

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Dovprela 200 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 200 mg pretomanid.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver tablett inneholder 294 mg laktose (som monohydrat) og 5 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tabletter.

Hvit til off-white oval tablett, preget med «M» på den ene siden og «P200» på den andre siden.
Tablettedimensjoner: 18 × 9 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Dovprela er indisert i kombinasjon med bedakvilin, linezolid og moksifloksacin for behandling av

- voksne med pulmonal tuberkulose (TB) forårsaket av *Mycobacterium tuberculosis* som er resistent mot rifampicin, med eller uten resistens mot isoniazid.

Dovprela er indisert i kombinasjon med bedakvilin og linezolid for behandling av

- voksne med pulmonal TB forårsaket av *M. tuberculosis* som er resistent mot rifampicin og en fluorokinolon, med eller uten resistens mot isoniazid (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

Det skal tas hensyn til offisielle retningslinjer for riktig bruk av antibakterielle midler.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med pretomanid bør initieres og overvåkes av lege med erfaring i behandling av TB forårsaket av legemiddelresistent *M. tuberculosis*.

Pretomanid bør administreres gjennom direkte observert terapi (DOT) i tråd med lokal praksis.

Dosering

Den anbefalte dosen er 200 mg (én tablett) pretomanid én gang daglig i 26 uker.

Pretomanid skal kun administreres i kombinasjon med bedakvilin (400 mg én gang daglig i 2 uker, etterfulgt av 200 mg 3 ganger per uke [med minst 48 timer mellom dosene] oralt i totalt 26 uker) og linezolid (600 mg daglig oralt i opptil 26 uker), med eller uten moksifloksacin (400 mg én gang daglig i 26 uker). Se også nedenfor om behandlingsvarighet.

Ved bekreftet pulmonal TB som er resistent mot rifampicin og en fluorokinolon, med eller uten resistens mot isoniazid, skal pretomanid kombineres med bedakvilin og linezolid, og moksifloksacin skal utelates.

Se preparatomtalen til bedakvilin, linezolid og moksifloksacin for ytterligere informasjon om bruken av disse legemidlene.

Se i tillegg pkt. 4.4 for informasjon om doseendringer av linezolid som ble brukt i den kliniske studien ZeNix og se pkt. 5.1 for detaljer om studien.

Seponering av pretomanid-bedakvilin-linezolid +/- moksifloksacin behandlingsregimet (se også pkt. 4.4, 4.8 og 5.1)

- Dersom bedakvilin eller pretomanid seponeres av en eller annen grunn, skal hele kombinasjonsregimet seponeres.
- Dersom linezolid seponeres permanent i løpet av de fire første, etterfølgende ukene av behandlingen, må hele kombinasjonsregimet seponeres.
- Dersom linezolid seponeres etter de fire første, etterfølgende ukene av behandlingen, kan behandlingsregimet fortsettes med kun bedakvilin, pretomanid og med eller uten moksifloksacin.

Glemte doser

Glemte doser med pretomanid, bedakvilin og moksifloksacin skal tas igjen på slutten av behandlingen. Doser med linezolid som er utsatt på grunn av bivirkninger av linezolid skal ikke tas igjen på slutten av behandlingen.

Se preparatomtalen til bedakvilin, linezolid og moksifloksacin for ytterligere informasjon om bruken av disse legemidlene.

Behandlingsvarighet

Total varighet av behandling med pretomanid i kombinasjon med bedakvilin, linezolid og med eller uten moksifloksacin er 26 uker. Pretomanid i kombinasjon med bedakvilin og linezolid kan forlenges til totalt 39 uker. Denne forlengelsen kan være relevant i tilfeller hvor det ikke oppnås dyrkningskonvertering mellom måned 4 og 6 under behandlingen, og kan baseres på den behandlende legens kliniske vurdering (se pkt. 5.1).

Eldre populasjon (> 65 år)

Det foreligger begrensede kliniske data på bruk av pretomanid hos eldre pasienter. Sikkerhet og effekt av pretomanid hos eldre pasienter har derfor ikke blitt fastslått.

Nedsatt leverfunksjon

Sikkerhet og effekt av pretomanid i populasjoner med nedsatt leverfunksjon har ikke blitt fastslått (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Sikkerhet og effekt av pretomanid i populasjoner med nedsatt nyrefunksjon har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data. Bruk hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon er ikke anbefalt.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av pretomanid hos barn og ungdom har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Pretomanid skal tas sammen med mat (se pkt. 5.2).

Tablettene skal svelges med vann. Hvis pasienten har problemer med å svelge en hel tablett, kan tablettene alternativt knuses og blandes med vann før administrering. Inntak skal skje umiddelbart etter at de er knust og blandet med vann.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, andre nitromidazoler eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sikkerhet og effekt av pretomanid har ikke blitt fastslått for bruk sammen med andre legemidler enn bedakvilin, linezolid og med eller uten moksifloksacin som en del av det anbefalte doseringsregimet, og pretomanid skal derfor ikke brukes som en del av andre regimer.

Hepatotoksitet

Levertoksisitet kan forekomme ved bruk av regimet bestående av pretomanid, bedakvilin, linezolid og med eller uten moksifloksacin. Leverrelaterte laboratorietester bør overvåkes. Alkohol og andre levertoksiske legemidler (inkludert urte-tilskudd), med unntak av de som er spesifiserte i indikasjonsbeskrivelsen (se pkt. 4.1), bør unngås samtidig med regimet, spesielt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Symptomer (slik som fatigue, anoreksi, kvalme, gulsott, mørk urin, leversmerter og hepatomegali) skal adresseres gjennom hele behandlingen. Laboratorietester (alaninaminotransferase [ALAT], aspartataminotransferase [ASAT], alkalinfosfatase og bilirubin) skal overvåkes ved behandlingsstart og minimum én gang i uken i løpet av den første måneden av behandlingen, annenhver uke i den andre måneden og deretter én gang i måneden mens behandlingen pågår og etter behov. Dersom ny eller forverret leverdysfunksjon blir bekreftet, bør det testes for viral hepatitt og andre levertoksiske legemidler bør seponeres. Behandling med hele regimet skal seponeres dersom:

- Førhøyede aminotransferaser ledsages av forhøyet totalbilirubin mer enn 2 ganger øvre normalgrense.
- Førhøyede aminotransferaser er høyere enn 8 ganger øvre normalgrense.
- Førhøyede aminotransferaser ledsages av forhøyet totalbilirubin større enn 5 ganger øvre normalgrense, og vedvarer i mer enn 2 uker.

Behandling kan gjenopptas under tett oppfølging når leverenzymer og kliniske symptomer normaliseres.

Modifisering/seponering på grunn av bivirkninger av linezolid

Modifisering eller seponering av linezolid dosering kan bli nødvendig i løpet av behandlingskuren for å behandle kjente linezolidtoksisiteter. Anbefalingene som er oppgitt under reflekterer prosedyrene som ble brukt i ZeNix-studien (pkt. 5.1).

Myelosuppresjon

Fullstendige blodtellingene skal minimum gjøres ved behandlingsstart, etter 2 uker og videre én gang månedlig hos pasienter som får linezolid som del av et kombinasjonsregime. Hematologiske parametere varierer fra måling til måling, og nedgang bør evalueres i lys av pasientens generelle medisinske tilstand. Retningslinjene under kan vurderes når det er sannsynlig at linezolid har forårsaket en nedgang i blodtallet. Opphold eller reduksjon av dosen med linezolid til 300 mg må vurderes i følgende situasjoner.

- Anemi - hvis hemoglobinverdien faller til under 80 g/l eller med mer enn 25 % under baseline.

- Leukopeni - hvis absolutt nøytrofilitall (ANC) faller under $0,75 \times 10^9/l$ eller signifikant under baseline. Bekreft ved gjentatt testing før det tas en videre beslutning, da ANC kan ha diurnal variasjon og andre variasjoner.
- Trombocytopeni - hvis platetallet faller under $50 \times 10^9/l$ eller signifikant under baseline. Ideelt bør det bekreftes ved gjentatt testing før videre beslutning tas.

Når det observeres bedring i myelosuppresjonen, kan det vurderes å gjenoppta linezolid med initialdose eller halve initialdosen.

