

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dovprela 200 mg Tablette

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 200 mg Pretomanid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 294 mg Lactose (als Monohydrat) und 5 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten.

Weiß bis gebrochen weiß ovale Tablette mit der Prägung „M“ auf der einen und „P200“ auf der anderen Seite.

Tablettenmaße: 18 × 9 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dovprela wird angewendet bei Erwachsenen in Kombination mit Bedaquilin und Linezolid zur Behandlung extensiv resistenter (XDR) Tuberkulose, bei Unverträglichkeit der Tuberkulosebehandlung oder bei Nichtansprechen der Therapie bei multiresistenter (MDR) Tuberkulose (TB) in der Lunge, siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1.

Die offiziellen Leitlinien zur angemessenen Anwendung von Antibiotika sind zu beachten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie mit Pretomanid ist von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung multiresistenter Tuberkulose einzuleiten und zu überwachen.

Pretomanid sollte unter direkter Beobachtung der Einnahme (directly observed therapy, DOT) oder entsprechend den örtlichen Gepflogenheiten verabreicht werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosierung beträgt 200 mg (eine Tablette) Pretomanid einmal täglich über 26 Wochen.

Bei Patienten mit unzureichendem Therapieansprechen nach 26 Wochen kann unter Berücksichtigung der individuellen Umstände eine längere Therapiedauer in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Pretomanid darf nur in Kombination mit Bedaquilin (Einnahme von 400 mg einmal täglich über 2 Wochen gefolgt von 200 mg dreimal wöchentlich [mit mindestens 48-stündigem Abstand zwischen den Dosen] über insgesamt 26 Wochen) und Linezolid (Einnahme von 600 mg täglich über bis zu 26 Wochen) verabreicht werden.

Bei der Anwendung von Bedaquilin und Linezolid sind die entsprechenden Hinweise in der jeweiligen Fachinformation zu berücksichtigen.

Siehe auch die Angaben zur Dosisanpassung von Linezolid in der klinischen Studie ZeNix in Abschnitt 4.4 sowie Abschnitt 5.1 für weitere Einzelheiten zur Studie.

Absetzen des Behandlungsregimes mit Pretomanid, Bedaquilin und Linezolid (siehe auch Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1)

- Bei Absetzen von Bedaquilin oder Pretomanid aus beliebigem Grund ist die gesamte Kombinationsbehandlung zu beenden.
- Wird Linezolid in den ersten vier aufeinanderfolgenden Behandlungswochen dauerhaft abgesetzt, ist die gesamte Kombinationsbehandlung zu beenden.
- Wird Linezolid nach den ersten vier Wochen der kontinuierlichen Behandlung abgesetzt, kann die Therapie mit Bedaquilin und Pretomanid allein fortgesetzt werden.

Versäumte Dosen

Jede versäumte Dosis von Pretomanid oder Bedaquilin sollte am Ende der Therapie nachgeholt werden. Linezolid-Dosen, die aufgrund von Linezolid-bedingten Nebenwirkungen ausgelassen wurden, sollten am Ende der Therapie nicht nachgeholt werden.

Weitere Angaben zu Bedaquilin und Linezolid sind der jeweiligen Fachinformation zu entnehmen.

Behandlungsdauer

Die Gesamtdauer der Behandlung mit Pretomanid in Kombination mit Bedaquilin und Linezolid beträgt 26 Wochen. Daten zu einer längeren Behandlung sind begrenzt. Bei Patienten mit unzureichendem Therapieansprechen nach 26 Wochen kann unter Berücksichtigung der individuellen Umstände eine längere Therapiedauer in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Es liegen nur begrenzte klinische Daten zur Anwendung von Pretomanid bei älteren Patienten vor. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pretomanid bei älteren Patienten sind daher nicht erwiesen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pretomanid bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sind nicht erwiesen (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pretomanid bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Die Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wird nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pretomanid bei Kindern und Jugendlichen sind bisher noch nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Pretomanid sollte zu einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Die Tabletten werden zusammen mit etwas Wasser geschluckt.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Nitroimidazole oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pretomanid als Teil des empfohlenen Behandlungsregimes bei Anwendung in Kombination mit anderen Arzneimitteln als Bedaquilin und Linezolid sind nicht erwiesen, weshalb Pretomanid nicht in andere Behandlungsregimes eingeschlossen werden sollte.

Hepatotoxizität

Bei der Anwendung der Kombination aus Pretomanid, Bedaquilin und Linezolid kann Hepatotoxizität auftreten. Die Leberfunktionswerte sind zu überwachen. Alkohol und hepatotoxische Arzneimittel (einschließlich pflanzlicher Ergänzungsmittel), die nicht im Abschnitt zu den Anwendungsgebieten aufgeführt sind (siehe Abschnitt 4.1), sollten während der Behandlung vermieden werden, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion.

Die auftretenden Symptome und Anzeichen (u. a. Ermüdung, Anorexie, Übelkeit, Ikterus, dunkler Urin, Empfindlichkeit der Leber und Hepatomegalie) sollten während der Therapie behandelt werden. Die Laborwerte (Alanin-Aminotransferase [ALT], Aspartat-Aminotransferase [AST], alkalische Phosphatase und Bilirubin) sollten im Verlauf der Behandlung zu Beginn, im ersten Monat mindestens einmal wöchentlich, im zweiten Monat alle zwei Wochen und danach einmal monatlich sowie nach Bedarf überprüft werden. Bei Hinweisen auf eine neu aufgetretene oder sich verschlechternde Leberfunktionsstörung sollten auf eine Virushepatitis getestet und andere hepatotoxische Arzneimittel abgesetzt werden. Das komplette Behandlungsregime sollte ausgesetzt werden, wenn:

- Aminotransferasen und Gesamtbilirubin auf mehr als das Doppelte der Obergrenze des Normalbereichs ansteigen.
- Aminotransferasen auf mehr als das 8-Fache der Obergrenze des Normalbereichs ansteigen.
- Aminotransferasen auf mehr als das 5-Fache der Obergrenze des Normalbereichs ansteigen und diese Werte länger als 2 Wochen anhalten.

Die Behandlung kann unter engmaschiger Überwachung wieder aufgenommen werden, wenn sich die Leberenzymwerte wieder normalisiert haben und die klinischen Symptome abgeklungen sind.

Anpassung/Unterbrechung der Behandlung aufgrund von Linezolid-bedingten Nebenwirkungen

Im Behandlungsverlauf kann eine Anpassung der Dosierung oder eine Unterbrechung der Gabe von Linezolid erforderlich sein, um die bekannten Toxizitäten von Linezolid zu behandeln. Die nachstehenden Empfehlungen beruhen auf den Verfahren, die in der ZeNix-Studie zum Einsatz kamen (Abschnitt 5.1).

Myelosuppression

Bei Patienten, die Linezolid im Rahmen der Kombinationstherapie erhalten, sollte zumindest zu Beginn der Behandlung, nach zwei Wochen und danach monatlich das große Blutbild erfasst werden. Da die hämatologischen Parameter von Messung zu Messung schwanken, sollten Abnahmen unter Berücksichtigung des medizinischen Allgemeinzustands des Patienten beurteilt werden. Wenn der Abfall der Blutwerte vermutlich durch Linezolid bedingt ist, können die nachfolgenden Leitlinien berücksichtigt werden. In den folgenden Situationen ist ein Unterbrechen der Behandlung mit Linezolid oder eine Dosisreduktion von Linezolid auf 300 mg zu erwägen.

- Anämie – bei Abnahme des Hämoglobins auf weniger als 80 g/l oder um mehr als 25 % des Ausgangswerts.
- Leukopenie – bei Abnahme der absoluten Neutrophilenzahl (ANC) auf weniger als $0,75 \times 10^9/l$ oder deutlich unter den Ausgangswert. Vor weiteren Entscheidungen müssen die Werte in

einem Wiederholungstest bestätigt werden, da die absolute Neutrophilenzahl im Tagesverlauf und aufgrund anderer Ursachen schwanken kann.

- Thrombozytopenie – bei Abnahme der Thrombozyten auf weniger als $50 \times 10^9/l$ oder deutlich unter den Ausgangswert. Im Idealfall werden die Werte vor weiteren Entscheidungen in einem Wiederholungstest bestätigt.

