

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dovprela 200 mg tablet

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 200 mg pretomanid.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder 294 mg laktose (som monohydrat) og 5 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Tabletter.

Hvid til næsten hvid, oval tablet, præget med "M" på den ene side og "P200" på den anden side.
Tablettens mål: 18 × 9 mm.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Dovprela er indiceret i kombination med bedaquilin, linezolid og moxifloxacin til behandling af

- voksne med lungetuberkulose (TB) på grund af *Mycobacterium tuberculosis*, der er resistent over for rifampicin med eller uden resistens over for isoniazid.

Dovprela er indiceret i kombination med bedaquilin og linezolid til behandling af

- voksne med lunge-TB på grund af *M. tuberculosis*, der er resistent over for rifampicin og en fluoroquinolon med eller uden resistens over for isoniazid (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

Der henvises til officielle vejledninger i korrekt anvendelse af antibakterielle midler.

4.2 Dosering og administration

Behandling med pretomanid bør indledes og monitoreres af en læge med erfaring i behandling af TB på grund af resistent *M. tuberculosis*.

Det anbefales at administrere pretomanid under overvågning (DOT, directly observed therapy) eller i henhold til lokal praksis.

Dosering

Den anbefalede dosering er 200 mg (en tablet) pretomanid en gang dagligt i 26 uger.

Pretomanid bør kun administreres oralt sammen med bedaquilin (400 mg en gang dagligt i 2 uger efterfulgt af 200 mg 3 gange om ugen [med mindst 48 timer mellem doser] i løbet af sammenlagt 26 uger) og linezolid (oral administration på 600 mg dagligt i op til 26 uger) med eller uden moxifloxacin (400 mg en gang dagligt i 26 uger). Se også nedenfor vedrørende behandlingsvarighed.

I tilfælde af bekræftet lunge-TB, der er resistent over for rifampicin og en fluoroquinolon, med eller uden resistens over for isoniazid, skal pretomanid kombineres med bedaquilin og linezolid, og moxifloxacin skal udelades.

Produktresuméet for bedaquilin, linezolid og moxifloxacin bør konsulteres for yderligere information om brugen af disse lægemidler.

Se desuden pkt. 4.4 for information om den dosisændring af linezolid, der blev foretaget under det kliniske studie ZeNix, og se pkt. 5.1 for oplysninger om studiet.

Seponering af pretomanid-bedaquilin-linezolid- +/- moxifloxacin-behandlingsregimet (se også pkt. 4.4, 4.8 og 5.1)

- Hvis enten bedaquilin eller pretomanid seponeres uanset grund, skal hele kombinationsregimet seponeres.
- Hvis linezolid seponeres permanent i løbet af de indledende fire på hinanden følgende ugers behandling, skal hele kombinationsregiment seponeres.
- Hvis linezolid seponeres efter de indledende fire på hinanden følgende ugers behandling, kan regimet fortsættes med kun bedaquilin, pretomanid og med eller uden moxifloxacin.

Glemte doser

Eventuelle glemte doser pretomanid, bedaquilin og moxifloxacin skal erstattes ved behandlingens afslutning. Doser med linezolid, der er blevet sprunget over grundet bivirkninger over for linezolid, skal ikke erstattes ved behandlingens afslutning.

Se produktresuméet for bedaquilin, linezolid og moxifloxacin for yderligere information om disse lægemidler.

Behandlingsvarighed

Den samlede behandlingsvarighed med pretomanid i kombination med bedaquilin, linezolid og med eller uden moxifloxacin er 26 uger. Pretomanid i kombination med bedaquilin og linezolid kan forlænges til i alt 39 uger. Denne forlængelse kan være relevant i tilfælde, hvor der ikke kan opnås dyrkningskonvertering mellem måned 4 og 6 under behandlingen, og kan baseres på den behandlende læges kliniske skøn (se pkt. 5.1).

Ældre (i alderen ≥ 65)

Der foreligger begrænsede kliniske data om anvendelsen af pretomanid til ældre patienter. Derfor er pretomanids sikkerhed og virkning hos ældre patienter ikke klarlagt.

Nedsat leverfunktion

Pretomanids sikkerhed og virkning hos populationer med nedsat leverfunktion er ikke klarlagt (se pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion

Pretomanids sikkerhed og virkning hos populationer med nedsat nyrefunktion er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data. Anvendelse til patienter med nedsat nyrefunktion frarådes.

Pædiatrisk population

Pretomanids sikkerhed og virkning hos børn og unge er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Til oral anvendelse.

Pretomanid skal indtages med et måltid (se pkt. 5.2).

Tabletterne skal synkes med vand. Hvis patienten har svært ved at synke en hel tablet, kan tabletterne alternativt knuses og blandes med vand til administration. De skal indtages umiddelbart efter, at de er knust og blandet med vand.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof, andre nitroimidazoler eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Pretomanids sikkerhed og virkning er ikke klarlagt for anvendelse i kombination med lægemidler ud over bedaquilin, linezolid og med eller uden moxifloxacin som del af det anbefalede doseringsregime, og derfor bør pretomanid ikke anvendes som del af noget andet regime.

Hepatotoksicitet

Hepatotoksicitet kan forekomme ved anvendelsen af regimet bestående af pretomanid, bedaquilin, linezolid og med eller uden moxifloxacin. Leverrelaterede laboratorietest skal monitoreres. Alkohol og hepatotoksiske lægemidler (herunder urte-tilskud) ud over dem, der er angivet under indikationer (se pkt. 4.1), skal undgås under regimet, særligt hos patienter med nedsat leverfunktion.

Symptomer og tegn (såsom træthed, anoreksi, kvalme, gulsot, mørk urin, leverømhed og hepatomegali) skal adresseres i løbet af behandlingen. Laboratorietest (alaninaminotransferase [ALT], aspartataminotransferase [AST], alkalisk phosphatase og bilirubin) skal monitoreres ved påbegyndelsen af behandlingen og som minimum en gang om ugen i løbet af den første behandlingsmåned, hver anden uge i løbet af den anden måned, og månedligt derefter under behandlingen og efter behov. Hvis der er tegn på forekomst af ny eller forværret leverdysfunktion, skal der testes for viral hepatitis, og eventuelle andre hepatotoksiske lægemidler skal seponeres.

Behandling med hele regimet skal afbrydes, hvis:

- En forhøjelse af aminotransferasen ledsages af en forhøjelse af den samlede bilirubin, der er større end 2 gange den øvre grænse af normal.
- En forhøjelse af aminotransferasen er større end 8 gange den øvre grænse af normal.
- En forhøjelse af aminotransferasen er større end 5 gange den øvre grænse af normal og varer længere end 2 uger.

Behandling kan genetableres under tæt overvågning, når leverenzymer og de kliniske symptomer normaliseres.

Ændring/afbrydelse grundet bivirkninger over for linezolid

Ændring eller afbrydelse af linezolid-doseringen kan være nødvendig i løbet af behandlingen for at behandle kendte linezolidtoksiciteter. Nedenstående anbefalinger afspejler procedurerne, der blev anvendt i ZeNix-studiet (pkt. 5.1).

Myelosuppression

Alle blodtal bør monitoreres som minimum ved behandlingens start, efter to uger, og dernæst månedligt hos patienter, der får linezolid som del af kombinationsregimet. Hæmatologiske parametre er variable fra måling til måling, og fald i tallene skal evalueres i forhold til patientens generelle medicinske tilstand. Nedenstående retningslinjer skal overvejes, når det er sandsynligt, at linezolid har forårsaget et fald i blodtallene. Overvej midlertidigt at seponere eller reducere doseringen af linezolid til 300 mg i de følgende situationer.

- Anæmi - hvis hæmoglobin falder under 80 g/l eller mere end 25 % under niveauet ved behandlingsstart.
- Leukopeni - hvis det absolutte neutrofil-tal (ANC) falder under $0,75 \times 10^9/l$ eller signifikant under baseline. Bekræft med en replikationstest, før der træffes yderligere beslutninger, da ANC'er kan have døgn- eller anden variabilitet.

- Thrombocytopeni - hvis koncentrationen af trombocytter falder til under $50 \times 10^9/l$ eller signifikant under baseline. Bekræft helst med en replikationstest, før der træffes yderligere beslutninger.

Når der ses en bedring i myelosuppressionen, skal det overvejes at genoptage linezolid ved den indledende dosis eller ved halvdelen af den indledende dosis.