Perifer nevropati og optisk nevropati

For perifer nevropati som er forbundet med linezolid ses det vanligvis tilbakegang eller bedring ved avbrudd, dosereduksjon eller seponering av linezolid doseringen. Når det observeres bedring i perifer nevropati, kan det vurderes å gjenoppta linezolid med 300 mg (halve initialdosen). I de kliniske studiene (pkt. 5.1) økte insidensen av avbrudd/reduksjon/seponering av linezolid på grunn av perifer nevropati jevnt fra omkring 2 måneder med behandling og gjennom hele behandlingen. Kontroller synlige symptomer hos alle pasienter som får kombinasjonsregimet med pretomanid, bedakvilin, linezolid og med eller uten moksifloksacin. Dersom en pasient opplever symptomer på nedsatt synsevne må dosering med linezolid avbrytes og det må straks gjøres en oftalmologisk undersøkelse, for å se etter tegn på optisk nevropati.

Laktacidose

Laktacidose er en kjent bivirkning av linezolid. Pasienter som får tilbakevendende kvalme eller oppkast bør få umiddelbar medisinsk oppfølging med kontroll av bikarbonat- og melkesyrenivåene, og avbrudd av linezolid må vurderes. Linezolid kan gjenopptas i en lavere dose under tett oppfølging når symptomene på laktacidose har opphørt.

QT-forlengelse

QT-forlengelse ble rapportert for kombinasjonsregimet med pretomanid, bedakvilin, linezolid og med eller uten moksifloksacin. QT-forlengelse er en kjent bivirkning av bedakvilin og moksifloksacin. Bedakvilin i kombinasjon med pretomanid synes å gi en høyere QT-forlengelse enn det som forventes med bedakvilin alene. Virkningen av pretomanid har imidlertid ikke blitt fullstendig karakterisert.

Det bør tas en EKG før behandlingsstart og minst én gang månedlig i løpet av behandlingen med kombinasjonsregimet pretomanid, bedakvilin, linezolid og med eller uten moksifloksacin. Serumnivåene av kalium, kalsium og magnesium bør kontrolleres ved baseline og korrigeres dersom de er unormale. Videre overvåkning av elektrolytter bør gjøres dersom QT-forlengelse avdekkes. Følgende tilstander kan medføre økt risiko for QT-forlengelse:

- tidligere Torsade de Pointes,
- personlig anamnese eller familieranamnese med medfødt QT-forlengelse,
- tidligere eller pågående hypotyreoidisme,
- tidligere eller pågående bradyarytmi,
- hjertesvikt eller kjent strukturell hjertesykdom,
- QT-intervall korrigert ved Fridericiametoden (QTcF) $> 450\text{ms}$ (bekreftet ved gjentatt elektrokardiogram) eller
- serumnivåer av kalsium, magnesium eller kalium under nedre normalgrense.

Hele regimet med pretomanid, bedakvilin, linezolid og med eller uten moksifloksacin må seponeres dersom pasienten utvikler signifikant ventrikulær arytmie eller en QTcF-intervall $> 500\text{ ms}$ (bekreftet ved gjentatt elektrokardiogram). Hvis synkope forekommer, skal EKG tas for å avdekke eventuell QT-forlengelse.

Risikoen for QT-forlengelse for kombinasjonsregimet har ikke blitt fastslått ved eksponering som er høyere enn de terapeutiske nivåene. Risikoen kan øke ved forhøyet systemisk eksponering av pretomanid (se pkt. 4.5 og 5.2).

Hjelpestoffer

Dovprela inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer som galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Dovprela inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Virkninger av andre legemidler på pretomanid

CYP3A4-indusere

Pretomanid metaboliseres delvis av CYP3A4. Følgelig kan eksponering for pretomanid reduseres ved samtidig administrering av indukere av CYP3A4. I interaksjonsstudier med multidose pretomanid og multidose rifampicin eller efavirenz, ble AUC_{0-24t} for pretomanid redusert med henholdsvis 66 % eller 35 %. På grunn av en mulig reduksjon av terapeutisk effekt som redusert systemisk eksponering har på pretomanid, bør samtidig administrering av pretomanid og moderate eller sterke CYP3A4-indusere (f.eks. efavirenz, etravirin, rifamyciner inkludert rifampicin, rifapentin og rifabutin, carbamazepin, fenytoin, Johannesurt (*Hypericum perforatum*)) brukt systemisk, unngås (se pkt. 4.4).

I en interaksjonsstudie med multidose pretomanid og multidose ritonavirforsterket lopinavir, ble AUC_{0-24t} for pretomanid redusert med 17 %.

Virkninger av pretomanid på andre legemidler

Effekt på CYP2C8-, 2C9- og 2C19-substrater

In vitro-studier viser at pretomanid er en induker av CYP2C8, men studiene er ikke entydige når det gjelder pretomanids potensial til å indukere CYP2C9 og 2C19. *In vivo*-induksjon kan ikke utelukkes ettersom det ikke er utført kliniske studier. Hvis pretomanid administreres samtidig med substrater av CYP2C8, 2C9 og 2C19, f.eks. paklitaksel, warfarin, mefenytoin, skal forskrivere og deres pasienter være oppmerksomme på potensielt redusert effekt av disse substratene.

Effekt på OAT3, OATP1B3, Pgp- og BCRP-substrater

Pretomanid hemmer OAT3-transportøren *in vitro*, noe som kan føre til en klinisk økning av konsentrasjoner av legemidler med OAT3-substrat og økt risiko for bivirkninger av disse legemidlene. Hvis pretomanid administreres samtidig med legemidler med OAT3-substrater (f.eks. metotreksat, benzylpenicillin, indometacin, ciprofloksacin), bør det gjøres kontroller for bivirkninger relaterte til OAT3-substrater og dosereduksjoner for legemidler med OAT3-substrater bør vurderes, hvis nødvendig (se pkt. 4.4).

In vitro-studier indikerer at pretomanid er en hemmer av BCRP, OATP1B3 og Pgp. Det er ikke utført kliniske studier for å undersøke disse interaksjonene. Det kan derfor ikke utelukkes at samtidig administrering av pretomanid og sensitive OATP1B3-substrater (f.eks. valsartan, statiner), BCRP-substrater (f.eks. rosuvastatin, prazosin, glyburid, sulfasalazin) og Pgp-substrater (f.eks. digoksin, dabigatraneteksilat, verapamil) kan øke eksponeringen. Hvis pretomanid administreres samtidig med OATP1B3-, BCRP- eller Pgp-substrater, bør det gjøres kontroller for medikamentrelaterte bivirkninger av det samtidig administrerte legemidlet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er svært begrenset mengde data på bruk av pretomanid hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på embryo-/fosterutvikling (se punkt 5.3).

Pretomanid bør kun brukes under graviditet dersom fordelene for pasienten oppveier mulige risikoer for fosteret.

Amming

Det er ukjent om pretomanid/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av pretomanid i melk (for detaljer se punkt 5.3). En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med pretomanid skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det foreligger ingen data om effekten av pretomanid på fertiliteten til mennesker. Oral administrering av pretomanid førte til betydelig nedsatt fertilitet i hannrotter (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Pretomanid har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det er rapportert om svimmelhet hos noen pasienter som tar pretomanid, og noen pasienter opplevde nedsatt syn. Dette må tas i betraktning ved vurdering av pasienters evne til å kjøre eller bruke maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

De hyppigste bivirkningene i løpet av behandling med pretomanid i kombinasjon med bedakvilin og linezolid var kvalme, oppkast og økte transaminaser. Pasientene fikk perifer nevropati og anemi, som er kjente bivirkninger av linezolid. Kvalme, oppkast og økte transaminaser er mulige bivirkninger av alle de tre legemidlene i regimet. De hyppigste bivirkningene under behandling med pretomanid i kombinasjon med bedakvilin, linezolid og moksifloksacin var økte transaminaser og QTc-forlengelse.

Se preparatomtalen til bedakvilin, linezolid og moksifloksacin for ytterligere informasjon om bivirkninger som forårsakes av disse legemidlene.

Bivirkningstabell for pretomanid

Tabellen nedenfor oppgir bivirkninger, etter systemorganklasse og frekvens, som anses i det minste som mulig relatert til behandlingsregimene BPaL og BPaLM (bedakvilin, pretomanid, linezolid og moksifloksacin) og som har blitt observert i følgende kliniske studier:

- Nix-TB: 109 pasienter behandlet med pretomanid i kombinasjon med bedakvilin og linezolid (1 200 mg daglig) i 26 uker
- ZeNix: 45 pasienter behandlet med pretomanid i kombinasjon med bedakvilin og linezolid (1 200 mg daglig) i 26 uker og 45 pasienter behandlet med pretomanid i kombinasjon med bedakvilin og linezolid (600 mg daglig)
- TB-PRACTECAL: 273 pasienter behandlet med pretomanid i kombinasjon med bedakvilin, linezolid (600 mg) med eller uten moksifloksacin (400 mg) i 24 uker (N = 151 pasienter i BPaLM-armen + N = 122 pasienter i BPaL-armen).