Wird eine Verbesserung der Myelosuppression beobachtet, ist zu erwägen, die Gabe von Linezolid in der Anfangsdosis oder der halben Anfangsdosis wieder aufzunehmen.

Periphere Neuropathie und Optikusneuropathie

Eine periphere Neuropathie im Zusammenhang mit Linezolid ist im Allgemeinen reversibel oder verbessert sich bei Unterbrechung der Behandlung, Dosisreduktion oder Absetzen von Linezolid. Wird eine Verbesserung der peripheren Neuropathie beobachtet, ist zu erwägen, die Gabe von 300 mg Linezolid (die halbe Anfangsdosis) wieder aufzunehmen. In den klinischen Studien (Abschnitt 5.1) nahm die Inzidenz von Unterbrechung/Dosisreduktion/Absetzen von Linezolid aufgrund einer peripheren Neuropathie nach ca. 2 Behandlungsmonaten bis zum Therapieende kontinuierlich zu. Bei allen Patienten unter der Kombinationsbehandlung mit Pretomanid, Bedaquilin und Linezolid ist das Sehvermögen zu überwachen. Wenn es bei einem Patienten zu Symptomen einer eingeschränkten Sehfunktion kommt, ist die Gabe von Linezolid zu unterbrechen und zügig eine ophthalmologische Untersuchung auf Anzeichen einer Optikusneuropathie durchzuführen.

Laktatazidose

Laktatazidose ist eine bekannte Nebenwirkung von Linezolid. Patienten, bei denen es wiederholt zu Übelkeit oder Erbrechen kommt, sind unverzüglich medizinisch zu untersuchen, einschließlich einer Beurteilung der Bicarbonat- und Milchsäurespiegel, und es sollte eine Unterbrechung der Gabe von Linezolid in Erwägung gezogen werden. Wenn die Anzeichen und Symptome der Laktatazidose abgeklungen sind, kann die Gabe von Linezolid unter engmaschiger Überwachung in niedrigerer Dosierung wieder aufgenommen werden.

Verlängerung des QT-Intervalls

Bei der Kombinationsbehandlung mit Pretomanid, Bedaquilin und Linezolid wurde von einer QT-Verlängerung berichtet. QT-Verlängerung ist eine bekannte Nebenwirkung von Bedaquilin. Bedaquilin in Kombination mit Pretomanid scheint zu einer stärkeren QT-Verlängerung zu führen als mit Bedaquilin allein zu erwarten wäre. Der Einfluss von Pretomanid ist jedoch nicht vollständig geklärt.

Bei der Kombinationsbehandlung mit Pretomanid, Bedaquilin und Linezolid sollte vor Beginn und während der Behandlung mindestens einmal monatlich ein EKG aufgezeichnet werden. Die Kalium-, Calcium- und Magnesiumwerte im Serum sollten zu Beginn der Behandlung erfasst und bei Abweichungen von den Normwerten korrigiert werden. Bei Nachweis einer QT-Verlängerung sollten die Elektrolytwerte weiter überwacht werden.

Folgende Faktoren können das Risiko für eine QT-Verlängerung erhöhen:

- Torsade de Pointes in der Anamnese
- angeborenes Long-QT-Syndrom in der Eigen- oder Familienanamnese
- bestehende oder anamnestische Hypothyreose
- bestehende Bradyarrhythmie
- Herzinsuffizienz oder bekannte strukturelle Herzerkrankung
- mit der Fridericia-Formel korrigiertes QT-Intervall (QTcF) > 450 ms (durch erneutes EKG bestätigt) oder
- Calcium-, Magnesium- oder Kaliumwerte im Serum unter der Untergrenze des Normalbereichs.

Wenn der Patient eine klinisch signifikante ventrikuläre Arrhythmie oder ein QTcF-Intervall von mehr als 500 ms (durch erneutes EKG bestätigt) aufweist, muss die gesamte Behandlung mit Pretomanid, Bedaquilin und Linezolid abgesetzt werden. Bei Auftreten einer Synkope sollte zwecks Ausschluss einer QT-Verlängerung ein EKG durchgeführt werden.

Das Risiko für eine QT-Verlängerung bei der Kombinationsbehandlung bei Expositionen über dem therapeutischen Bereich wurde nicht untersucht. Das Risiko kann bei erhöhter systemischer Exposition gegenüber Pretomanid erhöht sein (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

Sonstige Bestandteile

Dovprela enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden. Dovprela enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Pretomanid

CYP3A4-Induktoren

Pretomanid wird zum Teil durch CYP3A4 metabolisiert. Folglich kann die Exposition gegenüber Pretomanid bei gleichzeitiger Anwendung von CYP3A4-Induktoren verringert sein. In Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen bei wiederholter Gabe von Pretomanid und wiederholter Gabe von Rifampicin oder Efavirenz war die AUC_{0-24h} von Pretomanid um 66 % bzw. 35 % verringert. Aufgrund der Möglichkeit einer verminderten therapeutischen Wirkung von Pretomanid infolge einer verringerten systemischen Exposition sollte die gleichzeitige Anwendung von Pretomanid und mäßigen oder starken, systemisch angewendeten CYP3A4-Induktoren (z. B. Efavirenz, Etravirin, Rifamycine einschließlich Rifampicin, Rifapentin und Rifabutin, Carbamazepin, Phenytoin, Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]) vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

In einer Studie zur Erfassung von Wechselwirkungen bei wiederholter Gabe von Pretomanid und wiederholter Gabe von Ritonavir-geboostertem Lopinavir war die AUC_{0-24h} von Pretomanid um 17 % verringert.

Wirkungen von Pretomanid auf andere Arzneimittel

Wirkung auf CYP2C8-, 2C9- und 2C19-Substrate

Während *In-vitro*-Studien zeigen, dass Pretomanid ein Induktor von CYP2C8 ist, können die Studien das Potenzial von Pretomanid, CYP2C9 und 2C19 zu induzieren, nicht eindeutig klären. Eine Induktion *in vivo* kann aufgrund fehlender klinischer Studien nicht ausgeschlossen werden. Wenn Pretomanid gemeinsam mit Substraten von CYP2C8, 2C9 und 2C19 wie etwa Paclitaxel, Warfarin und Mephenytoin angewendet wird, sollten Verschreiber und deren Patienten auf eine möglicherweise verringerte Wirksamkeit dieser Substrate achten.

Wirkung auf OAT3-, OATP1B3-, P-gp- und BCRP-Substrate

Pretomanid hemmt das Transportprotein OAT3 *in vitro*, was klinisch zu erhöhten Konzentrationen von Arzneimitteln, die ein Substrat von OAT3 sind, und einem erhöhten Risiko für Nebenwirkungen dieser Arzneimittel führen könnte.

Wenn Pretomanid gleichzeitig mit OAT3-Substraten (z. B. Methotrexat, Benzylpenicillin, Indometacin, Ciprofloxacin) angewendet wird, sollten der Patient auf OAT3-Substrat-bedingte Nebenwirkungen überwacht und ggf. Dosisreduktionen der OAT3-Substrate in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

In-vitro-Studien weisen darauf hin, dass Pretomanid BCRP, OATP1B3 und P-gp hemmt. Klinische Studien zur Untersuchung dieser Wechselwirkungen wurden nicht durchgeführt. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass die gemeinsame Anwendung von Pretomanid mit empfindlichen OATP1B3-Substraten (z. B. Valsartan, Statine), BCRP-Substraten (z. B. Rosuvastatin, Prazosin,

Glyburid, Sulfasalazin) und P-gp-Substraten (z. B. Digoxin, Dabigatranetexilat, Verapamil) zu einer erhöhten Exposition gegenüber diesen Substraten führen kann. Bei gemeinsamer Anwendung von Pretomanid mit Substraten von OATP1B3, BCRP oder P-gp ist eine Überwachung auf arzneimittelbedingte Nebenwirkungen durch die gemeinsam angewendeten Arzneimittel vorzunehmen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Pretomanid bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die embryo-fetale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3).