Perifer- og optisk neuropati

Perifer neuropati forbundet med linezolid er generelt reversibel eller forbedres ved afbrydelse, dosisreduktion eller seponering af linezolid doseringen. Når der ses en bedring i perifer neuropati, skal det overvejes at genoptage linezolid med 300 mg (halvdelen af den indledende dosis). I de kliniske studier (pkt. 5.1) øgedes forekomsten af afbrydelse/reduktion/seponering af linezolid grundet perifer neuropati kontinuerligt fra ca. 2 måneders behandling til og med behandlingens afslutning. Monitorér visuelle symptomer hos alle patienter, der får kombinationsbehandling med pretomanid, bedaquilin, linezolid og med eller uden moxifloxacin. Hvis en patient oplever symptomer på nedsat syn, afbrydes linezolid doseringen, og der skal straks foretages en øjenundersøgelse, der evaluerer eventuelle tegn på optisk neuropati.

Laktatacidose

Laktatacidose er en kendt bivirkning ved linezolid. Patienter, der udvikler recidiverende kvalme eller opkastninger, skal have foretaget en øjeblikkelig medicinsk evaluering, herunder evaluering af bikarbonat- og mælkesyreniveauer. Desuden bør afbrydelse af linezolid overvejes. Linezolid kan genoptages ved en lavere dosis med tæt monitorering, når tegn og symptomer på laktatacidose er forsvundet.

QT-forlængelse

Der blev indberettet om QT-forlængelse ved kombinationsregimet med pretomanid, bedaquilin, linezolid og med eller uden moxifloxacin. QT-forlængelse er en kendt bivirkning ved bedaquilin og moxifloxacin. Bedaquilin i kombination med pretomanid synes at resultere i en højere QT-forlængelse end forventet med bedaquilin alene. Indvirkningen af pretomanid er imidlertid ikke blevet fuldstændigt karakteriseret.

Der skal laves et EKG før behandlingsstart og mindst en gang om måneden under behandlingen med kombinationsregimet med pretomanid, bedaquilin, linezolid og med eller uden moxifloxacin. Serumkalium, calcium og magnesium bør måles ved baseline og korrigeres hvis unormale. Opfølgende monitorering af elektrolytter skal udføres, hvis der ses QT-forlængelse.

Det følgende kan øge risikoen for QT-forlængelse:

- torsades de pointes (TdP) i anamnesen
- arveligt langt QT-syndrom i patientens eller familiens anamnese
- eksisterende hypothyreoidisme eller hypothyreoidisme i anamnesen
- eksisterende bradyarytmi
- hjertesvigt eller kendt strukturel hjertesygdom
- QT-interval som korrigeret efter Fridericia-metoden (QTcF) > 450 ms (bekræftet af gentaget elektrokardiogram) eller
- serumcalcium-, magnesium- eller kaliumniveauer under de nedre grænser for normal.

Hele regimet med pretomanid, bedaquilin, linezolid og med eller uden moxifloxacin skal seponeres, hvis patienten udvikler klinisk signifikant ventrikulær arytmi eller et QTcF-interval på mere end 500 ms (bekræftet af gentaget EKG). Hvis der opstår synkope, skal der tages et EKG for at påvise QT-forlængelse.

QT-forlængelsesrisikoen for kombinationsregimet er ikke blevet etableret ved eksponeringer, der er højere end de terapeutiske niveauer. Risikoen kan øges, hvis den systemiske eksponering af pretomanid er forhøjet (se pkt. 4.5 og 5.2).

Hjælpestoffer

Dovprela indeholder laktose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Dovprela indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Virkninger af andre lægemidler på pretomanid

CYP3A4-induktorer

Pretomanid metaboliseres delvist af CYP3A4. Som følge heraf kan eksponeringen over for pretomanid være reduceret under samtidig administration af CYP3A4-induktorer. I interaktionsstudier af flere doser pretomanid sammen med flere doser rifampicin eller efavirenz blev pretomanids AUC_{0-24h} reduceret med henholdsvis 66 % eller 35 %. På grund af risikoen for en reduktion af den terapeutiske virkning af pretomanid grundet en nedsættelse af den systemiske eksponering, skal samtidig administration af pretomanid og moderate eller kraftige CYP3A4-induktorer (f.eks. efavirenz, etravirin, rifamyciner, herunder rifampicin, rifapentin og rifabutin, carbamazepin, phenytoin, prikbladet perikon (*Hypericum perforatum*)), når de anvendes systemisk, undgås (se pkt. 4.4).

I et interaktionsstudie af flere doser pretomanid sammen med flere doser ritonavir-boostet lopinavir, blev pretomanids AUC_{0-24h} reduceret med 17 %.

Virkninger af pretomanid på andre lægemidler

Virkning på CYP2C8-, CYP2C9- og CYP2C19-substrater

In vitro-studier viser, at pretomanid er en inducer af CYP2C8, mens studierne er utilstrækkelige vedrørende pretomanids potentiale for at inducere CYP2C9 og 2C19. *In vivo*-induktion kan ikke udelukkes, da der ikke er udført nogen kliniske studier. Hvis pretomanid administreres samtidigt med substrater af CYP2C8, 2C9 og 2C19, f.eks. paclitaxel, warfarin, mephenytoin, bør ordinerende læger og deres patienter være opmærksomme på potentielt nedsat virkning af disse substrater.

Virkning på OAT3-, OATP1B3-, P-gp- og BCRP-substrater

Pretomanid er en hæmmer af OAT3-transporteren *in vitro*, som klinisk kan resultere i øgede koncentrationer af lægemidler, der er OAT3-substrater og kan øge risikoen for bivirkninger ved disse lægemidler. Hvis pretomanid administreres samtidigt med lægemidler, der er OAT3-substrater (f.eks. methotrexat, benzylpenicillin, indomethacin, ciprofloxacin), skal lægemiddelrelaterede bivirkninger ved OAT3-substrater monitoreres, og doseringsreduktioner af OAT3-substratlægemidler skal overvejes efter behov (se pkt. 4.4).

In vitro-studier indikerer, at pretomanid er en hæmmer af BCRP, OATP1B3 og P-gp. Der er ikke udført nogen kliniske studier for at undersøge disse interaktioner. Derfor kan det ikke udelukkes, at samtidig administration af pretomanid med følsomme OATP1B3-substrater (f.eks. valsartan, statiner), BCRP-substrater (f.eks. rosuvastatin, prazosin, glyburid, sulfasalazin) og P-gp-substrater (f.eks. digoxin, dabigatran etexilat, verapamil) kan øge deres eksponering. Hvis pretomanid administreres samtidigt med substrater af OATP1B3, BCRP eller P-gp, skal lægemiddelrelaterede bivirkninger for det samtidigt administrerede lægemiddel monitoreres.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er meget utilstrækkelige data fra anvendelse af pretomanid til gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår den embryoføtale udvikling (se pkt. 5.3).

Pretomanid må kun anvendes under graviditet, hvis fordelene for patienten menes at opveje den mulige risiko for fostret.

Amning

Det er ukendt, om pretomanid/metabolitter udskilles i human mælk. De tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyreforsøg viser, at pretomanid/metabolitter udskilles i mælk (se pkt. 5.3). En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning eller behandling med pretomanid skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der foreligger ingen humane data om pretomanids virkning på fertiliteten. Der sås en markant reduceret fertilitet hos hanrotter ved oral administration af pretomanid (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Pretomanid påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der er blevet indberettet om svimmelhed hos nogle patienter, der tager pretomanid, og nogle patienter oplevede nedsat syn. Dette skal tages med i overvejelserne, når patientens evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner vurderes (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

De hyppigste bivirkninger under behandling med pretomanid i kombination med bedaquilin og linezolid var kvalme, opkastninger og forhøjede transaminaser. Patienterne oplevede perifer neuropati og anæmi, som er kendte bivirkninger over for linezolid. Kvalme, opkastninger og forhøjede transaminaser er mulige bivirkninger for alle tre lægemidler i regimet. De hyppigste bivirkninger under behandling med pretomanid i kombination med bedaquilin, linezolid og moxifloxacin var forhøjede transaminaser og QTc-forlængelse.

Se produktresuméet for bedaquilin, linezolid og moxifloxacin for yderligere information om bivirkninger forårsaget af disse lægemidler.