Bivirkningene listet nedenfor gjenspeiler delvis sikkerhetsprofilen til studieregimene, ettersom det er vanskelig å skille årsakssammenhengen for et legemiddel fra et annet. En samlet populasjon på 472 pasienter som fikk BPaL-behandling med eller uten moksifloksacin, er inkludert.

Bivirkninger som anses å ha sammenheng med linezolid er merket med Δ.

Bivirkninger som har sammenheng med moksifloksacin er merket med §.

Tabell 1: Bivirkninger fra kliniske studier

Organklasser	Svært vanlige ≥ 1/10	Vanlige ≥ 1/100 til < 1/10	Mindre vanlige ≥ 1/1 000 til < 1/100
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Vulvovaginal candidiasis§, oral candidiasis*	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Leukopeni* Δ, anemi* Δ, lymfopeni Δ	Neutropeni* Δ, eosinofili, trombocytopeni* Δ	Pancytopeni Δ
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Hyponatremi Δ, hypernatremi Δ, hypokalsemi, hypoalbuminemi Δ, hyperkalsemi § Δ, hypokalsemi Δ, nedsatt appetitt, hyperglykemi § Δ, hypoglykemi, laktacidose* Δ, hypomagnesemi	Dehydrering, hypovolemi,
Psykiatriske lidelser		Depresjon, insomni	Angst
Nevrologiske sykdommer	Hodepine, perifer nevropati* Δ,	Dysgeusi, svimmelhet, tremor §	
Øyesykdommer		Nedsatt syn*	Linsesykdom, kløende øyner, hevelse på øyner, papilleødem, presbyopi, øyeirritasjon, øyesmerte*, optisk nevropati*Δ, katarakt
Sykdommer i øre og labyrint		Døvhets*	
Hjertesykdommer		Palpitasjoner	Sinusbradykardi, sinustakykardi
Karsykdommer		Hypertensjon*	Hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Hemoptyse, epistakse	Hoste*
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme, oppkast,	Gastritt*, diaré, konstipasjon, pankreatitt, abdominale smerter*, dyspepsi	Gastroøsofageal reflukssykdom , abdominal distensjon, glossodyn, hematemese, eruktasjon
Sykdommer i lever og galleveier	Økte transaminaser*	Hyperbilirubinemi	Hepatomegali, gulsott
Forstyrrelser i immunsystemet			Overfølsomhet
Hud- og underhudssykdommer	Utslett*	Akne*, tørr hud, pruritus*, urtikaria	Alopesi, allergisk dermatitt, erytem, hyperpigmentering av huden, angioødem
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Muskelskjelett smerte*	Muskelspasmer*	Polyartritt*

Organklasser	Svært vanlige ≥ 1/10	Vanlige ≥ 1/100 til < 1/10	Mindre vanlige ≥ 1/1 000 til < 1/100
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Brystmerter*, fatigue*	
Undersøkelser	Forlenget QT-tid på EKG	Økt gamma-glutamyltransferase, økt alkalisk fosfatase i blodet, økt urinsyre i blodet, økt lipase*, økt amylase*, økt kreatinin i blodet § Δ, redusert nyreclearance for kreatinin	Økt kreatin fosfokinase i blodet, tilstedeværelse av albuminuri, økt kreatin fosfokinase MB i blodet, økt urinsyre i blodet

* Utvalgte bivirkninger er samlet i følgende termer: **leukopeni** (leukopeni, redusert antall hvite blodlegemer); **lymfopeni** (lymfopeni, redusert antall lymfocytter); **perifer nevropati** (brennende følelse, hypoestesi, hyporefleksi, perifer nevropati, parestesi, perifer motorisk nevropati, perifer sensorisk nevropati, polynevropati); **gastritt** (gastritt, kronisk gastritt); **akne** (akne, acneiform dermatitt); **muskelskjelettsmerter** (artralgi, ryggsmerte, kostokondritt, myalgi, smerte i ekstremitet, muskelskjelettsmerter, muskelstrek); **økte transaminaser** (økt alaninaminotransferase (ALAT), økt aspartataminotransferase (ASAT), legemiddelindusert leverskade, økte leverenzymmer, unormal leverfunksjon, økt leverfunksjonstest, økte transaminaser); **utslett** (utslett, erytematøst utslett, makulopapuløst utslett, papuløst utslett, vesikulært utslett, pustuløst utslett, nodulært utslett); **pruritus** (pruritus, generalisert pruritus, pruritisk utslett); abdominal smerte (smerte i nedre del av abdomen, smerter i øvre del av abdomen, abdominalt ubehag); **nedsatt synsevne** (tåkesyn, nedsatt synsskarphet, nedsatt synsevne); **økt amylase** (økt amylase, hyperamylasemi); **økt lipase** (hyperlipasemi, økt lipase); optisk nevropati (optisk nevropati, optisk nevritt); **pankreatitt** (pankreatitt, hemoragisk pankreatitt), **anemi** (anemi, redusert hemoglobin); **trombocytopeni** (trombocytopeni, redusert antall blodplater); **nøytropeni** (nøytropeni, redusert antall nøytrofile granulocytter); **hyperbilirubinemi** (hyperbilirubinemi, økt bilirubin i blodet); **lactacidose** (lactacidose, acidose, økt melkesyre i blodet, økt laktat i blodet); **muskelspasmer** (muskelspasmer, muskel- og skjelettstivhet); **fatigue** (fatigue, asteni, malaise); **oral candidiasis** (oral candidiasis, oral soppinfeksjon, perlèche); **erytem** (erytem, palmarerytem); **polyartritt** (polyartritt, artropati); **brystmerter** (brystmerter, angina pectoris); **pankreatitt** (pankreatitt, hemoragisk pankreatitt); **øyemesmerter** (øyemesmerter, periorbitale smerter); perifer **hevelse** (perifert ødem, perifer hevelse); **døvhhet** (døvhhet, ensidig døvhhet, konduktiv døvhhet); **tørr hud** (tørr hud, xerose); **allergisk dermatitt** (allergisk dermatitt, dermatitt); **hyperglykemi** (hyperglykemi, blodsukkerøkning); **hoste** (hoste, produktiv hoste); **hypertensjon** (hypertensjon, blodtrykksøkning).

Δ: Bivirkninger som tilskrives linezolid

§: Bivirkninger som tilskrives moksifloksacin

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Økte transaminaser

I Nix-TB-studien, hvor 109 pasienter ble behandlet med pretomanid i kombinasjon med bedakvilin og linezolid, kombinert med ZeNix-pasienter behandlet i armene for 26 ukers dosering med linezolid, fikk 19 % av pasientene bivirkning med økte transaminaser (svært vanlige). Med unntak av én pasient som døde på grunn av pneumoni og sepsis kunne alle pasientene som fikk økte transaminaser, fortsette eller gjenoppta behandlingen etter avbrudd og fullføre hele behandlingsforløpet.

I TB-PRACTECAL-studien, der moksifloksacin ble administrert sammen med BPAL-regimet, ble det rapportert økte transaminaser hos 58 (38,4 %) pasienter i BPALM-armen, der én pasient kunne ha rapportert mer enn én foretrukket term (PT) som ble slått sammen til kategorien økte transaminaser. De fleste hendelsene var av grad 1 eller grad 2. 6 pasienter hadde rapportert alvorlighetsgrad 3, bivirkningen gikk tilbake hos 5 pasienter og hos én pasient var utfallet ikke kjent.

QT-forlengelse ved EKG

QT-forlengelse er en kjent bivirkning av bedakvilin. Bedakvilin i kombinasjon med pretomanid med eller uten moksifloksacin synes å gi en høyere QT-forlengelse enn det som forventes med bedakvilin alene. Virkningen av pretomanid har imidlertid ikke blitt fullstendig karakterisert. I Nix-TB-studien fikk 6 pasienter (5,5 %, vanlige) forbigående behandlingsutløste bivirkninger (TEAE) i form av QT-forlengelse ved EKG. Gjennom hele Nix-TB-studien ble det ikke rapportert om noen pasienter som

opplevde økning i QTcF som overskred 480 ms. Det ble rapportert at én pasient opplevde økning i QTcF som overskred 60 ms fra baseline. I ZeNix-studien ble det ikke observert QT-forlengelse ved EKG hos pasientene fra behandlingsarmen for 26 uker. I TB-PRACTECAL-studien rapporterte 46 (30,5 %) pasienter QT-forlengelse relatert til studielegemidlene, hvorav kun 1 pasient rapporterte QT-forlengelse av alvorlighetsgrad 3, utfallet var at bivirkningen gikk tilbake.

