

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Dovprela 200 mg tafla

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 200 mg af pretómaníði.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver tafla inniheldur 294 mg af laktósa (sem einhýdrat) og 5 mg af natríum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Töflur.

Hvít eða beinhvít sporöskjulaga tafla, með ígreyptu „M“ á annarri hliðinni og „P200“ á hinn.

Stærð töflu: 18 × 9 mm.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Dovprela er ætlað til samhliða notkunar með bedakvílini, línezólíði og moxiflozasíni við meðferð

- fullorðinna með lungnaberkla (TB) vegna *Mycobacterium tuberculosis* sem eru ónæmir fyrir rífampisíni, með eða án ónæmis fyrir ísóníasíði.

Dovprela er ætlað til samhliða notkunar með bedakvílini og línezólíði við meðferð

- fullorðinna með lungnaberkla vegna *M. tuberculosis* sem eru ónæmir fyrir rífampisíni og flúorókínólóni, með eða án ónæmis fyrir ísóníasíði (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.1).

Hafa skal hliðsjón af opinberum leiðbeiningum varðandi viðeigandi notkun bakteríulyfja.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með pretómaníði skal hefja og vera undir eftirliti læknis sem hefur reynslu af meðferð sjúklinga með lungnaberkla vegna lyfjaónæmra *M. tuberculosis*.

Gefa skal pretómaníð undir beinu eftirliti (e. directly observed therapy, DOT) eða í samræmi við staðbundnar venjur.

Skammtar

Ráðlagður skammtur er 200 mg (ein tafla) af pretómaníði einu sinni á sólarhring í 26 vikur.

Pretómaníð skal aðeins gefa samhliða bedakvílini (400 mg einu sinni á sólarhring í 2 vikur og síðan 200 mg 3 sinnum í viku [með að minnsta kosti 48 klukkustunda bili milli skammta] til inntöku í

samtals 26 vikur) og línezólíði (600 mg á sólarhring til inntöku í allt að 26 vikur), með eða án moxiflozasíns (400 mg einu sinni á sólarhring í 26 vikur). Sjá einnig hér fyrir neðan um meðferðarlengd.

Ef um er að ræða staðfesta lungnaberkla sem eru ónæmir fyrir rífampisíni og flúorókínólóni, með eða án ónæmis fyrir ísóníasíði, skal nota pretómaníð samhliða bedakvílini og línezólíði og sleppa moxiflozasíni.

Hafa skal lyfjaupplýsingar fyrir bedakvílín, línezólíð og moxiflozasín til hliðsjónar fyrir frekari upplýsingar um notkun þessara lyfja.

Í kafla 4.4 má að auki sjá upplýsingar um skammtabreytingu línezólíðs sem beitt var í klínísku rannsókninni ZeNix, og nánari upplýsingar um rannsóknina má sjá í kafla 5.1.

Meðferðaráætlun með pretómaníði-bedakvílini-línezólíði +/- moxiflozasín stöðvuð (sjá einnig kafla 4.4, 4.8 og 5.1)

- Ef hætta þarf gjöf bedakvílins eða pretómaníðs af einhverjum ástæðum skal stöðva meðferðina í heild sinni.
- Ef hætta þarf gjöf línezólíðs til frambúðar á fyrstu fjórum vikum meðferðarinnar skal stöðva meðferðina í heild sinni.
- Ef hætta þarf gjöf línezólíðs eftir fyrstu fjórar vikur meðferðarinnar má halda meðferðaráætluninni áfram með einungis bedakvílini, pretómaníði og með eða án moxiflozasíns.

Skammtar sem falla úr

Skammta pretómaníðs, bedakvílins og moxiflozasíns sem falla úr skal bæta upp við lok meðferðar. Skammta línezólíðs sem falla úr vegna aukaverkana línezólíðs skal ekki bæta upp við lok meðferðar. Hafa skal lyfjaupplýsingar fyrir bedakvílín, línezólíð og moxiflozasín til hliðsjónar fyrir frekari upplýsingar um notkun þessara lyfja.

Meðferðarlengd

Heildarlengd meðferðar með pretómaníði samhliða bedakvílini, línezólíði og með eða án moxiflozasíns er 26 vikur. Pretómaníð meðferð samhliða bedakvílini og línezólíði er hægt að lengja í samtals 39 vikur. Þessi framlenging er réttmæt í tilvikum þar sem ekki tekst að umbreyta ræktun á milli mánaða 4 og 6 meðan á meðferðinni stendur og hún kann að grundvallast á klínísku mati meðferðarlæknisins (sjá kafla 5.1).

Aldraðir (≥ 65 ára)

Takmarkaðar klínískar upplýsingar liggja fyrir um notkun pretómaníðs hjá öldruðum sjúklingum. Því hefur ekki verið sýnt fram á öryggi og verkun pretómaníðs hjá öldruðum sjúklingum.

Skert lifrarstarfsemi

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun pretómaníðs hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun pretómaníðs hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Engar upplýsingar liggja fyrir. Notkun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi er ekki ráðlögð.

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun pretómaníðs hjá börnum og unglingum. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Taka skal pretómaníð með mat (sjá kafla 5.2).

Töflurnar skal gleypa með vatni. Ef sjúklingurinn á erfitt með að gleypa heila töflumá mylja töflurnar og blanda í vatn í staðinn. Taka skal lyfið um leið og töflurnar hafa verið muldar og blandaðar í vatn.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu, öðrum nítróímíðazólum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun pretómaníðs við notkun þess í samsettri meðferð með öðrum lyfjum en sem hluta af ráðlagðri skammtaáætlun bedakvílins, línezólíðs og með eða án moxiflozasíns, og því skal ekki nota pretómaníð sem hluta af annarri meðferð.

Eiturverkun á lifur

Eiturverkun á lifur getur komið fram við notkun skammtaáætlunar sem samanstendur af pretómaníði, bedakvílini, línezólíði og með eða án moxiflozasíns. Fylgjast skal með lifrarprófum. Forðast skal áfengi og lyf sem hafa eiturverkun á lifur (þ.m.t. náttúrulyf), önnur en þau sem tilgreind eru í ábendingum (sjá kafla 4.1) meðan á meðferð stendur, sérstaklega hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

Meðhöndla skal teikn og einkenni sem upp koma (svo sem þreytu, lystarleysi, ógleði, gulu, dökkt þvag, eymsli í lifur og lifrarstækkun) meðan á meðferð stendur. Fylgjast skal með rannsóknaniðurstöðum (alanínamínótransferasa [ALAT], aspartatamínótransferasa [ASAT], alkalískum fosfatasa og gallrauða) við upphaf meðferðar og að lágmarki einu sinni í viku fyrsta mánuð meðferðar, aðra hverja viku í mánuði 2, og mánaðarlega eftir það meðan á meðferð stendur, sem og eftir þörfum. Ef vísbendingar eru um nýja eða versnandi skerðingu á lifrarstarfsemi skal kanna hvort veirulifrabólga er til staðar og stöðva gjöf annarra lyfja sem hafa eiturverkun á lifur. Gera skal hlé á meðferðinni í heild sinni ef:

- Hækkunum á amínótransferasa fylgir hækkun á gallrauða sem er meira en tvöföld eðlileg efri viðmiðunarmörk.
- Hækkun á amínótransferasa er yfir áttföldum eðlilegum efri viðmiðunarmörkum.
- Hækkun á amínótransferasa er yfir fimmföldum eðlilegum efri viðmiðunarmörkum og stendur yfir lengur en í 2 vikur.

Hefja má meðferð að nýju undir nánu eftirliti þegar lifrarensím hafa náð eðlilegum mörkum og klínísk einkenni gengið til baka.

Breyting/hlé á meðferð vegna aukaverkana línezólíðs

Nauðsynlegt getur verið að breyta skömmtum eða gera hlé á gjöf línezólíðs meðan á meðferð stendur til að stjórna þekktum eiturverkunum línezólíðs. Ráðleggingarnar hér fyrir neðan endurspeglar þær aðferðir sem notaðar voru í ZeNix rannsókninni (kafla 5.1).

Mergbæling

Fylgjast skal með heildarblóðhag hjá sjúklingum sem fá línezólíð sem hluta af samsettri meðferð að lágmarki sem hér segir: Við upphaf meðferðar, eftir tvær vikur og síðan mánaðarlega. Blóðmynd getur breyst milli mælinga og meta skal lækkanir á gildum með hliðsjón af almennu ástandi sjúklingsins. Hafa skal eftirfarandi viðmiðunarreglur í huga þegar talið er líklegt að lækkun blóðhagsgilda sé af völdum línezólíðs. Íhugið að gera hlé á gjöf línezólíðs eða minnka skammt lyfsins í 300 mg við eftirfarandi aðstæður.

- Blóðleysi - ef blóðrauði fellur undir 80 g/l eða lækkar um meira en 25% miðað við gildi við upphaf meðferðar.
- Hvítfrumnafæð - ef heildarfjöldi daufkyrninga (ANC) fellur undir $0,75 \times 10^9/l$ eða marktæk lækkun verður frá grunnildum. Staðfestið gildi með endurtekningarprófi áður en frekari ákvarðanir eru teknar þar sem dægurbreytingar geta verið á ANC-gildum sem og annar breytileiki.

- Blóðflagnafæð - ef fjöldi blóðflagna fellur undir $50 \times 10^9/l$ eða marktæk lækkun verður frá grunngildum. Mælt er með því að gildi séu staðfest með endurtekningarprófi áður en frekari ákvarðanir eru teknar.

Þegar mergbæling er byrjuð að ganga til baka skal íhuga að halda áfram með gjöf línezólíðs með upphafsskammti eða hálfum upphafsskammti.

