

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dovprela 200 mg Tablette

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 200 mg Pretomanid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten.

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

Tablettenmaße: 18 × 9 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dovprela wird angewendet in Kombination mit Bedaquilin, Linezolid und Moxifloxacin zur Behandlung von

- Erwachsenen mit pulmonaler Tuberkulose (TB) durch *Mycobacterium tuberculosis* mit Resistenz gegen Rifampicin, mit oder ohne Resistenz gegen Isoniazid.

Dovprela wird angewendet in Kombination mit Bedaquilin und Linezolid zur Behandlung von

- Erwachsenen mit pulmonaler TB durch *M. tuberculosis* mit Resistenz gegen Rifampicin und ein Fluorchinolon, mit oder ohne Resistenz gegen Isoniazid (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie mit Pretomanid ist von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von TB durch arzneimittelresistente *M. tuberculosis* einzuleiten und zu überwachen.

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

Dosierung

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

Pretomanid darf nur in Kombination mit Bedaquilin (Einnahme von 400 mg einmal täglich über 2 Wochen gefolgt von 200 mg dreimal wöchentlich [mit mindestens 48-stündigem Abstand zwischen den Dosen] über insgesamt 26 Wochen) und Linezolid (Einnahme von 600 mg täglich über bis zu 26 Wochen) verabreicht werden, und zwar mit oder ohne Moxifloxacin (400 mg einmal täglich über 26 Wochen). Informationen zur Behandlungsdauer sind außerdem weiter unten enthalten.

Im Falle einer bestätigten pulmonalen TB mit Resistenz gegen Rifampicin und ein Fluorchinolon, mit oder ohne Resistenz gegen Isoniazid, sollte Pretomanid mit Bedaquilin und Linezolid kombiniert werden und Moxifloxacin sollte nicht angewendet werden.

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

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

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

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

Versäumte Dosen

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

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

Behandlungsdauer

Die Gesamtdauer der Behandlung mit Pretomanid in Kombination mit Bedaquilin und Linezolid mit oder ohne Moxifloxacin beträgt 26 Wochen. Die Behandlung mit Pretomanid in Kombination mit Bedaquilin und Linezolid kann auf insgesamt 39 Wochen verlängert werden. Diese Verlängerung ist dann gerechtfertigt, wenn zwischen Monat 4 und 6 während der Behandlung keine Kulturkonversion stattfindet und es gemäß dem klinischen Ermessen des behandelnden Arztes begründet ist (siehe Abschnitt 5.1).

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pretomanid bei Kindern und Jugendlichen sind bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

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

Die Tabletten werden zusammen mit etwas Wasser geschluckt. Wenn es dem Patienten schwerfällt, eine ganze Tablette zu schlucken, ist es eine akzeptable Alternative, die Tabletten zu zerdrücken und mit Wasser zu mischen und so einzunehmen. Die Einnahme sollte unmittelbar nach dem Zerdrücken und Mischen mit Wasser erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Hepatotoxizität

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

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

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

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

Anpassung/Unterbrechung der Behandlung aufgrund von Linezolid-bedingten Nebenwirkungen

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

Myelosuppression

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

- Anämie – bei Abnahme des Hämoglobins auf weniger als 80 g/l oder um mehr als 25 % des Ausgangswerts.
- Leukopenie – bei Abnahme der absoluten Neutrophilenzahl (ANC) auf weniger als $0,75 \times 10^9/l$ oder deutlich unter den Ausgangswert. Vor weiteren Entscheidungen müssen die Werte in einem Wiederholungstest bestätigt werden, da die absolute Neutrophilenzahl im Tagesverlauf und aufgrund anderer Ursachen schwanken kann.
- Thrombozytopenie – bei Abnahme der Thrombozyten auf weniger als $50 \times 10^9/l$ oder deutlich unter den Ausgangswert. Im Idealfall werden die Werte vor weiteren Entscheidungen in einem Wiederholungstest bestätigt.