Pretomanid soll nur dann bei Schwangeren angewendet werden, wenn der Nutzen für die Patientin das mögliche Risiko für das ungeborene Kind überwiegt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Pretomanid/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Pretomanid in die Milch übergeht (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen oder die Behandlung mit Pretomanid zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten vom Menschen zu den Auswirkungen von Pretomanid auf die Fertilität vor. Die orale Gabe von Pretomanid an männliche Ratten verursachte eine deutlich verminderte Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Pretomanid kann geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Bei manchen Patienten, die Pretomanid einnahmen, wurde von Schwindelgefühl berichtet, und bei manchen Patienten kam es zu Sehstörungen. Dies sollte bei der Beurteilung der Verkehrstüchtigkeit und der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen eines Patienten berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen der Behandlung mit Pretomanid in Kombination mit Bedaquilin und Linezolid waren Übelkeit, Erbrechen und erhöhte Transaminasen. Bei den Patienten traten periphere Neuropathie und Anämie auf, die bekannte Nebenwirkungen von Linezolid sind. Übelkeit, Erbrechen und erhöhte Transaminasen sind mögliche Nebenwirkungen von allen drei Arzneimitteln der Kombinationsbehandlung. Weitere Angaben zu den Nebenwirkungen von Bedaquilin und Linezolid sind der jeweiligen Fachinformation zu entnehmen.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen von Pretomanid

Die in der nicht kontrollierten Phase-III-Studie Nix-TB mit 109 Patienten, die 26 Wochen lang Pretomanid in Kombination mit Bedaquilin und Linezolid (1 200 mg täglich) erhielten, gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) sind zusammen mit den in der Phase-III-Studie ZeNix, in der 45 Patienten 26 Wochen lang Pretomanid in Kombination mit Bedaquilin und Linezolid (1 200 mg täglich) und 45 Patienten 26 Wochen lang Pretomanid in Kombination mit Bedaquilin und

Linezolid (600 mg täglich) erhielten, gemeldeten UAW in der nachfolgenden Tabelle nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die nachfolgende Liste der unerwünschten Arzneimittelwirkungen spiegelt das Sicherheitsprofil der BPaL-Prüfbehandlung nur teilweise wider, da es schwierig ist, die Kausalität eines Arzneimittels von der Kausalität eines anderen Arzneimittels abzugrenzen. Linezolid zugeschriebene UAW sind mit Δ gekennzeichnet.

Tabelle 1: In klinischen Studien gemeldete Nebenwirkungen von Pretomanid

Systemorganklasse	Sehr häufig ≥ 1/10	Häufig ≥ 1/100, < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000, < 1/100
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Orale Candidiasis*	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie* Δ	Leukopenie Δ, Neutropenie* Δ, Thrombozytopenie* Δ	Lymphopenie Δ, Panzytopenie Δ
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Appetit vermindert	Hypoglykämie, Laktatazidose* Δ, Hypomagnesiämie	Dehydratation, Hypokalzämie, Hypovolämie
Psychiatrische Erkrankungen		Insomnie	Angst, Depression
Erkrankungen des Nervensystems	periphere Neuropathie* Δ	Dysgeusie, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen	
Augenerkrankungen		Sehverschlechterung*, Augenreizung, Augenschmerzen, Optikusneuropathie*Δ, trockenes Auge	Erkrankung der Linse, Augenjucken, Schwellung des Auges, Papillenödem, Presbyopie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Taubheit
Herzerkrankungen			Palpitationen, Sinustachykardie
Gefäßerkrankungen			Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Husten, Epistaxis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie	Gastritis*, Diarrhö, Verstopfung, gastroösophageale Refluxerkrankung, Pankreatitis*, Abdominalschmerz*	Bauch aufgetrieben, Glossodynie, Hämatemesis
Leber- und Gallenerkrankungen	Transaminase erhöht*	Hyperbilirubinämie*	Hepatomegalie, Ikterus

Systemorganklasse	Sehr häufig ≥ 1/10	Häufig ≥ 1/100, < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000, < 1/100
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Akne*	trockene Haut, Alopezie, Pruritus*, Ausschlag*	allergische Dermatitis, Hauthyperpigmentierung
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems*, Muskelspasmen*	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Erektionsstörung, Metrorrhagie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Ermüdung*	Unwohlsein
Untersuchungen		Gamma-Glutamyltransferase erhöht, QT im Elektrokardiogramm verlängert, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Kreatin-Phosphokinase im Blut erhöht, Harnstoff im Blut erhöht, Lipase erhöht*, Amylase erhöht*, Kreatinin im Blut erhöht	Albumin im Urin nachweisbar, Kreatin-Phosphokinase-MB im Blut erhöht, Harnsäure im Blut erhöht, renale Kreatininclearance vermindert

*Ausgewählte Begriffe sind zusammengesetzt wie folgt: **periphere Neuropathie**: Brennen, Hypoästhesie, Hyporeflexie, periphere Neuropathie, Parästhesie, peripherer motorische Neuropathie, periphere sensomotorische Neuropathie, periphere sensorische Neuropathie, Polyneuropathie; **Gastritis**: Gastritis, chronische Gastritis; **Akne**: Akne, Dermatitis akneiform; **Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems**: Arthralgie, Rückenschmerzen, Costochondritis, Myalgie, Schmerzen in einer Extremität, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems; **Transaminasen erhöht**: Alanin-Aminotransferase (ALT) erhöht, Aspartat-Aminotransferase (AST) erhöht, arzneimittelbedingter Leberschaden, Leberenzym erhöht, Leberfunktion anomal, Leberfunktionstest erhöht, Transaminasen erhöht; **Ausschlag**: Ausschlag, erythematöser Hautausschlag, Ausschlag makulo-papulös, Ausschlag papulös, blasiger Hautausschlag, nodulärer Ausschlag; **Pruritus**: Pruritus, Pruritus generalisiert, Ausschlag mit Juckreiz; **Abdominalschmerz**: Abdominalschmerz, Schmerzen Unterbauch, Schmerzen Oberbauch, abdominaler Druckschmerz; **Sehverschlechterung**: verschwommenes Sehen, Sehschärfe vermindert, Sehverschlechterung; **Amylase erhöht**: Amylase erhöht, Hyperamylasämie; **Lipase erhöht**: Hyperlipasämie, Lipase erhöht; **Optikusneuropathie**: Optikusneuropathie, Optikusneuritis; **Pankreatitis**: Pankreatitis, hämorrhagische Pankreatitis; **Anämie**: Anämie, erniedrigtes Hämoglobin; **Thrombozytopenie**: Thrombozytopenie, verminderte Thrombozytenzahl; **Neutropenie**: Neutropenie, verminderte Neutrophilenzahl; **Hyperbilirubinämie**: Hyperbilirubinämie, erhöhtes Bilirubin im Blut; **Laktatazidose**: Laktatazidose, Azidose; **Muskelspasmen**: Muskelspasmen, muskuloskeletale Steifigkeit; **Ermüdung**: Ermüdung, Asthenie; **orale Candidiasis**: orale Candidiasis, orale Pilzinfektion, Cheilitis angularis.

Δ: Linezolid zugeschriebene UAW.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Erhöhte Transaminasen

In der Nix-TB-Studie, in der 109 Patienten Pretomanid in Kombination mit Bedaquilin und Linezolid erhielten, in Kombination mit den ZeNix-Patienten, die in den 26-wöchigen Behandlungsarmen Linezolid erhielten, kam es bei 19 % der Patienten zur UAW erhöhte Transaminasen (sehr häufig). Alle Patienten, bei denen erhöhte Transaminasewerte festgestellt wurden, konnten die Therapie fortsetzen oder nach einer Unterbrechung wieder aufnehmen und den gesamten Behandlungszyklus durchlaufen, abgesehen von einem Patienten, der aufgrund von Pneumonie und Sepsis verstarb.

Verlängerung des QT-Intervalls im EKG

QT-Verlängerung ist eine bekannte Nebenwirkung von Bedaquilin. Bedaquilin in Kombination mit Pretomanid scheint zu einer stärkeren QT-Verlängerung zu führen als mit Bedaquilin allein zu erwarten wäre. Der Einfluss von Pretomanid ist jedoch nicht vollständig geklärt. In der Nix-TB-Studie kam es bei 6 Patienten (5,5 %, häufig) zu vorübergehenden behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen (TEAE) einer QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm. Von keinem Patienten in der gesamten Nix-TB-Studie wurde eine behandlungsbedingte QTcF-Dauer von mehr als 480 ms berichtet. Bei einem Patienten wurde eine Änderung des QTcF gegenüber dem Ausgangswert um mehr als 60 ms berichtet.