Úttaugakvilli og sjóntaugarkvilli

Úttaugakvilli í tengslum við línezólíð gengur yfirleitt til baka að hluta eða öllu leyti ef hlé er gert á lyfjagjöf, skammtar minnkaðir eða gjöf línezólíðs hætt. Þegar einkenni úttaugakvilla eru farin að ganga til baka skal íhuga að halda áfram með gjöf línezólíðs með 300 mg (hálfum upphafsskammti). Í klínískum rannsóknnum (kafla 5.1) fjölgaði tilvikum þar sem nauðsynlegt var að gera hlé á lyfjagjöf/minnka skammta/hætta gjöf línezólíðs jafnt og þétt frá því að meðferð hafði staðið yfir í um það bil 2 mánuði og þar til meðferð lauk. Fylgjast skal með sjón hjá öllum sjúklingum sem fá samsetta skammtaáætlun með pretómaníði, bedakvílíni, línezólíði og með eða án moxiflozasíns. Ef sjónskerðing kemur fram hjá sjúklingi skal stöðva gjöf línezólíðs og fá tafarlausa augnrannsókn til að meta hvort einkenni um sjóntaugarkvilla eru til staðar.

Mjólkursýrublóðsýring

Mjólkursýrublóðsýring er þekkt aukaverkun línezólíðs. Meta skal tafarlaust sjúklinga sem fá endurtekna ógleði eða uppköst, þar með talið mat á gildum bíkARBónats og mjólkursýru, og íhuga skal að gera hlé á gjöf línezólíðs. Gjöf línezólíðs má hefja að nýju með lægri skömmtum undir nánu eftirliti þegar teikn og einkenni mjólkursýrublóðsýringar hafa gengið til baka.

Lenging á QT-bili

Greint var frá lengingu á QT-bili við samsetta skammtaáætlun með pretómaníði, bedakvílíni, línezólíði og með eða án moxiflozasíns. Lenging á QT-bili er þekkt aukaverkun bedakvílins og moxiflozasíns. Þegar bedakvílín er gefið í samsettri meðferð með pretómaníði virðist það leiða til meiri lengingar á QT-bili en reiknað er með þegar bedakvílín er gefið eingöngu. Áhrif pretómaníðs hafa þó ekki verið að fullu skýrð.

Taka skal hjartalínurit áður en meðferð hefst og a.m.k. einu sinni í mánuði eftir að samsett meðferð með pretómaníði, bedakvílíni, línezólíði og með eða án moxiflozasíns er hafin. Mæla skal gildi kalíums, kalsíums og magnesíums í sermi í upphafi meðferðar og ef þau eru óeðlileg skal leiðrétta þau. Fylgjast skal áfram með blóðsöltum ef lenging á QT-bili kemur fram.

Eftirfarandi atriði geta aukið hættu á lengingu á QT-bili:

- saga um margbreytilegan sleglahraðtakt (Torsade de Pointes),
- saga eða fjölskyldusaga um meðfætt heilkenni langs QT-bils,
- saga um skjaldvakabrest eða fyrirbyggjandi skjaldvakabrestur,
- fyrirbyggjandi hæg hjartsláttaróregla (bradyarrhythmia),
- hjartabilun eða þekktur hjartagalli,
- QT-bil leiðrétt samkvæmt Fridericia-aðferð (QTcF) > 450 ms (staðfest með endurteknum hjartalínuritum) eða
- gildi kalsíums, magnesíums eða kalíums í sermi undir eðlilegum neðri viðmiðunarmörkum.

Stöðva verður meðferð með pretómaníði, bedakvílíni, línezólíði og með eða án moxiflozasíns í heild sinni ef fram koma klínískt marktæk sleglasláttarglöp eða ef QTcF-bil er lengra en 500 ms (staðfest með endurteknu hjartalínuriti). Við yfirlit skal taka hjartalínurit til að greina hugsanlega lengingu á QT-bili.

Hætta á lengingu QT-bils við samsetta meðferð hefur ekki verið staðfest við hærri útsetningu en sem nemur meðferðarskammti. Hættan getur verið aukin ef altæk útsetning fyrir pretómaníði er aukin (sjá kafla 4.5 og 5.2).

Hjálparefni

Dovprela inniheldur laktósa. Sjúklingar með galaktósaóþol, heildarlaktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem eru sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki taka lyfið.

Dovprela inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra lyfja á pretómaníð

CYP3A4-örvar

Pretómaníð umbrotnar að hluta fyrir tilstilli CYP3A4. Samhliða gjöf CYP3A4-örva getur því dregið úr útsetningu pretómaníðs. Í milliverkunarrannsóknum á fjölskammta gjöf pretómaníðs samhliða fjölskammta gjöf rífampisíns eða efavírenz minnkaði AUC_{0-24 klst.} pretómaníðs um 66% eða 35%, í sömu röð. Forðast skal samhliða gjöf pretómaníðs og meðalöflugra eða öflugra altækra CYP3A4-örva (t.d. efavírenz, etravírín, rífamýsín (svo sem rífampisín, rífapentín og rífabútín), karbamazepín, fenýtóín, jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*)) þar sem mögulega getur dregið úr meðferðaráhrifum pretómaníðs vegna minnkunar á altækri útsetningu (sjá kafla 4.4).

Í milliverkunarrannsókn á fjölskammta gjöf pretómaníðs samhliða fjölskammta gjöf rítónavír-örvaðs lópinavírs minnkaði AUC_{0-24 klst.} pretómaníðs um 17%.

Áhrif pretómaníðs á önnur lyf

Hvarfefni CYP2C8, 2C9 og CYP2C19

Rannsóknir *in vitro* sýna að pretómaníð er CYP2C8-örvi en rannsóknir skera ekki úr um hvort pretómaníð örvi hugsanlega CYP2C9 og 2C19. Ekki er hægt að útiloka örvun *in vivo* vegna þess að klínískar rannsóknir hafa ekki farið fram. Ef pretómaníð er gefið samhliða hvarfefnum CYP2C8, 2C9 og 2C19, t.d. paclitaxeli, warfaríni, mefenýtóíni, skulu þeir sem ávísa lyfinu og sjúklingar þeirra fylgjast með hugsanlega minnkaðri verkun þessara hvarfefna.

Hvarfefni OAT3, OATP1B3, Pg-g og BCRP

Pretómaníð hamlar OAT3-flutningspróteininu *in vitro*, sem getur leitt til aukinnar klínískrar þéttni lyfja sem eru hvarfefni OAT3 og aukið hættu á aukaverkunum þessara lyfja. Ef pretómaníð er gefið samhliða lyfjum sem eru hvarfefni OAT3 (t.d. metótrexati, bensýlpenisillíni, indómetasíni, síprófloxasíni), skal hafa eftirlit með lyfjatengdum aukaverkunum hvarfefna OAT3 og minnka skammta lyfja sem eru hvarfefni OAT3 ef þörf krefur (sjá kafla 4.4).

Rannsóknir *in vitro* benda til þess að pretómaníð hamli BCRP, OATP1B3 og P-gp. Engar klínískar rannsóknir hafa farið fram til að rannsaka þessar milliverkanir. Því er ekki hægt að útiloka að samhliðagjöf pretómaníðs með næmum hvarfefnum OATP1B3 (t.d. valsartan, statín-lyf), hvarfefnum BCRP (t.d. rósuvastatín, prazosín, glýbúríð, súlfasalazín) og hvarfefnum P-gp (t.d. dígoxín, dabigatran etexílat, verapamíl) geti aukið útsetningu þeirra. Ef pretómaníð er gefið samhliða hvarfefnum OATP1B3, BCRP eða P-gp skal hafa eftirlit með aukaverkunum sem tengjast lyfjunum sem gefin eru samhliða.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Mjög takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun pretómaníðs á meðgöngu. Dýrarrannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á þroska fósturvísis og fósturs (sjá kafla 5.3).

Pretómaníð skal aðeins nota á meðgöngu ef talið er að ávinningur fyrir sjúklinginn vegi þyngra en hugsanleg áhætta fyrir fóstrið.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort pretómaníð/umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk. Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfhrif og eiturefnafræði hjá dýrum sýna að pretómaníð skilst út í móðurmjólk (sjá kafla 5.3). Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir barn á brjósti. Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta meðferð með pretómaníði.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif pretómaníðs á frjósemi hjá mönnum. Pretómaníð til inntöku dró merkjanlega úr frjósemi hjá karlkyns rottum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Pretómaníð kann að hafa væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Greint hefur verið frá sundli hjá sumum sjúklingum sem taka pretómaníð og sumir sjúklingar fundu fyrir sjónskerðingu. Þetta skal hafa í huga við mat á hæfni sjúklings til aksturs og notkunar véla (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Algengustu aukaverkanirnar við meðferð með pretómaníði samhliða bedakvílini og línezólíði voru ógleði, uppköst og transamínasahækkun. Sjúklingar fundu fyrir úttaugakvilla og fengu blóðleysi, sem eru þekktar aukaverkanir við notkun línezólíðs. Ógleði, uppköst og transamínasahækkun eru mögulegar aukaverkanir allra þriggja lyfjanna í meðferðaráætluninni. Algengustu aukaverkanirnar meðan á meðferð með pretómaníði samhliða bedakvílini, línezólíði og moxifloxaíni voru hækkun transamínasa og lenging á QTc-bili.

Frekari upplýsingar um aukaverkanir sem bedakvín, línezólíð og moxifloxaín valda má finna í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir þessi lyf.