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

Periphere Neuropathie und Optikusneuropathie

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

Laktatazidose

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

Verlängerung des QT-Intervalls

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

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

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

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

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

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

Sonstige Bestandteile

Dovprela enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Pretomanid

CYP3A4-Induktoren

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

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

Wirkungen von Pretomanid auf andere Arzneimittel

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

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

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

Pretomanid hemmt das Transportprotein OAT3 *in vitro*, was klinisch zu erhöhten Konzentrationen von Arzneimitteln, die ein Substrat von OAT3 sind, und einem erhöhten Risiko für Nebenwirkungen dieser Arzneimittel führen könnte. Wenn Pretomanid gleichzeitig mit OAT3-Substraten (z. B. Methotrexat, Benzylpenicillin, Indometacin, Ciprofloxacin) angewendet wird, sollten der Patient auf OAT3-Substrat-bedingte Nebenwirkungen überwacht und ggf. Dosisreduktionen der OAT3-Substrate in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

In-vitro-Studien weisen darauf hin, dass Pretomanid BCRP, OATP1B3 und P-gp hemmt. Klinische Studien zur Untersuchung dieser Wechselwirkungen wurden nicht durchgeführt. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass die gemeinsame Anwendung von Pretomanid mit empfindlichen OATP1B3-Substraten (z. B. Valsartan, Statine), BCRP-Substraten (z. B. Rosuvastatin, Prazosin, Glyburid, Sulfasalazin) und P-gp-Substraten (z. B. Digoxin, Dabigatranetexilat, Verapamil) zu einer erhöhten Exposition gegenüber diesen Substraten führen kann. Bei gemeinsamer Anwendung von Pretomanid mit Substraten von OATP1B3, BCRP oder P-gp ist eine Überwachung auf arzneimittelbedingte Nebenwirkungen durch die gemeinsam angewendeten Arzneimittel vorzunehmen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) der Behandlung mit Pretomanid in Kombination mit Bedaquilin und Linezolid waren Übelkeit, Erbrechen und erhöhte Transaminasen. Bei den Patienten traten periphere Neuropathie und Anämie auf,

die bekannte Nebenwirkungen von Linezolid sind. Übelkeit, Erbrechen und erhöhte Transaminasen sind mögliche Nebenwirkungen von allen drei Arzneimitteln der Kombinationsbehandlung. Die häufigsten UAW während der Behandlung mit Pretomanid in Kombination mit Bedaquilin, Linezolid und Moxifloxacin waren erhöhte Transaminasen und Verlängerung des QTc-Intervalls.

Weitere Angaben zu den Nebenwirkungen von Bedaquilin, Linezolid und Moxifloxacin sind der jeweiligen Fachinformation zu entnehmen.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen von Pretomanid

In der nachstehenden Tabelle sind UAW, geordnet nach Systemorganklasse und Häufigkeit, angegeben, denen zumindest ein möglicher Zusammenhang mit den Behandlungsregimes BPaL und BPaLM (Bedaquilin, Pretomanid, Linezolid und Moxifloxacin) zugeschrieben wird und die während der folgenden klinischen Studien beobachtet wurden:

- Nix-TB: 109 Patienten, die 26 Wochen lang mit Pretomanid in Kombination mit Bedaquilin und Linezolid (1 200 mg täglich) behandelt wurden
- ZeNix: 45 Patienten, die 26 Wochen lang mit Pretomanid in Kombination mit Bedaquilin und Linezolid (1 200 mg täglich) behandelt wurden, und 45 Patienten, die mit Pretomanid in Kombination mit Bedaquilin und Linezolid (600 mg täglich) behandelt wurden
- TB-PRACTECAL: 273 Patienten, die 24 Wochen lang mit Pretomanid in Kombination mit Bedaquilin und Linezolid (600 mg) mit oder ohne Moxifloxacin (400 mg) behandelt wurden (N = 151 Patienten im BPaLM-Arm und N = 122 Patienten im BPaL-Arm)

Die nachfolgende Liste der UAW spiegelt das Sicherheitsprofil der in den Studien angewendeten Regimes nur teilweise wider, da es schwierig ist, die Kausalität eines Arzneimittels von der Kausalität eines anderen Arzneimittels abzugrenzen. Es wurde eine Gesamtpopulation von 472 Patienten aufgenommen, die das BPaL-Regime mit oder ohne Moxifloxacin erhielten.

Linezolid zugeschriebene UAW sind mit Δ gekennzeichnet.