In der ZeNix-Studie wurde bei den Patienten aus dem 26-wöchigen Behandlungsarm keine QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm beobachtet.

Myelosuppression

Myelosuppression ist eine bekannte Nebenwirkung von Linezolid. In der Nix-TB-Studie kam es bei 37 % der Patienten (sehr häufig) zu Anämie, die damit die häufigste UAW einer Linezolid-bedingten hämatopoetischen Zytopenie darstellte. Die meisten Zytopenien setzten nach 2 Behandlungswochen ein. Insgesamt kam es bei drei Patienten zu einer schwerwiegenden Zytopenie: Neutropenie bei 1 Patienten und Anämie bei 2 Patienten. Alle drei schweren unerwünschten Ereignisse führten entweder zur Unterbrechung der Gabe von Linezolid oder zur Unterbrechung der Gabe von Pretomanid, Bedaquilin und Linezolid; alle Ereignisse klangen wieder ab.

In der ZeNix-Studie war die Inzidenz von Myelosuppression in der 1 200-mg-Linezolid-Gruppe mit 28,9 % höher als bei der 600-mg-Linezolid-Gruppe im 26-wöchigen Behandlungsarm, in der diese Inzidenz bei 13,3 % lag. Der Schweregrad der meisten Myelosuppressions-TEAE war entweder Grad 1 oder 2. Insgesamt trat die Mehrheit der ersten Myelosuppressions-TEAE innerhalb der ersten 9 Behandlungswochen auf, mit Ausnahme der 1 200-mg-Gruppe im 26-wöchigen Behandlungsarm, bei der etwa die Hälfte der Ereignisse nach Woche 9 auftrat.

Die kombinierten Studiendaten zeigten bei 2 Patienten Anämie bei der Gabe von 1 200 mg Linezolid. Es wurden keine Fälle in der 600-mg-Linezolid-Gruppe berichtet.

Periphere Neuropathie

Periphere Neuropathie ist eine bekannte UAW von Linezolid. In der Nix-TB-Studie kam es bei 81 % der Patienten (sehr häufig) zu einer peripheren Neuropathie. In der ZeNix-Studie berichteten 17 (37,8 %) Patienten in der 1 200-mg-Gruppe im 26-wöchigen Behandlungsarm über ein behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis einer peripheren Neuropathie; eines dieser Ereignisse führte zum Absetzen der Behandlung. In der 600-mg-Gruppe im 26-wöchigen Behandlungsarm berichteten dagegen nur 11 (24,4 %) Patienten über periphere Neuropathie, und bei keinem waren eine Unterbrechung der Linezolid-Behandlung oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich.

Die meisten dieser Nebenwirkungen waren Grad 1 und traten nach 8 Behandlungswochen auf.

Optikusneuropathie

Optikusneuropathie ist eine bekannte Nebenwirkung von Linezolid. Zwei Patienten (2 %, häufig) in der Nix-TB-Studie entwickelten nach jeweils 16 Behandlungswochen eine Optikusneuropathie. Beide

waren schwerwiegend, wurden bei Netzhautuntersuchung als Optikusneuropathie/-neuritis bestätigt und führten zum Absetzen von Linezolid; in beiden Fällen klang die Nebenwirkung wieder ab.

In der ZeNix-Studie berichteten insgesamt 4 (2,2 %) Patienten über ein behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis einer Optikusneuropathie. Alle 4 Patienten waren in der 26-wöchigen 1 200-mg-Linezolid-Behandlungsgruppe (8,9 %). Der maximale Schweregrad betrug bei 1 Patienten Grad 1 (leicht), bei 2 Patienten Grad 2 (mittelschwer) und bei 1 Patienten Grad 3 (schwer). Bei allen Patienten wurde Linezolid dauerhaft abgesetzt, mit Ausnahme von einem Patienten, der die Behandlung bei Eintreten des Ereignisses bereits abgeschlossen hatte. Das Ereignis trat nach 3 Behandlungsmonaten ein und klang in allen Fällen wieder ab. Bei der Dosierung von 600 mg Linezolid in der ZeNix-Studie wurden keine Ereignisse einer Optikusneuropathie berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Erfahrungen zu einer akuten Überdosierung von Pretomanid vor. Bei vorsätzlicher oder versehentlicher Überdosierung sollten allgemeine Maßnahmen zur Unterstützung der grundlegenden Vitalfunktionen einschließlich Überwachung der Vitalzeichen ergriffen und ein EKG durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel gegen Mykobakterien, Mittel zur Behandlung der Tuberkulose, ATC-Code: J04AK08.

Wirkmechanismus

Bezüglich des Wirkmechanismus von Pretomanid wird vermutet, dass unter aeroben Bedingungen eine Hemmung der Synthese von Zellwandlipiden und unter anaeroben Bedingungen die Bildung reaktiver Stickstoffspezies erfolgt. Die Aktivität von Pretomanid erfordert sowohl unter aeroben als auch anaeroben Bedingungen die reduktive Aktivierung durch eine mykobakterielle, Deazaflavin(F420)-abhängige Nitroreduktase (siehe auch Resistenzmechanismen unten).

Resistenz

Die innerhalb der Bakterienzelle erfolgende Aktivierung von Pretomanid ist abhängig von Enzymen, die durch 5 Gene codiert werden: eine Coenzym-F420-abhängige Nitroreduktase namens Ddn; eine Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase namens Fgd1; und die an der Biosynthese von F420 beteiligten Enzyme (FbiA, FbiB und FbiC). Mutationen in einem der 5 Gene, die für diese Enzyme codieren (*ddn*, *fgd1*, *fbiA*, *fbiB*, *fbiC*), wurden *in vitro* mit einer ausgeprägten Resistenz gegenüber Pretomanid in Verbindung gebracht.

Nicht alle Isolate mit erhöhter minimaler Hemmkonzentration (MHK) weisen Mutationen in diesen Genen auf, was darauf hindeutet, dass es mindestens einen weiteren Resistenzmechanismus gibt. Pretomanid zeigt keine Kreuzresistenz mit anderen aktuell eingesetzten Antituberkulotika, außer mit Delamanid, für das *in vitro* eine Kreuzresistenz gezeigt wurde. Diese beruht wahrscheinlich darauf, dass Pretomanid und Delamanid über den gleichen Stoffwechselweg aktiviert werden, siehe oben. Bisher wurde in Studien, die von TB Alliance finanziert wurden, nur ein Fall einer erworbenen Resistenz gegenüber Pretomanid beobachtet.

Grenzwert in Empfindlichkeitstests

Auf der Basis der verfügbaren begrenzten Daten wurde für Pretomanid eine vorläufige kritische Konzentration von 1 µg/ml in Tests mit dem MGIT-System festgelegt. Mehr als 99 % aller untersuchten klinischen Isolate zeigten MHK-Werte um oder unter 1 µg/ml. Umgekehrt wiesen alle Isolate von *Mycobacterium tuberculosis* mit bekannten Resistenzmechanismen gegenüber Pretomanid MHK-Werte über dieser Konzentration auf.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Nix-TB-Studie:

Pretomanid wurde in einer multizentrischen, unverblindeten Studie an Patienten mit extensiv resistenter Lungentuberkulose, Patienten mit multiresistenter Lungentuberkulose, welche die Behandlung nicht vertrugen, sowie bei Patienten untersucht, die nicht auf die Therapie der multiresistenten Lungentuberkulose ansprachen. Die Patienten erhielten das angezeigte Behandlungsregime mit Pretomanid, Bedaquilin und Linezolid über 6 Monate (mit möglicher Erweiterung auf bis zu 9 Monate) und wurden 24 Monate lang nachbeobachtet. Die Anfangsdosis von Linezolid betrug entweder 600 mg zweimal täglich oder 1 200 mg einmal täglich. Im Verlauf der Studie wurden insgesamt 109 Patienten behandelt.