Myelosuppresjon

Myelosuppresjon er en kjent bivirkning av linezolid. I Nix-TB-studien opplevde 37 % (svært vanlige) av pasientene anemi, da den mest vanlige bivirkningen hematopoietisk cytopeni kan tilskrives linezolid. De fleste tilfellene av cytopeni begynte etter 2 uker med behandling. Totalt fikk tre pasienter cytopeni som ble vurdert som alvorlig: neutropeni hos 1 pasient og anemi hos 2 pasienter. Alle de tre tilfellene med alvorlige bivirkninger resulterte enten i avbrudd av linezolid eller avbrudd av pretomanid, bedakvilin og linezolid, alle med positivt utfall.

I ZeNix-studien var det en høyere forekomst av hendelser med myelosuppresjon, 28,9 % og 13,3 % for gruppene som fikk hhv. 1 200 mg og 600 mg linezolid i 26 uker. De fleste av de behandlingsutløste bivirkningene for myelosuppresjon hadde enten alvorlighetsgrad 1 eller 2. Totalt oppsto de fleste av de behandlingsutløste bivirkningene for myelosuppresjon i løpet av de første 9 ukene av behandlingen, bortsett fra i gruppen som fikk 1 200 mg linezolid i 26 uker, der omtrent halvparten av hendelsene inntraff etter uke 9.

I de kombinerte studiedataene rapporterte 2 pasienter om alvorlige uønskede hendelser med anemi med 1 200 mg linezolid, mens ingen ble rapportert i gruppen med 600 mg.

I TB-PRACTECAL-studien rapporterte 52 pasienter bivirkninger i form av myelosuppresjon i BPaLM-armen, hvorav 27 (18 %) pasienter rapporterte leukopeni, 26 (17,2 %) pasienter rapporterte nøytropeni og 21 (14 %) pasienter rapporterte anemi, én pasient kunne ha rapportert mer enn én foretrukket term (PT). Alvorlighetsgrad 3 eller høyere ble observert hos 6 pasienter, bivirkningen gikk tilbake hos 4 pasienter og for 2 pasienter var utfallet ikke kjent.

Perifer nevropati

Perifer nevropati er en kjent bivirkning av linezolid. I Nix-TB-studien, opplevde 81 % (svært vanlige) av pasientene perifer nevropati. I ZeNix-studien rapporterte 17 (37,8 %) % av pasientene en behandlingsutløst hendelse med perifer nevropati i behandlingsgruppen som fikk 1 200 mg i 26 uker; én av disse hendelsene førte til seponering av behandlingen. I behandlingsgruppen som fikk 600 mg i 26 uker, rapporterte et lavere antall pasienter perifer nevropati, 11 (24,4 %), og ingen av disse pasientene måtte avbryte linezolidbehandlingen eller seponere behandlingen.

De fleste bivirkningene hadde alvorlighetsgrad 1 og oppsto etter 8 uker.

Da pretomanid i BPaL-regimet ble administrert sammen med moksifloksacin i BPaLM-armen i TB-PRACTECAL-studien, rapporterte 13 (8,6 %) pasienter foretrukne termer (PTs) som ble gruppert under perifer nevropati, de fleste hendelsene var av alvorlighetsgrad 1 eller 2, og alle hendelsene gikk tilbake.

Optisk nevropati

Optisk nevropati er en kjent bivirkning av linezolid. To pasienter (2 %, vanlige) i Nix-TB-studien utviklet optisk nevropati, begge etter 16 ukers behandling. Begge tilfellene var alvorlige og ble bekreftet ved undersøkelse av retina som optisk nevropati/nevritt, og førte til seponering av linezolid og positivt utfall av begge bivirkninger.

I ZeNix-studien generelt rapporterte 4 (2,2 %) pasienter en behandlingsutløst hendelse med optisk nevropati. Alle de 4 pasientene var i gruppen som fikk 1200 mg linezolid i 26 uker (8,9 %). Maksimal alvorlighetsgrad var 1 (mild) for 1 pasient, grad 2 (moderat) for 2 pasienter og grad 3 (alvorlig) for 1 pasient. Behandlingen med linezolid ble seponert permanent hos alle pasientene, bortsett fra 1 pasient som allerede hadde avsluttet behandlingen da hendelsen oppsto. Hendelsen oppsto etter

3 måneders behandling og gikk over hos alle. Ingen hendelser med optisk nevropati ble rapportert når linezolid ble dosert med 600 mg i ZeNix-studien.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Det er ingen erfaring med akutt overdosering av pretomanid. Generelle tiltak for å støtte basale vitale funksjoner, inkludert overvåking av vitale tegn og EKG, bør iverksettes ved eventuell tilsiktet eller utilsiktet overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antimykobakterielle midler, legemidler for behandling av tuberkulose, ATC-kode: J04AK08.

Virkningsmekanisme

Virkningsmekanismen til pretomanid antas å involvere hemming av celleveggssyntese av lipider under aerobiske forhold og generering av reaktive nitrogenarter under anaerobiske forhold. Reduktiv aktivisering av pretomanid ved en mykobakteriell deazaflavin (F420)-avhengig nitroreduktase er nødvendig både ved aktivitet under aerobiske og anaerobiske forhold (se også resistensmekanisme under).

Resistens

Aktiveringen av pretomanid, som skjer inne i bakteriecellen, er avhengig av enzymer kodet av 5 gen: et kofaktor F420-avhengig nitroreduktase kalt Ddn; et glukose-6-fosfatedehydrogenase kalt Fgd1 og enzymene i den biosyntetiske banen F420 (FbiA, FbiB, and FbiC). Mutasjoner i de 5 genene som koder for disse enzymene (*ddn*, *fgd1*, *fbiA*, *fbiB*, *fbiC*) har blitt forbundet med høy pretomanid-resistens *in vitro*.

Ikke alle isolater med økt minimum hemmende konsentrasjoner (MIC) har mutasjoner i disse genene, noe som tyder på minst én annen resistensmekanisme.

Pretomanid viser ikke kryss-resistens mot noen av de legemidlene som på det nåværende tidspunktet brukes mot tuberkulose, med unntak av mot delamanid, som har vist kryss-resistens *in vitro*. Årsaken til dette er sannsynligvis at pretomanid og delamanid aktiveres via den samme banen, se ovenfor. Det er så langt kun observert ett tilfelle med resistens mot pretomanid i studier sponset av TB Alliance.

Følsomhetstesting av knekkpunkter

MIC (minimum hemmende konsentrasjon) fortolkningskriterier for følsomhetstesting er fastsatt av Den europeiske komité for antimikrobiell følsomhetstesting (EUCAST) for pretomanid og er oppført her: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

Klinisk effekt og sikkerhet

Nix-TB-studien

Pretomanid ble evaluert i en åpen multisenterstudie utført hos pasienter med

- pulmonal TB forårsaket av *M. tuberculosis* som er resistent mot isoniazid, rifampicin, en fluorokinolon og et injiserbart antibakterielt legemiddel i andrelinje (omfattende legemiddelresistent TB (XDR-TB), definisjon fra Verdens helseorganisasjon (WHO) før 2021)
- eller pasienter med pulmonal TB forårsaket av *M. tuberculosis* som er resistent mot isoniazid og rifampicin som var behandlingsintolerant eller non-responsiv overfor standardbehandling (TI/NR MDR-TB).

Pasientene fikk det indiserte pretomanid-bedakvilin-linezolid-reimet i 6 måneder (med mulig utvidelse til 9 måneder) med 24 måneders oppfølging. Initialdosen av linezolid var enten 600 mg to ganger daglig eller 1200 mg én gang daglig. Totalt 109 pasienter ble behandlet i løpet av studien.

