб, або в межах комбінованої терапії в ході 19 досліджень.

Дослідження 1 (NCT02333799) було простим дослідженням відкритого типу, що проводилось в 3 місцях в Північній Африці серед пацієнтів з високорезистентними штамами, з непереносимістю лікування з мультирезизстентною формою туберкульозу, та нереагуючою на лікування мультирезистентною формою туберкульозу, всі пацієнти отримували комбіновану терапію із застосуванням препарату Претоманід Таблетки, бедаквіліну та лінезоліду впродовж 6 місяців (продовжено до 9 місяців) з подальшим 24-місячним наглядом. Лікування проходило 109 добровольців, з них 76% було темношкірими та 23% було змішаної раси. Вік добровольців варіювався від 17 до 60 років (середнє значення 36 років), також всі добровольці були з Північної Африки. 51% пацієнтів був ВІЛ-позитивним. Померло 8 чоловік. 6 чоловік померло під час лікування. Всі пацієнти, що вижили, крім одного, що відмовився продовжувати лікування, пройшли лікування. Два пацієнти померли впродовж періоду спостереження на 369 та 486 день відповідно.

Поширені побічні реакції, що спостерігались під час дослідження 1

У таблиці 1 представлено індивідуальні побічні реакції, що траплялись в ≥5% пацієнтів у ході дослідження 1.

Таблиця 1: Індивідуальні побічні реакції (усіх ступенів), що були виявлені в ≥5% пацієнтів, що отримували комбіновану терапію із застосуванням Претоманіду у таблетках, бедаквіліну та лінезоліду у ході дослідження 1.

	Режим прийому Претоманіду у таблетках, бедаквіліну та лінезоліду (N = 109)
Побічні реакції	**Усі ступені n (%)**
Периферійна нейропатія*	88 (81)
Акне*	42 (39)
Анемія*	40 (37)
Нудота	40 (37)
Блювота	37 (34)
Біль м'язово-скелетного апарату*	32 (29)
Головний біль	30 (28)
Підвищення рівня трансамінази*	30 (28)
Диспепсія	26 (24)
Погіршення апетиту	24 (22)
Висип*	23 (21)
Свербіж*	22 (20)
Біль в животі*	21 (19)
Плевричний біль	21 (19)
Підвищена гамма-глутамілтрансфераза	19 (17)
Інфекції нижніх дихальних шляхів*	16 (15)
Гіперамілаземія *	15 (14)
Кровохаркання	14 (13)
Кашель*	13 (12)
Вади зору*	13 (12)
Гіпоглікемія	12 (11)
Аномальна втрата ваги	11 (10)
Діарея	11 (10)
Закреп	9 (8)
Гастрит	9 (8)
Нейтропенія *	9 (8)
Сухість шкіри	8 (7)
Гіпертонія*	8 (7)
Синдром подовженого інтервалу QT	6 (6)
Гіперліпаземія *	6 (6)
Безсоння	6 (6)
Тромбоцитопенія *	6 (6)

*Зазначені терміни корелюють наступним чином: **периферійна нейропатія** (відчуття печіння, гіпестезія, гіпорефлексія, периферійна нейропатія, парестезія, периферійна рухова нейропатія, периферійна сенсомоторна нейропатія, периферійна сенсорна нейропатія); **акне** (акне, вугровий дерматит); **анемія** (анемія); м'язово-скелетний біль (артралгія, біль у спині, костохондрит, міалгія, біль у кінцівках); **підвищення рівня трансаміназ** (аланінамінотрансфераза [АЛТ]), аспартатамінотрансфераза [АСТ], медикаментозне пошкодження печінки, підвищення печінкового ферменту, порушення функції печінки, підвищення норми печінкової проби, підвищення рівня трансаміназ); **висип** (висип, еритематозні плями, макуло-папульозний висип, папульозний висип, везикулярний висип);

свербіж (свербіж, генералізований свербіж, висип що чешеться); **біль у животі** (біль у животі, біль внизу живота, біль вверху живота,); **інфекції нижніх дихальних шляхів** (бронхіт, грип, інфекція нижніх дихальних шляхів, пневмонія); **гіпераміласемія** (підвищена амілаза, гіпераміласемія); **кашель** (кашель, продуктивний кашель); **вади зору** (розмитість зору, зниження гостроти зору, погіршення зору); **нейтропенія** (нейтропенія); **гіпертонія** (підвищення артеріального тиску, гіпертонія); **гіперліпаземія** (гіперліпаземія, підвищена ліпаза); **тромбоцитопенія** (тромбоцитопенія).

Наступні побічні реакції були зафіксовані у пацієнтів, що отримували комбіноване лікування препаратом Претоманід Таблетки, бадаквіліном та лінезолідом з частотою менше ніж 5% під час проведення дослідження 1:

Шлунково-кишкові розлади: панкреатит, дисгевзія

Лабораторні дослідження: підвищення рівня креатинфосфокінази в крові, підвищення рівня креатиніну в крові, підвищення лужної фосфатази в крові

Порушення з боку системи кровообігу та лімфатичної системи: лейкопенія

Порушення обміну речовин та харчування: гіпомагніємія, гіперглікемія, гіпокаліємія, гіперкаліємія, гіпонатріємія

Порушення з боку нервової системи: запаморочення, судоми

Лабораторні відхилення, про які повідомлялося в дослідженні 1

У таблиці 2 узагальнено обрані лабораторні відхилення.

Таблиця 2: Обрані лабораторні відхилення у дослідженні 1

Параметр, кратний верхній межі Звичайний (x ВМН)	**Режим комбінації препарату Претоманід Таблетки, бедаквіліну та лінезоліду (N = 109) n (%)**
Трансамінази та білірубін	
Аланінамінотрансфераза (АЛТ)	
> 3 та ≤ 5 X ВМН	6 (6)
> 5 та ≤ 8 X ВМН	5 (5)
>8 X ВМН	1 (1)
Аспартат-амінотрансфераза (АСТ)	
> 3 та ≤ 5 X ВМН	7 (6)
>5 та ≤ 8 X ВМН	2 (2)
>8 X ВМН	1 (1)
Загальний білірубін	
> 1 X ВМН та ≤ 2 X ВМН	6 (6)
>2 X ВМН	2 (2)
Гематологія	
Гемоглобін	
≤7,9 мг / дл	6 (6)
Абсолютна кількість нейтрофілів	
≤749 / мм3	5 (5)
Тромбоцити	
≤49,999 / мм3	2 (2)
Хімія сироватки крові	
Ліпаза	
> 2 X ВМН	5 (5)

ВМН = верхня межа норми

У дослідженні 1, у 28% пацієнтів спостерігалося підвищення рівня трансамінази. За винятком одного пацієнта, який помер через пневмонію та сепсис, усі пацієнти, у яких

спостерігалося підвищення рівня трансаміназ, змогли продовжити терапію та пройти повний курс лікування. Мієлосупресія - відома побічна реакція лінезоліду. Найпоширенішою цитопенією кровотворення була анемія (37%). Більшість цитопеній почалися через 2 тижні лікування. У трьох пацієнтів спостерігалися цитопенії, які вважалися серйозними: нейтропенія у 1 пацієнта та анемія у 2 пацієнтів. Усі 3 серйозні побічні реакції призвели до переривання лінезоліду або всіх компонентів комбінованої схеми препарату Претоманід Таблетки, бедаквіліну та лінезоліду, і всі вони вирішені.

