

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÈ**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dovprela 200 mg tablett

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 200 mg pretomanid.

### Hjälpämne(n) med känd effekt

Varje tablett innehåller 294 mg laktos (som monohydrat) och 5 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Tabletter.

Vit till benvit, oval tablett präglad med M på en sida och P200 på den andra sidan.  
Tablettstorlek: 18 × 9 mm.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Dovprela är avsett i kombination med bedakilin och linezolid för behandling av

- vuxna med lungtuberkulos på grund av *Mycobacterium tuberculosis* som är resistent mot samtliga av isoniazid, rifampicin, en fluorokinolon och ett andra linjens injicerbart antibakteriellt läkemedel
- vuxna med lungtuberkulos på grund av *M. tuberculosis* som är resistent mot både isoniazid och rifampicin, som är behandlingsintoleranta eller som inte svarar på standardbehandling (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1).

Hänsyn bör tas till officiella riktlinjer för lämplig användning av antibakteriella medel.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med pretomanid ska inledas och övervakas av läkare med erfarenhet av behandling av tuberkulos på grund av läkemedelsresistent *M. tuberculosis*.

Pretomanid ska administreras enligt som direkt observerad terapi (DOT) eller enligt lokal praxis.

### Dosering

Rekommenderad dos är 200 mg (en tablett) pretomanid en gång dagligen, i 26 veckor.

I enskilda fall kan en längre behandlingstid övervägas hos patienter som inte visar adekvat behandlingssvar efter 26 veckor (se avsnitt 5.1).

Pretomanid ska endast användas i kombination med bedakilin (400 mg en gång dagligen i 2 veckor följt av 200 mg 3 gånger dagligen per vecka [med minst 48 timmar mellan doser] oralt i sammanlagt 26 veckor) och linezolid (600 mg dagligen oralt i upp till 26 veckor).

Produktinformationen för bedakilin och linezolid ska konsulteras för ytterligare information om användningen av dessa läkemedel.

Se dessutom avsnitt 4.4 för information om dosändringen för linezolid som användes i den kliniska studien ZeNix och se avsnitt 5.1 för uppgifter om studien.

*Utsättning av behandlingsregimen med pretomanid, bedakilin och linezolid (se även avsnitt 4.4, 4.8 och 5.1)*

- Om antingen bedakilin eller pretomanid av någon orsak sätts ut, ska hela kombinationsregimen sättas ut.
- Om linezolid sätts ut permanent under behandlingens fyra veckor långa inledningsfas, ska hela kombinationsregimen sättas ut.
- Om linezolid sätts ut efter behandlingens fyra veckor långa inledningsfas kan behandlingsregimen fortsätta med endast bedakilin och pretomanid.

*Missade doser*

Kompensera för eventuellt missade doser av pretomanid och bedakilin i slutet av behandlingen. Doser av linezolid som missas på grund av biverkningar av linezolid ska inte kompenseras för i slutet av behandlingen.

Läs produktinformationen för bedakilin och linezolid för ytterligare information om dessa läkemedel.

*Behandlingstid*

Den totala behandlingstiden med pretomanid i kombination med bedakilin och linezolid är 26 veckor. Data från längre behandlingstider är begränsade. I enskilda fall kan en längre behandlingstid övervägas hos patienter som inte visar adekvat behandlingssvar efter 26 veckor (se avsnitt 5.1).

*Äldre population (≥ 65 års ålder)*

Data om användning av pretomanid hos äldre patienter är begränsade. Säkerhet och effekt för pretomanid för äldre patienter har inte fastställts.

*Nedsatt leverfunktion*

Säkerhet och effekt för pretomanid för patienter med nedsatt leverfunktion har inte fastställts (se avsnitt 4.4).

*Nedsatt njurfunktion*

Säkerhet och effekt för pretomanid för patienter med nedsatt njurfunktion har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga. Användning till patienter med nedsatt njurfunktion rekommenderas inte.

*Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för pretomanid för barn och ungdomar har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

För oral användning.

Pretomanid ska tas med mat (se avsnitt 5.2).

Tabletter ska sväljas med vatten.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen, andra nitroimidazoler, eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

#### 4.4 Varningar och försiktighet

Säkerhet och effekt för pretomanid har inte fastställts för användning i kombination med andra läkemedel än bedakilin och linezolid som del av den rekommenderade behandlingsregimen varför pretomanid inte ska användas som del av någon annan regim.

##### Levertoxicitet

Levertoxicitet kan förekomma vid användning av behandlingsregimen bestående av pretomanid, bedakilin och linezolid. Leverfunktionsprover ska följas. Alkohol och levertoxiska läkemedel (omfattande naturläkemedel) andra än de som specificeras i avsnittet om indikationer (se avsnitt 4.1) ska undvikas under behandlingsregimen, särskild hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Patienter ska få behandling mot symtom och tecken (såsom trötthet, aptitlöshet, illamående, gulsot, mörk urin, ömmande lever och leverförstoring) under hela behandlingsperioden. Laboratorievärden (alaninaminotransferas [ALAT], aspartataminotransferas [AST], alkaliskt fosfatas och bilirubin) ska kontrolleras när behandlingen inleds, minst en gång i veckan under den första behandlingsmånaden, varannan vecka under månad 2 och därefter en gång i månaden så länge behandling pågår samt efter behov. Om det framkommer belägg för ny eller försämrad leverdysfunktion ska ett test för viral hepatit göras och andra levertoxiska läkemedel ska sättas ut. Behandlingsregimen i sin helhet ska avbrytas om:

- förhöjda aminotransferasvärdena åtföljs av förhöjt totalt bilirubin mer än 2 gånger den övre normalgränsen
- förhöjda aminotransferasvärdena är mer än 8 gånger den övre normalgränsen
- förhöjda aminotransferasvärdena är mer än 5 gånger den övre normalgränsen och kvarstår efter 2 veckor.

Behandling kan återinsättas under noggrann övervakning när leverenzymerna och kliniska symtom normaliserats.

##### Dosändring/behandlingsavbrott på grund av biverkningar av linezolid

Dosändring eller avbrott i behandlingen med linezolid kan vara nödvändig under kombinationsregimen för att få bukt med de kända linezolidtoxiciterna. Nedanstående rekommendationer återspeglar procedurerna använda i studien ZeNix (se avsnitt 5.1).

##### *Myelosuppression*

Som minst ska en fullständig blodkroppsräkning göras i början av behandlingen, efter två veckors behandling och därefter månadsvis hos patienter som får linezolid som del av kombinationsregimen. Hematologiska parametrar varierar från mätning till mätning och minskningar ska bedömas mot bakgrund av patientens allmäntillstånd. Nedanstående riktlinjer kan övervägas när det minskade antalet blodkroppar sannolikt orsakats av linezolid. Överväg ett behandlingsuppehåll eller en lägre dos linezolid på 300 mg i följande situationer.

- Anemi - om hemoglobinvärdet faller till under 80 g/l eller till mer än 25 % under utgångsvärdet i början av behandlingen.
- Leukopeni - om det absoluta neutrofilantalet (ANC) faller under  $0,75 \times 10^9/l$  eller signifikant under baseline. Bekräfta med ett upprepat test innan du fattar ytterligare beslut eftersom ANC kan ha dygnsvariabilitet och annan variabilitet.
- Trombocytopeni - om antalet blodplättar faller under  $50 \times 10^9/l$  eller signifikant under baseline. Bekräfta helst med ett upprepat test innan du fattar ytterligare beslut.