Moxifloxacin zugeschriebene UAW sind mit § gekennzeichnet.

Tabelle 1: In klinischen Studien gemeldete Nebenwirkungen

| Systemorganklasse | Sehr häufig ≥ 1/10 | Häufig ≥ 1/100, < 1/10 | Gelegentlich ≥ 1/1.000, < 1/100 |
|--|---|---|--|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | | Vulvovaginale Candidose§, orale Candidiasis* | |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | Leukopenie* Δ, Anämie* Δ, Lymphopenie Δ | Neutropenie* Δ, Eosinophilie, Thrombozytopenie* Δ | Panzytopenie Δ |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | | Hyponatriämie Δ, Hypernatriämie Δ, Hypokalzämie, Hypoalbuminämie Δ, Hyperkaliämie § Δ, Hypokaliämie Δ, Appetit vermindert, Hyperglykämie § Δ, Hypoglykämie, Laktatazidose* Δ, Hypomagnesiämie | Dehydratation, Hypovolämie |
| Psychiatrische Erkrankungen | | Depression, Insomnie | Angst |
| Erkrankungen des Nervensystems | Kopfschmerzen, periphere Neuropathie* Δ | Dysgeusie, Schwindelgefühl, Tremor § | |
| Augenerkrankungen | | Sehverschlechterung* | Erkrankung der Linse, Augenjucken, Schwellung des Auges, Papilloedem, Presbyopie, Augenreizung, Augenschmerzen*, Optikusneuropathie* Δ, Katarakt |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | | Taubheit* | |
| Herzerkrankungen | | Palpitationen | Sinusbradykardie, Sinustachykardie |
| Gefäßerkrankungen | | Hypertonie* | Hypotonie |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | | Hämoptoe, Epistaxis | Husten* |

| Systemorganklasse | Sehr häufig ≥ 1/10 | Häufig ≥ 1/100, < 1/10 | Gelegentlich ≥ 1/1.000, < 1/100 |
|--|---|--|---|
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Übelkeit, Erbrechen | Gastritis*, Diarrhö, Verstopfung, Pankreatitis, Abdominalschmerz*, Dyspepsie | Gastroösophageale Refluxerkrankung, Bauch aufgetrieben, Glossodynie, Hämatemesis, Aufstoßen |
| Leber- und Gallenerkrankungen | Transaminase erhöht* | Hyperbilirubinämie | Hepatomegalie, Ikterus |
| Erkrankungen des Immunsystems | | | Überempfindlichkeit |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | Ausschlag* | Akne*, trockene Haut, Pruritus*, Urtikaria | Alopezie, allergische Dermatitis, Erythem, Hauthyperpigmentierung, Angioödem |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems* | Muskelspasmen* | Polyarthritis* |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | | Brustkorbschmerz*, Ermüdung* | |
| Untersuchungen | Elektrokardiogramm QT verlängert | Gamma-Glutamyltransferase erhöht, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Harnstoff im Blut erhöht, Lipase erhöht*, Amylase erhöht*, Kreatinin im Blut erhöht § Δ, renale Kreatininclearance vermindert | Kreatinphosphokinase im Blut erhöht, Albumin im Urin nachweisbar, Kreatin-Phosphokinase-MB im Blut erhöht, Harnsäure im Blut erhöht |

