

## **Частина VI: РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ для лікарського засобу Претоманід FGK\* (Довпрела (Претоманід), таблетки по 200 мг)**

Цей документ є резюме плану управління ризиками (ПУР) для лікарського засобу Претоманід FGK\*. В цьому ПУР детально описані важливі ризики препарату Претоманід FGK\*, спосіб їх мінімізації та отримання додаткової інформації про ризики та невизначеності лікарського засобу Претоманід FGK\* (відсутня інформація).

В Короткій характеристиці лікарського засобу (КХЛЗ) та в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу (ІМЗ) Претоманід FGK\* зазначено важливу інформацію для медичних працівників та пацієнтів про спосіб його застосування.

Це резюме ПУР для лікарського засобу Претоманід FGK\* слід вивчати в контексті всієї інформації, включаючи звіт про оцінку та його резюме спрощеною мовою, які є частиною Європейського звіту з оцінки лікарського засобу (EPAR).

Інформація щодо нових проблем або зміни оцінки вже відомих проблем буде наведена в оновленій версії ПУР для лікарського засобу Претоманід FGK\*.

### **I. Лікарські засоби та їх використання за призначенням**

Претоманід FGK\* зареєстрований для лікування дорослих в рамках комбінованої схеми лікування разом із бедаквіліном та лінезолідом для лікування легеневої форми туберкульозу (ТБ) з широкою лікарською резистентністю (ШЛР), або туберкульозу з множинною лікарською резистентністю та непереносимістю лікування або відсутністю відповіді (МЛР) (повний перелік показань див. в КХЛЗ та Інструкції для медичного застосування лікарського засобу). Препарат містить претоманід в якості діючої речовини та призначений для перорального застосування.

В Європейському звіті з оцінки лікарського засобу Претоманід FGK\* надано додаткову інформацію щодо оцінки переваг лікарського засобу Претоманід FGK\* (EPAR), в тому числі резюме, складене простою мовою, доступне на сайті Європейського агентства з лікарських засобів (ЕМА), на веб-сторінці для лікарських засобів: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/pretomanid-fgk>

### **II. Ризики, пов'язані із застосуванням лікарського засобу, та заходи з мінімізації або подальші характеристики ризиків**

Нижче наведені важливі ризики лікарського засобу Претоманід FGK\* разом із заходами з мінімізації таких ризиків та запропонованими дослідженнями для отримання додаткових відомостей про ризики лікарського засобу Претоманід FGK\*.

Заходи з мінімізації ризиків, визначені для лікарських засобів, можуть включати:

- Конкретну інформацію, наприклад попередження, запобіжні заходи та поради щодо коректного використання, зазначені у листку-вкладиші з інформацією для пацієнта та КХЛЗ, адресовані пацієнтам та медичним працівникам;
- Важливі рекомендації щодо упаковки лікарського засобу;

- Зареєстрований розмір пакування - кількість лікарського засобу в упаковці вибирають так, щоб забезпечити правильне використання лікарського засобу;
- Статус відпуску лікарського засобу — спосіб, у який лікарський засіб постачається пацієнту (наприклад, з рецептом або без нього), може допомогти мінімізувати ризики.

Разом ці заходи становлять **рутинні заходи з мінімізації ризику**.

На додаток до цих заходів інформацію щодо побічних реакцій (небажаних явищ) збирають постійно та регулярно здійснюють її аналіз, для забезпечення можливості впровадження, за необхідності, невідкладних заходів. Таки заходи становлять рутинну діяльність в межах фармаконагляду.

Крім цих заходів, інформація про побічні реакції безперервно збирається та регулярно аналізується, включаючи оцінку в Регулярно оновленому звіті з безпеки (РОЗБ) - для забезпечення можливості впровадження, за необхідності, невідкладних заходів. Таки заходи становлять **рутинну діяльність з фармаконагляду**.

Якщо важлива інформація, яка може вплинути на безпечне використання лікарського засобу Претоманід FGK\*, ще не доступна, її зазначають у розділі «відсутня інформація».

#### **II.A Перелік важливих ризиків та відсутня інформація**

Важливі ризики Претоманід FGK\* - це ризики, які потребують спеціальних заходів з управління ризиками для подальшого вивчення або зниження (мінімізації) таких ризиків, для забезпечення безпеки застосування лікарського засобу пацієнтами. Важливі ризики можна розглядати як ідентифіковані чи потенційні. Визначеними ризиками є проблеми, щодо яких є достатнє підтвердження зв'язку з використанням лікарського засобу Претоманід FGK\*. Потенційні ризики - це проблеми, для яких можливий зв'язок із застосуванням цього лікарського засобу на основі наявних даних, але цей зв'язок ще не встановлені і потребує додаткової оцінки. Відсутня інформація стосується інформації про безпеку лікарського засобу, яка в даний час відсутня, і яку потрібно збирати (наприклад, довготривале застосування лікарського засобу).