Vid förbättrad myelosuppression, överväg återinsättning av linezolid med initialdosen eller halva initialdosen.

##### *Perifer neuropati och optikusneuropati*

Perifer neuropati associerad med linezolid är i allmänhet reversibel eller förbättras efter behandlingsavbrott, dosminskning eller utsättning av behandling med linezolid. Vid förbättrad perifer neuropati, överväg återinsättning av linezolid med 300 mg (halv initialdos). I kliniska studier (avsnitt 5.1) ökade incidensen av behandlingsavbrott/dosminskning/utsättning av behandling med

linezolid orsakad av perifer neuropati stadigt från runt 2 månaders behandling fram till behandlingens avslutande. Övervaka symtom på synförändringar hos alla patienter som får kombinationsregimen med pretomanid, bedakilin och linezolid. Om en patient upplever symtom på synnedsättning, avbryt behandlingen med linezolid och gör en ögonundersökning för bedömning av tecken på optisk neuropati.

#### *Laktatacidos*

Laktatacidos är en känd biverkning av linezolid. Patienter som utvecklar återkommande illamående eller kräkningar ska snarast genomgå medicinsk bedömning, omfattande mätning av bikarbonat- och mjölksyranivåer och utsättning av linezolid ska övervägas. Linezolid kan återinsättas i en lägre dos under noggrann övervakning när tecken och symtom på laktatacidos har försvunnit.

#### QT-förlängning

QT-förlängning rapporterades med kombinationsregimen med pretomanid, bedakilin och linezolid. Förlängt QT-intervall är en känd biverkning av bedakilin. Bedakilin i kombination med pretomanid verkar resultera i en större QT-förlängning än vad som förväntas med enbart bedakilin. Effekten av pretomanid är dock inte fullt klarlagd.

Ett EKG ska tas innan behandlingen inleds och minst en gång i månaden under kombinationsbehandling med pretomanid, bedakilin och linezolid. Nivåer av kalium, kalcium och magnesium ska kontrolleras vid baseline och avvikande värden ska korrigeras. Uppföljande kontroll av elektrolyter ska göras om QT-förlängning påvisas.

Följande kan öka risken för QT-förlängning:

- torsades de pointes i anamnesen
- medfött långt QT-syndrom i den egna eller i familjens anamnes
- pågående eller tidigare hypotyreos
- pågående bradyarytmi
- hjärtsvikt eller känd strukturell hjärtsjukdom
- QT-intervall, korrigerat med Fridericia-metoden (Qt<sub>cF</sub>), > 450 ms (bekräftad med upprepat EKG)
- nivåer av kalcium, magnesium eller kalium i serum under den nedre normalgränsen.

Den kombinerade regimen med pretomanid, bedakilin och linezolid måste avbrytas i sin helhet om patienten utvecklar kliniskt signifikant ventrikulärytmi eller ett QT<sub>cF</sub>-intervall över 500 ms (bekräftat med ett upprepat EKG). Om synkope inträffar ska en EKG-undersökning göras för att upptäcka eventuell QT-förlängning.

Risken för QT-förlängning för kombinationsregimen har inte fastställts för exponeringar högre än terapeutiska nivåer. Risken kan vara högre vid förhöjd systemisk exponering av pretomanid (se avsnitt 4.5 och 5.2.).

#### Hjälpämnen

Dovprela innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Dovprela innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

#### Effekt av andra läkemedel på pretomanid

##### *CYP3A4-inducerare*

Pretomanid metaboliseras delvis av CYP3A4. Därmed kan exponering av pretomanid vara lägre vid samtidig administrering med CYP3A4-hämmare. I interaktionsstudier av pretomanid med flerdos rifampicin eller efavirenz minskade AUC<sub>0-24h</sub> med 66 % respektive 35 %. Systemisk administrering av pretomanid och måttliga eller starka CYP3A4-inducerare (t.ex. efavirenz, etravirin, rifamyciner

inklusive rifampicin, rifapentin och rifabutin, karbamazepin, fenytoin, johannesört [*Hypericum perforatum*]) ska undvikas på grund av risken för en minskad terapeutisk effekt av pretomanid orsakad av en lägre systemisk exponering (se avsnitt 4.4).

I en interaktionsstudie med flerdos pretomanid och flerdos ritonavir-boostat atazanavir minskade AUC<sub>0-24h</sub> med 17 %.

#### Effekt av pretomanid på andra läkemedel

##### *Effekt på substrat för CYP2C8, 2C9 och 2C19*

*In vitro*-studier visar att pretomanid är en inducerare av CYP2C8 medan studierna inte är slutgiltiga vad gäller potentialen hos pretomanid att inducera CYP2C9 och 2C19. *In vivo*-induktion kan inte uteslutas eftersom inga kliniska studier har utförts. Om pretomanid administreras tillsammans med substrat för CYP2C8, 2C9 och 2C19, t.ex. paklitaxel, warfarin, mefenytoin, ska förskrivande läkare och deras patienter vara uppmärksamma på minskad effektivitet av dessa substrat.

##### *Effekt på substrat för OAT3, OATP1B3, P-gp och BCRP*

Pretomanid är en hämmare av OAT3-transportören *in vitro*, vilket kliniskt skulle kunna medföra ökade koncentrationer av OAT3-substratläkemedel och en ökad risk för biverkningar av dessa läkemedel. Om pretomanid administreras tillsammans med OAT3-substratläkemedel (t.ex. metotrexat, bensylpenicillin, indometacin, ciprofloxacin) ska patientens följas med avseende på biverkningar relaterade till OAT3-substratläkemedel och dossänkning av OAT3-substratläkemedlet ska övervägas vid behov (se avsnitt 4.4).

*In vitro*-studier visar att pretomanid är en hämmare av BCRP, OATP1B3 och P-gp. Inga kliniska studier har utförts för att undersöka dessa interaktioner. Därför kan det inte uteslutas att administrering av pretomanid tillsammans med känsliga substrat för OATP1B3 (t.ex. valsartan, statiner), substrat för BCRP (t.ex. rosuvastatin, prazosin, glyburid, sulfasalazin) och substrat för P-gp (t.ex. digoxin, dabigatranetexilat, verapamil) kan öka deras exponering. Om pretomanid administreras tillsammans med substrat för OATP1B3, BCRP eller P-gp ska läkemedelsrelaterade biverkningar från det samtidigt administrerade läkemedlet övervakas.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Det finns en mycket begränsad mängd data från användning av pretomanid i gravida kvinnor. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Pretomanid ska användas under graviditet endast om nyttan för patienten anses överväga den möjliga risken för fostret.

### Amning

Det är okänt om pretomanid/metaboliter utsöndras i bröstmjölk. Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska djurdata har visat att metaboliter från pretomanid utsöndras i mjölk (angående detaljer se avsnitt 5.3). En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med pretomanid efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

### Fertilitet

Det finns inga data tillgängliga om effekten av pretomanid på fertilitet hos människa. Oral administrering av pretomanid orsakade kraftigt reducerad fertilitet hos hanråttor (se avsnitt 5.3).

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Pretomanid har försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel har rapporterats hos vissa patienter som tagit pretomanid och vissa patienter upplevde synnedsättning. Detta ska beaktas vid bedömning av patientens förmåga att framföra fordon och använda maskiner (se avsnitt 4.8).