Tabel over bivirkninger ved pretomanid

Nedenstående tabel viser bivirkninger efter systemorganklasse og hyppighed, som betragtes som i det mindste muligvis relateret til behandlingsregimerne BPaL og BPaLM (bedaquilin, pretomanid, linezolid og moxifloxacin), og som er observeret i løbet af følgende kliniske studier:

- Nix-TB: 109 patienter behandlet med pretomanid i kombination med bedaquilin og linezolid (1.200 mg dagligt) i 26 uger
- ZeNix: 45 patienter behandlet med pretomanid i kombination med bedaquilin og linezolid (1.200 mg dagligt) i 26 uger og 45 patienter behandlet med pretomanid i kombination med bedaquilin og linezolid (600 mg dagligt)
- TB-PRACTECAL: 273 patienter behandlet med pretomanid i kombination med bedaquilin, linezolid (600 mg) med eller uden moxifloxacin (400 mg) i 24 uger (N = 151 patienter i BPaLM-armen + N = 122 patienter i BPaL-armen)

Nedenstående liste over bivirkninger afspejler delvist sikkerhedsprofilen for studieregimerne, da det er svært at adskille den kausale sammenhæng mellem et lægemiddel og et andet. En population på i alt 472 patienter, der fik BPaL-regimet med eller uden moxifloxacin, er inkluderet.

Bivirkninger, der menes at skyldes linezolid, er mærket med Δ.

Bivirkninger, der skyldes moxifloxacin, er mærket med §.

Tabel 1: Bivirkninger fra kliniske studier

Systemorganklasse	Meget almindelig ≥1/10	Almindelig ≥1/100 til <1/10	Ikke almindelig ≥1/1,000 til <1/100
Infektioner og parasitære sygdomme		Vulvovaginal candidiasis§, oral candidiasis*	
Blod og lymfesystem	Leukopeni* Δ, anæmi* Δ, lymfopeni Δ	Neutropeni* Δ, eosinofili, thrombocytopeni* Δ	Pancytopeni Δ
Metabolisme og ernæring		Hyponatriæmi Δ, hypernatriæmi Δ, hypokalcæmi, hypoalbuminæmi Δ, hyperkaliæmi § Δ, hypokaliæmi Δ, nedsat appetit, hyperglykæmi § Δ, hypoglykæmi, laktatacidose* Δ, hypomagnesiami	Dehydrering, hypovolæmi
Psykiske forstyrrelser		Depression, insomni	Angst
Nervesystemet	Hovedpine, perifer neuropati* Δ	Dysgeusi, svimmelhed, tremor §	
Øjne		Nedsat syn*	Sygdomme i øjets linse, kløe i øjne, hævelser af øjne, papilødem, presbyopi, øjenirritation, øjensmerter*, optisk neuropati*Δ, katarakt
Øre og labyrint		Døvhed*	
Hjerte		Palpitationer	Sinusbradykardi, sinustakykardi
Vaskulære sygdomme		Hypertension*	Hypotension
Luftveje, thorax og mediastinum		Hæmoptyse, epistaxis	Hoste*
Mave-tarm-kanalen	Kvalme, opkastninger	Gastritis*, diarré, forstoppelse, pankreatitis, abdominalsmerter*, dyspepsi	Gastroøsofageal reflukssygdom, abdominal udspiling, glossopyrose, hæmatemese, eruktation
Lever og galdeveje	Forhøjet transaminase*	Hyperbilirubinæmi	Hepatomegali, gulsot
Immunsystemet			Hypersensitivitet
Hud og subkutane væv	Udslæt*	Akne*, tør hud, pruritus*, urticaria	Alopeci, allergisk eksem, erytem, hyperpigmentering, angioødem
Knogler, led, muskler og bindevæv	Muskel- og knoglesmerter*	Muskelspasmer*	Polyarthriti*

Systemorganklasse	Meget almindelig ≥1/10	Almindelig ≥1/100 til <1/10	Ikke almindelig ≥1/1,000 til <1/100
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Brystsmerter*, træthed*	
Undersøgelser	QT-forlængelse på EKG	Forhøjet gamma-glutamyltransferase, alkalisk fosfatase i blodet forhøjet, carbamid i blodet forhøjet, lipase forhøjet*, forhøjet amylase*, forhøjet kreatinin i blodet § Δ, reduceret kreatininclearance i nyrer	Kreatinfosfokinase i blodet forhøjet, albumin til stede i urinen, forhøjet kreatinfosfokinase MB i blodet, forhøjet urinsyre i blodet

*Udvalgte termer er minimeret som følger: **leukopeni** (leukopeni, nedsat leukocyttal i blodet); **lymfopeni** (lymfopeni, nedsat lymfocytal); **perifer neuropati** (sviende fornemmelse, hypoæstesi, hyporefleksi, perifer neuropati, paraæstesi, perifer motorneuropati, perifer sensori neuropati, polyneuropati); **gastritis** (gastritis, kronisk gastritis); **akne** (akne, acneiform dermatitis); **muskel- og knoglesmerter** (artralgi, rygsmerter, costochondritis, myalgi, smerter i ekstremiteter, muskel- og knoglesmerter, muskelforstrækning); **forhøjede transaminaser** (forhøjet alaninaminotransferase (ALT), forhøjet aspartataminotransferase (AST), lægemiddelinduceret leverskade, forhøjet leverenzym, leverfunktion unormal, forhøjet leverfunktion ved test, forhøjede transaminaser); **udslæt** (udslæt, erytematøst udslæt, maculopapuløst udslæt, papuløst udslæt, vesikulært udslæt, pustuløst udslæt, nodulært udslæt); **pruritus**, generaliseret pruritus, kløende udslæt); **abdominale smerter** (abdominale smerter, nedre abdominale smerter, øvre abdominale smerter, abdominalt ubehag); **nedsat syn** (sløret syn, nedsat synsskarphed, synsnedsættelse); **forhøjet amylase** (forhøjet amylase, hyperamylasæmi); **forhøjet lipase** (hyperlipasæmi, forhøjet lipase); **optisk neuropati** (optisk neuropati, optisk neuritis); **pankreatitis** (pankreatitis, hæmoragisk pankreatitis), **anæmi** (anæmi, nedsat hæmoglobin); **trombocytopeni** (trombocytopeni, nedsat blodpladetal); **neutropeni** (neutropeni, nedsat neutrofil); **hyperbilirubinæmi** (hyperbilirubinæmi, forhøjet bilirubin i blodet); **lactacidose** (lactacidose, acidose, forhøjet mælkesyre i blodet, forhøjet laktat i blodet); **muskelspasmer** (muskelspasmer, stivhed i muskler og knogler); **træthed** (træthed, asteni, utilpashed); **oral candidiasis** (oral candidiasis, oral svampeinfektion, angulær cheilitis); **erytem** (erytem, palmar erytem); **polyarthritis** (polyarthritis, artropati); **brystsmerter** (brystsmerter, angina pectoris); **pancreatitis** (pancreatitis, hæmoragisk pancreatitis); **øjensmerter** (øjensmerter, periorbitale smerter); **perifer hævelse** (perifert ødem, perifer hævelse); **døvhed** (døvhed, ensidig døvhed, konduktiv døvhed); **tør hud** (tør hud, xerose); **allergisk eksem** (allergisk eksem, dermatitis); **hyperglykæmi** (hyperglykæmi, forhøjet blodglukose); **hoste** (hoste, produktiv hoste); **hypertension** (hypertension, forhøjet blodtryk).

Δ: Bivirkninger, der skyldes linezolid.

§: Bivirkninger, der skyldes moxifloxacin

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Forhøjede transaminaser

I Nix-TB-studiet, hvor 109 patienter blev behandlet med pretomanid i kombination med bedaquilin og linezolid, kombineret med ZeNix-patienterne, der fik behandling i de behandlingsarme, som var doseret til 26 uger med linezolid, oplevede 19 % af patienterne bivirkningen forhøjede transaminaser (meget almindelig). Alle patienter med undtagelse af én patient, der døde grundet pneumoni og sepsis, der oplevede forhøjede transaminaser, kunne fortsætte eller genoptage behandlingen efter afbrydelse og fuldføre hele behandlingsforløbet.

I TB-PRACTECAL-studiet, hvor moxifloxacin blev administreret sammen med BPAL-regimet, blev bivirkninger med forhøjede transaminaser indberettet hos 58 (38,4 %) af patienterne i BPALM-armen, hvor én patient kan have indberettet mere end én foretrukken term, grupperet i kategorien forhøjede transaminaser. Størstedelen af hændelserne var i kategorien grad 1 eller grad 2, 6 patienter indberettede en sværhedsgrad på 3, og hos 5 patienter var resultatet, at bivirkningen gik i sig selv igen, og hos 1 patient var resultatet ikke kendt.