Det primære effektendepunktet for studien var behandlingssvikt, definert som forekomsten av bakteriologisk svikt, bakteriologisk tilbakefall ("culture conversion" til positiv status etter fullført behandling med samme *Mycobacterium tuberculosis*-streng, "after conversion" til negativ i løpet av behandlingen), eller klinisk svikt gjennom oppfølgingen til 6 måneder etter behandlingsslutt. Pasienter som ble vurdert som behandlings

Gjennomsnittsalder for pasientene var 35,6 år, 48 % av disse var kvinner og 52 % var menn. Gjennomsnittlig varighet fra første TB-diagnose var 24 måneder. 47 %/38 % av pasientene hadde unilaterale/bilaterale kaviteter og 51 % av pasientene var HIV-positive (met et gjennomsnittlig CD4-celletall på 396 celler/ μ l).

Utfall av den primære effektanalysen er presentert i tabellen under.

Tabell 2: Primær effektanalyse for Nix-TB

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

XDR (definisjon fra WHO før 2021): omfattende legemiddelresistent (resistens mot isoniazid, rifampicin, en fluorokinolon og et injiserbart antibakterielt legemiddel i andrelinje)

TI/NR MDR: behandlingsintolerant eller non-responsiv multiresistent (resistent mot både isoniazid og rifampicin og med behandlingsintoleranse eller non-responsiv overfor standardbehandling)

Utfallene var like for både HIV-negative og HIV-positive pasienter. Av de 9 ugunstige utfallene var det 6 dødsfall under behandling. Ytterligere to pasienter fikk tilbakefall ved oppfølging etter behandlingsslutt, og én av disse pasientene døde senere.

ZeNix-studien

Pretomanid ble evaluert i en delvis blindet, randomisert fase 3-studie som vurderte sikkerhet og effekt av ulike doser og behandlingsvarighet av linezolid pluss bedakvilin og pretomanid (BPaL) hos pasienter med

- pulmonal TB forårsaket av *M. tuberculosis* som er resistent mot isoniazid, rifampicin, en fluorokinolon og et injiserbart antibakterielt legemiddel i andrelinje (omfattende legemiddelresistent TB (XDR-TB), definisjon fra WHO før 2021)

- eller pulmonal TB forårsaket av *M. tuberculosis* som er resistent mot rifampicin og enten en fluorokinolon eller et injiserbart antibakterielt legemiddel i andrelinje (pre-XDR-TB, definisjon fra WHO før 2021)
- eller pulmonal TB forårsaket av *M. tuberculosis* som er resistent mot både isoniazid og rifampicin som var behandlingsintolerant eller non-responsiv overfor standardbehandling (TI/NR MDR-TB).

Totalt 181 pasienter ble randomisert til å få én av de fire behandlingsarmene, hvorav 45 personer i hver gruppe fikk enten 1 200 mg eller 600 mg linezolid i BPAL-regimet i 26 uker, og 46 og 45 pasienter som fikk hhv. 1 200 mg eller 600 mg linezolid i BPAL-regimet i 9 uker.

Gjennomsnittsalderen til pasientene var 37,1 år, hvorav 67,4 % var menn. Flertallet av deltakerne var av europeisk avstamning med lys hudfarge (63,5 %), og de resterende deltakerne var mørkhudede med afrikansk avstamning (36,5 %). De fleste deltakerne hadde en aktuell TB-diagnose (en stratifiseringsfaktor), pulmonal TB forårsaket av *M. tuberculosis* som er resistent mot rifampicin og enten en fluorokinolon eller et injiserbart antibakterielt legemiddel i andrelinje (47,0 %), eller pulmonal TB forårsaket av *M. tuberculosis* som er resistent mot isoniazid, rifampicin, en fluorokinolon og et injiserbart antibakterielt legemiddel i andrelinje (41,4 %), og resten av deltakerne hadde pulmonal TB forårsaket av *M. tuberculosis* som er resistent mot isoniazid og rifampicin som var behandlingsintolerant eller non-responsiv overfor standardbehandling (hhv. 5,0 % og 6,6 %).

Det primære effektendepunktet var forekomsten av behandlingssvikt (ugunstig utfall) definert som bakteriologisk svikt eller tilbakefall eller klinisk svikt 6 måneder (26 uker) etter avsluttet behandling. Deltakerne ble klassifisert med gunstig, ugunstig eller ikke estimerbar status 6 måneder (26 uker) etter avsluttet behandling.

Utfallet av primær effektanalyse er angitt i tabellen nedenfor.

Tabell 3: Primær effektanalyse for ZeNix

	Linezolid 1200 mg 26 uker (N = 45) n (%)	Linezolid 1200 mg 9 uker (N = 46) n (%)	Linezolid 600 mg 26 uker (N = 45) n (%)	Linezolid 600 mg 9 uker (N = 45) n (%)	Totalt (N = 181) n (%)
Ikke estimerbar	1	1	0	1	3
Totalt estimerbare	44	45	45	44	178
Gunstig	41 (93,2 %)	40 (88,9 %)	41 (91,1 %)	37 (84,1 %)	159 (89,3 %)
Ugunstig	3 (6,8 %)	5 (11,1 %)	4 (8,9 %)	7 (15,9 %)	19 (10,7 %)
95 % KI for gunstig	81,3 % til 98,6 %	75,9 % til 96,3 %	78,8 % til 97,5 %	69,9 % til 93,4 %	83,8 % til 93,4 %

KI = konfidensintervall; N = totalt antall deltakere i den relevante analysepopulasjonen; n = antall deltakere i hver kategori.

Gunstig og ugunstig status som definert i den statistiske analyseplanen for den modifiserte ITT-populasjonen.

TB-PRACTECAL-studien

Pretomanid ble evaluert i en åpen, randomisert, kontrollert, fase 2-3, multisenter non-inferiority-studie hos pasienter med rifampicinresistent tuberkulose. Pasientenes alder i studien var fra 15 til 72 år. 40,4 % av pasientene var kvinner. 28 % av pasientene var diagnostisert med hiv-infeksjon.

En behandlingsarm med BPALM ble sammenlignet med en arm med WHO-standardbehandling. Deltakerne i gruppen med standardbehandling fikk lokalt aksepterte behandlinger, oppdatert i henhold til WHO's retningslinjer. I utgangspunktet inkluderte standardbehandlingen både kortere, standardiserte (36 til 44 uker) og lengre, individualiserte (72 til 80 uker) behandlingsregimer. Fra 2017 til 2019 inkluderte disse regimene generelt et injiserbart legemiddel til andrelinjebehandling, og

kriteriene for å inkludere bedakvilin var strenge. Fra 2019 fikk deltakerne kun orale versjoner av disse regimene, og de fleste regimene inkluderte bedakvilin.

Det primære effektutfallet var en ugunstig status (en kombinasjon av død, behandlingssvikt, avbrutt behandling, manglende oppfølging eller tilbakefall av tuberkulose) 72 uker etter randomisering. I den modifiserte «intention-to-treat»-populasjonen, som ekskluderer pasienter som byttet behandling, hadde 56 av 137 pasienter i standardbehandlingsgruppen (40,9 %) og 16 av 138 pasienter i BPaLM-gruppen (11,7 %) en ugunstig status. De sekundære effektutfallene, risikoen for en kombinert ugunstig utfallshendelse etter 24 og 108 uker, var stort sett i samsvar med det primære effektutfallet.

Studiens begrensninger inkluderer det åpne designet, manglende oppfølging etter seponering av behandlingen og tidlig avbrytelse på grunn av effektevaluering etter en ikke-planlagt interimanalyse.

Tabell 4 viser resultatene for primære utfall hos pasienter som ble randomisert til BPaLM eller standardbehandling i enten fase 2-delen eller fase 3-delen av studien.

Tabell 4: Resultatene for primære utfall i TB-PRACTECAL

	mITT-populasjon med utelukkelse av pasienter som byttet*	
	Standardbehandling (n = 137) n (%)	BPaLM (n = 138) n (%)
Ingen ugunstige utfall	81 (59,1 %)	121 (87,7 %)
Ugunstig utfall	56 (40,9 %)	16 (11,6 %)
Ikke vurderbar	0 (0 %)	1 (0,7 %)
Årsaker til ugunstig utfall		
Død	5 (3,7 %)	0 (0 %)
Tidlig seponering	50 (36,5 %)	11 (8,0 %)
Manglende oppfølging ved uke 72	1 (0,7 %)	4 (2,9 %)
Tilbakefall	0 (0 %)	1 (0,7 %)

* **mITT-populasjon med utelukkelse av pasienter som byttet:** modifisert «intent-to-treat»-populasjon som utelukker pasienter i standardbehandlingsarmen som ble byttet til Practecal arm-1 (BPaLM) etter 18. mars 2021, da inntak til studien ble stoppet. Den ble brukt som primærpopulasjon ved rapportering av mITT-utfall.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med pretomanid i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av multiresistent tuberkulose (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De farmakokinetiske egenskapene til pretomanid er like hos voksne, friske pasienter og hos voksne tuberkulose-infiserte pasienter.