<b>Перелік важливих ризиків та відсутня інформація</b>	
Важливі ідентифіковані ризики	Подовження інтервалу QT
Важливі потенційні ризики	Гепатотоксичність Тестикулярна токсичність
Відсутня інформація	Застосування під час вагітності

## II.B Резюме важливих ризиків

<b>Важливі (ідентифіковані ризики: Подовження інтервалу QT)</b>	
Докази поєднання ризику з використанням лікарського засобу	<p>Доклінічні дослідження (сигнал hERG та подовження інтервалу QT у мавп) довели можливість подовження інтервалу QT під час прийому претоманіду.</p> <p>Подовження інтервалу QT - відома побічна реакція бедаквіліну. Виявляється, що бедаквілін у поєднанні з претоманідом призводить до більшого подовження інтервалу QT, ніж очікувалося лише при застосуванні бедаквіліну. Однак вплив претоманіду охарактеризовано не повністю. У дослідженні Nix-TV у жодного з суб'єктів не спостерігалось QTcF, що виникає під час лікування, яке перевищувало 480 мс, і лише у одного суб'єкта спостерігалось зміна QTcF відносно базового рівня на понад 60 мс. Шість (6,4%) пацієнтів повідомили про подовження інтервалу QT, троє з яких вважалися пов'язаними з лікарськими засобами; всі пацієнти не мали клінічних симптомів.</p>
Фактори ризику та групи ризику	<p>Такі фактори можуть збільшити ризик подовження інтервалу QT:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• піруєтна шлуночкова тахікардія в анамнезі,</li> <li>• особистий або сімейний анамнез вродженого подовженого QT синдром,</li> <li>• гіпотиреоз в анамнезі або поточне захворювання,</li> <li>• триваюча брадиаритмія,</li> <li>• серцева недостатність або відома структурна хвороба серця,</li> <li>• QT-інтервал, скорегований за допомогою формули Фредеріка (QTcF) &gt;450 мс (підтверджено повторною електрокардіограмою) або</li> <li>• рівень кальцію, магнію або калію в сироватці крові нижче нижньої межі норми.</li> </ul> <p>Ризик продовження інтервалу QT для комбінованої терапії в дозі, вищій за терапевтичну, не встановлено. Ризик може бути збільшений, якщо системний вплив претоманіду збільшиться.</p>
Заходи з мінімізації ризику	<p>Повідомлення про стандартні ризики: Розділи «Особливості застосування», «Побічні реакції», КХЛЗ та Інструкції для медичного застосування лікарського засобу, розділ «Доклінічні дані з безпеки» КХЛЗ</p> <p>Рутинні заходи з мінімізації ризику, які рекомендують специфічні клінічні заходи для вирішення ризику: Слід провести ЕКГ перед початком лікування та принаймні щомісяця під час лікування комбінованою терапією претоманіду, бедаквіліну та лінезоліду (розділ</p>

	<p>«Особливості застосування» КХЛЗ та Інструкції для медичного застосування лікарського засобу).</p> <p>На початку лікування слід перевірити рівень калію, кальцію та магнію у сироватці крові та привести їх до норми за наявності відхилень. Слід проводити подальший моніторинг електролітів в разі виявлення подовження інтервалу QT (розділ «Особливості застосування» КХЛЗ та Інструкції для медичного застосування лікарського засобу).</p> <p>Інші рутинні заходи з мінімізації ризику, які не зазначені в інформації про лікарський засіб: Умови відпуску лікарського засобу: тільки за рецептом</p> <p>Додаткові заходи зі зниження (мінімізації) ризику: Відсутні</p>
--	--

<b>Важливі потенційні ризики: Гепатотоксичність</b>	
Докази поєднання ризику з використанням лікарського засобу	Підвищення рівня печінкових ферментів спостерігалось у пацієнтів, які отримували претоманід, і виникали частіше, якщо претоманід застосовували у комбінаціях з різними іншими лікарськими засобами під час дослідження клінічного розвитку. Зверніть увагу на те, що хоча явища з боку печінки представляють інтерес під час застосування претоманіду, відомо, що вони можуть також виникати при застосуванні бедаквіліну (Сіртуро® КХЛЗ, 2016).
Фактори ризику та групи ризику	<ul style="list-style-type: none"> <li>• наявності супутніх захворювань,</li> <li>• застосування супутніх лікарських засобів (включно з антиретровірусними засобами),</li> <li>• шкідливого вживання алкоголю.</li> </ul>
Заходи з мінімізації ризику	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризику Розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції» КХЛЗ та Інструкції для медичного застосування лікарського засобу</p> <p>Рутинні заходи з мінімізації ризику, які рекомендують специфічні клінічні заходи для вирішення ризику: рекомендацію уникати вживання алкоголю та інших гепатотоксичних лікарських засобів, крім зазначених у показаннях до застосування, включено в розділ «Особливості застосування» КХЛЗ та Інструкції для медичного застосування лікарського засобу. рекомендацію щодо моніторингу функції печінки, включаючи симптоми та ознаки пошкодження печінки та результати лабораторних досліджень, включено в розділ «Особливості застосування» КХЛЗ та Інструкції для медичного застосування лікарського засобу.</p>