EKG med QT-intervalforlængelse

QT-forlængelse er en kendt bivirkning ved bedaquil. Bedaquilin i kombination med pretomanid med eller uden moxifloxacin synes at resultere i en højere QT-forlængelse end forventet med bedaquilin alene. Indvirkningen af pretomanid er imidlertid ikke blevet fuldstændigt karakteriseret. I Nix-TB-studiet oplevede 6 patienter (5,5 %, almindelig) forbigående TEAE'er (treatment-emergent adverse events – bivirkninger opstået under behandling) i form af elektrokardiogram med QT-forlængelse. Ingen patienter blev under hele Nix-TB-studiet indberettet med en behandlingsfremkaldt QTcF over 480 ms. En patient blev indberettet med en ændring af QTcF fra baseline på over 60 ms. I ZeNix-studiet blev der ikke observeret elektrokardiogram QT-forlængelse hos patienter fra 26-ugers behandlingsarmen. I TB-PRACTECAL-studiet indberettede 46 patienter (30,5 %) QT-forlængelse relateret til forsøgslægemidler, og af disse indberettede kun 1 patient QT-forlængelse med en sværhedsgrad på 3, som gik i sig selv igen.

Myelosuppression

Myelosuppression er en kendt bivirkning ved linezolid. I Nix-TB-studiet oplevede 37 % (meget almindelig) af patienterne anæmi som den mest almindelige bivirkning af hæmatopoietisk cytopeni tilskrevet linezolid. De fleste cytopenier begyndte efter 2 ugers behandling. Samlet set oplevede tre patienter cytopenier, der blev betragtet som alvorlige: neutropeni hos 1 patient og anæmi hos 2 patienter. Alle 3 alvorlige bivirkninger resulterede enten i afbrydelse af linezolid eller i afbrydelse af pretomanid, bedaquilin og linezolid og alle forsvandt igen.

I ZeNix-studiet var der en større forekomst af bivirkninger i form af myelosuppression, 28,9 % vs. 13,3 %, for 1 200 mg sammenlignet med 600 mg linezolid for 26-ugers gruppen. De fleste TEAE'er i form af myelosuppression var enten af grad 1 eller grad 2 i sværhedsgrad. Samlet set forekom størstedelen af de første TEAE'er i form af myelosuppression inden for de første 9 uger af behandlingen, undtagen i 1 200 mg 26-ugers behandlingsgruppen, hvor cirka halvdelen af hændelserne opstod efter uge 9.

I de kombinerede studiedata rapporterede 2 patienter alvorlige bivirkninger i form af anæmi med 1 200 mg linezolid, og ingen blev rapporteret i 600 mg-gruppen.

I TB-PRACTECAL-studiet indberettede 52 patienter bivirkninger med myelosuppression i BPaLM-armen. Ud af disse indberettede 27 patienter (18 %) leukopeni, 26 patienter (17,2 %) indberettede neutropeni, og 21 patienter (14 %) indberettede anæmi. Én patient kan have indberettet mere end én foretrukken term. En sværhedsgrad på 3 eller derover blev observeret hos 6 patienter, og resultatet var, at bivirkningen gik i sig selv igen hos 4 patienter, mens resultatet hos 2 patienter ikke var kendt.

Perifer neuropati

Perifer neuropati er en kendt bivirkning ved linezolid. I Nix-TB-studiet oplevede 81 % (meget almindelig) af patienterne perifer neuropati. I ZeNix-studiet indberettede 17 (37,8 %) af patienterne en bivirkning i form af perifer neuropati opstået under behandling i 1 200 mg 26-ugers behandlingsgruppen; en af disse hændelser førte til seponering af behandlingen. I 600 mg 26-ugers behandlingsgruppen indberettede et mindre antal patienter perifer neuropati, 11 (24,4 %), og ingen bivirkninger krævede afbrydelse eller seponering af behandling med linezolid.

De fleste af disse bivirkninger var af grad 1 og forekom efter 8 ugers behandling.

Når pretomanid blev administreret i BPaL-regimet sammen med moxifloxacin i TB-PRACTECAL-studiet, indberettede 13 patienter (8,6 %) foretrukne termer grupperet under perifer neuropati. De fleste af hændelserne var af sværhedsgrad 1 eller 2, og alle hændelser gik i sig selv igen.

Optisk neuropati

Optisk neuropati er en kendt bivirkning ved linezolid. To patienter (2 %, almindelig) i Nix-TB-studiet udviklede optisk neuropati, begge efter 16 ugers behandling. Begge var alvorlige, bekræftet ved nethindeundersøgelse som optisk neuropati/neuritis, og resulterede i seponering af linezolid, begge bivirkninger forsvandt igen.

Samlet set indberettede 4 (2,2 %) patienter en bivirkning i form af optisk neuropati opstået under behandling i ZeNix-studiet. Alle 4 patienter var i 1 200 mg linezolid 26-ugers behandlingsgruppen (8,9 %). Den maksimale sværhedsgrad var grad 1 (mild) for 1 patient, grad 2 (moderat) for 2 patienter og grad 3 (svær) for 1 patient. Alle patienter fik seponeret linezolid permanent undtagen 1, som allerede havde afsluttet behandlingen, da bivirkningen opstod. Bivirkningen startede efter 3 måneders behandling, og den forsvandt helt igen. Der blev ikke indberettet bivirkninger med optisk neuropati, da der blev doseret 600 mg linezolid i ZeNix-studiet.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ingen erfaring med akut overdosering med pretomanid. I tilfælde af forsætlig eller utilsigtet overdosering bør der træffes generelle forholdsregler med henblik på at understøtte de vitale funktioner med monitorering af disse samt optagelse af EKG.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antimykobakterika, lægemidler til behandling af tuberkulose, ATC-kode: J04AK08.

Virkningsmekanisme

Pretomanids virkningsmekanisme menes at involvere hæmning af syntesen af lipider i cellevægge under aerobe forhold og generering af reaktive nitrogenarter under anaerobe forhold. Pretomanid, der aktiveres ved at få et elektron via en mykobakteriel deazaflavin (F420)-afhængig nitroreduktase er nødvendig for aktivitet under både aerobe og anaerobe forhold (se også afsnittet om resistens nedenfor).

Resistens

Aktivering af pretomanid, som finder sted i bakteriecellerne, afhænger af enzymer kodet af 5 gener: en cofaktor F420-afhængig nitroreduktase ved navn Ddn; en glukose-6-phosphat-dehydrogenase ved navn Fgd1; og enzymerne i F420's biosyntetiske bane (FbiA, FbiB og FbiC). Mutationer i de 5 gener, der koder disse enzymer (*ddn*, *fgd1*, *fbiA*, *fbiB*, *fbiC*), er blevet forbundet med det høje resistensniveau i pretomanid *in vitro*.

Ikke alle isolater med øgede, minimale inhibitoriske koncentrationer (MIC'er) har mutationer i disse gener, hvilket antyder eksistensen af mindst én anden resistensmekanisme.

Pretomanid udviser ikke krydsresistens med noget aktuelt anvendt lægemiddel mod tuberkulose, med undtagelse af delamanid, hvor der er blevet påvist krydsresistens *in vitro*. Dette skyldes sandsynligvis, at pretomanid og delamanid aktiveres via samme bane, se ovenfor. Der er kun blevet observeret ét tilfælde med tilegnelse af pretomanidresistens indtil videre i studier, der er sponsoreret af TB Alliance.

Grænseværdier ved følsomhedstestning

MIC (mindste inhiberende koncentration)-fortolkningskriterierne for følsomhedstestning er fastlagt af European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) for pretomanid og er anført her: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

Klinisk virkning og sikkerhed

Nix-TB-studie

Pretomanid blev evalueret i et multicenter, open-label-studie, der blev udført med patienter med

- lungetuberkulose på grund af *M. tuberculosis* der er resistent over for isoniazid, rifampicin, en fluoroquinolon og et andet-linje injicerbart, antibakterielt lægemiddel (ekstremt resistent TB (XDR-TB), definition fra Verdenssundhedsorganisationen (WHO) før 2021,
- eller patienter med lungetuberkulose på grund af *M. tuberculosis* der er resistent over for isoniazid og rifampicin, og hvor patienterne var behandlingsintolerante eller ikke-responsive over for standardbehandling (TI/NR MDR-TB).

Patienterne fik det indicerede pretomanid-bedaquilin-linezolid-regime i 6 måneder (kunne forlænges til 9 måneder) med 24 måneders opfølgning; linezolid's startdosis var enten 600 mg to gange dagligt eller 1 200 mg en gang dagligt. I alt blev 109 patienter behandlet i løbet af studiet.

Det primære virkningsendepunkt for studiet var manglende behandlingsvirkning, defineret som forekomsten af bakteriologisk svigt, bakteriologisk relaps (dyrkningskonvertering til positiv status efter fuldførelse af behandling med samme *Mycobacterium tuberculosis*-stamme, efter konvertering til negativ under behandling), eller klinisk svigt i løbet af opfølgning indtil 6 måneder efter behandlingens afslutning. Patienter, der havde manglende behandlingsvirkning, blev kategoriseret som havende et ugunstigt resultat.