Tafla yfir aukaverkanir með pretómaníði

Í töflunni hér fyrir neðan koma fram aukaverkanir flokkaðar eftir líffæraflokkum og tíðni, sem teljast að minnsta kosti hugsanlega tengjast meðferðaráætlunum með BPaL og BPaLM (bedakvín, pretómaníð, línezólíð og moxifloxaín) og hafa komið fram í eftirfarandi klínískum rannsóknum:

- Nix-TB: 109 sjúklingar sem fengu meðferð með pretómaníði samhliða bedakvílini og línezólíði (1.200 mg á sólarhring) í 26 vikur
- ZeNix: 45 sjúklingar sem fengu meðferð með pretómaníði samhliða bedakvílini og línezólíði (1.200 mg á sólarhring) í 26 vikur og 45 sjúklingar sem fengu meðferð með pretómaníði samhliða bedakvílini og línezólíði (600 mg á sólarhring)
- TB-PRACTECAL: 273 sjúklingar sem fengu meðferð með pretómaníði samhliða bedakvílini og línezólíði (600 mg) með eða án moxifloxaíns (400 mg) í 24 vikur (N = 151 sjúklingur í BPaLM hópnum + N = 122 sjúklingar í BPaL hópnum)

Listinn yfir aukaverkanir hér fyrir neðan sýnir að hluta til öryggisupplýsingar rannsóknaráætlananna þar sem erfitt er að skilja að orsakatengsl eins lyfs frá öðrum. Tekið er tillit til heildarþýðis

472 sjúklunga sem fékk BPaL meðferðaráætlunina með eða án moxifloxaíns.

Aukaverkanir sem talið er að rekja megi til línezólíðs eru merktar með Δ.

Aukaverkanir sem tengjast moxifloxaíni eru merktar með §.

Tafla 1: Aukaverkanir í klínískum rannsóknum

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar ≥ 1/10	Algengar ≥ 1/100 til < 1/10	Sjaldgæfar ≥ 1/1.000 til < 1/100
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		Hvítsveppasýking í sköpum og leggöngum§, hvítsveppasýking í munni*	
Blóð og eitlar	Hvítfrumnafæð * Δ, blóðleysi* Δ, eitilfrumnafæð Δ	Daufkyrningafæð* Δ, rauðkyrningafjölgun, blóðflagnafæð* Δ	Blóðfrumnafæð Δ
Efnaskipti og næring		Blóðnatríumlækkun Δ, blóðnatríumhækkun Δ, blóðkalsíumlækkun, blóðalbúmínalækkun Δ, blóðkalíumhækkun § Δ, blóðkalíumlækkun Δ, minnkuð matarlyst, blóðsykurshækkun § Δ, blóðsykurslækkun, mjólkursýrublóðsýring* Δ, blóðmagnesiumlækkun	Ofþornun, blóðþurrð
Geðræn vandamál		Þunglyndi, svefnleysi	Kvíði
Taugakerfi	Höfuðverkur, úttaugakvilli* Δ	Bragðtruflun, sundl, skjálfti §	
Augu		Sjónskerðing*,	Sjúkdómur í augasteini, kláði í auga, bólga í auga, doppubjúgur, aldursfjarsýni augnerting, verkur í auga*, sjóntaugarkvilli*Δ, drer
Eyru og völundarhús		Heyrnarleysi*	
Hjarta		Hjartsláttarónot	Skútahægsláttur, skútahraðtaktur
Æðar		Háþrýstingur*	Lágþrýstingur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Blóðhósti, blóðnasir	Hósti*
Meltingarfæri	Ógleði, uppköst	Magabólga*, niðurgangur, hægðatregða, brisbólga, kviðverkur*, meltingartruflun	Maga- og vélindisbakflæðissjúkdómur, þaninn kviður, tungusviði, blóðuppköst, ropi
Lifur og gall	Hækkuð gildi transamínasa*	Gallrauðadreyri	Lifrarstækkun, gula
Ónæmiskerfi			Ofnæmi
Húð og undirhúð	Útbrot*	Þrymlabólur*, húðþurrkur, kláði*, ofsakláði	Skalli, ofnæmishúðbólga, húðroði, oflitun húðar, ofnæmisbjúgur
Stoðkerfi og bandvefur	Verkur í stoðkerfi*	Vöðvakrampar*	Fjölliðagigt*
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Brjóstverkur*, þreyta*	

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar $\geq 1/10$	Algengar $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Sjaldgæfar $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$
Rannsóknaniðurstöður	lenging á QT-bili á hjartarafriti	Hækkuð gildi gammaglútamýltransferasa, hækkuð gildi alkalísks fosfatasa, hækkuð gildi þvagefnis í blóði, hækkuð gildi lípasa*, hækkuð gildi amýlasa*, hækkuð gildi kreatínins í blóði § Δ, minnkuð úthreinsun kreatínins um nýru	Albúmín í þvagi, hækkuð gildi kreatínínasa MB í blóði, hækkuð gildi þvagsýru í blóði

*Valin hugtök eru tekin saman með eftirfarandi hætti: **daufkyrningafæð** (daufkyrningafæð, fækkun hvíttra blóðkorna); **eitilfrumnafæð** (eitilfrumnafæð, fækkun eitilfrumna); **úttaugakvilli** (sviðatilfinning, snertiskynsminnkun, vanviðbrögð, úttaugakvilli, náladofi, útlægur hreyfitaugakvilli, útlægur skyntaugakvilli, fjöltaugakvilli); **magabólga** (magabólga, langvinn magabólga); **þrymlabólur** (þrymlabólur, húðbólga sem líkist þrymlabólum); **verkur í stoðkerfi** (liðverkir, bakverkur, geislungabólga, vöðvaverkir, verkur í útlím, verkur í stoðkerfi, vöðvaálag); **hækkuð gildi transamínasa** (hækkuð gildi alanínaminótransferasa (ALAT), hækkuð gildi aspartataminótransferasa (ASAT), lifrarskemmdir af völdum lyfja, hækkuð gildi lifrarsníma, óeðlileg lifrarstarfsemi, hækkuð lifrarpróf, hækkuð gildi transamínasa); **útbrot** (útbrot, roðaútbrot, dröfnuörðuútbrot, örðuútbrot, blöðruútbrot, graftarútbrot, hnúðótt útbrot); **kláði** (kláði, dreifður kláði, kláðaútbrot); **kviðverkur** (kviðverkur, verkur í neðri hluta kviðar, verkur í efri hluta kviðar, óþægindi í kvið); **sjónskerðing** (þokusýn, minnkuð sjónskerpa, sjónskerðing); **hækkuð gildi amýlasa** (hækkuð gildi amýlasa, hækkun amýlasa í blóði); hækkuð gildi lípasa (hækkun lípasa í blóði, hækkuð gildi lípasa); **sjóntaugarkvilli** (sjóntaugarkvilli, sjóntaugarþroti); **brísbólga** (brísbólga, blæðandi brísbólga); **blóðleysi** (blóðleysi, lækkun blóðrauða); **blóðflagnafæð** (blóðflagnafæð, lækkaður fjöldi blóðflagna); **daufkyrningafæð** (daufkyrningafæð, lækkaður fjöldi daufkyrninga); **gallrauðadreyri** (gallrauðadreyri, hækkuð gildi gallrauða); **mjólkursýrublóðsýring** (mjólkursýrublóðsýring, blóðsýring, hækkun mjólkursýru í blóði, hækkun laktats í blóði); **vöðvakrampar** (vöðvakrampar, stíðleiki í stoðkerfi); **þreyta** (þreyta, þróttleysi, slappleiki); **hvítsveppasýking í munni** (hvítsveppasýking í munni, sveppasýking í munni, munnvikabólga); **húðroði** (húðroði, húðroði í lófum); **fjölliðabólga** (fjölliðabólga, liðkvilli); **brjóstverkur** (brjóstverkur, hjartaöng); **brísbólga** (brísbólga, brísbólga með blæðingum); **augnverkur** (augnverkur, augntóttarverkur); **útlímabólga** (útlímabjúgur, útlímabólga); **heyrnarleysi** (heyrnarleysi, heyrnarleysi á öðru eyra, leiðniheyrnarskerðing); **húðþurrkur** (húðþurrkur, vefjaþurrkur); **ofnæmishúðbólga** (ofnæmishúðbólga, húðbólga); **blóðsykurshækkun** (blóðsykurshækkun, hækkun blóðsykurs); **hósti** (hósti, hósti með uppgangi); **háþrýstingur** (háþrýstingur, lækkaður blóðþrýstingur).

Δ: Aukaverkanir sem talið er að rekja megi til línezólíðs.

§: Aukaverkanir sem talið er að rekja megi til moxifloxaíns.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Hækkuð gildi transamínasa

Í Nix-TB rannsókninni þar sem 109 sjúklingar fengu meðferð með pretómaníði samhliða bedakvílíni og línezólíði, ásamt sjúklingum úr ZeNix rannsókninni sem fengu meðferð með línezólíði í 26 vikur, kom aukaverkunin hækkuð gildi transamínasa fram hjá 19% sjúklinga (mjög algengt). Allir sjúklingar með hækkuð gildi transamínasa gátu haldið áfram meðferð eða haldið henni áfram eftir meðferðarhlé og lokið meðferðinni, að undanskildum einum sjúklingi sem lést af völdum lungnabólgu og blóðsýkingar.

Í TB-PRACTECAL rannsókninni þar sem moxifloxaín var gefið samhliða BPAL meðferðaráætlun, var greint frá aukaverkuninni hækkun transamínasa hjá 58 (38,4%) sjúklingum hjá hópnum sem fékk BPALM, þar sem einn sjúklingur hefði getað tilkynnt um fleiri en eitt kjörhugtak sem voru sameinuð í heitinu hækkun transamínasa. Meirihluti tilvika voru á stigi 1 eða stigi 2, 6 sjúklingar greindu frá alvarleika á stigi 3, hjá 5 sjúklingum gekk aukaverkunin til baka og hjá einum sjúklingi var útkoman ekki þekkt.