Периферична та зорова нейропатія

Периферична нейропатія - відома побічна реакція лінезоліду. У дослідженні 1 периферична нейропатія була зареєстрована у 81% пацієнтів. Більшість з цих побічних реакцій (64%) виникали через 8 тижнів лікування і призвели до переривання дозування, зменшення дози або припинення прийому лінезоліду. Важка, середня та легка периферична нейропатія мали місце відповідно у 22%, 32% та 26% пацієнтів. Жодна побічна реакція, пов'язана з периферичною нейропатією, не призвела до припинення всієї схеми дослідження.

Оптична нейропатія - відома побічна реакція лінезоліду. У двох пацієнтів (2%) у дослідженні 1 через 16 тижнів лікування розвинулась зорова нейропатія. У обох була виявлена серйозна, підтверджена при огляді сітківки оптична нейропатія/еврит, і це призвело до припинення прийому лінезоліду;обидві побічні реакції вирішені.

Загалом пацієнти, яким вводили дозу лінезоліду 600 мг двічі на день, мали подібний профіль безпеки, як ті, що вводили дозу 1200 мг один раз на день.

7 ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ

7.1. Вплив інших препаратів на претоманід

Індуктори CYP3A4

Одночасне застосування претоманіду з рифампіцином та ефавіренцом призводило до зниження концентрації претоманіду в плазмі крові *[див. Клінічна фармакологія (12.3)]*. Необхідно уникати одночасного застосування комбінованої схеми препарату Претоманід Таблетки, бедаквіліну та лінезоліду з рифампіцином, ефавіренцом або іншими сильними або помірними індукторами CYP3A4. Зверніться до інформації про призначення бедаквіліну для отримання додаткової інформації про взаємодію лікарських засобів із CYP3A4.

Лопінавір/ритонавір

Одночасне застосування претоманіду з лопінавіром/ритонавіром не вплинуло на концентрацію претоманіду в плазмі крові *[див. розділ Клінічна фармакологія (12.3)]*. Лопінавір/ритонавір можна застосовувати одночасно з комбінованою схемою прийому препарату Претоманід Таблетки, бедаквіліну та лінезоліду.

7.2. Вплив претоманіду на інші препарати

Мідазолам

Одночасне застосування претоманіду з субстратом CYP3A4, мідазоламом, не призводило до клінічно значущого впливу на фармакокінетику мідазоламу або його основного метаболіту 1-гідроксимідазоламу *[див. Клінічна фармакологія (12.3)]*. Комбінований режим прийому препарату Претоманід Таблетки, бедаквіліну та лінезоліду можна вводити з препаратами-субстратами CYP3A4.

Субстрати органічного транспортера аніонів-3 (OAT3)

Вплив одночасного застосування претоманіду на фармакокінетику субстратів OAT3 у людини невідомий. Однак дослідження in vitro вказують на те, що претоманід значно пригнічує транспортер препарату OAT3 *[див. Клінічна фармакологія (12.3)]*, що може призвести до клінічного підвищення концентрації препаратів субстрату OAT3 та може збільшити ризик побічних реакцій із цими препаратами.

Якщо претоманід призначають одночасно з препаратами субстрату OAT3 (наприклад, метотрексатом), необхідно відстежувати побічні реакції, пов'язані з препаратом субстрату OAT3, та розглянути можливість зменшення дози препаратів субстрату OAT3, якщо це

необхідно. Зверніться до інструкції щодо призначення препарату, що призначається одночасно, для отримання інформації про зниження дози.

8 ВИКОРИСТАННЯ В ОСОБЛИВИХ ГРУПАХ

8.1 Вагітність

Огляд ризиків

Не було проведено жодних досліджень щодо застосування вагітними жінками претоманіду, щоб постановити чи існують певні ризики для цієї групи людей. Існують ризики при застосуванні лікарського засобу під час вагітності пацієнтами з активною формою туберкульозу (*див. Розділ «Клінічна цінність»*). У разі якщо препарат Претоманід Таблетки застосовується разом з бедаквіліном та лінезолідом, необхідно також враховувати дані, щодо впливу на перебіг вагітності лікарських засобів бедаквіліну та лінезоліду під час прийому цієї комбінації лікарських засобів. Ознайомтесь з інформацією стосовно застосування бедаквіліну та лінезоліду, щоб отримати більше даних щодо застосування бедаквіліну та лінезоліду під час вагітності та пов'язаних з цим ризиків. Під час досліджень репродукції тварин, у щурів спостерігалась пост імплантаційна втрата плоду за наявності токсичності для матері (зменшення маси тіла та поганий апетит) при застосуванні претоманіду пероральним шляхом 4 рази під час онтогенезу при дозах рекомендованих для людей. Не було виявлено жодного негативного впливу на ембріон щурів чи кроликів, до яких застосовували претоманід перорально під час онтогенезу у дозах в 2 рази вище рекомендованих для людей. Оцінений фоновий ризик більшості вроджених вад та втрати плоду для зазначеної групи людей невідомий. Під час кожної вагітності існує вірогідність розвитку вроджених вад, втрати плоду або інших негативних наслідків. В США оцінений фоновий ризик розвитку вроджених вад та втрати плоду під час клінічно визнаної вагітності становить від 2-4% та від 15-20%.

Клінічна цінність

Негативні наслідки прийому лікарського засобу вагітними жінками у зв'язку з наявними захворюваннями або негативні наслідки для ембріону та плоду.

Застосування лікарського засобу вагітними жінками із активною формою туберкульозу має негативні наслідки для здоров'я матері та новонародженого, такі як анемія у матері, прийняття пологів шляхом кесаревого розтину, передчасні пологи, мала вага при народженні, асфіксія при народженні та перинатальна смерть немовляти.

Дані

Дослідження на тваринах

Під час дослідження репродукції у тварин, вагітним щурам вводили орально претоманід у дозах 10, 30 та 100 мг/кг на день під час онтогенезу (7-17 дні вагітності). У щурів спостерігалась пост імплантаційна втрата плоду за наявності токсичності для матері (зменшення маси тіла та поганий апетит) при застосуванні дози 100 мг/кг на день, що у 4 рази перевищує дозу рекомендовану для людини на дозу 200 мг виходячи з AUC. Не було виявлено жодного негативного впливу на ембріофетальний розвиток щурів при введенні, під час органогенезу, оральним шляхом доз, що вдвічі перевищують дози рекомендовані для людей. Вагітним кроликам вводили пероральним шляхом претоманід під час органогенезу (7-19 дні вагітності) у дозах 10, 30 та 60 мг/кг на день. Не спостерігалось жодного несприятливого впливу на розвиток плоду, коли самицям вводили під час органогенезу (7-19 дні вагітності) дози до 60 мг/кг на день (приблизно у 2 рази більше дози рекомендованої для людини на дозу 200 мг виходячи з AUC).

Під час дослідження пренатального та постнатального розвитку, у щуренят народжених від щурів, яким вводили дози від 20 мг/кг на день з 6-20 день вагітності, не спостерігалось жодних вад розвитку. Щуренята, народжені від щурів, якім вводили дози 60 мг/кг на день (приблизно вдвічі більше рекомендованої дози на дозу 200 мг) мали меншу вагу тіла та затримку у розвитку, на фоні якої розвивався рефлекс випрямлення. Такі негативні наслідки

виникали за умови введення матері токсичної дози лікарського засобу (виходячи з втрати ваги та поганого апетиту).