Absorpsjon

Den absolutte biotilgjengeligheten av pretomanid har ikke blitt fastslått. To massebalansestudier indikerer at absolutt biotilgjengelighet er større enn 53 % og 64 %.

Median t_{max} -verdier varierer fra 4 til 5 timer.

Administrering av 200 mg pretomanid et fettriikt, kaloririikt måltid førte til en økning i C_{max} med 76 % gjennomsnittlig økning i AUC_{0-inf} med 88 %, sammenlignet med administrering i fastende tilstand.

Distribusjon

Bindingen av pretomanid til humant plasmaprotein er 86,4 %, slik at den ubundne fraksjonen (f_u) er 13,6 %. Den humane serumalbuminbindingen var lik (82,7 %), noe som indikerer at binding albuminbinding kan tilskrives human plasmaproteinbinding av pretomanid. Gjennomsnittlig tilsynelatende distribusjonsvolum (V_d/F) etter en enkeltdose på 200 mg i mett tilstand var 97 l når gjennomsnittsverken var 72 kg.

Biotransformasjon

Pretomanids metabolske profil er ikke fullstendig fastslått. Pretomanid metaboliseres i stor grad av over 19 metabolitter identifisert gjennom flere metabolske baner. I massebalansestudien hadde pretomanid en halveringstid på 16 timer, mens den totale radioaktiviteten var 18 dager, noe som antyder tilstedeværelse av delvis uidentifiserte langtidslevende metabolitter.

In vitro metaboliseres pretomanid moderat av CYP3A4. Rollen til CYP3A4 ble også bekreftet i en klinisk interaksjonsstudie med CYP3A4-hemmere. Nitro-reduksjon inne i *Mycobacterium tuberculosis* og potensielt i gastrointestinal mikroflora, er også involvert i metabolismen av pretomanid.

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

Eliminasjon

Gjenvinningen av total radioaktivitet etter en enkeltdose med ^{14}C -pretomanid var ca. 90 %, hvor omtrent 53-65 % ble utskilt i urin og 26-38 % i feces.

Pretomanid, i klinisk relevante konsentrasjoner, er ikke et substrat eller en hemmer av gallesalt eksportpumpe (BSEP), multidrug- og toksineksporterende protein (MATE)1, MATE2-K og organisk anion-transporterende polypeptid (OATP)1B3, organisk kationtransportør (OCT)1. Pretomanid er ikke et substrat av OAT3, brystkreftresistensprotein (BCRP), P-glycoprotein (P gp), OCT2 og organisk aniontransporterende polypeptid (OATP)1B3. Pretomanids potensiale for å hemme P gp, OATP1B3, OCT2 og BCRP har ikke blitt undersøkt i klinisk relevante konsentrasjoner.

Tilsynelatende clearance (CL/F) etter en enkeltdose var henholdsvis 7,6 og 3,9 l/t i fastende og mett tilstand. Eliminasjonshalveringstiden var 17 timer.

Ikke-linearitet

I fastende tilstand sank biotilgjengeligheten med økte doser (50 til 1500 mg/dag), med absorpsjonsmetning over 1000 mg. I mett tilstand var det ingen signifikante endringer i biotilgjengeligheten på tvers av doser mellom 50 mg og 200 mg.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til pretomanid har ikke blitt fastslått hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken til pretomanid har ikke blitt fastslått hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikken til pretomanid har ikke blitt fastslått i den pediatriske populasjonen.

Eldre

Det foreligger begrensede kliniske data ($n = 5$) på bruk av pretomanid hos eldre pasienter (≥ 65 år).

Rase

Det var ingen klinisk relevante forskjeller i farmakokinetikken til pretomanid hos svarte og kaukasiske pasienter. Farmakokinetikken til pretomanid har ikke blitt fastslått i andre rasepopulasjoner.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Katarakt oppsto hos rotter som ble gitt pretomanid 300 mg/kg/dag i 13 uker med eksponering som var 7 ganger høyere enn maksimal anbefalt human dose (MRHD) og 100 mg/kg/dag i 26 uker med eksponering 3-4 ganger høyere enn MRHD. Katarakt var ikke tilstede ved avsluttet dosering til aper, som ble gitt oralt pretomanid 450 mg/kg/dag (10,5 ganger høyere enn MRHD-eksponering) i 4 uker og 300 mg/kg/dag (5,4 ganger høyere enn MRHD-eksponering) i ytterligere 12 uker, men det ble observert i 2 av 12 aper i løpet av den 13-uker lange tilhelingsfasen etter behandling. I en oppfølgingsstudie av aper ble det ikke observert katarakt etter 13 ukers behandling med oralt pretomanid opptil 300 mg/kg/dag (5 ganger høyere enn MRHD-eksponering) eller i løpet av den 20-uker lange tilhelingsfasen etter behandling. Det ble heller ikke observert katarakt hos aper i toksisitetstudier med gjentatt dosering og som varte i opptil 9 måneder (ca. 2-3 ganger høyere enn MRHD-eksponering). I en 2-årig karsinogenisitetstudie på rotter resulterte dessuten pretomanid i en økt forekomst av katarakt ved 10 mg/kg/dag, noe som resulterte i en eksponering i samme område som ved MRHD. Den kliniske relevansen av dette funnet er ikke kjent

I gjentatte dosestudier på rotter ble det observert kramper ved systemisk eksponering som var 4 til 10 ganger høyere enn klinisk eksponering for maksimale anbefalte humane dose (MHRD) på 200 mg/dag ($C_{\max} = 3,1 \mu\text{g/ml}$ og $\text{AUC}_{0-24} = 57 \text{ t} \times \mu\text{g/ml}$). I gjentatte dosestudier på aper ble det observert kramper ved eksponering som var 2 til 8 ganger høyere enn eksponering for maksimale anbefalte humane dose (MHRD). I begge artene ble det observert kramper ved lavere eksponeringer i løpet av studiene med lengre varighet (rotter 6 måneder og aper 9 måneder). Mekanismen for kramper i prekliniske studier av pretomanid er ikke kjent. Klinisk relevans av dette funnet er ikke kjent.

Pretomanid kan potensielt påvirke hjerterepolarisering via blokkade av hERG-kaliumkanaler og/eller andre hjerteionekanaler, inkludert Nav1.5 og KCNQ1/minK.

Testikkeltoksisitet ble observert i rotter og mus uten eksponeringsmargin for MRDH. Nedsatt fertilitet til fullstendig fertilitet ble observert i hannrotter som ble gitt oralt pretomanid. Det var ingen direkte effekter av pretomanid på reproduksjonsorganer i aper som ble gitt oralt pretomanid i 3 måneder og 9 måneder. Redusert spermmotilitet, total spermkvalitet og økt unormal spermratio ble observert i aper. Basert på prekliniske data er gnagere følsomme for pretomanid-induserte testikkelskader. Serumnivåer av reproduksjonshormoner hos hanner er biomarkører som endres i forbindelse med denne skaden. I de prekliniske studiene av primater ble det ikke observert noen pretomanid-relaterte endringer i testikler eller reproduksjonshormoner hos hanner.

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av embryo-føtal utvikling og pre- og postnatal utvikling.

Passering av pretomanid fra mor til valp via morsmelk ble studert i rotter. Etter 14 dagers dosering av 20 mg/kg/dag, var gjennomsnittlig maternal plasmakonsentrasjon 6 timer etter dosering $2,84 \mu\text{g/ml}$, noe som er likt gjennomsnittlig steady state $C_{\max}$ for 200 mg pretomanid hos mennesker. Samtidig var gjennomsnittlig konsentrasjon i melk $4,07 \mu\text{g/ml}$ og gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon i rottevalper var $0,119 \mu\text{g/ml}$. Konsentrasjonen av pretomanid i melk hos rotter forutsier ikke nødvendigvis konsentrasjonen av pretomanid i melk hos mennesker.