#### 4.8 Biverkningar

Den vanligaste biverkningen under behandling med pretomanid i kombination med bedakilin och linezolid var illamående, kräkningar och förhöjda transaminaser. Patienter upplevde perifer neuropati respektive anemi, vilka är kända biverkningar av linezolid. Illamående, kräkningar och förhöjda transaminaser är möjliga biverkningar för alla tre läkemedel i behandlingsregimen. Läs produktresumén för bedakilin och linezolid för mer information om biverkningar orakade av dessa två läkemedel.

##### Lista över biverkningar av pretomanid i tabellform

Biverkningar rapporterades hos 109 patienter behandlade med pretomanid i kombination med bedakilin och linezolid (1 200 mg dagligen) i 26 veckor från den okontrollerade fas 3-prövningen Nix-TB, tillsammans med biverkningar rapporterades hos 45 patienter behandlade med pretomanid i kombination med bedakilin och linezolid (1 200 mg dagligen) i 26 veckor och hos 45 patienter behandlade med pretomanid i kombination med bedakilin och linezolid (600 mg dagligen) i 26 veckor i fas 3-prövningen ZeNix, sammanfattas i nedanstående tabell enligt organsystem och frekvens. Biverkningarna i nedanstående lista återspeglar delvis säkerhetsprofilen för BPaL-studieregimen eftersom det är svårt att skilja ett läkemedels orsakssamband från ett annat läkemedels orsakssamband. Biverkningar som anses vara orsakade av linezolid är markerade med Δ.

**Tabell 1: Biverkningar av pretomanid i kliniska studier**

Organsystem	Mycket vanliga ≥1/10	Vanliga ≥1/100, <1/10	Mindre vanliga ≥1/1 000, <1/100
Infektioner och infestationer		Oral candidos*	
Blodet och lymfsystemet	Anemi* Δ	Leukopeni Δ, neutropeni* Δ, trombocytopeni* Δ	Lymfopenia Δ pancytopeni Δ
Metabolism och nutrition	Minskad aptit	Hypoglykemi, laktatacidos* Δ, hypomagnesemi	Dehydrering, hypokalcemi, hypovolemi,
Psykiska störningar		Sömnlöshet	Ångest, depression
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer neuropati* Δ,	Dysgeusi, yrsel, huvudvärk	
Ögon		Synnedsättning*, ögonirritation, ögonsmärta, optikusneuropati*Δ, torra ögon	Linssjukdomar, ögonklåda, ögonsvullnad, papillödem, presbyopi
Öron och balansorgan			Hörselnedsättning
Hjärtsjukdom			Hjärtklappning, sinustakykardi
Blodkärl			Hypotoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Hosta, näsblödning

Organsystem	Mycket vanliga ≥1/10	Vanliga ≥1/100, <1/10	Mindre vanliga ≥1/1 000, <1/100
Magtarmkanalen	Illamående, kräkningar, dyspepsi,	Gastrit*, diarré, förstoppning, gastroesofageal refluxsjukdom, pankreatit*, buksmärta*	Utspänd buk, tungsmärta, blodkräkningar
Lever och gallvägar	Förhöjt transaminas*	Hyperbilirubinemi*	Leverförstoring, gulsot
Hud och subkutan vävnad	Akne*	Torr hud, apoleci, klåda*, utslag*	Allergisk dermatit, hyperpigmentering i huden
Muskuloskeletal systemet och bindväv		Muskuloskeletal smärta*, muskelkramper*	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Erektill dysfunktion, metrorragi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Trötthet*	Sjukdomskänsla
Undersökningar		Förhöjt gammaglutamyltransferas, QT-förlängning i EKG, förhöjt alkaliskt fostafas, förhöjt kreatinfosfokinas i blodet, förhöjt blodurea, förhöjt lipas*, förhöjt amylas*, förhöjt kreatinin i blodet	Albumin i urinen, förhöjt kreatinfosfokinas MB i blodet, förhöjt blodurea, nedsatt renal utsöndring av kreatinin

\*Utvalda termer sammanfattas enligt följande: **perifer neuropati** (brännande känsla, hypoestesi, hyporeflexi, perifer neuropati, parestesi, perifer motoriska nervsjukdom, perifer sensomotorisk nervsjukdom, perifer sensorisk nervsjukdom, polyneuropati); **gastrit** (gastrit, kronisk gastrit); **akne** (akne, akneiform dermatit); **muskuloskeletal smärta** (artralg, ryggsmärta, kostokondrit, myalgi, smärta i extremitet, muskuloskeletal smärta); **transaminasstegringar** (förhöjt alaninaminotransferas (ALAT), förhöjt aspartataminotransferas (ASAT), läkemedelsinducerad leverskada, förhöjda leverenzym, nedsatt leverfunktion, förhöjda leverfunktionsprover, förhöjda transaminaser); hudutslag (hudutslag, erytem, makulopapulöst utslag, papulöst utslag, vesikulärt utslag, nodulärt utslag), **klåda** (klåda, generaliserad klåda, kliande utslag); **buksmärta** (buksmärta, smärta i nedre delen av buken, smärta i övre delen av buken, ömmande buk); **synnedsättning** (dimesyn, nedsatt synskärpa, synnedsättning); **förhöjt amylas** (förhöjt amylas, hyperamylasemi); **förhöjt lipas** (hyperlipasemi, förhöjt lipas); **optikusneuropati** (optikusneuropati, optikusneurit); **pankreatit** (pankreatit, blödande pankreatit); **anemi** (anemi, sänkt hemoglobinvärde); **trombocytopeni** (trombocytopeni, minskat antal trombocyter); **neutropeni** (neutropeni, minskat antal neutrofiler); **hyperbilirubinemi** (hyperbilirubinemi, förhöjt bilirubinvärde i blodet); **laktatacidos** (laktatacidos, acidosis); **muskelkramper** (muskelkramper, muskuloskeletal stelhet); **trötthet** (trötthet, asteni); **oral candidos** (oral candidos, oral svampinfektion, angulär cheilit).

Δ: Biverkningar som anses vara orsakade av linezolid

#### Beskrivning av valda biverkningar

##### *Förhöjda transaminaser*

I prövningen Nix-TB, i vilken 109 patienter behandlades med pretomanid i kombination med bedakilin och linezolid, kombinerat med ZeNix-patienterna som behandlades i de grupper som fick linezolid i 26 veckor, upplevde 19 % av patienter biverkningen förhöjda transaminaser (mycket vanligt). Med undantag för en patient som avled på grund av pneumoni och sepsis kunde alla patienter



som upplevde förhöjda transaminaser fortsätta eller återuppta behandling efter avbrott och fullborda hela kuren.

#### *Förlängt QT-intervall på EKG*

Förlängt QT-intervall är en känd biverkning av bedakilin. Bedakilin i kombination med pretomanid verkar resultera i en större QT-förlängning än vad som förväntas med enbart bedakilin. Effekten av pretomanid har dock inte fullt klarlagts. I Nix-TB-prövningen fick 6 patienter (5,5 % vanlig) övergående behandlingsuppkomna biverkningar av QT-förlängning på elektrokardiogram. Under hela Nix-TB-prövningen rapporterades inga patienter ha en QTcF som uppstod under behandlingen överskridande 480 ms. En patient rapporterades ha en QTcF-förändring från baseline överstigande 60 ms. I ZeNix-prövningen observerades ingen QT-förlängning på elektrokardiogram för patienterna i gruppen som behandlades i 26 veckor.