*Ausgewählte Begriffe sind zusammengesetzt wie folgt: **Leukopenie:** Leukopenie, Leukozytenzahl erniedrigt; **Lymphopenie:** Lymphopenie, Lymphozytenzahl erniedrigt; **periphere Neuropathie:** Brennen, Hypoästhesie, Hyporeflexie, periphere Neuropathie, Parästhesie, peripherere motorische Neuropathie, periphere sensorische Neuropathie, Polyneuropathie; **Gastritis:** Gastritis, chronische Gastritis; **Akne:** Akne, Dermatitis akneiform; **Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems:** Arthralgie, Rückenschmerzen, Costochondritis, Myalgie, Schmerzen in einer Extremität, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Muskelzerrung; **Transaminasen erhöht:** Alanin-Aminotransferase (ALT) erhöht, Aspartat-Aminotransferase (AST) erhöht, arzneimittelbedingter Leberschaden, Leberenzym erhöht, Leberfunktion anomal, Leberfunktionstest erhöht, Transaminasen erhöht; **Ausschlag:** Ausschlag, erythematöser Hautausschlag, Ausschlag makulo-papulös, Ausschlag papulös, blasiger Hautausschlag, Ausschlag pustulös, nodulärer Ausschlag; **Pruritus:** Pruritus, Pruritus generalisiert, Ausschlag mit Juckreiz; **Abdominalschmerz:** Abdominalschmerz, Schmerzen Unterbauch, Schmerzen Oberbauch, abdominale Beschwerden; **Sehverschlechterung:** verschwommenes Sehen, Sehschärfe vermindert, Sehverschlechterung; **Amylase erhöht:** Amylase erhöht, Hyperamylasämie; **Lipase erhöht:** Hyperlipasämie, Lipase erhöht; **Optikusneuropathie:** Optikusneuropathie, Optikusneuritis; **Pankreatitis:** Pankreatitis, hämorrhagische Pankreatitis; **Anämie:** Anämie, Hämoglobin erniedrigt; **Thrombozytopenie:** Thrombozytopenie, verminderte Thrombozytenzahl; **Neutropenie:** Neutropenie, verminderte Neutrophilenzahl; **Hyperbilirubinämie:** Hyperbilirubinämie, erhöhtes Bilirubin im Blut; **Laktatazidose:** Laktatazidose, Azidose, Milchsäure im Blut erhöht, Laktat im Blut erhöht; **Muskelspasmen:** Muskelspasmen, muskuloskelettale Steifigkeit; **Ermüdung:** Ermüdung, Asthenie, Unwohlsein; **orale Candidiasis:** orale Candidiasis, orale Pilzinfektion, Cheilitis angularis; **Erythem:** Erythem, Palmarerythem; **Polyarthritis:** Polyarthritis, Arthropathie; **Brustkorbschmerz:** Brustkorbschmerz, Angina pectoris; **Augenschmerzen:** Augenschmerzen, Schmerz um die Augenhöhle; **periphere Schwellung:** Ödem peripher, periphere Schwellung; **Taubheit:** Taubheit, einseitige Taubheit, Schalleitungsschwerhörigkeit; **trockene Haut:** trockene Haut, Xerose; **allergische Dermatitis:** allergische Dermatitis, Dermatitis; **Hyperglykämie:** Hyperglykämie, Glukose im Blut erhöht; **Husten:** Husten, Husten mit Auswurf; **Hypertonie:** Hypertonie, Blutdruck erhöht.

Δ: Linezolid zugeschriebene UAW.

§: Moxifloxacin zugeschriebene UAW.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Erhöhte Transaminasen

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

In der TB-PRACTECAL-Studie, in der Moxifloxacin zusammen mit dem BPaL-Regime verabreicht wurde, wurden UAW in Form von erhöhten Transaminasen bei 58 (38,4 %) Patienten im BPaLM-Arm berichtet. Es war möglich, dass ein und derselbe Patient mehrere bevorzugte Begriffe meldete, die unter der Kategorie „Transaminasen erhöht“ zusammengefasst wurden. Die meisten Er-

eignisse fielen in die Kategorie Grad 1 oder Grad 2; 6 Patienten hatten Schweregrad 3 gemeldet. Bei 5 Patienten lautete das Ergebnis „abgeklungen“, und bei einem Patienten lautete das Ergebnis „nicht bekannt“.

Verlängerung des QT-Intervalls im EKG

QT-Verlängerung ist eine bekannte Nebenwirkung von Bedaquilin. Bedaquilin in Kombination mit Pretomanid mit oder ohne Moxifloxacin scheint zu einer stärkeren QT-Verlängerung zu führen als mit Bedaquilin allein zu erwarten wäre. Der Einfluss von Pretomanid ist jedoch nicht vollständig geklärt. In der Nix-TB-Studie kam es bei 6 Patienten (5,5 %, häufig) zu vorübergehenden behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen (TEAE) einer QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm. Von keinem Patienten in der gesamten Nix-TB-Studie wurde eine behandlungsbedingte QTcF-Dauer von mehr als 480 ms berichtet. Bei einem Patienten wurde eine Änderung des QTcF gegenüber dem Ausgangswert um mehr als 60 ms berichtet. In der ZeNix-Studie wurde bei den Patienten aus dem 26-wöchigen Behandlungsarm keine QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm beobachtet. In der TB-PRACECAL-Studie meldeten 46 (30,5 %) Patienten eine QT-Verlängerung im Zusammenhang mit Studienmedikamenten, von denen nur 1 Patient eine QT-Verlängerung von Schweregrad 3 meldete; das Ergebnis lautete „abgeklungen“.