Ingen mutagene eller klastogene effekter ble funnet i konvensjonelle gentoksisitetstudier med pretomanid. En sirkulerende metabolitt av pretomanid, M50, ble mutagen i en bakteriell reversmutasjonsprøve. De ble ikke avdekket noe karsinogent potensiale i en 6-måneders studie av transgene mus hvor denne metabolitten produseres. I en 2-årig studie på rotter ble det observert en økt forekomst av Leydig-celleadenomer i en dose på 10 mg/kg/dag. Observasjonen er sannsynligvis av begrenset relevans for mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Laktosemonohydrat
Mikrokrystallinsk cellulose
Natriumstivelseglykolat
Magnesiumstearat
Silika, kolloidal
Natriumlaurylsulfat
Povidon

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser i forbindelse med temperatur.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Flaske av polyetylen med høy tetthet (HDPE) med skrulokk av polypropylen med pappforing og absorberende bomull eller et fyllstykke.
Pakningsstørrelse: 26 tabletter.

Blisterpakninger i PVC/PVdC-aluminiumsfolie.
Pakningsstørrelser: 14, 14 × 1 (unit dose), 182, 182 × 1 (unit dose) tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1437/001

EU/1/20/1437/002

EU/1/20/1437/003

EU/1/20/1437/004

EU/1/20/1437/005

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 31. juli 2020

Dato for siste fornyelse: 23. juni 2023

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1.
Komarom
2900
Ungarn

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);

- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE (BLISTER)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Dovprela 200 mg tabletter
pretomanid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 200 mg pretomanid

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.
Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett

Blisterpakninger:

14 tabletter
182 tabletter

Perforerte blisterpakninger med unit dose:

14 × 1 tablett
182 × 1 tablett

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Dovprela 200 mg tabletter

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER**BLISTER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Dovprela 200 mg tabletter
pretomanid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mylan IRE Healthcare Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG (FLASKE)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Dovprela 200 mg tabletter
pretomanid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 200 mg pretomanid

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.
Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

26 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1437/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Dovprela 200 mg tabletter

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJER
FLASKEETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

Dovprela 200 mg tabletter
pretomanid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 200 mg pretomanid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.
Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

26 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1437/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT****17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE****18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Dovprela 200 mg tabletter pretomanid

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å ta dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Dovprela er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Dovprela
3. Hvordan du bruker Dovprela
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Dovprela
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Dovprela er og hva det brukes mot

Dovprela inneholder virkestoffet pretomanid, som er en type antibiotika. Antibiotika er legemidler som brukes til å drepe bakterier som forårsaker sykdom.

Dovprela brukes hos voksne (18 år og eldre) i kombinasjon med tre andre legemidler kalt linezolid, bedakvilin og moksifloksacin, for å behandle tuberkulose som angriper lungene som er resistent mot et annet antibiotikum, rifampicin, og som også kan være resistent mot isoniazid.

Dovprela brukes også hos voksne i kombinasjon med to andre legemidler kalt linezolid og bedakvilin for å behandle tuberkulose som angriper lungene som er resistent mot flere andre antibiotikaklasser (rifampicin, fluorokinolon) og som også kan være resistent mot isoniazid.

2. Hva du må vite før du bruker Dovprela

Bruk ikke Dovprela

- dersom du er allergisk overfor pretomanid, antibiotika i gruppen kalt nitroimidazoler eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)

Siden pretomanid må brukes i kombinasjon med andre legemidler mot tuberkulose, må du i tillegg sørge for å lese "Bruk ikke"-avsnittene i pakningsvedleggene for disse legemidlene. Spør lege eller apotek dersom du er usikker på noe av informasjonen i pakningsvedleggene.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Dovprela dersom du:

- har nedsatt leverfunksjon
- drikker alkohol regelmessig
- har nedsatt nyrefunksjon
- har eller har hatt forstyrrelser i hjerterytmen eller dersom noen i familien din har forstyrrelser i hjerterytmen
- har hjertesvikt
- har eller har hatt underaktiv skjoldbruskkjertel
- har reduserte nivåer av kalsium, magnesium eller kalium i blodet

Leverskade

Det er risiko for leverskade når du behandles med Dovprela i kombinasjon med andre legemidler mot tuberkulose. Legen vil derfor overvåke deg og ta blodprøver regelmessig for å se etter tegn til leverskade før behandlingen starter og regelmessig i løpet av behandlingen.

Si fra til legen dersom du opplever symptomer som:

- utmattelse
- dårlig eller ingen matlyst
- kvalme
- gulfarging av huden og øynene
- mørk urin
- magesmerter

Legen vil tilpasse behandlingen dersom leveren din påvirkes.

Redusert antall røde blodceller

Behandling med Dovprela i kombinasjon med andre legemidler mot tuberkulose kan føre til et alvorlig redusert antall røde blodceller, slik som blodplater, røde blodceller og hvite blodceller, kalt neutrofiler. Kontakt lege umiddelbart dersom du opplever blåmerker i huden, blødninger eller infeksjoner. Legen vil kontrollere blodplatetallet før behandlingen starter og regelmessig i løpet av behandlingen. Legen vil tilpasse behandlingen dersom blodcelletallet synker.

Nerveforstyrrelser i hender, føtter eller øyne

Nerveforstyrrelser i hender, føtter eller øyne kan forekomme under behandling. Kontakt legen din dersom får problemer med synet eller dersom du opplever nummenhet eller en stikkende eller brennende følelse i hender eller føtter under behandlingen. Legen vil tilpasse behandlingen i disse tilfellene. Dersom du får problemer med synet bør du straks kontakte lege og får gjort en øyeundersøkelse.

Økte nivåer av melkesyre i blodet

En sykdom med opphoping av melkesyre i blodet, kalt laktacidose, kan forekomme under behandlingen. Kontakt legen din dersom du opplever tilbakevendende kvalme eller oppkast. Legen kan tilpasse behandlingen i disse tilfellene.

Hjerte problemer

Unormal hjerterytme, kjent som QT-forlengelse, kan forekomme under behandlingen. Legen vil derfor utføre en EKG før behandlingen starter og regelmessig i løpet av behandlingen. Behandlingen din vil bli justert dersom unormal hjerterytme forekommer. I tillegg vil nivåene av kalium, kalsium og magnesium i blodet overvåkes og korrigeres dersom nødvendig.

Sikkerhet og effekt av Dovprela har ikke blitt studert i kombinasjon med andre legemidler enn bedakvilin, linezolid og moksifloksacin og skal derfor ikke brukes som en del av noen andre behandlingskombinasjoner.

Barn og ungdom

Dette legemidlet anbefales ikke for barn og ungdom under 18 år. Dette er fordi det ikke har blitt studert i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Dovprela

Snakk med lege eller apotek dersom du tar, nylig har tatt eller planlegger å ta andre legemidler, inkludert naturlegemidler. Disse kan kanskje påvirke hvordan Dovprela virker eller risikoen for bivirkninger.

Unngå behandling med Dovprela og alle følgende legemidler på samme tid. Disse kan redusere effekten av Dovprela slik at behandlingen ikke virker. Du må derfor umiddelbart fortelle legen din om disse:

- rifampicin, rifamycin, rifapentin, rifabutin: andre legemidler som brukes for å behandle tuberkulose eller enkelte andre infeksjoner.
- efavirenz, etravirin: legemidler som brukes for å behandle HIV-infeksjon
- karbamazepin, fenytonin: legemidler som brukes for å behandle epilepsi og enkelte smertetilstander
- Johannesurt: et naturlegemiddel som brukes for å behandle depresjon og angst

Du bør også **unngå** bruk av legemidler som kan ha en skadelig effekt på leveren din (med unntak av bedakvilin, linezolid og moksifloksacin). Legen din vil kunne fortelle deg om hvilke legemidler dette gjelder for.

Fortell det til legen din dersom du bruker:

- metotreksat: et legemiddel som brukes for å behandle alvorlig leddbetennelse, kreft og hudsykdommen psoriasis
- benzylpenicillin, ciprofloksacin: legemidler som brukes for å behandle bakterieinfeksjoner
- indometacin: et legemiddel som brukes for å behandle smerte og betennelse
- ritonavir: et legemiddel som brukes for å behandle HIV-infeksjon

Dovprela sammen med alkohol

Unngå å drikke alkohol mens du behandles med Dovprela da dette øker risikoen for alvorlig leverskade.

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

- **Graviditet**
Det er svært begrenset erfaring med bruk av Dovprela under graviditet. Derfor skal Dovprela brukes under graviditet dersom fordelene for pasienten oppveier de potensielle risikoene for fosteret. Legen vil avgjøre om du skal behandles med Dovprela eller ikke.
- **Amming**
Det er ukjent om pretomanid blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Legen må avgjøre om du skal slutte å amme eller avslutte behandlingen med Dovprela.

