

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Dovprela 200 mg таблетка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 200 mg претоманид.

Помощни вещества с известно действие

Всяка таблетка съдържа 294 mg лактоза (като монохидрат) и 5 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки.

Бяла до почти бяла овална таблетка с релефен надпис М от едната страна и P200 от другата страна.

Размери на таблетката: 18 × 9 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Dovprela е показан в комбинация с бедаквилин, линезолид и моксифлоксацин за лечение на

- възрастни с белодробна туберкулоза (ТБ), причинена от *Mycobacterium tuberculosis*, резистентна към рифампицин, със или без резистентност към изониазид.

Dovprela е показан в комбинация с бедаквилин и линезолид за лечение на

- възрастни с белодробна ТБ, причинена от *M. tuberculosis*, резистентна към рифампицин и флуорохинолон, със или без резистентност към изониазид (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.1).

Трябва да се имат предвид официалните препоръки за подходящо използване на антибактериални средства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с претоманид трябва да се започва и проследява от лекар с опит в лечението на ТБ, причинена от резистентен към лекарства *M. tuberculosis*.

Претоманид трябва да се прилага чрез директно наблюдавана терапия (directly observed therapy - DOT) или в съответствие с местната практика.

Дозировка

Препоръчителната доза е 200 mg (една таблетка) претоманид веднъж дневно в продължение на 26 седмици.

Претоманид трябва да се прилага само в комбинация с бедаквилин (400 mg веднъж дневно в продължение на 2 седмици, последван от 200 mg 3 пъти седмично [с най-малко 48 часа между дозите] перорално за общо 26 седмици) и линезолид (600 mg дневно през устата за до 26 седмици), със или без моксифлоксацин (400 mg веднъж дневно за 26 седмици). За продължителността на лечението вижте също по-долу.

В случай на потвърдена белодробна ТБ, резистентна към рифампицин и флуорохинолон, със или без резистентност към изониазид, претоманид трябва да се комбинира с бедаквилин и линезолид, а моксифлоксацин трябва да се пропусне.

Трябва да се направи справка с продуктовата информация за бедаквилин, линезолид и моксифлоксацин за допълнителна информация относно употребата на тези лекарствени продукти.

В допълнение, вижте точка 4.4 за информацията относно промяната на дозата на линезолид, приложена по време на клиничното проучване ZeNix, и вижте точка 5.1 за подробности от проучването.

Прекратяване на курса на лечение с претоманид-бедаквилин-линезолид +/- моксифлоксацин (вж. също раздели 4.4, 4.8 и 5.1)

- Ако по някаква причина бъде прекратено прилагането на бедаквилин, или претоманид, цялата схема на комбинирано лечение трябва да бъде прекратена.
- Ако се стигне до трайно спиране на приложението на линезолид по време на първите четири последователни седмици от лечението, цялата схема на комбинирано лечение трябва да бъде прекратена.
- Ако се стигне до спиране на приложението на линезолид след първите четири седмици на последователно лечение, схемата може да бъде продължена само с бедаквилин, претоманид и със или без моксифлоксацин.

Пропуснати дози

Всички пропуснати дози претоманид, бедаквилин и моксифлоксацин трябва да бъдат допълнени в края на лечението. Пропуснатите поради нежелани реакции към линезолид дози, не трябва да се допълват в края на лечението.

Вижте продуктовата информация на бедаквилин, линезолид и моксифлоксацин за допълнителна информация за тези лекарствени продукти.

Продължителност на лечението

Общата продължителност на лечението с претоманид в комбинация с бедаквилин, линезолид и със или без моксифлоксацин е 26 седмици. Лечението с претоманид в комбинация с бедаквилин и линезолид може да се удължи до общо 39 седмици. Това удължаване е оправдано в случаите с неуспешна конверсия на културата между месеци 4 и 6, докато получават лечение, и може да е базирано на клиничната преценка на лекувания лекар (вж. точка 5.1).

Пациенти в старческа възраст (≥ 65 години)

Има ограничени клинични данни за употребата на претоманид при пациенти в старческа възраст. Така безопасността и ефикасността на претоманид при пациенти в старческа възраст не са установени.

Чернодробно увреждане

Безопасността и ефикасността на претоманид в популации с чернодробно увреждане не са установени (вж. точка 4.4).

Бъбречно увреждане

Безопасността и ефикасността на претоманид в популации с бъбречно увреждане не са установени. Липсват данни. Не се препоръчва употребата при пациенти с бъбречно увреждане.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на претоманид при деца и юноши все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

За перорално приложение.