Myelosuppression

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

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

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

In der TB-PRACTECAL-Studie meldeten 52 Patienten im BPaLM-Arm UAW in Form von Myelosuppression; davon meldeten 27 (18 %) Patienten Leukopenie, 26 (17,2 %) Patienten Neutropenie und 21 (14 %) Patienten Anämie. Es war möglich, dass ein und derselbe Patient mehrere bevorzugte Begriffe meldete. Grad 3 oder höher wurde bei 6 Patienten beobachtet, und das Ergebnis lautete bei 4 Patienten „abgeklungen“ und bei 2 Patienten „nicht bekannt“.

Periphere Neuropathie

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

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

Als im BPaLM-Arm der PRACTECAL-Studie Pretomanid im Rahmen des BPaL-Regimes zusammen mit Moxifloxacin verabreicht wurde, meldeten 13 (8,6 %) Patienten bevorzugte Begriffe, die unter der Kategorie „periphere Neuropathie“ zusammengefasst wurden. Die meisten Ereignisse waren vom Schweregrad 1 oder 2, und alle Ereignisse klangen ab.

Optikusneuropathie

Optikusneuropathie ist eine bekannte Nebenwirkung von Linezolid. Zwei Patienten (2 %, häufig) in der Nix-TB-Studie entwickelten nach jeweils 16 Behandlungswochen eine Optikusneuropathie. Beide waren schwerwiegend, wurden bei Netzhautuntersuchung als Optikusneuropathie/-neuritis bestätigt und führten zum Absetzen von Linezolid; in beiden Fällen klang die Nebenwirkung wieder ab.

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <https://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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

Resistenz

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

Nicht alle Isolate mit erhöhter minimaler Hemmkonzentration (MHK) weisen Mutationen in diesen Genen auf, was darauf hindeutet, dass es mindestens einen weiteren Resistenzmechanismus gibt.

Pretomanid zeigt keine Kreuzresistenz mit anderen aktuell eingesetzten Antituberkulotika, außer mit Delamanid, für das *in vitro* eine Kreuzresistenz gezeigt wurde. Diese beruht wahrscheinlich darauf, dass Pretomanid und Delamanid über den gleichen Stoffwechselweg aktiviert werden, siehe oben. Bisher wurde in Studien, die von TB Alliance finanziert wurden, nur ein Fall einer erworbenen Resistenz gegenüber Pretomanid beobachtet.

Grenzwerte der Empfindlichkeitstestung

Die Interpretationskriterien für die Empfindlichkeitstestung in der MHK (minimalen Hemmkonzentration) wurden vom Europäischen Ausschuss für die Untersuchung auf Antibiotikaempfindlichkeit (EUCAST) für Pretomanid festgelegt und sind hier aufgeführt: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Nix-TB-Studie

Pretomanid wurde in einer multizentrischen, unverblindeten Studie an Patienten mit

- pulmonaler TB durch *M. tuberculosis* mit Resistenz gegen Isoniazid, Rifampicin, ein Fluorchinolon und einen injizierbaren antibakteriellen Zweitlinien-Wirkstoff (extensiv resistente TB (XDR-TB), Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) vor 2021)
- oder Patienten mit pulmonaler TB durch *M. tuberculosis* mit Resistenz gegen Isoniazid und Rifampicin, welche die Behandlung nicht vertrugen oder auf die Standardtherapie nicht ansprachen (T1/NR MDR-TB), untersucht.