8.2 Лактація

Огляд ризиків

Немає даних щодо проникнення претоманіду у грудне молоко або його впливу на вироблення молока або грудне вигодовування дитини. Претоманід був виявлений у молоці щурів (*див. Розділ «Дані»*). Оскільки лікарський засіб було виявлено у грудному молоці тварин, є вірогідність того, що він також проникає у людське молоко. Оскільки існують потенційні ризики для дітей, що знаходяться на грудному вигодовуванні, необхідно брати до уваги не лише переваги грудного вигодовування для дитини, а також клінічну потребу матері в прийомі препарату Претоманід Таблетки й також враховувати потенційний негативний вплив препарату Претоманід Таблетки на дитину, що знаходиться на грудному вигодовуванні, або негативний вплив на дитину від стану здоров'я матері. У разі якщо препарат Претоманід Таблетки застосовується разом з бедаквіліном та лінезолідом, необхідно також враховувати дані, щодо впливу на годування груддю лікарських засобів бедаквілін та лінезолід під час прийому цієї комбінації лікарських засобів. Ознайомтесь з інформацією стосовно застосування бедаквіліну та лінезоліду, щоб отримати більше даних щодо застосування бедаквіліну та лінезоліду під час годування груддю.

Дані

Дослідження на тваринах

Під час дослідження пренатального та постнатального розвитку, у щурів, яким вводили претоманід у дозах 0,5 та в 2 рази більше дози рекомендованої для людини на дозу 200 мг (AUC) впродовж 7-20 днів вагітності, концентрація лікарського засобу в молоці на 14 день годування була в 1,4 та 1,6 разів вищою ніж максимальна концентрація лікарського засобу у материнській плазмі. Наявність претоманіду в молоці щурів не передбачає проникнення лікарського засобу в людське молоко.

8.3 Репродуктивний потенціал у осіб жіночої та чоловічої статі

Безпліддя

Чоловіча стать

Зниження репродуктивної здатності та тестикулярна токсичність спостерігалась у самців щурів та мишей, яким вводили претоманід пероральним шляхом. Такі наслідки були пов'язані із гормональними змінами, зокрема із зниженням рівня інгібіну В у сироватці крові та підвищеним рівнем фолікулостимулюючого гормону та лютеїнізуючого гормону у гризунів *[див. розділ Доклінічна токсикологія (13.1)]*.

На даний момент не можна остаточно виключити зниження фертильності та тестикулярної токсичності у чоловіків.

8.4 Педіатричне застосування

Безпека та ефективність препарату Претоманід Таблетки у педіатричних пацієнтів не встановлені.

8.5 Використання у пацієнтів похилого віку

Клінічні дослідження комбінованої схеми застосування препарату Претоманід Таблетки, бедаквіліну та лінезоліду не включали достатню кількість суб'єктів у віці 65 років і старше, щоб визначити, чи вони реагують по-різному від пацієнтів молодшого віку.

8.6 Застосування пацієнтам із порушеннями функції печінки

Вплив печінкової недостатності на безпеку, ефективність та фармакокінетику претоманіду невідомий.

8.7 Застосування пацієнтам із порушеннями функції нирок

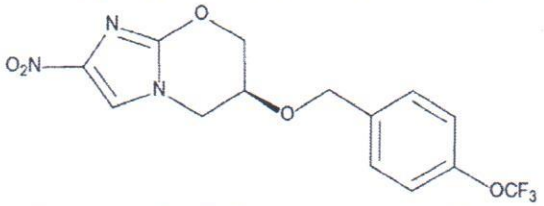
Вплив ниркової недостатності на безпеку, ефективність та фармакокінетику претоманіду невідомий.

10 ПЕРЕДОЗУВАННЯ

Немає досвіду лікування гострого передозування претоманідом. Слід вживати загальних заходів для підтримки основних життєво важливих функцій, включаючи моніторинг життєво важливих показників та ЕКГ (інтервал QT) у разі навмисного або випадкового передозування.

11. ОПИС

Претоманід – це пероральний протимікобактеріальний препарат нітроімідазооксазину. Претоманід являє собою порошок від білого до майже білого або жовтого кольору. Хімічна назва претоманіду – (6S)-2-нітро-6-{[4-(трифторметокси)феніл]метокси}-6,7-дигідро-5H-імідазо[2,1-b][1,3]оксазин. Молекулярна формула претоманіду – $C_{14}H_{12}F_3N_3O_5$, а молекулярна маса – 359,26. Структурна формула претоманіду наступна:



Кожна таблетка препарату Претоманід Таблетки містить 200 мг претоманіду. Неактивними інгредієнтами є колоїдний діоксид кремнію, моногідрат лактози, стеарат магнію, мікрокристалічна целюлоза, повідон, лаурилсульфат натрію та натрію крохмальгліколят.

12 КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

12.1 Механізм дії

Претоманід — це нітроімідазооксазиновий антимікобактеріальний препарат *[див. Мікробіологія (12.4)]*.

12.2 Фармакодинаміка

Електрофізіологія серця

Рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо- та позитивно-контрольоване (моксифлоксацин 400 мг), перехресне, ретельне дослідження інтервалу QT претоманіду було проведено за участю 74 здорових дорослих осіб. При 400 мг (в 2 рази більше затвердженої рекомендованої дози) і 1 000 мг (у 5 разів більше затвердженої рекомендованої дози) одноразових доз претоманіду не виявлено значного ефекту подовження інтервалу QT.

У дослідженні 1, пацієнти отримували комбінований режим препарату Претоманід Таблетки, бедаквіліну та лінезоліду протягом 6 місяців. У жодного пацієнта інтервали QTcF не перевищували 480 мс, а в 1 пацієнта спостерігалося підвищення QTcF після вихідного рівня понад 60 мс.

12.3 Фармакокінетика

AUC і C_{max} претоманіду були приблизно пропорційними дозі в діапазоні одноразових пероральних доз від 50 мг (0,25 рази від затвердженої рекомендованої дози) до 200 мг (затверджена рекомендована доза); при одноразових дозах, що перевищують 200 мг і до 1000 мг (у 5 разів перевищує рекомендовану дозу), AUC та C_{max} збільшуються менш ніж пропорційно дозі. Стаціонарна концентрація претоманіду у плазмі крові досягалась приблизно через 4-6 днів після багаторазового введення 200 мг, а коефіцієнт накопичення був приблизно 2

Фармакокінетичні параметри після одноразових та багаторазових доз претоманіду у здорових дорослих пацієнтів узагальнені в таблиці 3.

Таблиця 3: Середні (SD) фармакокінетичні параметри претоманіду у здорових дорослих суб'єктів в умовах натще або після прийому їжі

Параметр ПК	Одноразова доза 200 мг; натще	Одноразова доза 200 мг; після прийому їжі	Стабільний стан 200 мг QD; натще
C_{max} (мкг/мл)	1.1 (0.2)	2.0 (0.3)	1.7 (0.3)
AUC_t (мкг•год/мл)	†28.1 (8.0)	†51.6 (10.1)	§30.2 (3.7)
AUC_{inf} (мкг•год/мл)	28.8 (8.3)	53.0 (10.6)	ND
* T_{max} (год)	4.0 (2.0, 6.0)	5.0 (3.0, 8.1)	4.5 (2.0, 8.0)
Vd/F (л)	180 (51.3)	97.0 (17.2)	ND
CL/F (л/год)	7.6 (2.5)	3.9 (0.8)	ND
t½ (год)	16.9 (3.1)	17.4 (2.8)	16.0 (1.6)

** - медіана (мінімум, максимум); † - $AUC_{96\ год}$; § - $AUC_{24\ год}$; ND - Не визначається.*

Всмоктування

Вплив їжі

Введення пероральної таблетованої дози претоманіду з висококалорійною їжею з високим вмістом жиру (приблизно 150, 250 та 500 до 600 калорій з білка, вуглеводів та жиру відповідно) збільшило середній C_{max} на 76 % та середній AUC_{inf} на 88 % порівняно із станом голодування (див. також вищенаведену Таблицю 3).

Розподіл

Зв'язування претоманіду з білками плазми крові становить приблизно 86,4 %.