Patienternes middelalder var 35,6 år, hvor 48 % var kvinder og 52 % mænd. Middelvarigheden efter første TB-diagnose var 24 måneder. 47 %/38 % af patienterne havde unilaterale/bilaterale kaviteter og 51 % af patienterne var hiv-positive (med et middel CD4-celletal på 396 celler/ μ l).

Resultaterne for den primære virkningsanalyse ses i nedenstående tabel.

Tabel 2: Primær virkningsanalyse for Nix-TB

	I alt	XDR	TI/NR MDR
N	109	71 (65 %)	38 (35 %)
Ikke-vurderbare	2	1	1
I alt vurderbare	107	70	37
Gunstige	98 (92 %)	63 (90 %)	35 (95 %)
Ugunstige	9 (8 %)	7 (10 %)	2 (5 %)

XDR (definition fra WHO før 2021): Ekstremt resistent (resistens over for isoniazid, rifampicin, en fluoroquinolon og et andet-linje injicerbart, antibakterielt lægemiddel)

TI/NR MDR: behandlingsintolerant eller ikke-responsiv multiresistent (resistens over for både isoniazid og rifampicin og behandlingsintolerant eller ikke-responsiv over for standardbehandling)

Resultaterne var ensartede hos både hiv-negative og hiv-positive patienter. Ud af de 9 ugunstige resultater var 6 dødsfald under modtagelse af behandling. To yderligere patienter recidiverede i opfølgningen efter behandlingsafslutningen, hvoraf en af disse patienter senere døde.

ZeNix-studie

Pretomanid blev evalueret i et delvist blindet, randomiseret fase 3-forsøg, der vurderer sikkerheden og virkningen af forskellige doser og behandlingsvarigheder med linezolid plus bedaquilin og pretomanid (BPAL) hos patienter med

- lungetuberkulose på grund af *M. tuberculosis* der er resistent over for isoniazid, rifampicin, en fluoroquinolon og et andet-linje injicerbart, antibakterielt lægemiddel (lægemiddelresistent TB (XDR-TB), definition fra WHO før 2021),

- eller lungetuberkulose på grund af *M. tuberculosis* der er resistent over for rifampicin og enten en fluoroquinolon eller et andet-linje injicerbart, antibakterielt lægemiddel (præ-XDR-TB, definition fra WHO før 2021),
- eller lungetuberkulose på grund af *M. tuberculosis* der er resistent over for både isoniazid og rifampicin, og hvor patienterne var behandlingsintolerante eller ikke-responsive over for standardbehandling (TI/NR MDR-TB).

I alt blev 181 patienter randomiseret til at få en af de 4 behandlingsarme, hvoraf 45 hver fik 1 200 mg eller 600 mg linezolid i BPAL-regimet i 26 uger, og henholdsvis 46 og 45 patienter fik 1 200 mg eller 600 mg linezolid i BPAL-regimet i 9 uger. Patienternes middelalder var 37,1 år, hvor 67,4 % var mænd. Størstedelen af deltagerne var hvide (63,5 %), og resten af deltagerne var sorte (36,5 %). De fleste deltagere havde en aktuel TB-diagnose (stratificeringsfaktor) af lungetuberkulose på grund af *M. tuberculosis* der er resistent over for rifampicin og enten en fluoroquinolon eller et andet-linje injicerbart, antibakterielt lægemiddel (47,0 %) eller lungetuberkulose på grund af *M. tuberculosis* der er resistent over for isoniazid, rifampicin, en fluoroquinolon og et andet-linje injicerbart, antibakterielt lægemiddel (41,4 %), og resten af deltagerne havde lungetuberkulose på grund af *M. tuberculosis* der er resistent over for isoniazid og rifampicin, og hvor patienterne var behandlingsintolerante eller ikke-responsive over for standardbehandling (henholdsvis 5,0 % og 6,6 %).

Det primære virkningsendepunkt var forekomsten af manglende behandlingsvirkning (ugunstigt resultat) defineret som bakteriologisk svigt eller relaps eller klinisk svigt 6 måneder (26 uger) efter behandlingens afslutning. Deltagere blev klassificeret som havende en gunstig, ugunstig eller ikke-vurderbar status 6 måneder (26 uger) efter behandlingens afslutning.

Resultatet for den primære virkningsanalyse ses i nedenstående tabel.

Tabel 3: Primær virkningsanalyse for ZeNix

	Linezolid 1 200 mg 26 uger (N = 45) n (%)	Linezolid 1 200 mg 9 uger (N = 46) n (%)	Linezolid 600 mg 26 uger (N = 45) n (%)	Linezolid 600 mg 9 uger (N = 45) n (%)	Total (N = 181) n (%)
Ikke-vurderbar	1	1	0	1	3
I alt vurderbare	44	45	45	44	178
Gunstig	41 (93,2 %)	40 (88,9 %)	41 (91,1 %)	37 (84,1 %)	159 (89,3 %)
Ugunstig	3 (6,8 %)	5 (11,1 %)	4 (8,9 %)	7 (15,9 %)	19 (10,7 %)
95 % CI for Gunstig	81,3 % til 98,6 %	75,9 % til 96,3 %	78,8 % til 97,5 %	69,9 % til 93,4 %	83,8 % til 93,4 %

CI = konfidensinterval; N = det samlede antal deltagere i den relevante analysepopulation; n = antallet af deltagere i hver kategori.

Gunstig og ugunstig status som defineret i den statistiske analyseplan for den modificerede intent-to-treat-population.

TB-PRACTECAL-studie

Pretomanid blev evalueret i et åbent, randomiseret, kontrolleret, fase 2–3, multicenter noninferioritetsstudie hos patienter med rifampicin-resistent tuberkulose. Patienternes alder i studiet spændte fra 15 til 72 år. 40,4 % af patienterne var kvinder. 28 % af patienterne var blevet diagnosticeret med hiv.

En BPALM-behandlingsarm blev sammenlignet med en arm med WHO's standardbehandling. Deltagerne i gruppen med standardbehandling fik nationalt godkendte behandlinger, opdateret i henhold til WHO's retningslinjer. Indledningsvist omfattede standardbehandlingsregimerne både kortere standardiserede (36 til 44 uger) regimer og længere individualiserede (72 til 80 uger) regimer. Fra 2017 til 2019 omfattede disse regimer generelt et injicerbart andenlinje-middel, og kriterierne for at inkludere bedaquilin var stringente. Fra 2019 fik deltagerne udelukkende orale versioner af disse regimer, og de fleste regimer omfattede bedaquilin.

Det primære virkningsresultat var en ufavorabel status (en kombination af død, behandlingssvigt, behandlingsseponering, manglende opfølgning eller recidiv af tuberkulose) 72 uger efter randomisering. I den modificerede intention-to-treat-population med udelukkelse af skift havde 56 ud af 137 patienter i gruppen med standardbehandling (40,9 %) og 16 ud af 138 patienter i BPaLM-gruppen (11,7 %) en ufavorabel status. De sekundære virkningsresultater, risikoen for en kombineret ufavorabel resultathændelse efter 24 og 108 uger, var i store træk i overensstemmelse med det primære resultat.

Studiets begrænsninger omfatter det åbne design, manglen på opfølgning efter behandlingsseponering, og afbrydelse før tid på grund af virkning efter en uplanlagt interimanalyse.

Tabel 4 viser de primære udfaldsresultater hos patienter randomiseret til BPaLM eller standardbehandling under enten fase 2-delen eller fase 3-delen af studiet.

Tabel 4: Primære udfaldsresultater i TB-PRACTECAL

	mITT-population med udelukkelse af skift*	
	Standardbehandling (n = 137) n (%)	BPaLM (n = 138) n (%)
Intet ufavorabelt resultat	81 (59,1 %)	121 (87,7 %)
Ufavorabelt resultat	56 (40,9 %)	16 (11,6 %)
Ikke evaluerbart	0 (0 %)	1 (0,7 %)
Årsager til ufavorabelt resultat		
Dødsfald	5 (3,7 %)	0 (0 %)
Tidlig seponering	50 (36,5 %)	11 (8,0 %)
Manglende opfølgning ved uge 72	1 (0,7 %)	4 (2,9 %)
Recidiv	0 (0 %)	1 (0,7 %)

* **mITT-population med udelukkelse af skift:** modificeret intent-to-treat-population med udelukkelse af patienter i standardbehandlingsarmen, som blev skiftet til Practecal-arm 1 (BPaLM) efter 18. marts 2021, da rekrutteringen til studiet blev stoppet. Den blev brugt som den primære population ved indberetning af mITT-resultater.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med pretomanid i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af multiresistent tuberkulose (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Pretomanids farmakokinetiske egenskaber er sammenlignelige hos voksne, sunde patienter og hos voksne tuberkuloseinficerede patienter.