Die Patienten erhielten das angezeigte Behandlungsregime mit Pretomanid, Bedaquilin und Linezolid über 6 Monate (mit möglicher Erweiterung auf bis zu 9 Monate) und wurden 24 Monate lang nachbeobachtet. Die Anfangsdosis von Linezolid betrug entweder 600 mg zweimal täglich oder 1 200 mg einmal täglich. Im Verlauf der Studie wurden insgesamt 109 Patienten behandelt.

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

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

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

Tabelle 2: Primäre Wirksamkeitsanalyse für Nix-TB

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

XDR (Definition der WHO vor 2021): extensiv resistent (Resistenz gegen Isoniazid, Rifampicin, ein Fluorchinolon und einen injizierbaren antibakteriellen Zweitlinien-Wirkstoff)

TI/NR MDR: Therapieintolerant oder nicht ansprechende Multiresistenz (Resistenz gegen Isoniazid und Rifampicin und Unverträglichkeit der Therapie oder Nichtansprechen auf die Standardtherapie)

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

ZeNix-Studie

Pretomanid wurde in einer teilweise verblindeten, randomisierten Phase-III-Studie untersucht, in der die Sicherheit und Wirksamkeit verschiedener Dosen und Behandlungsdauern von Linezolid plus Bedaquilin und Pretomanid (BPaL) bei Patienten mit

- pulmonaler TB durch *M. tuberculosis* mit Resistenz gegen Isoniazid, Rifampicin, ein Fluorchinolon und einen injizierbaren antibakteriellen Zweitlinien-Wirkstoff (extensiv arzneimittelresistente TB (XDR-TB), Definition der WHO vor 2021)
- oder pulmonaler TB durch *M. tuberculosis* mit Resistenz gegen Rifampicin und entweder ein Fluorchinolon oder einen injizierbaren antibakteriellen Zweitlinien-Wirkstoff (prä-XDR-TB, Definition der WHO vor 2021)
- oder pulmonaler TB durch *M. tuberculosis* mit Resistenz gegen Isoniazid und Rifampicin und Unverträglichkeit der Tuberkulosebehandlung oder Nichtansprechen auf die Standardtherapie (TI/NR MDR-TB) beurteilt wurden.

Insgesamt 181 Patienten wurden randomisiert einem der 4 Behandlungsarme zugewiesen. Jeweils 45 von ihnen erhielten im Rahmen der BPaL-Behandlung 26 Wochen lang 1 200 mg oder 600 mg Linezolid, und 46 bzw. 45 Patienten erhielten im Rahmen der BPaL-Behandlung 9 Wochen lang 1 200 mg bzw. 600 mg Linezolid. Das mittlere Alter der Patienten betrug 37,1 Jahre; 67,4 % waren männlich. Die Mehrheit der Teilnehmer war weiß (63,5 %), die übrigen Teilnehmer waren schwarz (36,5 %). Bei den meisten Teilnehmern lag als aktuelle TB-Diagnose (ein Stratifizierungsfaktor) eine pulmonale TB durch *M. tuberculosis* mit Resistenz gegen Rifampicin und entweder ein Fluorchinolon oder einen injizierbaren antibakteriellen Zweitlinien-Wirkstoff (47,0 %) oder eine pulmonale TB durch *M. tuberculosis* mit Resistenz gegen Isoniazid, Rifampicin, ein Fluorchinolon und einen injizierbaren antibakteriellen Zweitlinien-Wirkstoff (41,4 %) vor, und bei den übrigen Teilnehmern lag eine pulmonale TB durch *M. tuberculosis* mit Resistenz gegen Isoniazid und Rifampicin mit Unverträglichkeit der Standardtherapie oder Nichtansprechen auf die Standardtherapie vor (5,0 % bzw. 6,6 %).

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

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

Tabelle 3: Primäre Wirksamkeitsanalyse für ZeNix

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

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

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

TB-PRACTECAL-Studie

Pretomanid wurde in einer unverblindeten, multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Nichtunterlegenheitsstudie der Phase II–III für Patienten mit gegen Rifampicin resistenter Tuberkulose untersucht. Das Alter der Patienten in der Studie betrug 15 bis 72 Jahre. 40,4 % aller Patienten waren weiblich. 28 % aller Patienten hatten die Diagnose HIV.