Lenging á QT-bili á hjartarafriti

Lenging á QT-bili er þekkt aukaverkun bedakvílins. Þegar bedakvílin er gefið í samsettri meðferð með pretómaníði með eða án moxiflozasíns virðist það leiða til meiri lengingar á QT-bili en reiknað er með þegar bedakvílin er gefið eingöngu. Áhrif pretómaníðs hafa þó ekki verið að fullu skýrð. Í Nix-TB rannsókninni kom skammvinna, meðferðartengda aukaverkunin lenging á QT-bili á hjartarafriti fram hjá 6 sjúklingum (5,5%, algengt). Ekki var tilkynnt um QTcF yfir 480 ms við meðferð hjá neinum sjúklingi. Aðeins var tilkynnt um breytingu frá grunngildum QTcF um meira en 60 ms hjá einum sjúklingi þegar horft er á Nix-TB rannsóknina í heild sinni. Í ZeNix rannsókninni kom ekkert tilfelli lengingar QT-bils á hjartarafriti fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð í 26 vikur. Í TB-PRACTECAL rannsókninni greindu 46 (30,5%) sjúklingar frá lengingu QT-bils í tengslum við rannsóknarlyfin, þar af greindi aðeins 1 sjúklingur frá alvarleika lengingar QT-bils á stigi 3 sem leystist.

Mergbæling

Mergbæling er þekkt aukaverkun línezólíðs. Í Nix-TB rannsókninni kom blóðleysi fram hjá 37% sjúklinga (mjög algengt), og er aukaverkunin frumufæð blóðmyndandi fruma (e. hematopoietic cytopenia) algengasta aukaverkunin sem rakin er til línezólíðs. Flest tilvik frumufæðar komu fram eftir 2 vikna meðferð. Í heildina kom frumufæð sem metin var alvarleg fram hjá þremur sjúklingum: daufkyrningafæð hjá 1 sjúklingi og blóðleysi hjá 2 sjúklingum. Við þessum þremur tilvikum alvarlegra aukaverkana var brugðist með því að gera hlé á gjöf línezólíðs eða með því að gera hlé á gjöf pretómaníðs, bedakvílins og línezólíðs, og öll tilvikin gengu til baka.

Í ZeNix rannsókninni komu fram fleiri tilfelli mergbælingar, 28,9% hjá þeim sem fengu 1.200 mg samborið við 13,3% hjá þeim sem fengu 600 mg línezólíð í 26 vikna hópnum. Flest tilvik mergbælingar voru af alvarleikagráðu 1 eða 2. Í heildina komu flest tilvikin fram á fyrstu 9 vikum meðferðar, nema hjá hópnum sem hlaut meðferð með 1.200 mg í 26 vikur þar sem um það bil helmingur tilvika koma fram eftir viku 9.

Í samanlögðu rannsóknargögnunum voru 2 tilkynningar um alvarleg tilfelli blóðleysis hjá hópnum sem fékk 1.200 mg og engin tilkynning hjá hópnum sem fékk 600 mg.

Í TB-PRACTECAL rannsókninni greindu 52 sjúklingar frá aukaverkuninni mergbæling hjá hópnum sem fékk BPaLM, þar af greindu 27 (18%) sjúklingar frá hvítfrumnafæð, 26 (17,2%) sjúklingar greindu frá daufkyrningafæð og 21 (14%) sjúklingur greindi frá blóðleysi, einn sjúklingur hefði getað tilkynnt um fleiri en eitt kjörhugtak. Fram kom aukaverkun á stigi 3 eða hærra hjá 6 sjúklingum sem gekk til baka hjá 4 sjúklingum og hjá 2 sjúklingum var útkoman ekki þekkt.

Úttaugakvilli

Úttaugakvilli er þekkt aukaverkun línezólíðs. Í Nix-TB rannsókninni kom úttaugakvilli fram hjá 81% sjúklinga (mjög algengt). Í ZeNix rannsókninni tilkynntu 17 (37,8%) sjúklingar um meðferðartengdu aukaverkunina úttaugakvilla í hópnum sem hlaut meðferð með 1.200 mg í 26 vikur. Í einu tilfelli leiddi þetta til að meðferðinni var hætt. Færri sjúklingar í hópnum sem hlaut meðferð með 600 mg í 26 vikur tilkynntu um úttaugakvilla, eða 11 (24,4%) sjúklingar, og enginn þurfti að gera hlé á eða hætta meðferð með línezólíði.

Flestar þessara aukaverkana voru af gráðu 1 og komu fram eftir 8 vikna meðferð.

Þegar pretómaníð var gefið í BPaL meðferðaráætluninni samhliða moxiflozasíni í TB-PRACTECAL rannsókninni hjá hópnum sem fékk BPaLM, greindu 13 (8,6%) sjúklingar frá fleiri en einu kjörhugtaki sem voru sameinuð í heitinu úttaugakvilli, flest þessara tilvika voru á stigi 1 eða stigi 2 og gengu öll til baka.

Sjóntaugarkvilli

Sjóntaugarkvilli er þekkt aukaverkun línezólíðs. Í Nix-TB rannsókninni kom sjóntaugarkvilli fram hjá tveimur sjúklingum (2%, algengt), í báðum tilvikum eftir 16 vikna meðferð. Bæði tilvikin voru alvarleg, staðfest við skoðun á sjónhimnu sem sjóntaugarkvilli eða sjóntaugarbólga, og leiddu til þess að gjöf línezólíðs var hætt; bæði tilvikin gengu til baka.

Í heildina tilkynntu í ZeNix rannsókninni 4 (2,2%) sjúklingar um meðferðartengdu aukaverkunina sjóntaugarkvilla. Allir 4 sjúklingarnir voru í hópnum sem hlaut meðferð með 1.200 mg línezólíði í 26 vikur (8,9%). Mesti alvarleiki var gráða 1 (vægt) hjá 1 sjúklingi, gráða 2 (miðlungs) hjá 2 sjúklingum og gráða 3 (alvarlegt) hjá 1 sjúklingi. Allir hættu alveg meðferð með línezólíði nema 1 sem hafði þegar lokið meðferð þegar tilvikið kom upp. Tilvikið komu upp eftir 3 mánaða meðferð og öll tilvikin gengu til baka. Í ZeNix rannsókninni komu engin tilvik sjóntaugarkvilla upp þegar gefinn var 600 mg skammtur af línezólíði.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Engar upplýsingar liggja fyrir um bráða ofskömmtnun með pretómaníði. Ef ofskömmtnun á sér stað fyrir slysi eða vísvitandi skal grípa til almennra stuðningsaðgerða, þar með talið skal fylgjast með lífsmörkum og hjartalínuriti.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf gegn mýkóbakteríum, berklalyf, ATC-flokkur: J04AK08.

Verkunarháttur

Talið er að verkunarháttur pretómíðs feli í sér hömlun á myndun lípíða í frumuvegg við loftháð skilyrði og myndun örverueyðandi sameinda (reactive nitrogen species, RON) við loftfirrðar aðstæður. Minnkuð virkjun pretómaníðs af völdum deazaflavín (F420)-háðs nítróredúktasa sem framleiddur er af mýkóbakteríum er nauðsynleg til að fá fram virkni, bæði við loftháðar og loftfirrðar aðstæður (sjá einnig verkunarhátt ónæmis hér á eftir).

Ónæmi

Virkjun pretómaníðs, sem á sér stað innan bakteríufrumunnar, er háð ensímum sem eru kóðuð af fimm genum: fylgipáttur F420-háðs nítróredúktasa (*Ddn*); glúkósa-6-fosfatdehýdrógenasi (*Fgd1*); og ensímin sem stuðla að F420-nýmyndunarferlinu (*FbiA*, *FbiB* og *FbiC*). Stökkbreytingar í genunum fimm sem kóða þessi ensím (*ddn*, *fgd1*, *fbiA*, *fbiB*, *fbiC*) hafa verið tengd verulegu ónæmi gegn pretómaníði *in vitro*.

Stökkbreytingar í þessum genum er ekki að finna í öllum stofnum þar sem aukinn lágmarksheftistyrkur (MIC) er til staðar, sem bendir til þess að um sé að ræða að minnsta kosti einn annan verkunarhátt ónæmis.

Pretómaníð sýnir ekki krossónæmi við neitt þeirra berklalyfja sem nú eru í notkun, að undanskildu delamaníði þar sem sýnt hefur verið fram á krossónæmi *in vitro*. Þetta er líklega vegna þess að pretómaníð og delamaníð virkjast með sama hætti, sjá hér að ofan. Enn sem komið er hefur aðeins eitt tilvik myndunar ónæmis gegn pretómaníði komið upp í rannsóknum sem kostaðar eru af TB Alliance.

Brotpunktar fyrir næmisprófanir

MIC (lágmarks hamlandi styrkur) túlkandi viðmiðanir fyrir næmisprófanir hafa verið settar af Evrópunefnd um næmisprófanir (EUCAST) fyrir pretómaníð og eru taldar upp hér:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

Verkun og öryggi

Nix-TB rannsókn

Pretómaníð var metið í fjölsetra opinni rannsókn sem gerð var hjá sjúklingum með

- lungnaberkla vegna *M. tuberculosis* sem eru ónæmir fyrir ísóníasíði, rífampisíni, flúorókínólónum og bakteriulyfjum til inndælingar annarsvalsmeðferð (ofurónæma lungnaberkla (XDR-TB), skilgreining Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar fyrir árið 2021),
- eða sjúklinga með lungnaberkla vegna *M. tuberculosis* sem eru ónæmir fyrir ísóníasíði og rífampisíni, sem þoldu ekki meðferð (e. *treatment-intolerant*) eða svöruðu ekki hefðbundinni meðferð (TI/NR MDR-TB).