#### *Myelosuppression*

Myelosuppression är en känd biverkning av linezolid. I Nix-TB-prövningen upplevde 37 % (mycket vanligt) av patienterna anemi, som den vanligaste hematopoetiska cytopeni-biverkningen orsakad av linezolid. Flertalet cytopenier debuterade efter 2 veckors behandling. Totalt upplevde tre patienter cytopenier som ansågs allvarliga: neutropeni hos 1 patient och anemi hos 2 patienter. Alla 3 allvarliga biverkningar resulterade antingen i utsättning av linezolid eller i utsättning av pretomanid, bedakilin och linezolid, och alla biverkningar försvann efter utsättning.

I ZeNix-prövningen förekom biverkningen myelosuppression med högre incidens, 28,9 % kontra 13,3 %, för patienterna som fick 1 200 mg kontra patienterna som fick 600 mg linezolid i 26 veckor. De flesta övergående behandlingsuppkomna biverkningarna av myelosuppression var av allvarlighetsgrad 1 eller 2. Sammantaget inträffade majoriteten av de första övergående behandlingsuppkomna biverkningarna av myelosuppression inom de första 9 veckorna av behandlingen, förutom i gruppen som behandlades med 1 200 mg i 26 veckor där ungefär hälften av myelosuppressionbiverkningarna inträffade efter vecka 9.

I de kombinerade studiedata rapporterades 2 patienter allvarliga biverkningar av anemi med 1 200 mg linezolid. Ingen patient rapporterade det i gruppen som fick 600 mg.

#### *Perifer neuropati*

Perifer neuropati är en känd biverkning av linezolid. I Nix-TB-prövningen fick 81 % patienter (mycket vanligt) biverkningen perifer neuropati. I ZeNix-prövningen rapporterades 17 (37,8 %) av patienterna en behandlingsuppkommen biverkning av perifer neuropati i gruppen som fick 1 200 mg i 26 veckor. En av dessa biverkningar ledde till att behandlingen sattes ut. I gruppen som fick 600 mg i 26 veckor rapporterades ett lägre antal patienter perifer neuropati, 11 (24,4 %), och ingen behövde avbryta eller sätta ut behandlingen med linezolid.

De flesta av dessa biverkningar var av grad 1 och uppstod efter 8 veckor.

#### *Optikusneuropati*

Optikusneuropati är en känd biverkning av linezolid. Två patienter (2 %, vanliga) i Nix-TB-prövningen fick optikusneuropati, i båda fallen efter 16 veckors behandling. Båda var allvarliga, bekräftades vid näthinneundersökning som optikusneuropati/optikusneurit och resulterade i utsättning av linezolid; båda biverkningarna gick tillbaka.

I ZeNix-prövningen rapporterades totalt 4 (2,2 %) patienter en behandlingsuppkommen biverkning av optikusneuropati. Alla 4 patienterna tillhörde gruppen som fick 1 200 mg linezolid i 26 veckor (8,9 %). Den maximala allvarlighetsgraden var grad 1 (lindrig) för 1 patient, grad 2 (måttlig) för 2 patienter och grad 3 (svår) för 1 patient. Linezolid sattes ut permanent för alla patienter utom 1 som redan hade slutfört behandlingen när biverkningen uppkom. Biverkningen uppkom efter 3 månaders behandling och gick tillbaka för alla patienter. Inga biverkningar av optikusneuropati rapporterades för linezolid-dosen 600 mg i ZeNix-prövningen.

## Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [Bilaga V](#).

### 4.9 Överdoser

Det saknas erfarenhet av akut överdos med pretomanid. Allmänna åtgärder ska vidtas för att stötta grundläggande vitala funktioner omfattande övervakning av vitala tecken och EKG i händelse av avsiktlig eller oavsiktlig överdos.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antimykobakteriella medel, läkemedel för behandling av tuberkulos, ATC-kod: J04AK08.

#### Verkningsmekanism

Pretomanids verkningsmekanism anses involvera hämning av syntesen av cellväggslipider under aeroba förhållanden och bildning av reaktiva kväveradikaler under anaeroba förhållanden. För aktivitet under både aeroba och anaeroba förhållanden krävs reduktiv aktivering av pretomanid av ett mykobakteriellt deazaflavin (F420)-beroende nitroreduktas (se även resistensmekanism nedan).

#### Resistens

Aktiveringen av pretomanid, vilken sker inne i bakteriecellen, är beroende av enzymer kodade av 5 gener: ett kofaktor F420-beroende nitroreduktas benämnt Ddn, ett glukos-6-fosfatdehydrogenas benämnt Fgd1 och enzymerna från den F420 biosyntetiska banan (FbiA, FbiB och FbiC). Mutationer i de 5 generna som kodar för dessa enzymer (ddn, fgd1, fbiA, fbiB, fbiC) har associerats med en hög nivå av pretomanidresistens *in vitro*.

Inte alla isolat med ökade minimala inhibitoriska koncentrationer (MIC) har mutationer i dessa gener vilket tyder på förekomst av minst en ytterligare resistensmekanism.

Pretomanid visar ingen korsresistens med något antituberkulosmedel som används för närvarande, med undantag för delamanid där korsresistens har demonstrerats *in vitro*. Detta beror sannolikt på att pretomanid och delamanid aktiveras via samma bana, se ovan. Hittills har endast ett fall av förvärvat pretomanidresistens observerats i studier sponsrade av TB Alliance.

#### Brytpunkter för känslighetstestning

Baserat på den begränsade tillgängliga informationen har en kritisk koncentration för pretomanid provisorisk satts till 1 µg/ml för testning med hjälp av MGIT System. Över 99 % av kliniska isolat undersökta visade MIC-värden på eller under 1 µg/ml. Omvänt hade samtliga *Mycobacterium tuberculosis*-isolat med kända resistensmekanismer mot pretomanid MIC-värden över denna koncentration.

#### Klinisk effekt och säkerhet

##### **Nix-TB-prövningen:**

Pretomanid utvärderades i en öppen multicenterstudie genomförd på patienter med

- lungtuberkulos på grund av *M. tuberculosis* som var resistent mot isoniazid, rifampicin, en fluorokinolon och ett andra linjens injicerbart antibakteriellt läkemedel (extremt

läkemedelsresistent tuberkulos (XDR-TB) enligt Världshälsoorganisationens (WHO) definition före 2021)

- eller patienter med lungtuberkulos på grund av *M. tuberculosis* som var resistent mot isoniazid och rifampicin, som var behandlingsintoleranta eller som inte svarade på standardbehandling (TI/NR MDR-TB).

Patienter som fick den indicerade behandlingsregimen med pretomanid, bedakilin och linezolid i 6 månader (gick att förlänga till 9 månader) med 24 månaders uppföljning. Startdosen med linezolid var antingen 600 mg dagligen eller 1200 mg dagligen. Totalt 109 patienter behandlades under studiens gång.

Det primära effektmåttet för studien var behandlingssvikt, definierad som incidens av bakteriologisk svikt, bakteriologiskt återfall (omvandling av odling till positiv status efter avslutad behandling med samma *Mycobacterium tuberculosis*-stam, efter omvandling till negativ under behandling), eller klinisk svikt från uppföljning till 6 månader efter avslutad behandlingen. Behandlingssvikt kategoriserades som ett gynnsamt resultat.

Patienternas genomsnittliga ålder var 35,6 år med 48 % män och 52 % kvinnor. Den genomsnittliga tiden sedan tuberkulos först diagnostiserades var 24 månader. 47 %/38 % av patienterna hade unilaterala/bilaterala lungkavitationer och 51 % av patienterna var hiv-positiva (med ett genomsnittligt antal CD4-celler på 396 celler/ $\mu$ l). Resultatet av den primära effektanalysen presenteras i nedanstående tabell.