Виведення

Див. вищенаведену Таблицю 3 для оцінки очевидного перорального кліренсу та періоду напіввиведення претоманіду.

Метаболізм

Претоманід метаболізується множинними відновними та окислювальними шляхами, причому жоден шлях не вважається основним. Дослідження in vitro з використанням рекомбінантного CYP3A4 продемонстрували, що цей фермент відповідає приблизно за 20 % метаболізму претоманідів.

Екскреція

У здорових дорослих чоловіків, які отримували 1,100 мг перорально ^{14}C- радіоактивно міченого претоманіду, середнє значення (SD) 53 % (3,4 %) радіоактивної дози виводилось із сечею та 38 % (2,7 %) з калом, переважно у вигляді метаболітів; приблизно 1 % радіоактивної дози виводився із сечею у вигляді незміненого претоманіду.

Особливі популяції

Клінічно суттєвих відмінностей у фармакокінетиці претоманіду не спостерігалося залежно від статі, маси тіла, раси (чорний, білий або інший), статусу туберкульозу легень (ШЛС, непереносимість лікування або нереагування на лікування МЛС), або ВІЛ-статусу. Вплив ниркової або печінкової недостатності на фармакокінетику претоманіду невідомий.

Дослідження взаємодії ліків

Клінічні дослідження

Ефавіренз: Одночасне застосування 200 мг (1 раз на добу) претоманіду з ефавіренцом 600 мг (1 раз на добу) протягом 7 днів призвело до зменшення середньої AUC претоманіду на 35% та C_{max} на 28%. Середня AUC та C_{max} ефавіренцу не впливали на прийом претоманіду.

Лопінавір/ритонавір: Одночасне застосування 200 мг претоманіду (1 раз на добу) з лопінавіром/ритонавіром 400/100 мг (2 рази на добу) протягом 7 днів призвело до зменшення середньої AUC претоманіду на 17% та C_{max} на 13%. Середня AUC та C_{max} лопінавіру зменшувались на 14% та 17% відповідно при застосуванні з претоманідом.

Рифампіпін: Одночасне застосування 200 мг претоманіду (1 раз на добу) з 600 мг рифампіну (1 раз на добу) протягом 7 днів призвело до зменшення середньої AUC претоманіду на 66% та C_{max} на 53%.

Мідазолам: Одночасне застосування 400 мг (вдвічі більше рекомендованої дози) QT претоманіду протягом 14 днів та одноразової пероральної дози 2 мг мідазоламу на 14 день призвели до зменшення середньої AUC мідазоламу на 15% та C_{max} на 16% та збільшення в 1-гідроксимідазоламі середньої AUC на 14% і C_{max} на 5%.

Дослідження in vitro, де потенціал взаємодії з лікарськими засобами далі не оцінювався

Ферменти цитохрому P450 (CYP): CYP3A4 відіграє роль у метаболізмі претоманідів, тобто до 20%. Претоманід не є субстратом CYP2C9, CYP2C19 та CYP2D6. Претоманід не є інгібітором CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 та CYP2D6 у клінічно значущих концентраціях на основі досліджень in vitro. Претоманід не є індуктором CYP2C9 або CYP3A4.

Транспортні системи: Дослідження *in vitro* вказують на те, що претоманід суттєво інгібує транспортер препаратів OAT3, що може призвести до підвищення концентрації препаратів субстрату OAT3 при клінічно значущих концентраціях претоманіду. Клінічних досліджень взаємодії лікарських засобів із субстратами OAT3 не проводилось.

Дослідження *in vitro* показали, що претоманід не інгібує людські OAT1, OCT1, OCT2, OAT1B1, OATP1B3, BCRP, BSEP, P-gp, MATE1 та / або MATE2-K, опосередкований транспорт при клінічно значущих концентраціях претоманіду. Претоманід не є субстратом OAT1, OAT3, OCT2, OAT1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, BCRP та /або транспортери P-gp.

12.4 Мікробіологія

Механізм дії

Препарат Претоманід Таблетки - це нітроімідазооксазиновий антимікобактеріальний препарат. Претоманід вбиває *M. tuberculosis,* що активно розмножується , пригнічуючи біосинтез міколевої кислоти, тим самим блокуючи утворення клітинної стінки. В анаеробних умовах проти нерозмножувальних бактерій претоманід діє, як дихальна отрута після виділення оксиду азоту. Всі ці дії вимагають нітровідновлення претоманіду в клітині мікобактерій за допомогою дезазафлавін-залежної нітроредуктази Ddn, яка залежить від відновленої форми кофактора F_{420}. Відновлення F_{420} здійснюється за допомогою F_{420}-залежної глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, Fgd1.

Резистентність

Мутації в п'яти генах *M. tuberculosis* (ddn, fgd1, fbiA, fbiB і fbiC) були пов'язані з резистентністю до претоманіду. Продукти цих генів беруть участь у біоредуктивній активації претоманіду всередині бактеріальної клітини. Не всі ізоляти з підвищеними мінімальними інгібуючими концентраціями (МІК) мають мутації в цих генах, що свідчить про існування принаймні ще одного механізму резистентності. Частота розвитку резистентності до претоманіду in vitro коливалась від 10^{-7} до 10^{-5} що в 2-6 разів більше МІК претоманіду. Спостерігається перехресна резистентність претоманіду з іншими сполуками того ж класу.

Антимікробна активність

Претоманід продемонстрував in vitro активність проти комплексу *M. tuberculosis*. Претоманід також продемонстрував анти-М. туберкульозну активність на тваринних моделях туберкульозу *(див. Показання та застосування (1))*.

На моделях мишачого туберкульозу комбінація 3 препаратів претоманіду, бедаквіліну та лінезоліду більшою мірою знижувала кількість бактерій у легенях і призводила до меншої кількості рецидивів через 2 та 3 місяці після терапії порівняно з комбінаціями претоманіду, бедаквіліну, і лінезолід.

У клінічному дослідженні 1 МІК претоманіду визначали за допомогою трубки індикатора росту мікобактерій (MGIT). Базовий рівень МІК претоманіду для ізолятів *M. tuberculosis* у дослідженні коливався від 0,06 до 1 мкг/мл.

Методи перевірки чутливості

Для отримання інформації спеціального призначення щодо критеріїв тесту на чутливість та відповідних методів тестування та стандартів контролю якості, визнаних FDA для цього препарату, див.: www.fda.gov/STIC.

13 ДОКЛІНІЧНА ТОКСИКОЛОГІЯ

13.1 Карциногенез, мутагенез, порушення фертильності.

Карциногенез

Дослідження канцерогенності претоманіду не завершені.

Мутагенез

Як в аналізі зворотної мутації бактерій *in vitro,* так і в аналізі аберрацій хромосом ссавців *in vitro* з використанням клітинної лінії яєчників китайського хом'ячка не виявлено жодних мутагенних або кластогенних ефектів. Претоманід негативно впливав на кластогенність у мікроядерному аналізі кісткового мозку миші.

Метаболіт претоманіду був мутагенним при аналізі бактеріальної зворотної мутації.

Цей метаболіт становить приблизно 6 % від впливу на людину (AUC) претоманідів при максимально рекомендованій дозі для людини.