Absorption

Pretomanids absolutte biotilgængelighed er ikke klarlagt. To massebalancestudier har indikeret, at den absolutte biotilgængelighed er større end 53 % og 64 %.

Middelværdierne for t_{max} ligger fra 4 til 5 timer.

Administration af 200 mg pretomanid efter et kalorierigt måltid med højt fedtindhold øgede middelværdien for C_{max} med 76 % og middelværdien for AUC_{0-inf} med 88 % sammenlignet med fastende tilstand.

Fordeling

Bindingen af pretomanid til humane plasmaproteiner er 86,4 %, så den ubundne brøkdel (f_u) er 13,6 %. Bindingen af humant serumalbumin var sammenlignelig (82,7 %), hvilket antydte, at bindingen til albumin er ansvarlig for pretomanids humane plasmaproteinbinding. Middelværdien for den tilsyneladende fordelingsvolumen (V_d/F) efter en enkelt dosis på 200 mg i den ikke-fastende tilstand var 97 l ved en middelvægt på 72 kg.

Biotransformation

Pretomanids metaboliske profil er ikke blevet fuldstændigt belyst. Pretomanid metaboliseres i stort omfang med over 19 metabolitter, der er blevet identificeret gennem flere metaboliseringsveje. I massebalancestudiet havde pretomanid en halveringstid på 16 timer, mens den samlede radioaktivitet var 18 dage, hvilket indikerer tilstedeværelsen af delvist uidentificerede metabolitter med lang levetid.

In vitro blev pretomanid metaboliseret moderat af CYP3A4. En rolle af CYP3A4 blev yderligere understøttet af et klinisk lægemiddelinteraktionsstudie med CYP3A4-induktorer. En nitroreduktion i *mycobacterium tuberculosis* og potentielt i mikroflora i mave-tarm er også involveret i pretomanids metabolisme.

Pretomanid er ikke et substrat af cytochrom P450 (CYP), 2C9, 2C19 eller 2D6 *in vitro*.

Elimination

Genfindingen af samlet radioaktivitet efter en enkelt dosis på ^{14}C -pretomanid var ca. 90 % med ca. 53-65 % udskilt i urinen og 26-38 % i fæces.

Pretomanid er ved klinisk relevante koncentrationer ikke et substrat eller en inhibitor for transportørerne, galde-salt-eksportpumpe (BSEP), multilægemiddel- og toksinekstruderingsprotein (MATE)1, MATE2-K, organisk aniontransportør (OAT)1, OAT1B1 og organisk kationstransportør, (OCT)1. Pretomanid er ikke et substrat af OAT3, brystcancerresistensprotein (BCRP), P-glycoprotein (P-gp), OCT2 og organisk aniontransporterende polypeptid (OATP)1B3. Pretomanids mulighed for at hæmme P-gp, OATP1B3, OCT2 og BCRP er ikke blevet undersøgt i klinisk relevante koncentrationer. Tilsyneladende clearance (CL/F) efter en enkelt dosis var henholdsvis 7,6 og 3,9 l/t i fastende og ikke-fastende tilstand. Elimineringshalveringstiden var 17 timer.

Non-linearitet

I den fastende tilstand faldt biotilgængeligheden med stigende doser (50 til 1500 mg/dag), med en mætning af absorptionen på over 1000 mg. I den ikke-fastende tilstand var der ingen signifikante ændringer i biotilgængeligheden ved doser på 50 mg til og 200 mg.

Særlige populationer

Nedsat leverfunktion

Pretomanids farmakokinetik er ikke klarlagt hos patienter med nedsat leverfunktion.

Nedsat nyrefunktion

Pretomanids farmakokinetik er ikke klarlagt hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Pædiatrisk population

Pretomanids farmakokinetik er ikke klarlagt hos den pædiatriske population.

Ældre

Der foreligger begrænsede kliniske data ($n = 5$) om anvendelsen af pretomanid til ældre patienter (≥ 65 år).

Race

Der var ingen klinisk relevante forskelle i pretomanids farmakokinetik mellem patienter af afroamerikansk/afrikansk oprindelse og hvide. Pretomanids farmakokinetik er ikke klarlagt hos andre etniske populationer.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Der udviklede sig katarakter hos rotter, der fik pretomanid ved 300 mg/kg/dag i 13 uger med 7 gange den maksimale, anbefalede humane dosis (MRHD) -eksponering og ved 100 mg/kg/dag i 26 uger med 3-4 gange MRHD-eksponering. Katarakterne var ikke til stede ved doseringen hos aber, der fik oral pretomanid ved 450 mg/kg/dag (10,5 gange MRHD-eksponering) i 4 uger og 300 mg/kg/dag (5,4 gange MRHD-eksponering) i yderligere 12 uger, men blev observeret hos 2 ud af 12 aber i løbet af den 13-ugers restitutionperiode efter behandlingen. I et efterfølgende studie med aber blev der ikke observeret katarakter efter 13 ugers behandling med op til 300 mg/kg/dag oral pretomanid (5 gange MRHD-eksponeringen) eller i løbet af den 20-ugers restitutionperiode efter behandlingen. Desuden blev der ikke observeret katarakter i toksicitetsstudier med gentagne doser i op til 9 måneder hos aber (ca. 2-3 gange MRHD-eksponeringen). I et 2-årigt karcinogenicitetsstudie hos rotter resulterede pretomanid desuden i en øget forekomst af katarakt ved 10 mg/kg/dag, hvilket resulterede i en eksponering i samme interval som ved MRHD. Den kliniske relevans af dette resultat er ukendt.

Ved gentagne dosisstudier med rotter blev der observeret kramper ved systemisk eksponering, der var 4 til 10 gange højere end den kliniske eksponering ved MHRD på 200 mg/dag ($C_{\max} = 3,1 \mu\text{g/ml}$ og $\text{AUC}_{0-24} = 57 \text{ t} \times \mu\text{g/ml}$). I gentagne dosisstudier med aber blev der observeret kramper ved eksponeringer, der var 2 til 8 gange højere end eksponeringen ved MHRD. I begge arter blev der observeret kramper ved lavere eksponeringer under de længerevarende studier (6 måneder for rotter og 9 måneder for aber). Krampemekanismen i ikke-kliniske studier med pretomanid er ukendt. Den kliniske relevans af dette resultat er ukendt.

Pretomanid har potentiale til at påvirke repolarisering af hjertet via blokade af hERG-kaliumkanaler og/eller andre ionkanaler i hjertet, herunder Nav1.5 og KCNQ1/minK.

Der blev observeret testikeltoksicitet hos rotter og mus uden eksponeringsmargen til MRHD. Der blev observeret nedsat fertilitet til fuldstændig infertilitet hos hanrotter, der blev behandlet med oral pretomanid. Der var ingen direkte virkninger af pretomanid i reproduktionsorganer hos aber, der fik oral pretomanid i 3 måneder og 9 måneder. Der blev observeret nedsat spermotilitet, samlet spermtal og øget unormal spermratio hos aber. Baseret på prækliniske data er gnavere modtagelige over for pretomanid-inducerede testikelskader. Serumniveauer i de mandlige reproduktive hormoner er biomarkører, der ændres i forbindelse med denne skade. I det prækliniske studie af primater blev der ikke observeret pretomanid-relaterede ændringer i testis eller de mandlige reproduktive hormoner.

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af embryoføtal, peri- og postnatal udvikling.

Overførsel af pretomanid fra drægtig rotte til diende rotteunge via brystmælken blev studeret hos rotter. Efter 14 dages dosering med 20 mg/kg/dag, var middelkoncentrationen for maternel plasma 6 timer efter dosis $2,84 \mu\text{g/ml}$, som kan sammenlignes med middelværdien for steady state $C_{\max}$ for 200 mg pretomanid hos mennesker. Samtidig var middelkoncentrationen i mælk $4,07 \mu\text{g/ml}$, og middelkoncentrationen af plasma hos rotteunger $0,119 \mu\text{g/ml}$. Koncentrationen af pretomanid i rottemælk forudsiger ikke nødvendigvis koncentrationen af pretomanid i human mælk.