**Tabell 2: Analys av primär effekt för Nix-TB**

	<b>Totalt</b>	<b>XDR</b>	<b>TI/NR MDR</b>
N	109	71 (65 %)	38 (35 %)
Ej utvärderingsbar	2	1	1
Totalt antal utvärderingsbara	107	70	37
Gynnsam	98 (92 %)	63 (90 %)	35 (95 %)
Ogynnsam	9 (8 %)	7 (10 %)	2 (5 %)

XDR (WHO:s definition före 2021): extremt resistent (extensively drug-resistant) (resistens mot isoniazid, rifampicin, en fluorokinolon och ett andra linjens injicerbart antibakteriellt läkemedel)

TI/NR MDR: behandlingsintolerant eller icke-responderande multiresistent (resistens mot både isoniazid och rifampicin och med behandlingsintolerans eller icke-svar på standardbehandling)

Resultaten var likartade för både hiv-negativa och hiv-positiva patienter. Av de 9 ogynnsamma resultaten var 6 dödsfall som inträffade under behandlingsperioden. Vid uppföljningen efter avslutad behandling hade ytterligare två patienter fått återfall. En av dessa patienter avled senare.

### **ZeNix-prövningen**

Pretomanid utvärderades i en delvis blindad, randomiserad fas 3-prövning där man bedömde säkerheten och effekten av olika doser och behandlingstidslängder av linezolid plus bedakilin och pretomanid (BPAL) hos patienter med

- lungtuberkulos på grund av *M. tuberculosis* som var resistent mot isoniazid, rifampicin, en fluorokinolon och ett andra linjens injicerbart antibakteriellt läkemedel (extremt läkemedelsresistent tuberkulos (XDR-TB) enligt WHO:s definition före 2021)
- eller lungtuberkulos på grund av *M. tuberculosis* som var resistent mot rifampicin och antingen en fluorokinolon eller ett andra linjens injicerbart antibakteriellt läkemedel (pre-XDR-TB enligt WHO:s definition före 2021)
- eller lungtuberkulos på grund av *M. tuberculosis* som var resistent mot både isoniazid och rifampicin och som var behandlingsintoleranta eller inte svarade på standardbehandling (TI/NR MDR-TB).

Totalt 181 patienter randomiserades till en av de 4 behandlingsgrupperna: 45 patienter fick 1 200 mg eller 600 mg linezolid i BPaL-regimen i 26 veckor, och 46 samt 45 patienter fick 1 200 mg eller 600 mg linezolid i BPaL-regimen i 9 veckor. Patienternas medelålder var 37,1 år och 67,4 % var män. Majoriteten av deltagarna var vita (63,5 %) och de återstående var svarta (36,5 %). De flesta av deltagarna hade en rådande TB-diagnos (en stratifieringsfaktor) av lungtuberkulos på grund av *M. tuberculosis* som var resistent mot rifampicin och antingen en fluorokinolon eller ett andra linjens injicerbart antibakteriellt läkemedel (47,0 %) eller lungtuberkulos på grund av *M. tuberculosis* som var resistent mot isoniazid, rifampicin, en fluorokinolon och ett andra linjens injicerbart antibakteriellt läkemedel (41,4 %), och resten av deltagarna hade lungtuberkulos på grund av *M. tuberculosis* som var resistent mot isoniazid och rifampicin och som var behandlingsintoleranta eller inte svarade på standardbehandling (6,6 % respektive 5,0 %).

Det primära effektmåttet var incidensen av behandlingssvikt (ogynnsamt utfall) definierat som bakteriologisk svikt eller återfall eller klinisk svikt 6 månader (26 veckor) efter avslutad behandling. Deltagarna kategoriserades enligt gynnsam, ogynnsam eller ej utvärderingsbar status 6 månader (26 veckor) efter avslutad behandling.

Resultatet av analysen av primär effekt anges i nedanstående tabell.

**Tabell 3: Analys av primär effekt för ZeNix**

	<b>1 200 mg linezolid i 26 veckor (N = 45) n (%)</b>	<b>1 200 mg linezolid i 9 veckor (N = 46) n (%)</b>	<b>600 mg linezolid i 26 veckor (N = 45) n (%)</b>	<b>600 mg linezolid i 9 veckor (N = 45) n (%)</b>	<b>Totalt (N = 181) n (%)</b>
<b>Ej utvärderingsbar Totalt antal utvärderingsbara</b>	1 44	1 45	0 45	1 44	3 178
<b>Gynnsam Ogynnsam</b>	<b>41 (93,2 %) 3 (6,8 %)</b>	<b>40 (88,9 %) 5 (11,1 %)</b>	<b>41 (91,1 %) 4 (8,9 %)</b>	<b>37 (84,1 %) 7 (15,9 %)</b>	<b>159 (89,3 %) 19 (10,7 %)</b>
95 % KI för gynnsam status	81,3 % till 98,6 %	75,9 % till 96,3 %	78,8 % till 97,5 %	69,9 % till 93,4 %	83,8 % till 93,4 %

KI = konfidensintervall, N = totalt antal deltagare i den relevanta analyspopulationen, n = antal deltagare i varje kategori.

Gynnsam och ogynnsam status enligt definitionen i den statistiska analysplanen för den modifierade intent-to-treat-populationen.

### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för pretomanid för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av multiresistent tuberkulos (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Pretomanids farmakokinetiska egenskaper är likartade hos vuxna friska patienter och hos vuxna tuberkulosinfekterade patienter.

### Absorption

Pretomanids absoluta biotillgänglighet har inte fastställts. Två materialbalansstudier har visat att den absoluta biotillgängligheten är större än 53 % och 64 %.

Mediant  $t_{max}$  varierar från 4 till 5 timmar.

Administrering av 200 mg pretomanid med en fettrik, kaloririk måltid ökade genomsnittligt  $C_{max}$  med 76 % och genomsnittligt  $AUC_{0-inf}$  med 88 % jämfört med administrering i ett fastande tillstånd.

## Distribution

Bindning av pretomanid till humana plasmaproteiner är 86,4 %, och den obundna andelen ( $f_u$ ) är därmed 13,6 %. Bindning till humant serumalbumin var liknande (82,7 %), vilket tyder på att bindning till albumin svarar för bindningen av pretomanid till humant plasmaprotein.

Den genomsnittliga distributionsvolymen ( $V_d/F$ ) efter en engångsdos på 200 mg i ett icke-fastande tillstånd var 97 l vid en genomsnittlig vikt på 72 kg.

## Metabolism

Pretomanids metabola profil är ännu inte fullt kartlagd. Pretomanid metaboliseras i stor utsträckning och mer än 19 metaboliter har identifierats via flera metabola banor. I materialbalansstudien hade pretomanid en halveringstid på 16 timmar, medan den för total reaktivitet var 18 dagar, vilket tyder på förekomst av delvis oidentifierade långlivade metaboliter.

*In vitro* metaboliserades pretomanid i måttlig utsträckning av CYP3A4. En roll för CYP3A4 fick ytterligare stöd från en klinisk läkemedelsinteraktionsstudie med CYP3A4-inducerare. Kvävereduktion i *Mycobacterium tuberculosis* och potentiellt i gastrointestinal mikroflora är också involverad i metabolismen av pretomanid.

Pretomanid är inte ett substrat för cytokrom P450 (CYP) 2C9, 2C19 eller 2D6 *in vitro*.

## Eliminering

Återhämtning av total radioaktivitet efter en engångsdos  $^{14}C$ -pretomanid var cirka 90 % med cirka 53-65 % utsöndrat i urin och 26-38 % i avföring.