Sjúklingar fengu ætlaða skammtaáætlun með pretómaníði, bedakvílíni og línezólíði í 6 mánuði (sem hægt var að lengja upp í 9 mánuði) og eftir það eftirfylgni í 24 mánuði; upphafsskammtur línezólíðs var annað hvort 600 mg tvisvar á sólarhring eða 1.200 mg einu sinni á sólarhring. Samtals fengu 109 sjúklingar meðferð meðan rannsóknin stóð yfir.

Aðalendapunktur verkunar í rannsókninni var meðferð sem bar ekki árangur, skilgreind sem tilvik sem sýndu ekki fram á bakteriúfræðilegan árangur (e. bacterologic failure), bakteriúfræðilegt bakslag (e. bacteriological relapse) (ræktun með sama stofni af *Mycobacterium tuberculosis* varð jákvæð á ný eftir lok meðferðar eftir að hafa orðið neikvæð meðan á meðferð stóð), eða að klínískur brestur kom fram við eftirfylgni fram að 6 mánuðum eftir lok meðferðar. Meðferðarbrestur metinn af sjúklingum var flokkaður sem „óhagstæð útkoma“.

Meðalaldur sjúklinga var 35,6 ár, 48% voru konur og 52% karlar. Meðallengd frá upphafsgreiningu á berklum var 24 mánuðir. 47% sjúklinga voru með berklaholur í öðru lunga og 38% sjúklinga voru með berklaholur í báðum lungum. 51% sjúklinga voru HIV-jákvæðir (meðalfjöldi CD4-frumna 396 frumur/ μ l).

Niðurstöður úr aðalgreiningu á verkun koma fram í töflunni hér að neðan.

Tafla 2: Aðalgreining á verkun fyrir Nix-TB

	Samtals	XDR	TI/NR MDR
N	109	71 (65%)	38 (35%)
Ekki hægt að meta	2	1	1
Samtals sem hægt var að meta	107	70	37
Hagstæð útkoma	98 (92%)	63 (90%)	35 (95%)
Óhagstæð útkoma	9 (8%)	7 (10%)	2 (5%)

XDR (skilgreining Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar fyrir árið 2021): ofurónæmir berklar (ónæmir fyrir ísóníasíði, rífampisíni, flúorókínólónum og bakteriulyfjum til inndælingar sem annarsvals meðferð)

TI/NR MDR: fjölonæmir berklar þar sem sjúklingur þolir ekki meðferð eða fjölonæmir berklar sem svara ekki meðferð (ónæmir bæði fyrir ísóníasíði og rífampisíni og án þols við meðferð eða án svörunar við hefðbundinni meðferð)

Niðurstöðurnar voru svipaðar bæði hjá HIV-neikvæðum og HIV-jákvæðum sjúklingum. Af 9 tilvikum með óhagstæðum niðurstöðum voru 6 tilvik dauðsfalla meðan á meðferð stóð. Tveir sjúklingar til viðbótar fengu bakslag á eftirfylgnitímabilinu eftir lok meðferðar; annar þessara sjúklinga lést síðar.

ZeNix rannsókn:

Pretómaníð var metið í 3. stigs rannsókn með slembiröðun sem er blinduð að hluta til þar sem mat er lagt á öryggi og verkun mismunandi skammta og meðferðarlengda með línezólíði ásamt bedakvílíni og pretómaníði (BpaL) hjá sjúklingum með

- lungnaberkla vegna *M. tuberculosis* sem eru ónæmir fyrir ísóníasíði, rífampisíni, flúorókínólónum og bakteríulyfjum til inndælingar sem annarsvals meðferð (ofurónæma lungnaberkla (XDR-TB), skilgreining Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar fyrir árið 2021),
- eða lungnaberkla vegna *M. tuberculosis* sem eru ónæmir fyrir rífampisíni og annaðhvort flúorókínólónum eða bakteríulyfjum til inndælingar sem annarsvals meðferð (forstig ofurónæmra lungnaberkla (pre-XDR-TB), skilgreining Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar fyrir árið 2021),
- eða lungnaberkla vegna *M. tuberculosis* sem eru ónæmir fyrir bæði ísóníasíði og rífampisíni, sem þoldu ekki meðferð eða svöruðu ekki hefðbundinni meðferð (TI/NR MDR-TB).

Samtals var 181 sjúklingi slembiraðað til að fá eina af 4 meðferðum, þar af fengu 45 1.200 mg eða 600 mg af línezólíði í BPaL áætluninni í 26 vikur og 46 og 45 sjúklingar fengu 1.200 mg eða 600 mg af línezólíði í BPaL áætluninni í 9 vikur, í sömu röð. Meðalaldur sjúklinga var 37,1 ár og 67,4% voru karlar. Meirihluti þátttakenda var hvítur (63,5%) og aðrir þátttakendur voru svartir (36,5%). Flestir þátttakendur voru með virka berklagreiningu (þáttur í lagskiptingu) lungnaberkla vegna *M. tuberculosis* sem eru ónæmir fyrir rífampisíni og annaðhvort flúorókínólónum eða bakteríulyfjum til inndælingar sem annarsvals meðferð (47,0%) eða lungnaberkla vegna *M. tuberculosis* sem eru ónæmir fyrir ísóníasíði, rífampisíni, flúorókínólónum og bakteríulyfi til inndælingar sem annarsvals meðferð (41,4%) og aðrir þátttakendur voru með lungnaberkla vegna *M. tuberculosis* sem eru ónæmir fyrir ísóníasíði og rífampisíni, sem þoldu ekki meðferð eða svöruðu ekki hefðbundinni meðferð (5,0% og 6,6%, í sömu röð).

Aðalendapunktur verkunar var tíðni meðferðar sem bar ekki árangur, skilgreind sem tilvik sem sýndu ekki fram á bakteríufræðilegan árangur, bakteríufræðilegs bakslags eða að klínískur brestur 6 mánuðum (26 vikum) eftir lok meðferðar. Þátttakendur voru flokkaðir eftir því hvort útkoman var hagstæð, óhagstæð eða ekki hægt að meta hana 6 mánuðum (26 vikum) eftir lok meðferðar.

Niðurstöður úr aðalgreiningu á verkun koma fram í töflunni hér að neðan.

Tafla 3: Aðalgreining á verkun fyrir ZeNix

	Línezólíð 1.200 mg 26 vikur (N = 45) n (%)	Línezólíð 1.200 mg 9 vikur (N = 46) n (%)	Línezólíð 600 mg 26 vikur (N = 45) n (%)	Línezólíð 600 mg 9 vikur (N = 45) n (%)	Samtals (N = 181) n (%)
Ekki hægt að meta	1	1	0	1	3
Samtals sem hægt var að meta	44	45	45	44	178
Hagstæð útkoma	41 (93,2%)	40 (88,9%)	41 (91,1%)	37 (84,1%)	159 (89,3%)
Óhagstæð útkoma	3 (6,8%)	5 (11,1%)	4 (8,9%)	7 (15,9%)	19 (10,7%)
95% CI fyrir hagstæða útkomu	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 = öryggisbil; N = heildarfjöldi þátttakenda í viðkomandi greiningarþýði; n = fjöldi þátttakenda í hverjum flokki.

Hagstæð og óhagstæð útkoma voru skilgreindar í tölfræðilegri greiningaráætlun fyrir aðlagð meðferðarþýði.

TB-PRACTECAL rannsókn

Pretómaníð var metið í opinni, 2.–3. stigs, fjölsetra, slembiraðaðri samanburðarrannsókn til að sýna að verkun sé ekki lakari hjá sjúklingum með berkla sem eru ónæmir fyrir rifampísíni. Aldur sjúklinga í rannsókninni var á bilinu 15 til 72 ára. 40,4% heildarfjölda sjúklinga voru konur, 28% af heildarfjölda sjúklinga voru greind með HIV.

Hópur sem fékk BPALM meðferð var borinn saman við hóp sem fékk hefðbundna meðferð skv. Alþjóðaheilbrigðismálastofnunni (WHO). Þátttakendur í hópnum sem fékk hefðbundna meðferð fengu viðurkenndar meðferðir á hverjum stað, uppfærðar samkvæmt leiðbeiningum frá WHO. Upphaflega fólu hefðbundnar meðferðaráætlanir í sér bæði styttri, staðlaðar (36 til 44-vikna) áætlanir og einnig lengri, sérsniðnar (72 til 80-vikna) áætlanir. Frá 2017 til 2019, var annað stungulyf almennt hluti af þessum áætlunum og viðmið um notkun bedakvílins voru ströng. Frá 2019 fengu þátttakendur þessar áætlanir eingöngu til inntöku og flestar fólu í sér notkun bedakvílins.

Aðalniðurstaða verkunar var óhagstæð staða (samsetning dauða, meðferðarbrests, meðferð hætt, engin eftirfylgni eða endurkoma berkla) 72 vikum eftir slembiröðun. Hjá aðlöguðum meðferðarhópi sem ekki skipti um meðferð höfðu 56 af 137 sjúklingum í hópnum sem fékk hefðbundna (40,9%) og 16 af 138 sjúklingum í hópnum sem fékk BPALM meðferð (11,7%) óhagstæða stöðu. Aukaniðurstaða verkunar, hættan á óhagstæðu tilviki eftir 24 og 108 vikur var almennt í samræmi við aðalniðurstöðuna.

Takmarkanir rannsóknarinnar eru meðal annars að rannsóknin er opin, engin eftirfylgni eftir að meðferð er hætt og að henni var hætt snemma vegna verkunar eftir óvænta milligreiningu.

Í töflu 4 koma fram aðalniðurstöður verkunar hjá sjúklingum sem var slembiraðað til að fá BPALM eða hefðbundna meðferð í annað hvort 2. stigs hluta eða 3. stigs hluta rannsóknarinnar.