Primärer Wirksamkeitsendpunkt der Studie war Therapieversagen, definiert als Inzidenz von bakteriologischem Versagen, bakteriologischen Rezidiven (Kulturkonversion zu positivem Status nach Abschluss der Therapie mit dem gleichen Stamm von *Mycobacterium tuberculosis* nach vorheriger Konversion zu negativem Status während der Therapie) oder klinisches Therapieversagen während der Nachbeobachtung bis 6 Monate nach Therapieende. Patienten mit Therapieversagen wurden als Patienten mit ungünstigem Ergebnis eingestuft.

Das mittlere Alter der Patienten betrug 35,6 Jahre; 48 % der Patienten waren weiblich und 52 % männlich. Die mittlere Dauer seit der ursprünglichen TB-Diagnose betrug 24 Monate. 47 % und 38 % der Patienten hatten unilaterale bzw. bilaterale Kavernen und 51 % der Patienten waren HIV-positiv (mittlere CD4-Zellzahl 396 Zellen/µl).

Das Ergebnis der primären Wirksamkeitsanalyse ist in der nachstehenden Tabelle aufgeführt.

Tabelle 2: Primäre Wirksamkeitsanalyse für Nix-TB

	Gesamt	XDR	TI/NR MDR
N	109	71 (65 %)	38 (35 %)
Nicht auswertbar	2	1	1
Insgesamt auswertbar	107	70	37
Günstig	98 (92 %)	63 (90 %)	35 (95 %)
Ungünstig	9 (8 %)	7 (10 %)	2 (5 %)

XDR: extensiv resistent

TI/NR MDR: Therapieintolerant oder nicht ansprechende Multiresistenz

Die Ergebnisse waren bei HIV-negativen und HIV-positiven Patienten ähnlich. Die 9 ungünstigen Ergebnisse umfassen 6 Todesfälle während der Behandlung. Bei zwei weiteren Patienten kam es während der Nachbeobachtungszeit nach Therapieende zu einem Rezidiv; einer dieser Patienten verstarb später.

ZeNix-Studie

Pretomanid wurde in einer teilweise verblindeten, randomisierten Phase-III-Studie untersucht, in der die Sicherheit und Wirksamkeit verschiedener Dosen und Behandlungsdauern von Linezolid plus Bedaquilin und Pretomanid (BPaL) bei Teilnehmern mit Lungeninfektion durch eine extensiv arzneimittelresistente Tuberkulose (XDR-TB), prä-XDR-TB, bei Unverträglichkeit der

Tuberkulosebehandlung oder Nichtansprechen der Therapie bei multiresistenter Tuberkulose (MDR-TB) beurteilt wurden.

Insgesamt 181 Teilnehmer wurden randomisiert einem der 4 Behandlungsarme zugewiesen. Jeweils 45 von ihnen erhielten im Rahmen der BPaL-Behandlung 26 Wochen lang 1 200 mg oder 600 mg Linezolid, und 46 bzw. 45 Teilnehmer erhielten im Rahmen der BPaL-Behandlung 9 Wochen lang 1 200 mg bzw. 600 mg Linezolid. Das mittlere Alter der Patienten betrug 37,1 Jahre; 67,4 % waren männlich. Die Mehrheit der Teilnehmer war weiß (63,5 %), die übrigen Teilnehmer waren schwarz (36,5 %). Bei den meisten Teilnehmern lag als aktuelle TB-Diagnose (ein Stratifizierungsfaktor) eine prä-XDR-TB (47,0 %) oder eine XDR-TB (41,4 %) vor, und bei den übrigen Teilnehmern lag ein Nichtansprechen der Therapie oder eine Unverträglichkeit der Behandlung bei MDR-TB vor (6,6 % bzw. 5,0 %).

Primärer Wirksamkeitsendpunkt war die Inzidenz von Therapieversagen (ungünstiges Ergebnis) definiert als bakteriologisches Versagen, bakteriologische Rezidive oder klinisches Therapieversagen 6 Monate (26 Wochen) nach Therapieende. Den Teilnehmern wurde 6 Monate (26 Wochen) nach Therapieende der Status günstig, ungünstig oder nicht auswertbar zugeordnet.

Das Ergebnis der primären Wirksamkeitsanalyse ist in der nachstehenden Tabelle aufgeführt.

Tabelle 3: Primäre Wirksamkeitsanalyse für ZeNix

	Linezolid 1 200 mg 26 Wochen (N = 45) n (%)	Linezolid 1 200 mg 9 Wochen (N = 46) n (%)	Linezolid 600 mg 26 Wochen (N = 45) n (%)	Linezolid 600 mg 9 Wochen (N = 45) n (%)	Insgesamt (N = 181) n (%)
Nicht auswertbar	1	1	0	1	3
Insgesamt auswertbar	44	45	45	44	178
Günstig	41 (93,2 %)	40 (88,9 %)	41 (91,1 %)	37 (84,1 %)	159 (89,3 %)
Ungünstig	3 (6,8 %)	5 (11,1 %)	4 (8,9 %)	7 (15,9 %)	19 (10,7 %)
95 %-KI für günstig	81,3 % bis 98,6 %	75,9 % bis 96,3 %	78,8 % bis 97,5 %	69,9 % bis 93,4 %	83,8 % bis 93,4 %

KI = Konfidenzintervall; N = Gesamtanzahl der Teilnehmer in der entsprechenden Analysepopulation; n = Anzahl der Teilnehmer in jeder Kategorie.

Status günstig und ungünstig gemäß Definition im Plan für die statistische Analyse für die modifizierte Intent-to-treat-Population.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Pretomanid eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der multiresistenten Tuberkulose gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Pretomanid sind bei erwachsenen gesunden Probanden und bei erwachsenen und mit Tuberkulose infizierten Patienten ähnlich.

Resorption

Die absolute Bioverfügbarkeit von Pretomanid wurde nicht ermittelt. Zwei Massenbilanzstudien deuten darauf hin, dass die absolute Bioverfügbarkeit mehr als 53 % bzw. 64 % beträgt.

Die medianen Werte für die t_{max} reichen von 4 bis 5 Stunden.

Die Gabe von 200 mg Pretomanid zusammen mit einer fett- und kalorienreichen Mahlzeit erhöhte die mittlere C_{\max} um 76 % und die mittlere $AUC_{0-\infty}$ um 88 %, verglichen mit der Gabe im Nüchternzustand.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Pretomanid beim Menschen beträgt 86,4 %, die ungebundene Fraktion (f_u) beträgt damit 13,6 %. Die Bindung an humanes Serumalbumin war ähnlich (82,7 %), was darauf hinweist, dass die Bindung an Albumin für die Plasmaproteinbindung von Pretomanid beim Menschen verantwortlich ist.

Das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen (V_d/F) nach einer Einzeldosis von 200 mg im gesättigten Zustand betrug 97 l bei einem mittleren Gewicht von 72 kg.

Biotransformation

Das Stoffwechselprofil von Pretomanid ist nicht vollständig geklärt. Pretomanid wird in verschiedenen Stoffwechselwegen über 19 Metabolite umfassend abgebaut. In der Massenbilanzstudie betrug die Halbwertszeit von Pretomanid 16 Stunden und die der Gesamtradioaktivität 18 Tage, was auf die Existenz teilweise unbekannter langlebiger Metabolite hinweist.

In vitro wird Pretomanid mäßig stark von CYP3A4 metabolisiert. Eine Beteiligung von CYP3A4 wurde außerdem durch eine klinische Studie zur Erfassung von Wechselwirkungen mit CYP3A4-Induktoren bekräftigt. In *Mycobacterium tuberculosis* und möglicherweise auch in der gastrointestinalen Mikroflora trägt eine Reduktion der Nitrogruppe zum Abbau von Pretomanid bei.

Pretomanid ist kein Substrat von Cytochrom P450 (CYP) 2C9, 2C19 oder 2D6 *in vitro*.

Elimination

Die Wiederfindungsrate der Gesamtradioaktivität nach einer Einzeldosis von ^{14}C -markiertem Pretomanid betrug ca. 90 %, wobei 53-65 % im Urin und 26-38 % im Stuhl ausgeschieden wurden.