Vid kliniskt relevanta koncentrationer är pretomanid inte ett substrat för eller en hämmare av transportörerna, bile salt export pump (BSEP), MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT1B1, och OCT1. Pretomanid är inte ett substrat för OAT3, BCRP, P-gp, OCT2 och OATP1B3. Potentialen för pretomanid att hämma P-gp, OATP1B3, OCT2 och BCRP har inte undersökts med kliniskt relevanta koncentrationer.

Clearance ( $Cl/F$ ) efter en engångsdos var 7,6 och 3,9 l/tim i ett fastande respektive icke-fastande tillstånd. Elimineringshalveringstiden var 17 timmar.

## Icke-linjäritet

I ett fastande tillstånd minskar biotillgängligheten med stigande doser (50 till 1500 mg/dag) med absorptionsmättnad över 1000 mg. I ett icke-fastande tillstånd sågs inga signifikanta förändringar i biotillgänglighet för doser från 50 mg till och med 200 mg.

## Särskilda patientgrupper

### *Nedsatt leverfunktion*

Farmakokinetiken för pretomanid har inte fastställts hos patienter med nedsatt leverfunktion.

### *Nedsatt njurfunktion*

Farmakokinetiken för pretomanid har inte fastställts hos patienter med nedsatt njurfunktion.

### *Pediatrik population*

Farmakokinetiken för pretomanid har inte fastställts i den pediatrika populationen.

### *Äldre*

Det finns endast begränsade kliniska data ( $n = 5$ ) från användning av pretomanid hos äldre patienter ( $\geq 65$  år).

### *Etniskt ursprung*

Inga kliniskt betydelsefulla skillnader sågs mellan svarta och vita patienter vad gäller farmakokinetiken för pretomanid. Farmakokinetiken för pretomanid har inte fastställts för populationer av annat etniskt ursprung.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Katarakter utvecklades hos råttor som givits pretomanid i dosen 300 mg/kg/dag i 13 veckor, motsvarande 7 gånger klinisk exponering vid högsta rekommenderad humandos (MRHD) och i dosen 100 mg/kg/dag i 26 veckor, motsvarande 3-4 gånger klinisk exponeringen vid MRHD. Inga katarakter observerades i slutet av behandlingen hos apor som givits oralt pretomanid i dosen 450 mg/kg/dag (10,5 gånger exponeringen vid MRHD) i 4 veckor och i dosen 300 mg/kg/dag (5,4 gånger exponeringen vid MRHD) i ytterligare 12 veckor, men konstaterades hos 2 av 12 råttor under den 13 veckor långa återhämtningsperioden efter avslutad behandling. Inte heller observerades katarakt i en senare studie på apor efter 13 veckors behandling med upp till 300 mg/kg/dag oralt pretomanid (5 gånger exponeringen vid MRHD) eller under den 20 veckor långa återhämtningsperioden efter avslutad behandling. Katarakter uteblev även i upp till 9 månader långa allmäntoxicitetsstudier på apa (cirka 2-3 gånger exponeringen vid MRHD). I en 2-årig karcinogenitetsstudie i råttor ledde dessutom pretomanid till en ökad incidens av katarakt vid 10 mg/kg/dag, vilket ledde till en exponering i samma intervall som MRHD. Den kliniska relevansen av detta fynd är okänd.

I toxicitetsstudier med upprepad dosering på råttor observerades konvulsioner vid systemisk exponering 4 till 10 gånger högre än klinisk exponering vid MRHD på 200 mg/kg/dag ( $C_{max} = 3,1 \mu\text{g/ml}$  and  $AUC_{0-24} = 57 \text{ tim} \times \mu\text{g/ml}$ ). I allmäntoxicitetsstudier på apa observerades konvulsioner vid exponeringar 2 till 8 gånger högre än exponering vid MHRD. I båda djurslagen observerades konvulsioner vid lägre exponeringar under studierna med längre behandlingstid (6 månader i råttor och 9 månader i apa). Mekanismen för konvulsioner i icke-kliniska studier med pretomanid är okänd. Den kliniska relevansen för detta fynd är okänd.

Pretomanid har potential att påverka hjärtrepolarisering via blockad av hERG-kaliumkanaler. och/eller andra jonkanaler däribland Nav1.5 och KCNQ1/minK.

Testikulär toxicitet observerades hos råttor och möss utan exponeringsmarginaler till MRHD. Minskad fertilitet till total sterilitet observerades hos hanråttor behandlade med oralt pretomanid. Inga direkta effekter av pretomanid på reproduktionsorgan observerades i apor som givits oralt pretomanid i 3 månader och 9 månader. Minskad spermierörlighet, minskat totalt antal spermier och en ökad andel onormala spermier observerades hos apor. Baserat på prekliniska data är gnagare känsliga för pretomanidinducerad testikelskada. Serumnivåer av manliga könshormoner är biomarkörer som förändras i samband med sådan skada. I den prekliniska studien på primater observerades inga pretomanidrelaterade förändringar i testis eller manliga könshormoner.

Gångse studier avseende embryo-fetal utveckling och peri-/postnatal utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

Överföring av pretomanid från moderdjur till avkomma via mjölk studerades i råttor. Efter 14 dagars behandling med 20 mg/dag var genomsnittlig maternell plasmakoncentration 6 timmar efter dosering 2,84  $\mu\text{g/ml}$ , vilket är snarlikt genomsnittlig steady state  $C_{max}$  för 200 mg pretomanid hos människa. Samtidigt var genomsnittlig koncentration i mjölk 4,07  $\mu\text{g/ml}$  och genomsnittlig plasmakoncentration hos råttungar var 0,119  $\mu\text{g/ml}$ . Koncentrationen av pretomanid i mjölk hos råttor kan inte nödvändigtvis användas för att förutsäga koncentrationen av pretomanid i bröstmjölk hos människa.

Inga mutagena eller klastogena effekter av pretomanid påvisades i konventionella studier avseende gentoxicitet. En cirkulerande metabolit av pretomanid, M50, var mutagen i ett bakteriellt återmutationstest. Ingen karcinogen potential sågs i en 6-månadersstudie av transgena möss i vilka denna metabolit bildades. I en 2-årig studie i råttor observerades en ökad incidens av Leydig-celladenom vid en dos på 10 mg/kg/dag. Observationen är troligtvis av begränsad relevans för människor.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Laktosmonohydrat  
Mikrokristallin cellulosa  
Natriumstärkelseglykolat  
Magnesiumstearat  
Kolloidal kiseloxid  
Natriumlaurylsulfat  
Povidon

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

4 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Högdensitetspolyeten (HDPE)-burkar med en skruvlock av polypropen med ett fiberinlägg och en absorberande bomullstuss eller ett ullagefyllmedel.  
Förpackningsstorlek: 26 tabletter.

Blisterförpackningar av PVC/PVdC-aluminiumfolie.  
Förpackningsstorlekar: 14, 14 × 1 (endos), 182, 182 × 1 (endos) tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/20/1437/001

EU/1/20/1437/002

EU/1/20/1437/003

EU/1/20/1437/004

EU/1/20/1437/005

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännande: 31 juli 2020

Datum för den senaste förnyelsen: 23 juni 2023

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.



## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Mylan Hungary Kft.  
Mylan utca 1.  
Komarom  
2900  
Ungern

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**KARTONG (BLISTER)**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Dovprela 200 mg tabletter  
pretomanid

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller 200 mg pretomanid

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos.  
Läs bipacksedeln för mer information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Tablett

*Blister:*

14 tabletter

182 tabletter

*Perforerat endosblister:*

14 × 1 tablett

182 × 1 tablett

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Dovprela 200 mg tabletter

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Dovprela 200 mg tabletter  
pretomanid

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Mylan IRE Healthcare Limited

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG (BURK)**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Dovprela 200 mg tabletter  
pretomanid

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller 200 mg pretomanid

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos.  
Läs bipacksedeln för mer information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

26 tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT  
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**



**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/20/1437/003

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Dovprela 200 mg tabletter

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**

**ETIKETT PÅ BURK**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Dovprela 200 mg tabletter  
pretomanid

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller 200 mg pretomanid.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos.  
Läs bipacksedeln för mer information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

26 tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT  
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/20/1437/003

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT****17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD****18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

## **B. BIPACKSEDEL**

## Bipacksedel: Information till patienten

### Dovprela 200 mg tabletter pretomanid

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Dovprela är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Dovprela
3. Hur du tar Dovprela
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Dovprela ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Dovprela är och vad det används för**

Dovprela innehåller den aktiva substansen pretomanid, ett slags antibiotikum. Antibiotika är läkemedel som används för att döda bakterier som orsakar sjukdomar.

Dovprela används för vuxna (från 18 år) i kombination med två andra läkemedel, linezolid och bedakilin, för att behandla tuberkulos som påverkar lungorna:

- som är resistent mot flera andra klasser av antibiotika (isoniazid, rifampicin, en fluorokinolon och ett andra linjens injicerbart antimykobakteriellt läkemedel)
- som är resistent mot endast isoniazid och rifampicin, när du inte svarar på eller tolererar standardbehandlingen.

#### **2. Vad du behöver veta innan du tar Dovprela**

##### **Ta inte Dovprela**

- om du är allergisk mot pretomanid, antibiotika i gruppen nitroimidazoler, eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)

Eftersom pretomanid måste användas i kombination med andra läkemedel mot tuberkulos – linezolid och bedakilin – ska du också läsa avsnittet ”Ta inte...” i respektive bipacksedel för dessa läkemedel. Kontakta läkare eller apotekspersonal om du är osäker på informationen i bipacksedlarna.

## Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Dovprela om du:

- har nedsatt leverfunktion
- regelbundet dricker alkohol
- har nedsatt njurfunktion
- har eller har haft hjärtrytmrubbningar eller hjärtsvikt eller om någon i din familj har problem med hjärtrytmen
- har hjärtsvikt
- har eller har haft en underaktiv sköldkörtel
- har minskade nivåer av kalcium, magnesium eller kalium i blodet

### *Leverskada*

Det finns risk för leverskada när du behandlas med Dovprela, linezolid och bedakilin. Läkaren kommer därför följa dig för tecken på leverskada och ta blodprov innan du påbörjar behandlingen och regelbundet under behandlingen.

Tala om för läkaren om du får symtom såsom:

- trötthet
- minskad aptit eller aptitlöshet
- illamående
- gulnande av huden och ögonvitorna
- mörk urin
- buksmärta

Läkaren kommer att justera behandlingen om din lever påverkas.

### *Minskat antal blodkroppar*

Behandling med Dovprela, linezolid och bedakilin kan orsaka ett kraftigt reducerat antal blodkroppar, t.ex. blodplättar, röda blodkroppar och en typ av vita blodkroppar som kallas neutrofiler. Kontakta läkaren omedelbart vid tecken på blåmärken, blödning eller infektion.

Läkaren kommer att göra en fullständig blodkroppsräkning innan behandlingen inleds och regelbundet under behandlingen. Läkaren kommer att justera behandlingen om du har ett minskat antal blodkroppar.

### *Nervskador i händer, fötter eller ögon*

Nervskador i händer, fötter eller ögon kan förekomma under behandling. Kontakta läkaren om du får problem med synen, eller upplever domningar, stickningar eller en brännande känsla i händer eller fötter under behandlingen. I dessa fall kommer läkaren att justera behandlingen. Vid problem med synen, kontakta en läkare för synundersökning snarast möjligt.

### *Förhöjd nivå mjölksyra i blodet*

En sjukdom med ökad surhetsgrad i blodet, så kallad laktacidosis, kan förekomma under behandling. Kontakta läkaren vid återkommande illamående eller kräkningar. I dessa fall kan läkaren komma att justera behandlingen.

### *Hjärtproblem*

En viss hjärtrytmrubbning, så kallad QT-förlängning, kan förekomma under behandlingen. Läkaren kommer därför att ta ett EKG innan behandlingen inleds och regelbundet under behandlingen. Behandlingen kommer att justeras vid hjärtrytmrubbningar. Dessutom kommer nivåer av kalium, kalcium och magnesium att övervakas och avvikande nivåer kommer att korrigeras.

Säkerhet och effekt för Dovprela i kombination med andra läkemedel än linezolid och bedakilin har inte studerats och ska därför inte användas som del av någon annan behandlingskombination.

## Barn och ungdomar

Detta läkemedel rekommenderas inte till barn eller ungdomar under 18 år. Orsaken är att det inte har studerats i den här åldersgruppen.

## Andra läkemedel och Dovprela

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även naturläkemedel. Dessa kan påverka effekten av Dovprela eller öka risken för biverkningar.

**Undvik samtidig behandling** med Dovprela och något av följande läkemedel. Dessa kan minska effekten av Dovprela så att behandlingen inte fungerar. Du ska därför informera läkaren omedelbart om dessa:

- rifampicin, rifamycin, rifapentin, rifabutin: andra läkemedel för behandling av tuberkulos eller vissa andra infektioner
- efavirenz, etravirin: läkemedel för behandling av hiv-infektion
- karbamazepin, fenytoin: läkemedel för behandling av epilepsi och vissa smärttillstånd
- johannesört, ett naturläkemedel som används för behandling av oro och lindrig depression.

Du ska också **undvika** användning av läkemedel som kan orsaka leverskada (andra än bedakilin och linezolid). Tala med läkaren som kan tala om för dig vilka läkemedel detta gäller.

Informera läkaren om du använder:

- metotrexat: ett läkemedel som används för behandling av svår ledinflammation, cancer och hudsjukdomen psoriasis
- bensylpenicillin, ciprofloxacin: läkemedel som används mot bakteriella infektioner
- indometacin: ett läkemedel som används för att behandla smärta och inflammation
- ritonavir: ett läkemedel som används för att behandla hiv-infektion.

## Dovprela med alkohol

Undvik att dricka alkohol under behandling med Dovprela eftersom detta ökar risken för allvarlig leverskada.

## Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel.

- **Graviditet**  
Erfarenhet från användning av Dovprela i gravida kvinnor är mycket begränsad. Dovprela ska därför endast användas under graviditet om fördelen för patienten överväger den potentiella risken för fostret. Läkaren avgör om det är lämpligt för dig att behandlas med Dovprela.
- **Amning**  
Det är inte känt om pretomanid utsöndras i bröstmjölk. Läkaren måste avgöra om du ska avbryta amningen eller avstå från behandling med Dovprela.

## Körförmåga och användning av maskiner

Du kan känna dig yr efter att ha tagit Dovprela eller så kan du få problem med synen. Om du upplever något av detta ska du inte köra eller använda maskiner.

## **Dovprela innehåller laktos och natrium**

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin. Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

### **3. Hur du tar Dovprela**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Dovprela används i kombination med linezolid och bedakilin. Läs även respektive bipacksedel till dessa läkemedel. Om du har några frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.