Der blev ikke påvist mutagene eller clastogene virkninger i konventionelle genotoksicitetsstudier med pretomanid. En cirkulerende metabolit af pretomanid, M50, var mutagen i en bakteriel omvendt mutationsanalyse. Der blev ikke påvist kræftfremkaldende egenskaber i et 6-måneders studie af transgene mus, hvor denne metabolit produceres. I et 2-årigt studie hos rotter blev der observeret en øget forekomst Leydig-celleadenomer ved en dosis på 10 mg/kg/dag. Observationen er sandsynligvis af begrænset relevans for mennesker.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Laktosemonohydrat
Mikrokrystallinsk cellulose
Natriumstivelsesglykolat
Magnesiumstearat
Silica, vandfri kolloid
Natriumlaurylsulfat
Povidon

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

4 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

HDPE-tabletbeholder (polyethylen med høj densitet) med skruelåg af polypropylen med en celluloseforing og absorberende vat eller ullage filler.
Pakningsstørrelse: 26 tabletter.

PVC/PVdC-aluminiumfoliepakker med blistere.
Pakningsstørrelser: 14, 14 × 1 (doseringsenhed), 182, 182 × 1 (doseringsenhed) tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Mylan IRE Healthcare Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1437/001
EU/1/20/1437/002
EU/1/20/1437/003
EU/1/20/1437/004
EU/1/20/1437/005

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 31. juli 2020
Dato for seneste fornyelse: 23. juni 2023

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
 BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
 VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
 HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
 LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1.
Komarom
2900
Ungarn

Rottapharm Limited,
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15
D15 XD71
Irland

Viartis Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Tyskland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en særlig recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur

- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ÆSKE (BLISTER)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dovprela 200 mg tabletter
pretomanid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 200 mg pretomanid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder laktose.
Se yderligere oplysninger i indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablet

Blistere:

14 tabletter
182 tabletter

Perforerede enkeltdosisblistere:

14 × 1 tablet
182 × 1 tablet

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Mylan IRE Healthcare Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Dovprela 200 mg tabletter

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dovprela 200 mg tabletter
pretomanid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Mylan IRE Healthcare Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**UDVENDIG ÆSKE (TABLETBEHOLDER)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dovprela 200 mg tabletter
pretomanid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 200 mg pretomanid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder laktose.
Se yderligere oplysninger i indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

26 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Mylan IRE Healthcare Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1437/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Dovprela 200 mg tabletter

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**MÆRKAT PÅ TABLETBEHOLDER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dovprela 200 mg tabletter
pretomanid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 200 mg pretomanid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder laktose.
Se yderligere oplysninger i indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

26 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Mylan IRE Healthcare Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1437/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Dovprela 200 mg tabletter pretomanid

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Dovprela
3. Sådan skal du tage Dovprela
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Dovprela indeholder det aktive stof pretomanid, som er en type antibiotikum. Antibiotika er lægemidler, der dræber sygdomsfremkaldende bakterier.

Dovprela anvendes til voksne (18 år og derover) i kombination med tre andre lægemidler ved navn linezolid, bedaquilin og moxifloxacin til behandling af tuberkulose i lungerne, der er resistent over for et andet antibiotikum, rifampicin, og også kan være resistent over for isoniazid.

Dovprela anvendes også til voksne i kombination med to andre lægemidler ved navn linezolid og bedaquilin til behandling af tuberkulose i lungerne, der er resistent over for flere andre klasser af antibiotika (rifampicin, et hvilket som helst fluoroquinolon) og også kan være resistent over for isoniazid.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Dovprela

Tag ikke Dovprela

- hvis du er allergisk over for pretomanid, antibiotika tilhørende gruppen ved navn nitroimidazoler eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).

Eftersom pretomanid skal anvendes i kombination med andre lægemidler mod tuberkulose, bedes du også læse punktet "Tag ikke" i indlægssedlen for disse lægemidler. Hvis du er usikker på oplysningerne i indlægssedlen, så spørg din læge eller apotekspersonalet.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Dovprela, hvis du:

- har nedsat leverfunktion eller drikker alkohol regelmæssigt
- har nedsat nyrefunktion
- har eller har haft forstyrrelser i hjerterytmen, eller hvis nogen i familien har forstyrrelser i hjerterytmen
- har hjertesvigt
- har eller har haft en underaktiv skjoldbruskkirtel
- har fald i calcium, magnesium eller kalium i blodet

Lever-skade

Der er risiko for leverskade, når du behandles med Dovprela i kombination med andre lægemidler mod tuberkulose. Lægen vil derfor overvåge tegn på leverskade og tage blodprøver, før behandlingsstart og regelmæssigt under behandlingen.

Fortæl det til lægen, hvis du har symptomer som:

- træthed
- manglende eller ingen appetit
- kvalme
- gulfarvning af hud og øjne
- mørk urin
- mavesmerter

Lægen vil justere din behandling, hvis din lever er påvirket.

Nedsat antal blodlegemer

Behandlingen med Dovprela i kombination med andre lægemidler mod tuberkulose kan kraftigt reducere antallet af blodlegemer, såsom blodpladerne, de røde blodlegemer og de hvide blodlegemer, som kaldes neutrofiler. Kontakt straks lægen, hvis du har tegn på blå mærker, blødninger eller infektioner.

Lægen vil overvåge alle blodtal før behandlingsstart og regelmæssigt under behandlingen. Lægen vil justere din behandling, hvis dine blodcelletal er nedsat.

Nervelidelser i hænder, fødder eller øjne

Nervelidelser i hænder, fødder eller øjne kan forekomme under behandlingen. Kontakt lægen, hvis du har problemer med synet eller følelsesløshed, prikken eller svien i hænder eller fødder under behandlingen. Lægen vil justere din behandling, hvis det er tilfældet. Hvis der opstår problemer med synet, skal du kontakte lægen for at få en øjeblikkelig undersøgelse af øjnene.

Forhøjet mælkesyre i blodet

Der kan opstå en lidelse i blodet under behandlingen, hvor der dannes for megen syre i blodet, som kaldes mælkesyreacidose. Fortæl det til lægen, hvis du har tilbagevendende kvalme eller opkastninger. Lægen kan justere din behandling, hvis det er tilfældet.

Hjerteproblemer

Der kan opstå en form for unormale hjerteslag under behandlingen, der kaldes QT-forlængelse. Lægen vil derfor tage et EKG før behandlingsstart og regelmæssigt under behandlingen. Din behandling vil blive justeret, hvis der opstår unormale hjerteslag. Desuden vil kalium-, calcium- og magnesiumniveauer blive målt og korrigeret hvis unormale.

Sikkerheden og virkningen af Dovprela er ikke blevet undersøgt i kombination med lægemidler ud over linezolid, bedaquilin og moxifloxacin, og bør derfor ikke anvendes som del af nogen anden behandlingskombination.

Børn og unge

Dette lægemiddel anbefales ikke til børn og unge under 18. Det skyldes, at lægemidlet ikke er undersøgt hos denne aldersgruppe.

Brug af anden medicin sammen med Dovprela

Fortæl lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin, herunder urtemedicin. Dette kan have en indvirkning på, hvordan Dovprela virker eller øge risikoen for bivirkninger.

Undgå behandling med Dovprela og en eller flere af de følgende lægemidler samtidigt. Disse kan nedsætte Dovprela's virkning, så behandlingen måske ikke virker; derfor skal du straks fortælle lægen om disse:

- rifampicin, rifamycin, rifapentine, rifabutin: andre lægemidler til behandling af tuberkulose eller visse andre infektion
- efavirenz, etravirine: lægemidler til behandling af hiv-infektion
- carbamazepin, phenytoin: lægemidler til behandling af epilepsi og visse smertetilstande
- prikbladet perikon: et plantelægemiddel til behandling af depression og angst

Du bør også **undgå** at anvende lægemidler, der kan have en skadelig virkning på din lever (ud over bedaquilin, linezolid og moxifloxacin). Tal med lægen, der vil kunne fortælle dig, hvilke lægemidler, det drejer sig om.

Fortæl det til lægen, hvis du tager:

- methotrexat: et lægemiddel til behandling af alvorlig ledbetændelse, cancer og hudsygdommen psoriasis
- benzylpenicillin, ciprofloxacin: lægemidler til behandling af bakterieinfektioner
- indomethacin: et lægemiddel til behandling af smerter og betændelse
- ritonavir: et lægemiddel til behandling af hiv-infektion

Brug af Dovprela sammen med alkohol

Undgå at drikke alkohol under behandlingen med Dovprela, da dette øger risikoen for alvorlig leverskade.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

- **Graviditet**
Der er meget utilstrækkelige data fra anvendelsen af Dovprela under graviditet. Derfor anvendes Dovprela kun under graviditeten, hvis fordelen for patienten opvejer den mulige risiko for fostret. Din læge vil beslutte, om du skal behandles med Dovprela.
- **Amning**
Det er ukendt, om pretomanid udskilles i human mælk. Din læge vil beslutte, om du skal ophøre med at amme eller undgå behandling med Dovprela.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Du kan føle dig svimmel efter at have taget Dovprela, eller du kan opleve problemer med synet. I så fald må du ikke køre bil eller betjene maskiner.