Порушення фертильності

У дослідженні фертильності та загального розмноження щурів у самців щурів, що отримували перорально претоманід протягом 13-14 тижнів, фертильність знижувалася при 30 мг/кг/добу, а повне безпліддя наставало при 100 мг/кг/добу (приблизно в 1 і 2 рази більше, ніж у людини експозиція при дозі 200 мг відповідно). При дозі 100 мг/кг/добу у чоловіків спостерігалася атрофія яєчок, включаючи гіпоспермію в епідидимальних канальцях та фокальну епітеліальну гіперплазію епітелію канальцевих епідидимів. Після 10-тижневого періоду без лікування ці ефекти частково змінились у самців щурів, яким давали претоманід у дозі 30 мг/кг/добу, але не при дозі 100 мг/кг/добу. Ці ефекти були пов'язані з підвищенням рівня фосциклостимулюючого гормону в сироватці крові та зниженням концентрації інгібіну В у сироватці крові. Не спостерігалося ефекту претоманіду у самців щурів, що отримували лікування протягом 13 тижнів при дозі 10 мг/кг/добу (приблизно половина від впливу на людину при дозі 200 мг). Претоманід не впливав на парувальну поведінку у самок щурів, до яких перорально застосовували претоманід у дозі 100 мг/кг/добу протягом двох тижнів (приблизно вдвічі більше, ніж вплив на людину).

Тестикулярна токсичність була присутня у мишей-самців, що отримували перорально протягом 13 тижнів дозу 20 мг/кг/добу [приблизно дорівнює впливу на людину (AUC) при дозі 200 мг]. У мишей, яким вводили претоманід у дозі 6 мг/кг/добу (0,2-кратний вплив на людину при дозі 200 мг), не спостерігалося побічних ефектів на яєчка.

Тестикулярна токсичність спостерігалась у самців щурів після 7 або 14 днів прийому перорально претоманіду по 100 мг/кг/добу (приблизно в 2 рази більше, ніж вплив на людину при дозі 200 мг). Ефекти були частково оборотними протягом 6-місячного періоду відновлення після лікування у щурів, які отримували претоманід протягом 7 днів, але не 14 днів.

У 3-місячному дослідженні у статевозрілих мавп, яким вводили ≥150 мг/кг/добу (приблизно в 3 рази більше, ніж вплив на людину при дозі 200 мг), було відзначено зниження рухливості сперми та загальної кількості сперми та збільшення аномального співвідношення сперми.

13.2 Токсикологія тварин та/або фармакологія

Катаракта спостерігалася у щурів, які отримували претоманід у дозах 300 мг/кг/добу протягом 13 тижнів або 100 мг/кг/добу протягом 26 тижнів. Не спостерігалося катаракти у щурів, яким давали перорально претоманід у дозі 30 мг/кг/добу (приблизно в 2 рази більше впливу на людину при дозі 200 мг) протягом 26 тижнів.

У мавп, яким призначали перорально претоманід у дозі 450 мг/кг/добу протягом 4 тижнів та 300 мг/кг/добу протягом ще 12 тижнів, катаракта не спостерігалася в кінці дозування, але розвинулась протягом 13-тижневого періоду відновлення після лікування. У подальшому дослідженні катаракти не спостерігалося після 13-тижневого лікування претоманідом перорально при дозах 300 мг/кг/добу або протягом 20-тижневого періоду відновлення після лікування. Крім того, не спостерігалося катаракти у мавп, яким вводили перорально претоманід у дозі 100 мг/кг/добу протягом 39 тижнів з 12-тижневим відновленням після лікування. Це приблизно в 1–2 рази більше впливу на людину при дозі 200 мг (AUC).

14 КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження 1 (NCT02333799) було відкритим дослідженням, проведеним у трьох центрах у Південній Африці за участю пацієнтів із широкою лікарською стійкістю (ШЛС) або непереносимістю до лікування або стійким мультирезистентним (МЛС) туберкульозом (ТБ). П'ятдесят шість (51%) пацієнтів були ВІЛ-позитивними. Пацієнти отримували комбінований режим застосування препарату Претоманід Таблетки, бедаквіліну та лінезоліду протягом 6 місяців (продовжено до 9 місяців у 2 пацієнтів) із спостереженням протягом 24 місяців; Початкова доза лінезоліду становила 600 мг двічі на добу або 1200 мг один раз на добу. 107 зі 109 зареєстрованих пацієнтів проходили оцінку для первинного аналізу ефективності, а двоє пацієнтів залишались у спостереженні за первинною оцінкою результатів.

Невдачу лікування визначали як частоту бактеріологічної недостатності (реінфекції - перетворення культури на позитивний статус із різним штамом *M. tuberculosis*), бактеріологічний рецидив (перехід культури на позитивний статус із тим самим штамом *M. tuberculosis*) або клінічна недостатність через спостереження до 6 місяців після закінчення лікування. Результати представлені в таблиці 4. З 107 оцінених пацієнтів результати класифікувались як успіх для 95 (89%) пацієнтів та невдача для 12 (11%) пацієнтів. Рівень успішності значно перевищив історичні показники успішності ШЛС-ТБ на основі огляду літератури. Результати були подібними як для ВІЛ-негативних, так і для ВІЛ-позитивних пацієнтів.

Таблиця 4: Результати через шість місяців після закінчення лікування

Результат		Всього	ШЛС -ТБ	TI/NR МЛС -ТБ
	Всього оцінюється	**107**	**71**	**36**
Позитив.	Успіх (негативний статус через 6 місяців після лікування)	95 (89%)	63 (89%)	32 (89%)
Негатив.	Смертні випадки	7	6	1
	Рецидив після лікування	2	1*	1
	Вилучення, втрата подальшого спостереження або забруднені культури	3	1	2
	Повна невдача	12 (11%)	8 (11%)	4 (11%)

TI/NR МЛС-ТБ = непереносимість до лікування або стійкий мультирезистентний туберкульоз; ШЛС -ТБ = туберкульоз з широкою лікарською стійкістю.

16 ЯК ПОСТАЧАЄТЬСЯ/ЗБЕРІГАТЬСЯ ТА ТРАНСПОРТУЄТЬСЯ

Препарат Претоманід Таблетки по 200 мг упаковані в білі круглі пляшки з поліетилену високої щільності з поліпропіленовою кришкою, із захистом від дітей, або в блістери, із захистом від дітей, що складаються з полівінілхлоридної плівки з фольгою та паперовою підкладкою.

Препарат Претоманід Таблетки по 200 мг - це таблетки від білого або майже білого кольору, овальної форми з тисненням M з одного боку та P200 з іншого.

NDC Номер	Розмір
49502-476-26	По 26 таблеток в пляшці
49502-476-14	Блістерна упаковка з 14 однодозовими одиницями (1 стрип по 14 таблеток)
49502-476-72	По 182 таблетки в пляшці

Зберігати при температурі нижче 30 °C (86 °F).
Відпускати тільки в оригінальній упаковці та зберігати упаковку щільно закритою.

17 ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ КОНСУЛЬТАЦІЇ ПАЦІЄНТІВ

Порадьте пацієнту ознайомитися із затвердженим Адміністрацією США з харчових продуктів та лікарських засобів маркуванням для пацієнта (Інформація про лікарський засіб для пацієнта).

Важлива інформація про одночасне застосування препарату Претоманід Таблетки у комбінації з бедаквіліном та лінезолідом

• Необхідно порадити пацієнтам або особам, які доглядають за ними, що комбінована схема застосування препарату Претоманід Таблетки, бедаквіліну та лінезоліду призначена для пацієнтів із ШЛС-ТБ або з непереносимістю лікування або МЛС-ТБ, що не реагує на лікування.

• Слід проінструктувати пацієнтів або осіб, які доглядають за ними, що необхідно застосовувати комбінований режим застосування препарату Претоманід Таблетки, бедаквіліну та лінезоліду шляхом безпосереднього спостереження (DOT).

• Необхідно проінформувати пацієнтів про проблеми безпеки, пов'язані з лінезолідом і бедаквіліном, також порадьте пацієнту або особам, які доглядають за ними, ознайомитися з інструкцією для медичного призначення для бедаквіліну.