Tafla 4: Aðalniðurstöður verkunar í TB-PRACTECAL

	Aðlagður meðferðarhópur sem ekki skipti um meðferð*	
	Hefðbundin meðferð (n = 137) n (%)	BPALM (n = 138) n (%)
Engin óhagstæð útkoma	81 (59,1%)	121 (87,7%)
Óhagstæð útkoma	56 (40,9%)	16 (1,6%)
Ekki hægt að meta	0 (0%)	1 (0,7%)
Ástæður óhagstæðrar útkomu		
Dauðsföll	5 (3,7%)	0 (0%)
Hætt snemma	50 (36,5%)	11 (8,0%)
Engin eftirfylgni eftir 72 vikur	1 (0,7%)	4 (2,9%)
Endurkoma	0 (0%)	1 (0,7%)

* **Aðlagður meðferðarhópur sem ekki skipti um meðferð:** aðlagður meðferðarhópur að undanskildum sjúklingum í hópnum sem fékk hefðbundna meðferð sem skiptu yfir í Practecal meðferðarhóp-1 (BPALM) eftir 18. mars 2021, þegar skráningu í rannsóknina var hætt. Hann var notaður sem aðalþýði þegar greint var frá útkomum hjá aðlöguðum meðferðarhópnum.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á pretómaníði hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðferð gegn fjölonæmum berklum (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahlvörf

Lyfjahlvörf pretómaníðs eru svipuð hjá fullorðnum heilbrigðum sjúklingum og hjá fullorðnum með berklasmit.

Frásög

Heildaraðgengi pretómaníðs hefur ekki verið staðfest. Tvær rannsóknir á massajafnvægi hafa gefið til kynna að heildaraðgengi sé yfir 53% og 64%.

Miðgildi t_{max} er á bilinu 4 til 5 klukkustundir.

Gjöf 200 mg af pretómaníði með fituríkri og hitaeyningaríkri máltíð jók meðalgildi C_{max} um 76% og meðal AUC_{0-inf} um 88% samanborið við gjöf á fastandi maga.

Dreifing

Próteinbinding pretómaníðs í plasma hjá mönnum er 86,4%, því er óbundinn hluti (f_u) 13,6%. Albúmínbinding í sermi hjá mönnum var svipuð (82,7%), sem bendir til þess að próteinbinding pretómaníðs í plasma hjá mönnum eigi sér að langmestu leyti stað með bindingu við albúmín. Meðaldreifingarrúmmál (V_d/F) eftir stakan 200 mg skammt með mat var 97 l við meðalþyngdina 72 kg.

Umbrot

Ekki hefur fyllilega verið varpað ljósi á umbrotamynstur pretómaníðs. Pretómaníð umbrottnar verulega og fleiri en 19 umbrotsefni hafa komið fram við ýmis umbrotaferli. Í rannsókninni á þungajafnvægi reyndist pretómaníð vera með helmingunartíma sem nam 16 klst. en heildargeislavirkni stóð í 18 daga sem gefur til kynna langlíf umbrotsefni sem eru að hluta til óþekkt.

In vitro var pretómaníð umbrotið miðlungi mikið fyrir tilstilli CYP3A4. Hlutverk CYP3A4 var enn fremur stutt með klínískri rannsókn á lyfjamilliverkunum með CYP3A4-örvum. Niturlækkun í *Mycobacterium tuberculosis* og hugsanlega í örveruflóru í meltingarfærum kemur einnig við sögu við umbrot pretómaníðs.

Pretómaníð er ekki hvarfefni cytókróms P450 (CYP) 2C9, 2C19 eða 2D6 *in vitro*.

Brotthvarf

Eftir stakan skammt af ^{14}C -pretómaníði endurheimtist 90% af heildargeislavirkninni, um það bil 53–65% skildist út með þvagi og 26–38% með hægðum.

Pretómaníð, í klínískt marktækri þéttni, er hvorki hvarfefni né hemill fyrir eftirfarandi flutningsprótein: útflutningsdæla gallsalta (BSEP), fjöllyfja- og eiturútpressunarprótein (MATE)1, MATE2-K, lífrænt anjónaflutningsprótein (OAT)1, OAT1B1 og lífrænt katjónaflutningsprótein (OCT)1. Pretómaníð er ekki hvarfefni OAT3, viðnámspróteins brjóstakrabbameins (BCRP), P-glýkópróteins (P gp), OCT2 og lífræns anjónaflutningsfjölpeptíðs (OATP)1B3. Geta pretómaníðs til að hamla P gp, OATP1B3, OCT2 og BCRP hefur ekki verið rannsökuð við klínískt marktæka þéttni. Úthreinsun (CL/F) eftir stakan skammt var 7,6 l/klst. á fastandi maga og 3,9 l/klst. þegar lyfið var tekið með mat. Helmingunartími brotthvarfs var 17 klst.

Ólínulegt samband

Á fastandi maga dró úr aðgengi með hærri skömmtum (50 til 1500 mg/sólarhring), mettn frásogs átti sér stað við yfir 1000 mg. Þegar lyfið var tekið með mat urðu engar marktækar breytingar á aðgengi við skammta frá 50 mg að 200 mg.

Sérstakir hópar

Skert lifrarstarfsemi

Lyfjahvörf pretómaníðs hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi hafa ekki verið staðfest.

Skert nýrnastarfsemi

Lyfjahlvörf pretómaníðs hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi hafa ekki verið staðfest.

Börn

Lyfjahlvörf pretómaníðs hjá börnum hafa ekki verið staðfest.

Aldraðir

Takmarkaðar klínískar upplýsingar (n=5) liggja fyrir um notkun pretómaníðs hjá öldruðum sjúklingum (≥ 65 ára).

Kynþáttur

Enginn klínískt marktækur munur var á lyfjahlvörfum pretómaníðs hjá sjúklingum af svörtum og hvítum kynstofni. Lyfjahlvörf pretómaníðs hjá öðrum kynþáttum hafa ekki verið staðfest.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Drer þróaðist hjá rottum sem fengu pretómaníð í skammtinum 300 mg/kg/sólarhring í 13 vikur, sem jafngildir sjöföldum ráðlögðum hámarksskammti fyrir menn (MRHD) og í skammtinum 100 mg/kg/sólarhring í 26 vikur, sem jafngildir þreföldum til fjórföldum ráðlögðum hámarksskammti fyrir menn. Hjá öpum sem fengu pretómaníð til inntöku í skammtinum 450 mg/kg/sólarhring (jafngildir 10,5-földum ráðlögðum hámarksskammti fyrir menn) í 4 vikur og síðan 300 mg/kg/sólarhring (jafngildir 5,4-földum ráðlögðum hámarksskammti fyrir menn) í 12 vikur til viðbótar var drer ekki til staðar, en hjá 2 af 12 öpum sást drer meðan á 13 vikna afturbatatímabilinu eftir meðferð stóð. Í síðari rannsókn á öpum sást ekki drer í kjölfar 13 vikna meðferðar með pretómaníði í skömmtum allt að 300 mg/kg/sólarhring til inntöku (jafngildir 5-földum ráðlögðum hámarksskammti fyrir menn), og ekki heldur meðan á 20 vikna afturbatatímabilinu eftir meðferð stóð. Þessu til viðbótar sást ekki drer við rannsóknir á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá öpum í allt að 9 mánuði (um það bil tvöfaldur til þrefaldur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn). Auk þess hefur komið fram í 2 ára rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá rottum að pretómaníð olli aukinni tíðni drers við 10 mg/kg/sólarhring, sem veldur útsetningu á sama bili við ráðlagða hámarksskammta fyrir menn. Klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna er ekki þekkt.

Í rannsóknum á endurteknum skömmtum hjá rottum komu fram krampar við altæka útsetningu sem var frá fjórföld til tífold sú útsetning sem kemur fram við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn, sem er 200 mg/sólarhring ($C_{\max} = 3,1 \mu\text{g/ml}$ og $\text{AUC}_{0-24} = 57 \text{ klst.} \times \mu\text{g/ml}$). Í rannsóknum á endurteknum skömmtum hjá öpum komu fram krampar við útsetningu sem var tvöfold til áttfold sú útsetning sem kemur fram við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn. Hjá báðum tegundum komu fram krampar við lægri útsetningu í rannsóknum sem stóðu yfir í lengri tíma (6 mánuðir hjá rottum og 9 mánuðir hjá öpum). Verkunarháttur pretómaníðs á krampa í forklínískum rannsóknum er ekki þekktur. Klínískt mikilvægi þessarar niðurstöðu er óþekkt.

Hugsanlegt er að pretómaníð hafi áhrif á endurskautun í hjarta með lokun hERG kalíumganga og/eða annarra jónaganga í hjarta, þar á meðal Nav1,5 og KCNQ1/minK.

Í rottum og músum komu fram eiturhrif á eistu án þess að farið væri yfir útsetningarmörk hvað varðar ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn. Vart varð við minnkaða frjósemi eða algera ófrjósemi hjá karlkyns rottum sem fengu meðferð með pretómaníði til inntöku. Pretómaníð hafði engin bein áhrif á æxlunarfæri hjá öpum sem fengu pretómaníð til inntöku í 3 mánuði og 9 mánuði. Hjá öpum sást minnkaður hreyfanleiki sæðis, minni fjöldi sæðisfrumna og aukið hlutfall óeðlilegra sæðisfrumna. Forklínísk gögn gefa til kynna að nagdýr séu næm fyrir skaða á eistum af völdum pretómaníðs. Þéttni karlkyns æxlunarhormóna í sermi eru þau lífmerki sem taka breytingum í kjölfar slíks skaða. Í forklínískri rannsókn hjá prímötum komu ekki fram neinar breytingar tengdar pretómaníði í eistum eða breytingar á karlkyns æxlunarhormónum.