Dovprela indeholder laktose og natrium

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis du ikke kan tåle eller fordøje visse sukkerarter. Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Dovprela

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Dovprela anvendes i kombination med linezolid, bedaquilin og moxifloxacin. Læs også disse lægemidlers indlægssedler. Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.

Den anbefalede dosis er

- Dovprela: 1 tablet en gang dagligt
- linezolid: 600 mg dagligt
- bedaquilin: 400 mg en gang dagligt i 2 uger efterfulgt af 200 mg 3 gange om ugen (med mindst 48 timer mellem doser). Du kan for eksempel tage bedaquilin mandag, onsdag og fredag hver uge fra uge 3 og derefter.

Hvis lægen har fortalt dig, at du vil få moxifloxacin sammen med Dovprela, linezolid og bedaquilin, er den anbefalede dosis:

- moxifloxacin: 400 mg en gang dagligt.

Anvendelsesmetode

Tag Dovprela på samme tid som linezolid, bedaquilin og moxifloxacin. Synk tabletterne med et glas vand og tag dem med et måltid. Hvis du har svært ved at synke en hel tablet, kan tabletterne alternativt knuses og indtages blandet med vand. Du skal tage tabletterne umiddelbart efter, at de er knust og blandet med vand.

Tabletterne tages under direkte overvågning af en sundhedsfaglig person eller i henhold til lokal praksis.

Anvendelsesvarighed

Den samlede behandlingsvarighed med Dovprela i kombination med andre lægemidler mod tuberkulose er 26 uger. Din læge kan beslutte at forlænge denne periode eller at afbryde doseringen for at sikre, at behandlingen er sikker og virker for dig.

Hvis du har taget for meget Dovprela

Kontakt straks lægen og tag medicinpakningen med dig.

Hvis du har glemt at tage Dovprela

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Det anbefales at erstatte eventuelle glemte doser pretomanid, bedaquilin eller moxifloxacin ved behandlingens afslutning. Det anbefales ikke at erstatte doser med linezolid, der er blevet sprunget over grundet bivirkninger. Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis du har glemt en dosis, og du er i tvivl om, hvad du skal gøre.

Hvis du holder op med at tage Dovprela

Hold ikke op med at tage Dovprela eller kombinationsmedicinen linezolid, bedaquilin eller moxifloxacin uden din læges tilladelse. Hvis doser springes over eller behandlingsforløbet ikke følges,

kan det gøre behandlingen ineffektiv og din tuberkulose kan blive værre. Desuden kan det øge risikoen for, at bakterierne blive modstandsdygtige over for disse lægemidler.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Når Dovprela anvendes sammen med andre lægemidler mod tuberkulose, er de følgende bivirkninger blevet indberettet:

Kontakt straks lægen, hvis du oplever en af de følgende bivirkninger:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter)

- nedsat antal røde blodlegemer
Mulige tegn er en følelse af træthed, svaghed, stakåndethed, bevidstløshed og øget tørst.
- nedsat antal hvide blodlegemer
Mulige tegn er infektioner.
- øgede mængder leverenzymmer i blodet ved navn transaminase såsom ALT, AST
Fortæl lægen, hvis du oplever symptomer som træthed, nedsat eller manglende appetit, kvalme, gulfarvning af hud og øjne, mørk urin eller mavesmerter.

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- nedsat antal hvide blodlegemer eller blodplader
Mulige tegn er blå mærker blødninger eller infektioner.
- Førrhøjet indhold i blodet af et leverenzym kaldet GT (angiver, hvor godt din lever fungerer)
- øgede mængder mælkesyre i blodet
Kontakt lægen, hvis du har tilbagevendende kvalme eller opkastninger.

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

- hævelser af ansigt, læber, tunge eller øjne (angioødem)

Andre bivirkninger kan forekomme med følgende hyppigheder:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter)

- kvalme, opkastninger
- udslæt
- hovedpine
- muskel- og knoglesmerter som f.eks. ledsmerter, rygsmerter, muskelsmerter
- nerveproblemer i hænder og fødder, såsom smerter, svie, unormal fornemmelse eller følelsesløshed
- unormal elektrisk aktivitet i hjertet (forlænget QT-interval på EKG)

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- svampeinfektion (inklusive candidagærsvamp) i mund eller hals, der optræder som hvide pletter
- svampeinfektion (inklusive candidagærsvamp) i skeden, der kan forårsage kløe, ømhed, en brændende fornemmelse og rødme
- søvnbesvær, depression
- træthed
- nedsat appetit
- smagsforstyrrelser
- svimmelhed
- rystelser
- muskelkramper
- diarré, forstoppelse, fordøjelsesbesvær
- betændelse i mavens slimhinde, betændelse i bugspytkirtlen

- mavesmerter
- tør hud, kløende hud, nældefeber, akne
- synsproblemer
- døvhed
- følelse af hurtigere hjerteslag, brystmerter
- højt blodtryk
- ophosten af blod, næseblod
- forhøjet antal hvide blodlegemer
- stigning i blodets indhold af:
 - amylase
 - bilirubin, som er det gule nedbrydningsstof i blodpigmentet
 - lipase
 - alkalisk fosfatase
 - kreatinin
 - blodsukker
 - carbamid
 - natrium
 - kalium
- fald i blodets indhold af:
 - blodsukker
 - natrium
 - calcium
 - albumin
 - kalium
 - magnesium
- nedsat eliminering af muskelvævsnedbrydningsproduktet kreatinin via nyrer

Ikke almindelig (kan forekomme hos op 1 ud af 100 patienter)

- for meget væsketab, nedsat kropsvæskemængde
- angst
- forstørret lever
- gulfarvning af hud, indre organer og/eller de hvide i øjnene (gulsot)
- sygdomme i øjets linse
- forværret evne til at fokusere klart på genstande, der er tæt på
- kløe i øjne, hævelse af øjne, øjenirritation eller -smerter
- synsnervebeskadigelse og/eller -betændelse med hævelser og synsforstyrrelser
- hævelse af synsnervepapillen (fører til synstab)
- uklarhed i øjets linse (grå stær)
- hurtigere eller langsommere hjerteslag
- lavt blodtryk
- hoste
- følelse af oppustethed, bøvsen
- sviende tunge, forstørrelse af de små strukturer på tungens overside
- tilbageløb af mavesyre i spiserøret
- hævelse og smerter (gigt) i flere led
- allergisk reaktion
- eksem, kraftig hudpigmentering, hudrødme, hårtab
- unormal tilstedeværelse af proteinet albumin i urinen
- opkastning af blod
- mangel på hvide og røde blodlegemer og blodplader
- cstigning i blodets indhold af:
 - kreatinfosfokinase isoenzym (MB)
 - urinsyre
 - kreatinfosfokinase

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Tag ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken, tabletholderen eller blisteren efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Dovprela indeholder:

- Aktivt stof: pretomanid. Hver tablet indeholder 200 mg pretomanid.
- Øvrige indholdsstoffer: laktosemonohydrat, mikrokrySTALLinsk cellulose, natriumstivelsesglykolat, magnesiumstearat, kolloid vandfri silica, natriumlaurylsulfat, povidon.

Udseende og pakningsstørrelser

Dovprela er en hvid til næsten hvid, oval tablet, præget med "M" på den ene side og "P200" på den anden side. Tablettens mål: 18 × 9 mm.

Tabletterne er pakket i:

Blisterpakker med 14, 14 × 1, 182 eller 182 × 1 tabletter

Plastiktabletbodyholder med 26 tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Mylan IRE Healthcare Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Irland

Fremstiller

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

Rottapharm Limited,
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
D15 XD71
Irland

Viatri Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Viatri
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatri UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Виатрис ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatri
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatri CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatri Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatri ApS
Tlf.: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatri Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatri OÜ
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatri AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatri Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viatri Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

España

Viatri Pharmaceuticals, S.L.
Tel: + 34 900 102 712

Polska

Viatri Healthcare Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

France

Viatri Santé
Tél: +33 1 40 80 15 55

Portugal

Viatri Healthcare, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 00

Hrvatska

Viatri Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Ireland

Viatri Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Viatri Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0)2 612 46921

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatri SIA
Tel: +371 676 055 80

Slovenija

Viatri d.o.o
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatri Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatri Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatri AB
Tel: + 46 (0) 8 630 19 00

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <https://www.ema.europa.eu>.