#### **Rekommenderad dos är**

- Dovprela: 1 tablett en gång dagligen
- linezolid: 600 mg dagligen
- bedakilin: 400 mg en gång dagligen i 2 veckor följt av 200 mg 3 gånger dagligen per vecka (med minst 48 timmar mellan doser). Du kan exempelvis ta bedakilin på måndag, onsdag och fredag varje vecka från och med vecka 3.

#### **Användningssätt**

Ta Dovprela vid samma tidpunkt som linezolid och bedakilin. Svälj tablettorna med ett glas vatten, tillsammans med mat.

Tabletterna tas under direkt observation av hälso- och sjukvårdspersonal eller i enlighet med lokala bestämmelser.

#### **Behandlingstid**

Behandlingstiden för kombinationen Dovprela, linezolid och bedakilin är 26 veckor. Läkaren kan fatta beslutet att förlänga den här perioden eller att avbryta behandlingen för att säkerställa att behandlingen är säker och effektiv för dig.

#### **Om du har tagit för stor mängd Dovprela**

Uppsök läkare omedelbart och ta med dig läkemedelsförpackningen.

#### **Om du har glömt att ta Dovprela**

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Vi rekommenderar att kompensera för glömda doser av pretomanid och bedakilin i slutet av behandlingen. Det är inte rekommenderat att kompensera för doser av linezolid som missas på grund av biverkningar. Tala med läkare eller apotekspersonal om du har missat en dos och är osäker på hur du ska göra.

#### **Om du slutar att ta Dovprela**

Sluta inte att ta Dovprela eller dess kombinationsläkemedel linezolid och bedakilin utan läkarens tillstånd. Om du hoppar över doser eller inte avslutar en behandlingskur kan behandlingen bli verkningslös och tuberkulosen kan bli sämre. Detta skulle dessutom öka risken för att bakterien utvecklar resistens mot dessa läkemedel.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.



#### 4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Följande biverkningar har rapporterats när Dovprela har använts tillsammans med linezolid och bedakilin.

**Kontakta läkaren omedelbart** om du upplever något av följande:

**Mycket vanliga** (kan förekomma hos mer än 1 av 10 användare)

- minskat antal röda blodkroppar  
Möjliga tecken är trötthet, svaghet, andfåddhet, medvetandeförlust, och ökad törst
- förhöjda nivåer av leverenzym i blodet:
  - transaminaser som t.ex. ALAT, ASATTala om för läkaren om du upplever symptom såsom trötthet, minskad aptit eller aptitlöshet, illamående, gulnande av hud och ögonvitor, mörk urin eller buksmärta.

**Vanliga** (kan förekomma hos 1 av 10 användare)

- minskat antal vita blodkroppar eller blodplättar  
Möjliga tecken är blåmärken, blödning eller infektion.
- förhöjt värde i blodet av ett leverenzym som heter gammaglutamyltransferas (som anger hur bra levern fungerar)
- förhöjda nivåer mjölksyra i blodet  
Kontakta läkaren om du har återkommande illamående eller kräkningar.

Andra biverkningar kan förekomma med följande frekvenser:

**Mycket vanliga** (kan förekomma hos mer än 1 av 10 användare)

- illamående, kräkningar, matsmältningsbesvär
- akne
- minskad aptit
- nervskador i händer eller fötter som kan ge t.ex. smärta, sveda, onormala känselupplevelser, eller domningar

**Vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- svampinfektion (inklusive candida, jäst, svamp) i munnen eller svalget, vilket uppträder som vita fläckar
- sömnsvårigheter
- trötthet
- smakförändringar
- yrsel
- huvudvärk
- muskelkramper, muskel- och skelettsmärta, som ledvärk, ryggvärk och muskelvärk
- diarré, förstoppning
- inflammation i magslemhinnan, bukspottkörtelinflammation
- återflöde av magsaft till matstrupen
- buksmärta
- håravfall, torr hud, hudklåda, utslag
- irritation eller smärta i ögonen, torra ögon, synproblem
- skada på synnerven och/eller inflammation med svullnad och synrubbningar
- onormal elektrisk aktivitet i hjärtat (förlängt QT-intervall på EKG)
- förhöjda nivåer i blodet av:
  - amylas
  - bilirubin, den guldfärgade produkten från nedbrytningen av blodets färgämne
  - lipas
  - alkaliskt fosfat

- kreatinin
- kreatinin fosfokinas
- urinämne
- låg blodsockerhalt
- sänkt magnesiumnivå i blodet

**Mindre vanliga** (kan förekomma hos 1 av 100 användare)

- svampinfektion
- uttorkning, minskad vätskevolym i kroppen
- oro, depression
- förstorad lever
- gulnande av hud, inre organ och/eller och ögonvitor (gulsot)
- ögonlinssjukdom
- nedsatt förmåga att se tydligt på nära håll
- ögonklåda, ögonsvullnad
- svullnad av synnervspapillen (vilket leder till synnedsättning)
- hörselnedsättning
- känsla av ökad hjärtfrekvens
- ökad hjärtfrekvens
- lågt blodtryck
- hosta, näsblödning
- uppsvälld mage
- svidande tunga, förstorade smaklökar
- eksem, kraftig hudpigmentering
- oförmåga att få eller behålla en erektion
- oregelbundna blödningar från livmodern, särskilt mellan de förväntade menstruationerna
- sjukdomskänsla
- ökad förekomst av albumin i urinen
- kräkningar
- minskad utsöndring av muskelvävnadens nedbrytningsprodukt, kreatinin, från njurarna
- minskat antal vita och röda blodkroppar samt blodplättar
- sänkt kalciumnivå i blodet
- förhöjda nivåer i blodet av:
  - kreatinfosfokinasisoenzym (MB)
  - urinsyra

**Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [Bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

**5. Hur Dovprela ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen, burken eller blistret efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är pretomanid. Varje tablett innehåller 200 mg pretomanid.
- Övriga innehållsämnen är laktosmonohydrat, mikrokristallin cellulosa, natriumstärkelseglykolat, magnesiumstearat, kolloidal kiseloxid, natriumlaurylsulfat, povidon

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Dovprela är en vit till benvit, oval tablett präglad med ”M” på en sida och ”P200” på den andra sidan. Tablettstorlek: 18 × 9 mm.

Tabletterna tillhandahålls i:  
blisterförpackningar innehållande 14, 14 × 1, 182 eller 182 × 1 tabletter  
plastburkar innehållande 26 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### Innehavare av godkännande för försäljning

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

### Tillverkare

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

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

Viartis UAB  
Tel: +370 5 205 1288

#### **България**

Майлан ЕООД  
Тел.: +359 2 44 55 400

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

Viatrix ApS  
Tlf: +45 28 11 69 32

**Deutschland**

Viatrix Healthcare GmbH  
Tel: +49 800 0700 800

**Eesti**

Viatrix OÜ  
Tel: + 372 6363 052

**Ελλάδα**

Viatrix Hellas Ltd  
Τηλ: +30 2100 100 002

**España**

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

**France**

Viatrix Santé  
Tél: +33 1 40 80 15 55

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Viatrix Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

GPA Pharmaceuticals Ltd  
Τηλ: +357 22863100

**Latvija**

Viatrix SIA  
Tel: +371 676 055 80

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Viatrix AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

**Österreich**

Viatrix Austria GmbH  
Tel: +43 1 86390

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Viatrix Oy  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

**Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}  
Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<https://www.ema.europa.eu>.