• Необхідно проінформувати пацієнта або особу, яка доглядає за ним, що препарат Претоманід Таблетки, який застосовується у комбінації з бедаквіліном та лінезолідом, може бути застосованим лише дорослими пацієнтпми із ШЛС-ТБ або з непереносимістю лікування або з МЛС-ТБ, що не реагує на лікування. Ця схема не показана для лікування латентної інфекції або позалегеневої інфекції, спричиненої *M. tuberculosis*, туберкульозу чутливого до лікарських засобів, або ШЛС-ТБ, що не має непереносиміcть лікування або не реагує на стандартну терапію.

Побічні реакції

Необхідно повідомити пацієнтів, що при комбінованому застосуванні препарату Претоманід Таблетки, бедаквіліну та лінезоліду можуть виникнути наступні серйозні побічні реакції: порушення ферментів печінки, мієлосупресія, включаючи анемію, периферична та оптична нейропатія та порушення серцевого ритму.

Периферична та зорова нейропатія

Слід порадити пацієнтам негайно повідомити свого лікаря, якщо у них спостерігаються зміни зору під час терапії лінезолідом. Необхідно контролювати зорову функцію у всіх пацієнтів, які отримують лінезолід. Необхідно порадити пацієнтам отримати швидке офтальмологічне обстеження, якщо у пацієнта спостерігаються симптоми порушення зору. При застосуванні лінезоліду можуть виникати додаткові серйозні побічні реакції, включаючи серотоніновий синдром, лактоацидоз та судоми. Зверніться до інформації про призначення лінезоліду, щоб отримати додаткову інформацію щодо цих серйозних побічних реакцій.

Припинення застосування лінезоліду для усунення побічних реакцій

Слід порадити пацієнтам, що дозування лінезоліду може бути змінено або перервано під час терапії для усунення відомих побічних реакцій лінезоліду, таких як мієлосупресія, периферична нейропатія та нейропатія зорового нерва.

Дотримання режиму лікування:

Необхідно повідомити пацієнтів, що препарат Претоманід Таблетки необхідно приймати як частину комбінованої схеми лікування з бедаквіліном та лінезолідом. Необхідно підкреслити дотримання повного курсу терапії. Слід порадити пацієнтам, що, хоча зазвичай на початку курсу терапії зазвичай спостерігається поліпшення самопочуття, ліки слід приймати точно відповідно до інструкцій протягом повної встановленої тривалості дозування. Пропуск доз, відмінних від рекомендацій лікаря, або незавершення повного курсу терапії може (1) знизити ефективність негайного лікування і (2) збільшити ймовірність того, що їх мікобактерії можуть розвинути резистентність і хвороба не піддасться лікуванню за допомогою режиму або інших антибактеріальних препаратів в майбутньому.

Інструкція застосування

Необхідно проінформувати пацієнтів про те, щоб вони приймали схему разом з їжею. Дози комбінованого режиму прийому препарату Претоманід Таблетки, бедаквіліну та лінезоліду, пропущені з міркувань безпеки, можна компенсувати наприкінці лікування; Дози лінезоліду, пропущені через побічні реакції лінезоліду, не слід компенсувати. Якщо прийом бедаквіліну та/або препарату Претоманід Таблетки назавжди припинено, слід припинити весь комбінований режим прийому таблеток претоманіду, бедаквіліну та лінезоліду.

Застосування у пацієнтів з печінковою або нирковою недостатністю

Необхідно порадити пацієнтам повідомити свого лікаря, якщо вони мають в анамнезі проблеми з печінкою або нирками. Безпека та ефективність комбінованого режиму застосування препарату Претоманід Таблетки, бедаквіліну та лінезоліду у популяціях із порушенням функції печінки або нирок не встановлені.

Застосування з алкоголем та іншими лікарськими засобами

Необхідно порадити пацієнтам обговорити зі своїм лікарем інші лікарські засоби, які вони приймають, та інші захворювання перед початком лікування препаратом Претоманід Таблетки.

Необхідно рекомендувати пацієнтам утримуватися від алкоголю, гепатотоксичних препаратів і рослинних продуктів.

Інструкції щодо зберігання Порадьте пацієнтам зберігати препарат Претоманід Таблетки, бедаквілін та лінезолід при кімнатній температурі нижче 86°F (30°C).

МАЙЛАН

Виготовлено:
Майлан Лабораторіз Лімітед,
Хайдерабад, 500 096, Індія

Виготовлено для:
Майлан Спеціалті Л.П.,
Моргантаун, WV 26505, США
За ліцензією TB Alliance.

Переглянуто: 4/2020
MS:MXI:PRET:R2

Інформація про лікарський засіб для пацієнта
Препарат Претоманід Таблетки (Pre-TOH-mah-nid) обмежені групи

Яку найважливішу інформацію я повинен знати про комбінований режим застосування препарату Претоманід Таблетки, бедаквіліну та лінезоліду?

Препарат Претоманід Таблетки призначений для використання лише як частина комбінованої схеми антибіотиків, яка включає препарат Претоманід Таблетки, бедаквілін та лінезолід.

Лікування комбінованою схемою препаратом Претоманід Таблетки, бедаквілін та лінезолід може викликати серйозні побічні реакції. Див. «Які можливі побічні реакції комбінованого режиму застосування препарату Претоманід Таблетки, бедаквіліну та лінезоліду?»

Прочитайте Інформацію про лікарський засіб для пацієнта, який постачається з бедаквіліном. Зверніться до свого лікаря за інформацією про лінезолід. Серйозні побічні реакції, які можуть виникнути при прийомі бедаквіліну та лінезоліду, також можуть виникнути при комбінованому застосуванні препарату Претоманід Таблетки, бедаквіліну та лінезоліду.

Яка комбінована схема застосування препарату Претоманід Таблетки, бедаквіліну та лінезоліду?

Препарат Претоманід Таблетки – це лікарський засіб, що відпускається за рецептом, що використовується як частина комбінованої схеми лікування з бедаквіліном та лінезолідом. Комбінована схема застосування препарату Претоманід Таблетки, бедаквіліну та лінезоліду включає три антибіотики за рецептом, які використовуються разом у дорослих для лікування туберкульозу (ТБ) легенів, які мають широку лікарську стійкість (ШЛС) або непереносимість до лікування або стійкий мультирезистентний (МЛС) туберкульоз (ТБ).

Препарат Претоманід Таблетки не призначений для застосування людям, які мають:

- Туберкульоз, який не стійкий до антибіотиків.
- неактивна (латентна) туберкульозна інфекція.
- інший тип туберкульозу, ніж туберкульоз легенів.
- МЛС ТБ, які можуть переносити або реагують на ліки, які зазвичай використовуються для лікування МЛС ТБ.

Невідомо, чи препарат Претоманід Таблетки безпечний та ефективний для застосування, за винятком комбінації з бедаквіліном та лінезолідом як частиною рекомендованого режиму дозування.

Невідомо, чи препарат Претоманід Таблетки безпечний та ефективний для дітей.

Препарат Претоманід Таблетки було схвалено Адміністрацією США з харчових продуктів та лікарських засобів, використовуючи процедуру для обмеженої популяції.

Це означає, що Адміністрація США з харчових продуктів та лікарських засобів схвалила цей препарат для обмеженої та специфічної групи пацієнтів, і дослідження препарату, можливо, дали лише відповіді на цілеспрямовані запитання щодо його безпеки та ефективності.

Не приймайте комбіновану схему лікування препаратом Претоманід Таблетки, бедаквіліну та лінезоліду, якщо:

- ваш медичний працівник сказав вам не приймати бедаквілін або лінезолід.