Kjøring og bruk av maskiner

Du kan bli svimmel eller oppleve problemer med synet etter at du har tatt Dovprela. Hvis det skjer, skal du ikke kjøre bil eller bruke maskiner.

Dovprela inneholder laktose og natrium

Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Dovprela

Ta alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Dovprela brukes i kombinasjon med linezolid, bedakvilin og moksifloksacin. Les også pakningsvedleggene til disse legemidlene. Spør lege eller apotek hvis du har spørsmål.

Den anbefalte dosen er

- Dovprela: 1 tablett én gang daglig
- linezolid: 600 mg daglig
- bedakvilin: 400 mg én gang daglig i to uker, etterfulgt av 200 mg 3 ganger per uke (med minst 48 timer mellom dosene). For eksempel, kan du ta bedakvilin på mandag, onsdag og fredag hver uke, fra og med uke 3.

Hvis du har fått beskjed av legen om at du skal ha moksifloksacin i tillegg til Dovprela, linezolid og bedakvilin, er den anbefalte dosen

- moksifloksacin: 400 mg én gang daglig.

Administrasjonsmåte

Ta Dovprela til samme tid som du tar linezolid, bedakvilin og moksifloksacin. Svelg tablettene med et glass vann og ta de sammen med mat. Hvis du har problemer med å svelge en hel tablett, kan tablettene alternativt knuses og inntas blandet med vann. Du må ta tablettene umiddelbart etter at de er knust og blandet med vann.

Tablettene skal tas under direkte oppsyn av helsepersonell eller i samsvar med lokal praksis.

Varighet av bruk

Varighet av behandling med Dovprela i kombinasjon med andre legemidler mot tuberkulose er 26 uker. Legen kan bestemme å utvide denne perioden eller å avbryte doseringen for å påse at behandlingen er sikker og effektiv for deg.

Dersom du tar for mye av Dovprela

Kontakt lege umiddelbart og ta med deg legemiddelpakningen.

Dersom du har glemt å ta Dovprela

Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Det anbefales at glemte doser med pretomanid, bedakvilin eller moksifloksacin skal tas igjen på slutten av behandlingen. Det anbefales ikke å ta igjen doser med linezolid som er utsatt på grunn av bivirkninger. Snakk med lege eller apotek dersom du har glemt en dose og du er usikker på hva du skal gjøre.

Dersom du avbryter behandlingen med Dovprela

Ikke stopp å ta Dovprela eller kombinasjonslegemidlene linezolid, bedakvilin eller moksifloksacin uten å snakke med legen først. Å droppe doser eller ikke fullføre hele behandlingskuren kan gjøre at

behandlingen ikke virker som den skal, og tuberkulosen kan bli verre. I tillegg øker faren for at bakterien blir resistent overfor disse legemidlene.

Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Ved bruk av Dovprela i kombinasjon med andre legemidler mot tuberkulose, er følgende bivirkninger rapportert:

Kontakt legen umiddelbart hvis du opplever noen av de følgende:

Svært vanlige (kan oppstå hos mer enn 1 av 10 personer)

- redusert antall røde blodceller
Mulige tegn er tretthet, svakhet, kortpustethet, bevissthetstap og økt tørste.
- redusert antall hvite blodceller
Mulige tegn er infeksjoner.
- økte nivåer i blodet av leverenzymmer, kalt transaminaser, slik som ALT, AST
Fortell det til legen din dersom du opplever symptomer som utmattelse, tap eller mangel på appetitt, kvalme, gulfarging av huden og det hvite i øynene, mørk urin eller magesmerter.

Vanlige (kan oppstå hos inntil 1 av 10 personer)

- redusert antall hvite blodceller
Mulige tegn er blåmerker i huden, blødninger eller infeksjoner.
- økte nivåer i blodet av et leverenzym kalt gamma GT (indikerer hvor god leverfunksjon du har)
- økte nivåer i blodet av melkesyre
Kontakt legen dersom du har tilbakevendende kvalme eller oppkast.

Mindre vanlige (kan oppstå hos inntil 1 av 100 personer)

- hevelse i ansikt, lepper, tunge eller øyne (angioødem)

Andre bivirkninger kan oppstå med følgende frekvens:

Svært vanlige (kan oppstå hos mer enn 1 av 10 personer)

- kvalme, oppkast
- utslett
- hodepine
- muskel- og skjelettsmerter, slik som leddsmerter, ryggsmarter, muskelsmerter
- nerveproblemer i hender eller føtter, slik som smerte, brennende følelse, unormal følelse eller nummenhet
- unormal elektrisk aktivitet i hjertet (forlenget QT-intervall ved EKG)

Vanlige (kan oppstå hos inntil 1 av 10 personer)

- soppinfeksjon (inkludert candida, gjærsopp, sopp) i munn eller svelg, som viser seg som hvite flekker
- soppinfeksjon (inkludert candida, gjærsopp, sopp) i skjeden, som kan forårsake kløe, sårhet, svie og rødhet
- søvnproblemer, depresjon
- utmattelse
- dårlig appetitt
- smaksforstyrrelser
- svimmelhet
- skjelvinger
- muskelspasmer

- diaré, forstoppelse, fordøyelsesproblemer
- betennelse i magesekkenes slimhinner, betennelse i skjoldbruskkjertelen
- magesmerter
- tørr hud, hudkløe, elveblest, akne
- synsproblemer
- døvhet
- følelse av økt hjerterytme, brystmerter
- høyt blodtrykk
- opphosting av blod, neseblødning
- økt antall hvite blodceller
- økte nivåer i blodet av:
 - amylase
 - bilirubin, som er det gule nedbrytningsproduktet av blodpigment
 - lipase
 - alkalinfosfatase
 - kreatinin
 - blodsukker
 - urea
 - natrium
 - kalium
- reduserte nivåer i blodet av:
 - blodsukker
 - natrium
 - kalsium
 - albumin
 - kalium
 - magnesium
- redusert utskillelse av kreatinin fra nedbrutt muskelvev, via nyrene

Mindre vanlige (kan oppstå hos inntil 1 av 100 personer)

- for mye væsketap, redusert mengde kroppsvæske
- angst
- forstørret lever
- gulfarging av huden, indre organer og/eller det hvite i øynene (gulsott)
- linsesykdom
- nedsatt evne til å fokusere klart på objekter nær deg
- kløe i øyne, hevelse i øyene, irritasjon eller smerte i øyet
- skade på synsnerven og/eller betennelse med hevelser og synsforstyrrelser
- hevelse av synsnervhodet (fører til synstap)
- uklarhet i øyelinsen (grå stær)
- økt eller senket hjerterytme
- lavt blodtrykk
- hoste
- føle seg oppblåst, raping
- brennende tunge, forstørrelse av de små nuppene på tungens overflate
- refluks av magesyre til spiserøret
- hevelse og smerter (artritt) i flere ledd
- allergisk reaksjon
- eksem, overdreven hudpigmentering, rødhet i huden, håravfall
- unormal tilstedeværelse av proteinet albumin i urinen
- oppkast av blod

- mangel på hvite og røde blodlegemer og blodplater
- økte nivåer i blodet av:
 - isoenzymet kreatinfosfokinase (MB)
 - urinsyre
 - kreatinfosfokinase

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Dovprela

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken, flasken eller blisterpakningen etter "EXP". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser i forbindelse med temperatur.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Dovprela

- Virkestoff er pretomanid. Hver tablett inneholder 200 mg pretomanid.
- De andre ingrediensene er laktosemonohydrat, mikrokrySTALLinsk cellulose, natriumstivelseglukolat, magnesiumstearat, kolloidal silika, natriumlaurylsulfat, povidon.

Hvordan Dovprela ser ut og innholdet i pakningen

Dovprela er en hvit til off-white oval tablett, preget med «M» på den ene siden og «P200» på den andre siden. Tablettedimensjoner: 18 × 9 mm.

Tablettene er tilgjengelige i:

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

Plastflasker med 26 tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

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

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

Viartis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viartis UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Виатрис ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Viartis ApS
Tlf.: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viartis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti

Viartis OÜ
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viartis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viartis Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viartis Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

España

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

Polska

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

France

Viartis Santé

Tél: +33 1 40 80 15 55

Hrvatska

Viartis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

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

Portugal

Viartis Healthcare, Lda

Tel: + 351 21 412 72 00

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>