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á þroska fósturvísis og fósturs, og á þroska fyrir og eftir fæðingu.

Hjá rottum var rannsakað hvernig pretómaníð berst frá móður til unga með móðurmjólk. Eftir 14 daga þar sem skammturinn 20 mg/kg/sólarhring var gefinn var meðalplasmaþéttni hjá móður 6 klukkustundum eftir skammt 2,84 µg/ml, sem er svipað og meðaltal C_{max} við jafnvægi hjá mönnum sem fá 200 mg af pretómaníði. Á sama tíma var þéttni í mjólk að meðaltali 4,07 µg/ml, og plasmaþéttni hjá rottuungum var að meðaltali 0,119 µg/ml. Þéttni pretómaníðs í mjólk hjá rottum spáir ekki endilega fyrir um þéttni pretómaníðs í brjóstamjólk hjá mönnum.

Engin stökkbreytandi eða litningasundrandi áhrif sáust í hefðbundnum rannsóknum á eiturveikunum á erfðaeftni. Umbrotseftni pretómaníðs í blóðrás, M50, var stökkbreytandi í bakteríuprófi fyrir afturhvarfsstökkbreytingum. Engin krabbameinsvaldandi áhrif komu fram í 6-mánaða rannsókn á erfðabreyttum músum þar sem þetta umbrotseftni er myndað. Í 2 ára rannsókn hjá rottum kom fram aukin tíðni millifrumuæsla (Leydig cell adenomas) við skammta 10 mg/kg/sólarhring. Þessi niðurstaða hefur líklega takmarkaða þýðingu fyrir menn.

6. Lyfjagerðarfræðilegar upplýsingar

6.1 Hjálpareftni

Laktósaeinhýdrat
Örkristallaður sellulósi
Natríumsterkjuglýkólat
Magnesíumsterat
Vatnsfrí kísilkvoða
Natríumlárylsúlfat
Póvídón

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

4 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

6.5 Gerð íláts og innihald

Glas úr háþéttipólýetýleni (HDPE) með skrufloki úr pólýprópýleni með innleggi úr pappamassa, og rakadrægri bómull eða plastgrind til að fylla upp í ónotað rúmmál glassins.

Pakkningastærðir: 26 töflur

PVC/PVDC/ál-þynnupakkningar.

Pakkningastærðir: 14, 14 × 1 (stakskammtur), 182, 182 × 1 (stakskammtur) töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur á hverjum stað.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 31. júlí 2020
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 23. júní 2023

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1.
Komarom
2900
Ungverjaland

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

Viatrix Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Þýskaland

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA (ÞYNNUPAKKNING)****1. HEITI LYFS**

Dovprela 200 mg töflur
pretómaníð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 200 mg af pretómaníði.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Tafla

Þynnur:

14 töflur

182 töflur

Rifgataðar stakskammtaþynnur:

14 × 1 tafla

182 × 1 tafla

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Dovprela 200 mg töflur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Dovprela 200 mg töflur
pretómaníð

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Mylan IRE Healthcare Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA (GLAS)****1. HEITI LYFS**

Dovprela 200 mg töflur
pretómaníð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 200 mg af pretómaníði.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

26 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1437/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Dovprela 200 mg töflur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**MERKIMIÐI Á GLASI****1. HEITI LYFS**

Dovprela 200 mg töflur
pretómaníð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 200 mg af pretómaníði.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

26 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1437/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI****17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI****18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Dovprela 200 mg töflur pretómaníð

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Dovprela og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Dovprela
3. Hvernig nota á Dovprela
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Dovprela
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Dovprela og við hverju það er notað

Dovprela inniheldur virka efnið pretómaníð, sem er ákveðin tegund sýklalyfs. Sýklalyf eru lyf sem drepa sjúkdómsvaldandi bakteríur.

Dovprela er notað hjá fullorðnum (18 ára og eldri) samhliða þremur öðrum lyfjum sem kallast línezólíð, bedakvílín og moxifloxasín, til að meðhöndla berkla í lungun sem eru ónæmir fyrir öðru sýklalyfi, rífampísíni, og geta einnig verið ónæmir fyrir ísóníasíði.

Dovprela er einnig notað hjá fullorðnum samhliða tveimur öðrum lyfjum sem kallast línezólíð og bedakvílín til að meðhöndla berkla í lungum sem eru ónæmir fyrir mörgum öðrum flokkum sýklalyfja (rífampísíni, öllum flúorókínólónum) og geta einnig verið ónæmir fyrir ísóníasíði.

2. Áður en byrjað er að nota Dovprela

Ekki má nota Dovprela

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir pretómaníði, sýklalyfjum af flokki sem kallast nítróímídasól, eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Þar sem nota verður pretómaníð samhliða öðrum berklalyfjum er einnig nauðsynlegt að lesa kaflann „Ekki má taka“ í fylgiseðlum þeirra lyfja. Hafið samband við lækinn eða lyfjafræðing ef eitthvað er óljóst.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Dovprela er notað ef þú:

- ert með skerta lifrarstarfsemi
- neytir áfengis reglulega
- ert með skerta nýrnastarfsemi
- ert með eða hefur verið með hjartsláttartruflanir eða einhver fjölskyldumeðlimur er með hjartsláttartruflanir
- ert með hjartabilun
- ert með eða hefur verið með vanvirkan skjaldkirtil
- ert með lækkuð blóðgildi kalsíums, magnesíums eða kalíums

Lifrarskemmdir

Við meðferð með Dovprela samhliða öðrum berklalyfjum er hætt á lifrarskemmdum. Læknirinn mun því fylgjast með merkjum um lifrarskemmdir og taka blóðsýni áður en meðferð hefst og reglulega meðan á meðferð stendur.

Láttu lækninn vita ef þú finnur fyrir einkennum á borð við:

- þreytu
- minnkaða matarlyst eða lystarleysi
- ógleði
- gulan blæ á húð og augum
- dökkt þvag
- kviðverkir

Læknirinn mun aðlaga meðferðina ef áhrif á lifur koma fram.

Fækkun blóðfrumna

Meðferð með Dovprela samhliða öðrum berklalyfjum getur dregið verulega úr fjölda blóðfrumna, svo sem blóðflagna, rauðra blóðkorna og hvítra blóðkorna sem kallast daufkyrningar. Hafðu tafarlaust samband við lækninn ef þú tekur eftir marblettum, blæðingum eða sýkingum.

Læknirinn mun fylgjast með heildarfjölda blóðkorna áður en meðferð hefst og reglulega meðan á meðferð stendur. Læknirinn mun aðlaga meðferðina ef vart verður við fækkun á blóðkornum.

Taugatruflanir í höndum, fótum eða augum

Taugatruflanir í höndum, fótum eða augum geta komið fram við meðferð. Hafðu samband við lækninn ef þú tekur eftir vandamálum tengdum sjón, eða dofa, náladofa eða sviðatilfinningu í höndum eða fótum meðan á meðferð stendur. Í slíkum tilvikum mun læknirinn aðlaga meðferðina. Ef sjónvandamál koma fram skal hafa samband við lækni til að gangast undir augnskoðun sem fyrst.

Hækkun gildi mjólkursýru í blóði

Við meðferð getur hugsanlega komið fram vandamál sem kallast mjólkursýrublóðsýring. Hafðu samband við lækninn vita ef þú finnur endurtekið fyrir ógleði eða uppköstum. Í slíkum tilvikum mun læknirinn hugsanlega aðlaga meðferðina.

Hjartakvillar

Við meðferð getur komið fram ákveðin hjartsláttartruflun sem kallast lenging á QT-bili. Læknirinn mun því taka hjartalínurit áður en meðferð hefst og reglulega meðan á meðferð stendur. Læknirinn mun aðlaga meðferðina ef hjartsláttartruflanir koma fram. Að auki verður fylgst með gildum kalíums, kalsíums og magnesíums í blóði, og gildin leiðrétt ef þau eru óeðlileg.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun pretómaníðs í samsettri meðferð með öðrum lyfjum en bedakvílíni, línezólíði og moxifloxacíni, og því skal ekki nota pretómaníð sem hluta af annarri meðferð.

Börn og unglingar

Notkun þessa lyfs er ekki ráðlögð hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Það er vegna þess að það hefur ekki verið rannsakað hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Dovprela

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, þ.m.t. jurtameðferðir. Önnur lyf geta haft áhrif á verkun Dovprela eða aukið hættu á aukaverkunum.

Forðast skal að nota Dovprela á sama tíma og einhver eftirfarandi lyfja eru notuð því þau geta dregið úr áhrifum Dovprela og komið í veg fyrir að meðferðin beri árangur - láttu lækinn þinn því tafarlaust vita ef þú tekur eftirfarandi lyf:

- rífampisín, rífamýsín, rífapentín, rífabútín: önnur lyf til meðferðar við berklum eða tilteknum öðrum sýkingum
- efavírenz, etravírín: lyf til meðferðar við HIV-sýkingu
- karbamazepín, fenýtóín: lyf til meðferðar við flogaveiki og tilteknum verkjavandamálum
- jóhannesarjurt: jurtalyf til meðferðar við þunglyndi og kvíða

Þú skalt einnig **forðast** notkun lyfja sem kunna að hafa skaðleg áhrif á lifur (önnur en bedakvílín, línezólíð og moxifloxasín). Ræddu við lækinn sem getur sagt þér hvaða lyf þetta á við um.