Перш ніж приймати комбіновану схему лікування препаратом Претоманід Таблетки бедаквіліну та лінезоліду, повідомте свого лікаря про всі ваші захворювання, у тому числі якщо ви:

- маєте проблеми з печінкою. Див. **«Які можливі побічні ефекти комбінованої схеми застосування препарату Претоманід Таблетки, бедаквіліну та лінезоліду?»**
- маєте проблеми з нирками.
- маєте або мали аномальний серцевий ритм (ЕКГ) або інші проблеми з серцем, включаючи серцеву недостатність.

• маєте в сімейному анамнезі серцеву проблему, яка називається «вроджений синдром подовженого інтервалу QT».
• маєте знижену функцію щитовидної залози (гіпотиреоз).
• маєте ВІЛ-інфекцію.
• вам сказали, що у вас низький рівень кальцію, магнію або калію в крові.
• мали коли-небудь були судоми.
• ви вагітні або плануєте завагітніти. Невідомо, чи зашкодить претоманід вашій ненародженій дитині. Поговоріть зі своїм медичним працівником про можливі ризики для вашої дитини, якщо ви приймаєте комбінований режим препарату Претоманід Таблетки, бедаквіліну та лінезоліду під час вагітності.
• годуєте або плануєте годувати грудьми. Невідомо, чи проникає претоманід у ваше грудне молоко. Поговоріть зі своїм лікарем про найкращий спосіб годування дитини, якщо ви приймаєте комбінований режим препарату Претоманід Таблетки, бедаквіліну та лінезоліду.
Повідомте свого лікаря про всі лікарські засоби, які ви приймаєте, включаючи лікарські засоби, що відпускаються за рецептом і без рецепта, вітаміни та трав'яні добавки. Під час лікування **не** слід приймати рослинні препарати або лікарські засоби, що можуть зашкодити вашій печінці під час комбінованої схеми застосування препарату Претоманід Таблетки, бедаквіліну та лінезоліду.
Комбінована схема застосування препарату Претоманід Таблетки, бедаквіліну та лінезоліду може вплинути на дію інших препаратів, а інші лікарські засоби можуть вплинути на роботу комбінованої схеми препарату Претоманід Таблетки, бедаквіліну та лінезоліду.
Особливо повідомте свого лікаря, якщо ви приймаєте:
• тип лікарського засобу, який називається індуктором CYP3A4, наприклад ефавіренц або рифампіцин. Запитайте свого лікаря, якщо ви не впевнені.

Як слід приймати комбіновану схему препарату Претоманід Таблетки, бедаквіліну та лінезоліду?
• Препарат Претоманід Таблетки **повинен** застосовуватися лише з бедаквіліном та лінезолідом у рамках режиму дозування, призначеного вашим лікарем.
• Необхідно приймати комбінований режим застосування препарату Претоманід Таблетки, бедаквіліну та лінезоліду точно так, як рекомендує вам ваш медичний працівник.
• Важливо, щоб ви завершили повний курс лікування комбінованою схемою застосування препарату Претоманід Таблетки, бедаквіліну та лінезоліду та не пропускали жодної дози, навіть якщо ви почали почуватись краще до того, як завершили повний курс лікування. Пропущені дози можуть знизити ефективність лікування та збільшити ймовірність того, що ваш туберкульоз не можна буде вилікувати комбінованою схемою застосування препарату Претоманід Таблетки, бедаквіліну та лінезоліду або інших лікарських засобів.
• Слід приймати комбінований режим препарату Претоманід Таблетки, бедаквіліну та лінезоліду протягом 26 тижнів.
- Ваш медичний працівник повідомить вам, чи слід приймати комбінований режим застосування препарату Претоманід Таблетки, бедаквіліну та лінезоліду довше 26 тижнів.
- Ваш медичний працівник скаже вам, чи слід припинити прийом лінезоліду до того, як ви його приймали, протягом 26 тижнів, або чи слід вам зменшити дозу лінезоліду через побічні ефекти.

• Ваш медичний працівник або особа, яка доглядає за вами, спостерігатиме за тим, як ви приймаєте ваші дози препарату Претоманід Таблетки, бедаквіліну та лінезоліду.
• Препарат Претоманід Таблетки, бедаквілін та лінезолід можна приймати разом.
• Препарат Претоманід Таблетки ковтати цілими, запиваючи водою.
• Слід приймати препарат Претоманід Таблетки, бедаквілін та лінезолід під час їжі.
• **1-й і 2-й тиждень:**

- Необхідно приймайти 200 мг препарату Претоманід Таблетки (1 таблетка), 400 мг бедаквіліну та 1200 мг лінезоліду **1 раз на день.**

• З 3 по 26 тиждень:

- Необхідно приймайти 200 мг препарату Претоманід Таблетки (1 таблетка) та 1200 мг лінезоліду **1 раз на день.**
- Необхідно приймайти 200 мг бедаквіліну **3 рази на тиждень.**
  - Необхідно приймайти дози бедаквіліну з інтервалом не менше 48 годин. Наприклад, ви можете приймати бедаквілін у понеділок, середу та п'ятницю кожного тижня з 3 по 26 тиждень.

• Можливо, вам доведеться приймати комбінований режим прийому препарату Претоманід Таблетки, бедаквіліну та лінезоліду довше 26 тижнів. Поговоріть зі своїм медичним працівником.

• **Не пропускайте прийом таблеток Претоманід, бедаквіліну або лінезоліду, якщо це не вказує ваш лікар.** Якщо ви пропустите дози або не завершите загальний 26-тижневий курс лікування, ваше лікування може бути неефективним, і ваш туберкульоз може бути важче лікувати.

• Якщо ваш медичний працівник скаже вам припинити прийом комбінованої схеми препарату Претоманід Таблетки, бедаквіліну та лінезоліду на певний період часу, дотримуйтесь інструкцій, наданих вам вашим медичним працівником, щодо прийому пропущених доз наприкінці лікування. Ви не повинні компенсувати пропущені дози лінезоліду самостійно, які ваш медичний працівник сказав вам не приймати через побічні реакції.

• **Якщо ви пропустили прийом препарату Претоманід Таблетки, бедаквіліну або лінезоліду і не знаєте, що робити, якомога швидше зверніться до свого лікаря.**

• Якщо ви прийняли занадто багато препарату Претоманід Таблетки, негайно зверніться до найближчого відділення невідкладної допомоги.

Не припиняйте приймати препарату Претоманід Таблетки, бедаквілін або лінезолід без попередньої консультації зі своїм медичним працівником.

Чого слід уникати, приймаючи комбінований режим препарату Претоманід Таблетки, бедаквіліну та лінезоліду?

• Ви не повинні вживати алкоголь під час прийому комбінованої схеми лікування препаратом Претоманід Таблетки, бедаквілін та лінезолід.

Які можливі побічні реакції комбінованого режиму застосування препарату Претоманід Таблетки, бедаквіліну та лінезоліду?