Es wurde ein BPaLM-Behandlungsarm mit einem Arm verglichen, der die Standardbehandlung gemäß WHO erhielt. Teilnehmer in der Standardbehandlungsgruppe erhielten lokal zulässige Behandlungen, aktualisiert gemäß Richtlinien der WHO. Anfangs umfassten die Standardbehandlungs-Regimes sowohl kürzere, standardisierte (36 bis 44 Wochen umfassende) Regimes als auch individualisierte (72 bis 80 Wochen umfassende) Regimes. Von 2017 bis 2019 enthielten diese Regimes im Allgemeinen einen injizierbaren Zweitlinien-Wirkstoff, und die Kriterien für die Aufnahme von Bedaquilin in das Behandlungsregime waren streng. Ab 2019 erhielten die Teilnehmer diese Regimes ausschließlich in oraler Form, und die meisten Regimes enthielten Bedaquilin.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war ein ungünstiger Status (Kombination aus Tod, Therapieversagen, Behandlungsabbruch, Nichterreichbarkeit für die Nachbeobachtung (*lost to follow up*) oder Wiederauftreten von Tuberkulose) 72 Wochen nach der Randomisierung. In der modifizierten Intent-to-treat-Population unter Ausschluss von umgestellten Patienten wiesen 56 von 137 Patienten in der Standardbehandlungsgruppe (40,9 %) und 16 von 138 Patienten in der BPaLM-Gruppe (11,7 %) einen ungünstigen Status auf. Der sekundäre Wirksamkeitsendpunkt, das Risiko für das Auftreten eines unter die Kombination der ungünstigen Ergebnisse fallenden Ereignisses nach 24 und 108 Wochen, stimmte im Wesentlichen mit dem primären Endpunkt überein.

Einschränkungen der Studie sind unter anderem das unverblindete Design, die fehlende Nachbeobachtung nach Behandlungsabbruch und die vorzeitige Beendigung wegen Wirksamkeit nach einer ungeplanten Zwischenanalyse.

Tabelle 4 zeigt die Ergebnisse des primären Endpunkts bei Patienten, die entweder während des Phase-II-Teils oder während des Phase-III-Teils der Studie randomisiert BPaLM oder der Standardbehandlung zugewiesen wurden.

Tabelle 4: Primäre Wirksamkeitsergebnisse in TB-PRACTECAL

| | mITT-Population unter Ausschluss von umgestellten Patienten* | |
|----------------------------------|--|--------------------------|
| | Standardbehandlung (n = 137) n (%) | BPaLM (n = 138) n (%) |
| Kein ungünstiges Ergebnis | 81 (59,1 %) | 121 (87,7 %) |
| Ungünstiges Ergebnis | 56 (40,9 %) | 16 (11,6 %) |
| Nicht beurteilbar | 0 (0 %) | 1 (0,7 %) |
| Gründe für ungünstiges Ergebnis | | |
| Todesfälle | 5 (3,7 %) | 0 (0 %) |
| Vorzeitige Abbrüche | 50 (36,5 %) | 11 (8,0 %) |
| Lost-to-follow-up nach 72 Wochen | 1 (0,7 %) | 4 (2,9 %) |
| Wiederauftreten | 0 (0 %) | 1 (0,7 %) |

* **mITT-Population unter Ausschluss von umgestellten Patienten:** modifizierte Intent-to-treat-Population unter Ausschluss von Patienten im Standardbehandlungs-Arm, die nach dem 18. März 2021, als die Aufnahme in die Studie beendet wurde, auf den Practiveal-Arm 1 (BPaLM) umgestellt wurden. Diese Population wurde bei der Berichterstattung über die mITT-Ergebnisse als die primäre Population herangezogen.

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Resorption

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

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

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

Verteilung

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

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

Biotransformation

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

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

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

Elimination

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

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

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

Nicht-Linearität

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

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Kinder und Jugendliche

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

Ältere Patienten

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

Ethnische Herkunft

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

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

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Packungsgröße: 26 Tabletten.

PVC/PVdC-Aluminiumfolie-Blisterpackungen.

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

Dublin 13
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

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

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2026

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Viatris Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

13. ART UND INHALT DES BEHÄLTNISSES IN DEUTSCHLAND

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

Packungsgröße: 26 Tabletten.