Láttu lækinn vita ef þú notar:

- metótrexat: lyf til meðferðar við alvarlegri liðbólgu, krabbameini og húðsjúkdómnum psoriasis
- bensýlpenísillín, síprófloxasín: lyf við bakteríusýkingum
- indómetasín: lyf til meðferðar við verkjum og bólgu
- rítónavír: lyf til meðferðar við HIV sýkingu

Notkun Dovprela með áfengi

Forðist að drekka áfengi meðan á meðferð með Dovprela stendur þar sem það eykur hættuna á alvarlegum lifrarskemmdum.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

- **Meðganga**
Mjög takmörkuð vitneskja liggur fyrir um notkun Dovprela á meðgöngu. Því er Dovprela aðeins notað á meðgöngu ef ávinningurinn fyrir sjúklinginn vegur þyngra en hugsanleg áhætta fyrir fóstur. Læknirinn mun ákveða hvort rétt sé að veita meðferð með Dovprela.
- **Brjóstgjöf**
Ekki er þekkt hvort pretómaníð skilst út í brjóstamjólk. Læknirinn þarf að ákveða hvort hætta skuli brjóstgjöf eða forðast meðferð með Dovprela.

Akstur og notkun véla

Sundl eða sjóntruflanir geta komið fram eftir töku Dovprela. Ef það gerist má hvorki aka né nota vélar.

Dovprela inniheldur laktósa og natríum

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækinn áður en lyfið er tekið. Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Dovprela

Notið lyfið alltaf eins og lækningurinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækningnum eða lyfjafræðingi.

Dovprela er notað samhliða línezólíði, bedakvílini og moxifloxaíni. Lesið einnig fylgiseðla þeirra lyfja. Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.

Ráðlagður skammtur er

- Dovprela: Ein tafla einu sinni á sólarhring
- línezólíð: 600 mg á sólarhring
- bedakvílin: 400 mg einu sinni á sólarhring í 2 vikur og síðan 200 mg 3 sinnum í viku (með að minnsta kosti 48 klukkustunda bili milli skammta). Til dæmis er hægt að taka bedakvílin á mánudögum, miðvikudögum og föstudögum í hverri viku frá og með viku 3

Ef lækningurinn hefur staðfest að þú munir fá moxifloxaín samhliða Dovprela, línezólíði og bedaquilíni, er ráðlagður skammtur

- moxifloxaín: 400 mg einu sinni á sólarhring.

Aðferð við notkun

Taka á Dovprela á sama tíma og línezólíð, bedakvílin og moxifloxaín er tekið. Gleypið töflurnar með glasi af vatni og takið þær með mat. Ef erfitt er að gleypa heila töflu má mylja töflurnar og blanda í vatn í staðinn. Takið lyfið um leið og töflurnar hafa verið muldar og blandaðar í vatn.

Töflurnar eru teknar undir beinu eftirliti heilbrigðisstarfsmanns eða í samræmi við staðbundnar venjur.

Tímalengd notkunar

Meðferð með Dovprela samhliða öðrum berklalyfjum stendur yfir í 26 vikur. Lækningurinn gæti ákveðið að lengja þetta tímabil eða gera hlé á skömmtun til að tryggja öryggi og áhrif meðferðarinnar.

Ef tekinn er stærri skammtur af Dovprela en mælt er fyrir um

Hafðu strax samband við lækninginn og hafðu lyfjapakkan meðferðis.

Ef gleymist að taka Dovprela

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef skammtar pretómaníðs, bedakvílins eða moxifloxaíns falla úr er ráðlagt að bæta þá upp við lok meðferðar. Ekki er ráðlagt að bæta upp skammta línezólíðs sem falla úr vegna aukaverkana línezólíðs. Ef skammtur hefur gleymst og eitthvað er óljóst skal hafa samband við lækninginn eða lyfjafræðing.

Ef hætt er að nota Dovprela

Ekki má hætta að taka Dovprela, línezólíð, bedakvílin eða moxifloxaín án leyfis læknisins. Ef skömmtum er sleppt eða ef meðferðarlotu er ekki lokið að fullu er hugsanlegt að meðferð beri ekki árangur og berklarnir verði alvarlegri. Ennfremur mun slíkt auka líkurnar á að bakteríur verði ónæmar fyrir þessum lyfjum.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Þegar Dovprela er notað samhliða öðrum berklalyfjum hefur verið greint frá eftirfarandi aukaverkunum:

Hafðu tafarlaust samband við lækinn ef vart verður við eitthvað af eftirfarandi:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- fækkun rauðra blóðkorna
Hugsanleg merki eru þreytutilfinning, slappleiki, mæði, meðvitundarleysi og aukinn þorsti.
- fækkun hvítra blóðkorna
Hugsanleg merki eru sýkingar.
- hækkuð blóðgildi lifrarensíma sem nefnast transamínasar á borð við ALAT, ASAT
Láttu lækinn vita ef þú finnur fyrir einkennum á borð við þreytu, minnkun eða skort á matarlys, ógleði, gulan blæ á húð og augum, dökkt þvag eða kviðverki.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- fækkun hvítra blóðkorna eða blóðflagna
Hugsanleg merki eru marblettir, blæðing eða sýkingar.
- hækkuð blóðgildi lifrarensíms sem kallast gamma GT (sem gefur til kynna hve vel lifrin starfar)
- aukning mjólkursýru í blóði
Hafðu samband við lækinn ef vart verður við endurtekna ógleði eða uppköst.

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- þroti í andliti, vörum, tungu eða augum (ofnæmisbjúgur)

Aðrar aukaverkanir geta komið fram af eftirfarandi tíðni:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- ógleði, uppköst
- útbrot
- höfuðverkur
- verkur í vöðvum og beinagrind, á borð við liðverk, bakverk, vöðvaverk
- taugavandamál í höndum eða fótum, svo sem verkir, sviði, óeðlileg tilfinning eða dofi
- breytingar á rafleiðni hjartans (lenging á QT-bili á hjartalínuriti)

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- sveppasýking (þ.m.t. þruskusýking) í munni eða hálsi, sem lýsir sér sem hvítir blettir
- sveppasýking (þ.m.t. þruskusýking) í leggöngum, sem getur valdið kláða, eymslum, bruna og roða
- svefnerfiðleikar, þunglyndi
- þreyta
- minnkuð matarlyst
- truflað bragðskyn
- sundl
- skjálfti
- vöðvakrampi
- niðurgangur, hægðatregða, meltingartruflanir
- bólga í magaslímhúð, bólga í brisi
- kviðverkir
- húðþurrkur, kláði, ofsakláði, þrymlabólur
- sjóntruflanir
- heyrnarleysi
- tilfinning um hraðan hjartslátt, brjóstverkur
- hár blóðþrýstingur

- hósta upp blóði, blóðnasir
- hækkaður fjöldi hvítra blóðkornahækkuð blóðgildi:
 - amýlasa
 - gallrauða, sem er gula niðurbrotsefnið í litarefni blóðsins
 - lípasa
 - alkalísks fosfatasa
 - kreatínín
 - blóðsykurs
 - úrea
 - natríums
 - kalíums
- lækkuð blóðgildi:
 - blóðsykurs
 - natríums
 - kalsíums
 - albúmíns
 - kalíums
 - magnesíums
- minnkaður útskilnaður kreatíníns, sem er niðurbrotsefni vöðvavefs, gegnum nýru

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- of mikið vökvatap, minnkað vökvamagn í líkama
- kvíði
- stækkuð lifur
- gulnun húðar, innri líffæra og/eða augnhvítu (gula)
- sjúkdómur í augasteini
- versnandi geta til að sjá skýrt hluti sem eru nálægt
- kláði í auga, bólga í auga, erting eða sársauki í auga
- skemmdir í sjóntaug og/eða bólga með þrota og sjóntruflunum
- bólga í sjóntaugardoppu (sem leiðir til sjónmissis)
- ský á auga (drer)
- hraður eða hægur hjartsláttur
- lágur blóðþrýstingur
- hósti
- uppbembutilfinning, ropi
- sviði í tungu, yfirborð tungunnar verður hrjúfara
- bakflæði magasafa upp í vélinda
- þroti og verkur (liðagigt) í mörgum liðum
- ofnæmisviðbrögð
- exem, aukið litarefni í húð, húðroði, hármisssir
- albúmín (ákveðið prótein) í þvagi
- blóðug uppköst
-
- minnkað magn hvítra blóðkorna, rauðra blóðkorna og blóðflagna
- hækkuð blóðgildi:
 - kreatínfosfókínasa ísóensíms (MB)
 - þvagsýru
 - kreatínfosfókínasa

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Dovprela

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni, glasinu eða þynnunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur á hverjum stað.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Dovprela inniheldur

- Virka innihaldsefnið er pretómaníð. Hver tafla inniheldur 200 mg af pretómaníði.
- Önnur innihaldsefni eru laktósaeinhýdrat, örkristallaður sellulósi, natríumsterkjuglýkólat, magnesíumsterat, vatnsfrí kísilkvoða, natríumlárylsúlfat, póvídón.

Lýsing á útliti Dovprela og pakkningastærðir

Dovprela er hvít eða beinhvít sporöskjulaga tafla, með merkt með „M“ á annarri hliðinni og „P200“ á hinni. Stærð töflu: 18 × 9 mm.

Töflurnar koma í:

Þynnupakkningum sem innihalda 14, 14 × 1, 182 eða 182 × 1 töflur.

Plastglösum sem innihalda 26 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

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

Viatriis Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

Viatriis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatriis UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Виатрис ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Viatriis ApS
Tlf.: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti

Viatriis OÜ
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatriis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatriis Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viatriis Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

España

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

Polska

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

France

Viatriis Santé
Tél: +33 1 40 80 15 55

Portugal

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

Hrvatska

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

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Ireland

Viartis Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viartis SIA
Tel: +371 676 055 80

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viartis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í {MM/ÁÁÁÁ}

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <https://www.ema.europa.eu>