Комбінована схема застосування препарату Претоманід Таблетки, бедаквіліну та лінезоліду може викликати серйозні побічні реакції, включаючи:

• Див. **«Яку найважливішу інформацію я повинен знати про комбіновану схему застосування препарату Претоманід Таблетки, бедаквіліну та лінезоліду?»**

• **Проблеми з печінкою.** Ваш медичний працівник повинен зробити аналізи крові, щоб перевірити вашу печінку принаймні до того, як ви почнете приймати комбіновану схему препарату Претоманід Таблетки, бедаквілін та лінезолід, через 2 тижні після початку лікування, а потім щомісяця під час лікування. Негайно повідомте свого лікаря, якщо у вас є симптоми проблем з печінкою, такі як:

- незвичайна втома
- втрата апетиту
- нудота
- пожовтіння шкіри або білків очей
- темна (чайного кольору) сеча
- хворобливість у верхній правій частині живота (живіт)

Дивіться **«Чого слід уникати, приймаючи комбіновану схему препарату Претоманід Таблетки, бедаквіліну та лінезоліду?»**

• **Низька кількість клітин крові.** Комбінована схема застосування препарату Претоманід Таблетки, бедаквіліну та лінезоліду може спричинити низьку кількість еритроцитів (анемію), низьку кількість лейкоцитів (лейкопенію), низьку кількість тромбоцитів у крові (тромбоцитопенію) або поєднання низької кількості червоних і білих кров'яних тілець та низький рівень тромбоцитів (панцитопенія). Низька кількість клітин крові є побічною реакцією лінезоліду. Анемія є поширеною побічною реакцією лінезоліду, але може бути серйозною та небезпечною для життя. Низька кількість клітин крові була оборотною, коли лікування лінезолідом було зменшено, припинено на певний період часу або припинено назавжди. Ваш медичний працівник повинен перевірити кількість клітин крові принаймні до того, як ви почнете приймати комбіновану схему препаратом Претоманід Таблетки, бедаквілін та лінезолід, через 2 тижні після початку лікування, а потім щомісяця під час лікування.

• **Проблеми з нервами в руках, кистях, ногах і стопах (периферична нейропатія).** Комбінована схема застосування препарату Претоманід Таблетки, бедаквіліну та лінезоліду може спричинити проблеми з нервами в руках, кистях, ногах та стопах. Повідомте свого лікаря, якщо у вас є симптоми нервових проблем у ваших руках, руках, ногах або стопах, включаючи:

- оніміння
- горіння
- відчуття поколювання
- тремтіння
- проблеми з балансом
- слабкість

Проблеми із зором. Комбінована схема застосування препарату Претоманід Таблетки, бедаквіліну та лінезоліду може викликати проблеми з нервами в очах (оптична нейропатія). Проблеми з нервами в очах можуть спричинити проблеми із зором. **Негайно повідомте свого лікаря,** якщо у вас є симптоми нервових проблем у ваших очах, такі як зміни зору.
Проблеми з нервами в плечах, кистях рук, ногах, ступнях та очах є поширеними побічними реакціями тривалого застосування лінезоліду, але можуть бути серйозними. Нервові проблеми, спричинені лінезолідом, як правило, були оборотними або покращувалися, коли медичні працівники контролювали симптоми нервових розладів і лікування лінезолідом було зменшено, припинено на певний період або припинено назавжди.

• **Проблема серцевого ритму, яка називається подовженням інтервалу QT.** Комбінований режим застосування таблеток Претоманід, бедаквіліну та лінезоліду може спричинити проблеми з серцевим ритмом.
Проблема серцевого ритму є побічною реакцією бедаквіліну. Ваш медичний працівник повинен зробити тест, який називається електрокардіограмою (ЕКГ), щоб перевірити ваше серце, перш ніж ви почнете приймати комбінований режим препарату Претоманід Таблетки, бедаквіліну та лінезоліду та принаймні через 2, 12 та 24 тижні після початку лікування. Негайно повідомте свого лікаря, якщо ви:

- маєте змінне серцебиття (швидке або нерегулярне серцебиття)
- відчуваєте запаморочення або непритомність.

• **Вплив на чоловічу фертильність.** Невідомо, чи може претоманід викликати проблеми з фертильністю у чоловіків. Це може вплинути на вашу здатність стати батьком дитини. Поговоріть зі своїм медичним працівником, якщо це вас турбує.

• **Накопичення кислоти в крові (лактоацидоз).** Комбінований режим застосування таблеток Претоманід, бедаквіліну та лінезоліду може спричинити накопичення кислоти у вашій крові. Накопичення кислоти в крові є побічною реакцією лінезоліду. **Негайно зателефонуйте своєму лікарю**, якщо у вас нудота та блювота, які постійно повторюються.

Найпоширеніші побічні реакції комбінованої схеми препарату Претоманід Таблетки, бедаквіліну та лінезоліду включають:

• акне
• нудота
• блювота
• біль у м'язах і кістках
• головний біль
• аномальні аналізи крові, які можуть бути спричинені ураженням печінки
• печія
• зниження апетиту
• висип
• свербіж
• біль у ділянці живота (черевної порожнини).
• біль у грудях, який посилюється при диханні або кашлі
• інфекція нижніх дихальних шляхів
• аномальні аналізи крові, які можуть бути викликані пошкодженням підшлункової залози
• кашель з кров'ю
• кашель
• низький рівень цукру в крові
• незвичайна втрата ваги
• діарея

Це не всі можливі побічні реакції комбінованого режиму застосування препарату Претоманід Таблетки, бедаквіліну та лінезоліду. Для отримання додаткової інформації зверніться до свого лікаря або фармацевта.

Зверніться до лікаря, щоб отримати медичну консультацію щодо побічних ефектів. Ви можете повідомити про побічні реакції до Адміністрацією США з харчових продуктів та лікарських засобів за номером 1-800-FDA-1088.

Як зберігати препарат Претоманід Таблетки?

• Зберігати препарат Претоманід Таблетки, бедаквілін та лінезолід при кімнатній температурі нижче 86°F (30°C). Запитайте свого фармацевта, якщо у вас є питання про те, як зберігати бедаквілін та лінезолід.

• Зберігати препарат Претоманід Таблетки в оригінальній упаковці, зберігати контейнер щільно закритим..

Зберігайте препарат Претоманід Таблетки та всі інші лікарські засоби в недоступному для дітей місці.

Загальна інформація про безпечне та ефективне застосування комбінованої схеми препарату Претоманід Таблетки, бедаквіліну та лінезоліду.

Лікарські засоби іноді призначаються для інших цілей, ніж ті, які перераховані в Інформації про лікарський засіб для пацієнта. Не використовуйте препарат Претоманід Таблетки, бедаквілін або лінезолід для хвороб, для яких вони не були призначені. Не давайте препарат Претоманід Таблетки, бедаквілін або лінезолід іншим людям, навіть якщо у них є ті ж симптоми, що і у вас. Це може нашкодити їм. Ви можете попросити свого фармацевта або лікаря отримати інформацію про препарат Претоманід Таблетки, бедаквілін та лінезолід, написану для медичних працівників.

Які інгредієнти в комбінованій схемі препарату Претоманід Таблетки, бедаквіліну та лінезоліду?

Препарат Претоманід Таблетки діюча речовина: претоманід

Неактивні інгредієнти препарату Претоманід Таблетки: кремнію діоксид колоїдний безводний, лактоза моногідрат, магнію стеарат, целюлоза мікрокристалічна, повідон, натрію лаурилсульфат та натрію крохмальгліколат

M. BIOTECH LTD. U.K. UNITED KINGDOM

Інгредієнти для бедаквіліну можна знайти в Інформації про лікарський засіб для пацієнта для бедаквіліну. Інгредієнти для лінезоліду можна знайти в інформації про лінезолід, яка написана для медичних працівників.

МАЙЛАН
Виготовлено:
Майлан Лабораторіз Лімітед,
Хайдерабад, 500 096, Індія

Виготовлено для:
Майлан Спесіалті Л.П.,
Моргантаун, WV 26505, США
За ліцензією TB Alliance.

За додатковою інформацією телефонуйте 1-877-446-3679.
Ця Інформація про лікарський засіб для пацієнта затверджена Адміністрацією США з харчових продуктів та лікарських засобів.

75075603

Переглянуто: 9/2019

M. BIOTECH LTD. U.K. UNITED KINGDOM