Pretomanid ist bei klinisch relevanten Konzentrationen kein Substrat oder Inhibitor der Transporter BSEP (bile salt export pump), MATE (multidrug and toxin extrusion protein) 1, MATE2-K, OAT (organic anion transporter) 1, OAT1B1 und OCT (organic cation transporter) 1. Pretomanid ist kein Substrat von OAT3, BCRP (breast cancer resistance protein), P-Glycoprotein (P-gp), OCT2 und OATP (organic anion-transporting polypeptide) 1B3. Die Fähigkeit von Pretomanid zur Hemmung von P-gp, OATP1B3, OCT2 und BCRP bei klinisch relevanten Konzentrationen wurde nicht untersucht.

Die scheinbare Clearance (CL/F) nach einer Einzeldosis betrug 7,6 l/h im Nüchtern- und 3,9 l/h im gesättigten Zustand. Die Eliminationshalbwertszeit betrug 17 Stunden.

Nicht-Linearität

Im Nüchternzustand nahm die Bioverfügbarkeit mit steigenden Dosen (50 bis 1.500 mg/Tag) ab und erreichte über 1.000 mg eine Sättigung der Resorption. Im gesättigten Zustand traten im Dosisbereich von 50 bis 200 mg keine signifikanten Veränderungen bezüglich der Bioverfügbarkeit auf.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Pharmakokinetik von Pretomanid bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion wurde nicht untersucht.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Pharmakokinetik von Pretomanid bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurde nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Pretomanid bei Kindern und Jugendlichen wurde nicht untersucht.

Ältere Patienten

Es liegen nur begrenzte klinische Daten (n = 5) zur Anwendung von Pretomanid bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) vor.

Ethnische Herkunft

Die Pharmakokinetik von Pretomanid zeigte keine klinisch bedeutsamen Unterschiede zwischen schwarzen und kaukasischen Patienten. Die Pharmakokinetik von Pretomanid bei anderer ethnischer Herkunft wurde nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei Ratten, die 13 Wochen lang Pretomanid 300 mg/kg/Tag erhielten und eine Exposition aufwiesen, die dem 7-Fachen der maximal empfohlenen Dosis beim Menschen (maximum recommended human dose, MRHD) entsprach, sowie bei Ratten, die 26 Wochen lang 100 mg/kg/Tag erhielten und eine Exposition aufwiesen, die dem 3- bis 4-Fachen der Exposition bei der MRHD entsprach, wurden Katarakte beobachtet. Bei Affen, die 4 Wochen lang Pretomanid oral in einer Dosis von 450 mg/kg/Tag (10,5-Faches der Exposition bei der MRHD) und dann weitere 12 Wochen 300 mg/kg/Tag (5,4-Faches der Exposition bei der MRHD) erhielten, traten bis zum Ende der Dosisgabe keine Katarakte auf, diese wurden jedoch bei 2 von 12 Affen in der anschließenden 13-wöchigen Erholungsphase beobachtet. In einer nachfolgenden Studie an Affen wurden während der 13-wöchigen oralen Behandlung mit bis zu 300 mg/kg/Tag (5-Faches der Exposition bei der MRHD) Pretomanid oder der anschließenden 20-wöchigen Erholungsphase keine Katarakte beobachtet. Darüber hinaus wurden in bis zu 9-monatigen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe an Affen (ungefähr das 2- bis 3-Fache der Exposition bei der MRHD) keine Katarakte beobachtet. Darüber hinaus führte die tägliche Gabe von 10 mg/kg Pretomanid in einer 2-jährigen Karzinogenitätsstudie an Ratten zu einer Zunahme der Inzidenz von Katarakten, wobei die Exposition im selben Bereich lag wie unter der MRHD. Die klinische Relevanz dieses Ergebnisses ist nicht bekannt.

In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe an Ratten wurden bei systemischen Expositionen, die dem 4- bis 10-Fachen der klinischen Exposition bei der MRHD von 200 mg/Tag ($C_{\max} = 3,1 \mu\text{g/ml}$ und $\text{AUC}_{0-24} = 57 \text{ h} \times \mu\text{g/ml}$) entsprachen, Konvulsionen beobachtet. In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe an Affen wurden bei Expositionen, die dem 2- bis 8-Fachen der Exposition bei der MRHD entsprachen, Konvulsionen beobachtet. In beiden Tierarten wurden Konvulsionen in den Langzeitstudien (6 Monate bei Ratten und 9 Monate bei Affen) bei niedrigeren Expositionen beobachtet. Der Mechanismus der Konvulsionen in den präklinischen Studien mit Pretomanid ist nicht bekannt. Die klinische Bedeutung dieses Befundes ist nicht bekannt.

Pretomanid kann über die Blockade der hERG-Kaliumkanäle und/oder andere kardiale Ionenkanäle einschließlich Nav1.5 und KCNQ1/minK potentiell die kardiale Repolarisation beeinträchtigen.

Bei Ratten und Mäusen wurden bei Dosen, die der Exposition bei der MRHD entsprachen, toxische Wirkungen auf die Hoden beobachtet. Bei männlichen Ratten, die Pretomanid oral erhielten, wurde eine verminderte Fertilität bis hin zur vollständigen Infertilität beobachtet. Es gab keine direkten Wirkungen von Pretomanid auf die Reproduktionsorgane bei Affen, die 3 Monate bzw. 9 Monate lang Pretomanid oral erhielten. Bei Affen wurden eine verminderte Spermienbeweglichkeit, eine verminderte Gesamtspermienzahl und ein vermehrtes Auftreten abnormer Spermien beobachtet. Auf Basis der präklinischen Daten sind Nagetiere für Pretomanid-induzierte Hodenschäden empfänglich. Die Serumspiegel der männlichen Geschlechtshormone sind Biomarker, die in Zusammenhang mit dieser Schädigung beeinflusst werden. In der präklinischen Studie an Primaten wurden keine Pretomanid-bedingten Veränderungen an den Hoden oder bei den männlichen Geschlechtshormonen beobachtet.

Basierend auf den konventionellen Studien zur embryo-fetalen und zur peri-/postnatalen Entwicklung lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Bei Ratten wurde der Übergang von Pretomanid über die Muttermilch vom Muttertier auf die Nachkommen untersucht. Nach 14-tägiger Gabe einer Dosis von 20 mg/kg/Tag betrug die mittlere maternale Plasmakonzentration 6 Stunden nach der Dosisgabe 2,84 µg/ml, was in etwa der mittleren C_{max} im Steady-State einer Dosis von 200 mg Pretomanid beim Menschen entspricht. Zur gleichen Zeit betrug die mittlere Konzentration in der Milch 4,07 µg/ml, während die mittlere Plasmakonzentration bei den Rattennachkommen bei 0,119 µg/ml lag. Aus der Pretomanidkonzentration in der Milch von Ratten kann nicht notwendigerweise die Pretomanidkonzentration in der Muttermilch beim Menschen abgeleitet werden.

In konventionellen Studien zur Genotoxizität mit Pretomanid wurden keine mutagenen oder klastogenen Wirkungen festgestellt. In einem bakteriellen Rückmutationstest war M50, ein Pretomanidmetabolit im Blutkreislauf, mutagen. In einer 6-monatigen Studie an transgenen Mäusen, in denen dieser Metabolit produziert wird, zeigte sich kein kanzerogenes Potential. In einer 2-jährigen Studie an Ratten wurde bei einer Dosis von 10 mg/kg/Tag eine erhöhte Inzidenz von Leydig-Zell-Tumoren beobachtet. Die Beobachtung ist für Menschen voraussichtlich von geringer Bedeutung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Carboxymethylstärke-Natrium
Magnesiumstearat
Hochdisperses Siliciumdioxid
Natriumdodecylsulfat
Povidon

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flaschen aus hochdichtem Polyethylen (HDPE) mit Schraubdeckel aus Polypropylen mit Pappeinlage und Watte oder einem anderen Füllmittel.

Packungsgröße: 26 Tabletten.

PVC/PVdC-Aluminiumfolie-Blisterpackungen.