	<p>Інші заходи з мінімізації ризику, які не зазначені в інформації про препарат: Умови відпуску лікарського засобу: тільки за рецептом</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризику: відсутні</p>
<p>Додаткові заходи фармаконагляду:</p>	<p>Додаткові заходи фармаконагляду:</p> <p>Коротка назва дослідження: NC-007-(B-Pa-L) (ZeNix): Частково сліпе, рандомізоване дослідження фази 3 для оцінки безпеки та ефективності різних доз та тривалості лікування лінезолідом та бедаквіліном та претоманідом у учасників з легеневою формою туберкульозу з широкою лікарською резистентністю (ШЛР-ТБ), пре-ШЛР-ТБ або туберкульозу з множинною лікарською резистентністю, що має непереносимість лікування або не відповідає на лікування (МЛР-ТБ).</p> <p>Див. розділ II.C цього резюме для огляду плану післяреєстраційної оцінки</p>

<p><b>Важливий потенційний ризик: Тестикулярна токсичність</b></p>	
<p>Докази поєднання ризику з використанням лікарського засобу</p>	<p>Токсичність ячок спостерігалася у щурів та мишей без межі впливу максимально рекомендованої дози для людини (MRHD). У щурів-самців, які отримували претоманід перорально, спостерігалася зниження рівня фертильності до повного безпліддя. Прямого впливу претоманіду на репродуктивні органи у мавп, яким вводили пероральний претоманід протягом 3 місяців та 9 місяців, не спостерігалася. Зниження рухливості сперматозоїдів, загальної кількості сперми та збільшення аномального співвідношення сперматозоїдів спостерігали у мавп, які вважалися наслідками суттєвого зменшення споживання їжі та маси тіла при високих дозах. Виходячи з доклінічних даних, гризуни є сприйнятливими до пошкодження ячок, спричиненого претоманідом. Рівні чоловічих статевих гормонів у сироватці крові є біомаркерами, які змінюються у зв'язку з таким пошкодженням. У доклінічному дослідженні приматів жодних змін, пов'язаних із застосуванням претоманіду, в ячках та чоловічих статевих гормонах не спостерігалася.</p> <p>В дослідженнях чоловічих статевих гормонів не було жодних ознак токсичності ячок, пов'язаних з лікуванням, і не спостерігалось випадків порушення фертильності у пацієнтів чоловічої статі у дослідженні Nix-TB.</p>
<p>Фактори ризику та групи</p>	<p>Не відомі</p>

ризик	
Заходи з мінімізації ризику	<p>Повідомлення про рутинні ризики: Розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю», КХЛЗ та Інструкції для медичного застосування лікарського засобу, розділ «Доклінічні дані з безпеки» КХЛЗ</p> <p>Рутинні заходи з мінімізації ризику, які рекомендують специфічні клінічні заходи для вирішення ризику: Відсутні</p> <p>Інші рутинні заходи з мінімізації ризику, які не зазначені в інформації про препарат: Умови відпуску лікарського засобу: тільки за рецептом</p>

<b>Відсутня інформація: Застосування під час вагітності</b>	
Заходи з мінімізації ризиків	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризику: Розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю» КХЛЗ та Інструкції для медичного застосування лікарського засобу</p> <p>Рутинні заходи з мінімізації ризику, які рекомендують специфічні клінічні заходи для вирішення ризику: Відсутні</p> <p>Інші рутинні заходи з мінімізації ризику, які не зазначені в інформації про лікарський засіб: Умови відпуску лікарського засобу: тільки за рецептом</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризику: відсутні</p>

## ***II.C Запланований план розвитку в післяреєстраційний період***

### ***II.C.1 Дослідження, які є умовою отримання реєстраційного посвідчення***

Дослідження, які є умовою отримання реєстраційного посвідчення або специфічних обов'язків щодо лікарського засобу Претоманід FGK\*, не проводилися.

### ***II.C.2 Перелік досліджень в плані розвитку в післяреєстраційний період***

Коротка назва дослідження: NC-007-(B-Pa-L) (ZeNix): Частково сліпе, рандомізоване дослідження фази 3 для оцінки безпеки та ефективності різних доз та тривалості лікування лінезолідом та бедаквіліном та претоманідом у учасників з легеневою формою туберкульозу з широкою лікарською резистентністю (ШЛР-ТБ), пре-ШЛР-ТБ або туберкульозу з множинною лікарською резистентністю, що має непереносимість лікування або не відповідає на лікування (МЛР-ТБ).

Мета дослідження: Оцінити ефективність, безпеку та переносимість різних доз лінезоліду в комбінації з бедахіліном та претоманідом та різну тривалість застосування препаратів через 26 тижнів лікування а учасників з легеневою формою або ШЛР-ТБ, пре-ШЛР-ТБ або МЛР-ТБ, що має непереносимість лікування або не відповідає на лікування.