Packungsgrößen: 14, 14 × 1 (Einzeldosis), 182, 182 × 1 (Einzeldosis) Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 31. Juli 2020
Datum der letzten Verlängerung: 23. Juni 2023

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1.
Komarom
2900
Ungarn

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (BLISTERPACKUNG)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dovprela 200 mg Tabletten
Pretomanid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 200 mg Pretomanid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Tablette

Blisterpackungen:

14 Tabletten

182 Tabletten

Perforierte Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen:

14 × 1 Tablette

182 × 1 Tablette

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Dovprela 200 mg Tabletten

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dovprela 200 mg Tabletten
Pretomanid

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Mylan IRE Healthcare Limited

3. VERFALLDATUM

verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (FLASCHE)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dovprela 200 mg Tabletten
Pretomanid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 200 mg Pretomanid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

26 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1437/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Dovprela 200 mg Tabletten

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHENETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dovprela 200 mg Tabletten
Pretomanid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 200 mg Pretomanid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

26 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1437/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Dovprela 200 mg Tabletten Pretomanid

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Dovprela und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Dovprela beachten?
3. Wie ist Dovprela einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Dovprela aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Dovprela und wofür wird es angewendet?

Dovprela enthält den Wirkstoff Pretomanid, eine Art von Antibiotikum. Antibiotika sind Arzneimittel zur Bekämpfung von Bakterien, die Krankheiten verursachen.

Dovprela wird angewendet in Kombination mit den anderen beiden Arzneimitteln Linezolid und Bedaquilin, um eine Lungentuberkulose zu behandeln, wenn die Erkrankung gegen viele andere Antibiotika resistent geworden ist:

- extensiv resistente Tuberkulose oder
- wenn die Behandlung nicht vertragen wird oder bei multiresistenter Tuberkulose

Dieses Arzneimittel wird bei Erwachsenen ab 18 Jahren angewendet.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Dovprela beachten?

Dovprela darf nicht eingenommen werden

- wenn Sie allergisch gegen Pretomanid, Antibiotika aus der Klasse der Nitroimidazole oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Da Pretomanid zusammen mit anderen Arzneimitteln gegen Tuberkulose (Linezolid und Bedaquilin) angewendet werden muss, beachten Sie bitte unbedingt auch die Angaben unter „... darf nicht eingenommen werden“ in der jeweiligen Packungsbeilage dieser Arzneimittel. Wenn Sie sich bezüglich der Angaben in den Packungsbeilagen nicht sicher sind, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Dovprela einnehmen, wenn Sie:

- eine eingeschränkte Leberfunktion haben
- regelmäßig Alkohol trinken
- eine eingeschränkte Nierenfunktion haben
- Herzrhythmusstörungen haben oder früher einmal gehabt haben oder ein Familienangehöriger Herzrhythmusstörungen hat
- eine Herzschwäche haben
- eine verminderte Schilddrüsenfunktion haben oder früher einmal gehabt haben
- verminderte Calcium-, Magnesium- oder Kaliumspiegel im Blut haben

Leberschäden

Es besteht ein Risiko für Leberschäden, wenn Sie mit Dovprela, Linezolid und Bedaquilin behandelt werden. Ihr Arzt wird Sie daher auf Anzeichen einer Leberschädigung überwachen sowie vor Beginn und während der Behandlung regelmäßig Blutproben entnehmen.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eine der folgenden Beschwerden haben:

- Ermüdung
- Appetitlosigkeit oder verminderter Appetit
- Übelkeit
- Gelbfärbung von Haut und Augen
- dunkler Urin
- Bauchschmerzen

Ihr Arzt wird die Behandlung anpassen, falls Sie Leberbeschwerden bekommen.

Verminderte Anzahl an Blutzellen

Die Behandlung mit Dovprela, Linezolid und Bedaquilin kann zu einer starken Abnahme von Blutzellen wie z. B. Blutplättchen, roten Blutkörperchen und als Neutrophile bezeichneten weißen Blutkörperchen führen. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie Anzeichen von Blutergüssen, Blutungen oder Infektionen bemerken.

Ihr Arzt wird daher vor Beginn und während der Behandlung regelmäßig das große Blutbild erfassen.

Ihr Arzt wird die Behandlung anpassen, falls Ihre Blutzellzahlen vermindert sind.

Nervenerkrankungen in Händen, Füßen oder Augen

Während der Behandlung kann es zu Nervenerkrankungen in Händen, Füßen oder Augen kommen.

Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie während der Behandlung Sehprobleme oder Taubheit, Kribbeln oder Brennen in Händen oder Füßen bemerken. Ihr Arzt wird in diesen Fällen die Behandlung anpassen. Wenden Sie sich bei Auftreten von Sehproblemen an einen Arzt, um unverzüglich eine Augenuntersuchung durchzuführen.

Erhöhte Laktat Spiegel im Blut

Während der Behandlung kann es zu einer Übersäuerung des Blutes kommen, die als Laktatazidose bezeichnet wird. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn bei Ihnen wiederholt Übelkeit oder Erbrechen auftritt. Ihr Arzt kann in diesen Fällen die Behandlung anpassen.

Herzprobleme

Während der Behandlung kann eine bestimmte Störung des Herzschlags auftreten, die als QT-Verlängerung bezeichnet wird. Ihr Arzt wird deshalb vor Beginn und während der Behandlung regelmäßig ein EKG durchführen. Ihre Behandlung wird angepasst, falls es zu Störungen des Herzschlags kommt. Darüber hinaus werden die Kalium-, Calcium- und Magnesiumspiegel überwacht und bei Abweichungen von den Normwerten korrigiert.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dovprela bei Anwendung in Kombination mit anderen Arzneimitteln als Linezolid und Bedaquilin wurden nicht untersucht, weshalb es nicht als Teil anderer Kombinationsbehandlungen verwendet werden darf.

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel wird nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren empfohlen. Grund hierfür ist, dass es in dieser Altersgruppe nicht untersucht wurde.

Einnahme von Dovprela zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen, auch wenn es sich um pflanzliche Arzneimittel handelt. Diese könnten die Wirkung von Dovprela beeinflussen oder das Risiko für Nebenwirkungen erhöhen.

Vermeiden Sie die gleichzeitige Behandlung mit Dovprela und einem der folgenden Arzneimittel. Diese Arzneimittel könnten die Wirkung von Dovprela vermindern, wodurch Ihre Behandlung misslingen könnte. Daher sollten Sie Ihren Arzt unverzüglich informieren, wenn Sie eins der folgenden Arzneimittel anwenden:

- Rifampicin, Rifamycin, Rifapentin, Rifabutin: andere Arzneimittel zur Behandlung der Tuberkulose oder bestimmter anderer Infektionen
- Efavirenz, Etravirin: Arzneimittel zur Behandlung der HIV-Infektion
- Carbamazepin, Phenytoin: Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie und bestimmten Schmerzzuständen
- Johanniskraut: ein pflanzliches Arzneimittel zur Behandlung von Depression und Angst

Sie sollten außerdem die Anwendung von Arzneimitteln **vermeiden**, die Ihre Leber schädigen könnten (außer Bedaquilin und Linezolid). Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, der Ihnen sagen kann, auf welche Arzneimittel dies zutrifft.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eins der folgenden Arzneimittel anwenden:

- Methotrexat: ein Arzneimittel zur Behandlung von schweren Gelenkentzündungen, Krebserkrankungen und der Hautkrankheit Psoriasis
- Benzylpenicillin, Ciprofloxacin: Arzneimittel zur Behandlung von bakteriellen Infektionen
- Indometacin: ein Arzneimittel zur Behandlung von Schmerzen und Entzündungen
- Ritonavir: ein Arzneimittel zur Behandlung der HIV-Infektion

Einnahme von Dovprela zusammen mit Alkohol

Sie sollten keinen Alkohol trinken, wenn Sie mit Dovprela behandelt werden, da dies das Risiko für schwere Leberschäden erhöht.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

- **Schwangerschaft**

Die Kenntnisse zur Anwendung von Dovprela während der Schwangerschaft sind sehr begrenzt. Deshalb wird Dovprela während der Schwangerschaft nur dann angewendet, wenn der Nutzen für die Patientin das Risiko für das ungeborene Kind überwiegt. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie Dovprela erhalten sollten.

- **Stillzeit**
Es ist nicht bekannt, ob Pretomanid in die Muttermilch übergeht. Ihr Arzt muss entscheiden, ob Sie das Stillen unterbrechen oder auf die Behandlung mit Dovprela verzichten sollten.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nach der Einnahme von Dovprela können Schwindelgefühle oder Sehprobleme auftreten. In diesem Fall dürfen Sie kein Fahrzeug führen und keine Maschinen bedienen.

Dovprela enthält Lactose und Natrium

Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Dovprela einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Dovprela wird zusammen mit Linezolid und Bedaquilin angewendet. Bitte beachten Sie auch die Packungsbeilagen dieser Arzneimittel. Wenn Sie Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Die empfohlene Dosis beträgt

- Dovprela: 1 Tablette einmal täglich
- Linezolid: 600 mg täglich
- Bedaquilin: 400 mg einmal täglich über 2 Wochen, gefolgt von 200 mg dreimal wöchentlich (mit mindestens 48-stündigem Abstand zwischen den Dosen). Beispielsweise können Sie Bedaquilin ab der 3. Woche jeden Montag, Mittwoch und Freitag einnehmen.

Art der Anwendung

Nehmen Sie Dovprela zur gleichen Zeit wie Linezolid und Bedaquilin ein. Schlucken Sie die Tabletten mit einem Glas Wasser und zu einer Mahlzeit.

Die Tabletten werden unter direkter Beobachtung von medizinischem Fachpersonal oder gemäß den örtlichen Gepflogenheiten eingenommen.

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Behandlung mit der Kombination von Dovprela, Linezolid und Bedaquilin beträgt 26 Wochen. Ihr Arzt kann entscheiden, diesen Zeitraum zu verlängern oder die Dosisgabe zu unterbrechen, um sicherzustellen, dass die Behandlung für Sie sicher und wirksam ist.

Wenn Sie eine größere Menge von Dovprela eingenommen haben, als Sie sollten

Wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt und nehmen Sie die Arzneimittelpackung mit.

Wenn Sie die Einnahme von Dovprela vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Es wird empfohlen, ausgelassene Dosen von Pretomanid oder Bedaquilin am Ende der Behandlung nachzuholen. Es wird empfohlen, Linezolid-Dosen, die aufgrund von Linezolid-bedingten Nebenwirkungen ausgelassen wurden, am Ende der Behandlung nicht nachzuholen. Wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie eine Dosis ausgelassen haben und nicht sicher sind, was Sie tun sollten.

Wenn Sie die Einnahme von Dovprela abbrechen

Brechen Sie die Einnahme von Dovprela oder dessen Kombinationspartnern Linezolid oder Bedaquilin nicht ohne Erlaubnis Ihres Arztes ab. Wenn Dosen ausgelassen werden oder die Behandlung nicht bis zum Ende durchgeführt wird, ist es möglich, dass die Behandlung unwirksam ist und die Tuberkulose sich verschlimmert. Außerdem steigt dadurch die Wahrscheinlichkeit, dass Bakterien eine Resistenz gegenüber diesen Arzneimitteln entwickeln.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Bei Einnahme von Dovprela zusammen mit Linezolid und Bedaquilin wurden die folgenden Nebenwirkungen gemeldet:

Wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt, wenn Sie eine der folgenden Beschwerden bemerken:
Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- verminderte Anzahl an roten Blutkörperchen
Mögliche Anzeichen sind Müdigkeit, Schwächegefühl, Kurzatmigkeit, Bewusstseinsverlust und verstärkter Durst.
- erhöhte Blutspiegel der als Transaminasen bezeichneten Leberenzyme wie ALT und AST
Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Beschwerden wie Ermüdung, Appetitlosigkeit oder verminderten Appetit, Übelkeit, Gelbfärbung von Haut und Augen, dunklen Urin oder Bauchschmerzen haben.

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- verminderte Anzahl an weißen Blutkörperchen oder Blutplättchen
Mögliche Anzeichen sind Blutergüsse, Blutungen oder Infektionen.
- erhöhte Blutspiegel eines als Gamma-GT bezeichneten Leberenzym (als Hinweis darauf, wie gut Ihre Leber funktioniert)
- erhöhter Blutspiegel an Milchsäure
Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn bei Ihnen wiederholt Übelkeit oder Erbrechen auftritt.

Andere Nebenwirkungen können mit den folgenden Häufigkeiten auftreten:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Übelkeit, Erbrechen, Verdauungsstörung
- Akne
- verminderter Appetit
- Nervenbeschwerden in Händen oder Füßen wie Schmerzen, Brennen, gestörte Empfindungen oder Taubheit

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Pilzinfektion (einschließlich mit dem Hefepilz Candida) in Mund oder Rachen, die als weiße Flecken erscheint
- Schlafstörungen
- Ermüdung
- Geschmacksstörungen
- Schwindelgefühl
- Kopfschmerzen

- Muskelkrämpfe, Muskel- und Skelettschmerzen wie z. B. Gelenk-, Rücken- oder Muskelschmerzen
- Durchfall, Verstopfung
- Magenschleimhautentzündung, Bauchspeicheldrüsenentzündung
- Rückfluss von Magensaft in die Speiseröhre
- Bauchschmerzen
- Haarausfall, trockene Haut, juckende Haut, Ausschlag
- Augenreizung oder -schmerzen, trockenes Auge, Sehprobleme
- Schädigung und/oder Entzündung des Sehnervs mit Schwellung und Sehstörungen
- gestörte elektrische Herzaktivität (verlängertes QT-Intervall im Elektrokardiogramm)
- erhöhte Blutspiegel:
 - Amylase
 - Bilirubin (das gelbe Abbauprodukt des Blutfarbstoffs)
 - Lipase
 - alkalische Phosphatase
 - Kreatinin
 - Kreatin-Phosphokinase
 - Harnstoff
- erniedrigter Blutzuckerspiegel
- erniedrigter Magnesiumspiegel im Blut

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Pilzinfektion
- zu großer Flüssigkeitsverlust, vermindertes Volumen der Körperflüssigkeit
- Angst, Depression
- vergrößerte Leber
- Gelbfärbung von Haut, inneren Organen und/oder Augenweiß (Gelbsucht)
- Linsenerkrankung
- Verschlechterung der Fähigkeit, nahe Gegenstände scharf zu sehen
- Augenjucken, Augenschwellung
- Schwellung der Sehnervenscheibe (was zu Sehverlust führt)
- Taubheit
- Gefühl eines stärkeren Herzschlags
- stärkerer Herzschlag
- niedriger Blutdruck
- Husten, Nasenbluten
- Gefühl, aufgedunsen zu sein
- Brennen auf der Zunge, Vergrößerung der kleinen, nippelähnlichen Strukturen auf der Oberseite der Zunge
- Ekzem, übermäßige Hautpigmentierung
- Unfähigkeit, eine Erektion zu bekommen oder aufrechtzuerhalten
- unregelmäßige Blutungen aus der Gebärmutter, insbesondere zwischen den erwarteten Menstruationen
- Unwohlsein
- ungewöhnlicher Nachweis des Eiweißes Albumin im Urin
- Erbrechen von Blut
- verminderte Ausscheidung des Muskelabbauprodukts Kreatinin über die Nieren
- Mangel an weißen und roten Blutkörperchen und Blutplättchen
- erniedrigter Calciumspiegel im Blut
- erhöhte Blutspiegel:
 - Kreatin-Phosphokinase-Isoenzym (MB)
 - Harnsäure

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Dovprela aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton, der Flasche oder der Blisterpackung nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Dovprela enthält

- Der Wirkstoff ist: Pretomanid. Jede Tablette enthält 200 mg Pretomanid.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Carboxymethylstärke-Natrium, Magnesiumstearat, hochdisperses Siliciumdioxid, Natriumdodecylsulfat, Povidon.

Wie Dovprela aussieht und Inhalt der Packung

Dovprela ist eine weiße bis gebrochen weiße ovale Tablette mit der Prägung „M“ auf der einen und „P200“ auf der anderen Seite. Tablettenmaße: 18 × 9 mm.

Die Tabletten sind erhältlich in:
Blisterpackungen mit 14, 14 × 1, 182 oder 182 × 1 Tablette.
Kunststoffflaschen mit 26 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Ungarn

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatris ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viatris Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti
filiaal
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatris AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatris Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

España

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

Polska

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

France

Viatris Santé
Tél: +33 1 40 80 15 55

Portugal

Viatris Healthcare, Lda
Tel: + 351 21 412 72 00

Hrvatska

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

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatrix OY
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.