Претоманид трябва да се приема с храна (вж. точка 5.2).

Таблетките трябва да се гълтат с вода. Ако пациентът се затруднява да погълне цяла таблетка, приемлива алтернатива за приложението им може да е разтрошаването на таблетките и смесването им с вода. Приемът трябва да се осъществява непосредствено след смачкването и смесването с вода.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество, други нитроимидазоли или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Безопасността и ефективността на претоманид не са установени за употребата му в комбинация с лекарствени продукти, различни от бедаквилин, линезолид, било то със или без моксифлоксацин, като част от препоръчителната схема на лечение, поради което претоманид не трябва да се използва като част от друго лечение.

Хепатотоксичност

Възможно е да настъпи хепатотоксичност при използване на терапевтична схема с претоманид, бедаквилин, линезолид, било то със или без моксифлоксацин. Трябва да се проследяват лабораторните показатели, свързани с чернодробната функция. Алкохолът и хепатотоксичните лекарствени продукти (включително растителните добавки), различни от посочените в показанието за индикация (вж. точка 4.1), трябва да се избягват по време на лечението, особено при пациенти с нарушена чернодробна функция.

По време на цялото лечение трябва да се обръща внимание на симптоми и признаци (като умора, анорексия, гадене, жълтеница, тъмна урина, болестеност на черния дроб и хепатомегалия). Трябва да се проследяват лабораторните показатели (аланин аминотрансфераза [ALT], аспартат аминотрансфераза [AST], алкална фосфатаза и билирубин) в началото на лечението и минимум веднъж седмично през първия месец от лечението, през седмица през месец 2, и веднъж месечно след това по време на лечението и при необходимост. Ако се появят данни за ново нарушение на чернодробната функция или влошаването на налично такова, трябва да се направи тест за вирусен хепатит и трябва да се прекрати употребата на други хепатотоксични лекарствени продукти. Лечението с цялата комбинирана схема трябва да се прекъсне, ако:

- Повишаването на аминотрансферазата е свързано с повишаване на общия билирубин до над 2 пъти горната граница на нормата.
- Повишаването на аминотрансферазата е над 8 пъти горната граница на нормата.
- Повишаването на аминотрансферазата е над 5 пъти горната граница на нормата и продължава повече от 2 седмици.

Лечението може да се започне отново при стриктно наблюдение, когато чернодробните ензими и клиничните симптоми се нормализират.

Промяна/прекъсване на лечението поради нежелани реакции към линезолид

Може в курса на лечение да се наложат промяна или прекъсване на приложението на линезолид, за справяне с установени токсични ефекти на линезолид. Препоръките по-долу отразяват процедурите, използвани в проучването ZeNix (точка 5.1).

Миелосупресия

Пълната кръвна картина трябва да се проследява минимум към началото на лечението, на вторта седмица и след това месечно при пациенти, приемащи линезолид като част от комбинирания режим. Хематологичните параметри варират от измерване до измерване и пониженията им трябва да се оценяват в контекста на цялостното медицинско състояние на пациента. Посочените по-долу препоръки за поведение могат да бъдат разгледани, когато има вероятност понижението на хематологичните показатели да е свързано с линезолид. Обмислете временно спиране или намаляване на дозировката на 300 mg при следните ситуации.

- Анемия - ако хемоглобинът спадне под 80 g/l или повече от 25% под нивото от началото на лечението.
- Левкопения - ако абсолютния брой на неутрофилите (Absolute Neutrophil Count - ANC) спадне под $0,75 \times 10^9/l$ или значително под изходното ниво. Потвърдете с повторен тест, преди да вземете по-нататъшни решения, тъй стойностите за ANC варират в хода на денонощието или по други причини.
- Тромбоцитопения - ако тромбоцитите спаднат под $50 \times 10^9/l$ или значително под изходното ниво. Най-добре е изследването да се повтори за потвърждение, преди да вземете допълнителни решения.

Когато се установи подобрение на миелосупресията, обмислете подновяване на терапията с линезолид в първоначалната доза или с половината от първоначалната доза.

Периферна невропатия и оптична невропатия

Свързаната с линезолид периферна невропатия обикновено е обратима и се подобрява при прекъсване на приема, намаляване на дозата или прекратяване на лечението с линезолид. Когато се установи подобрение на периферната невропатия, обмислете подновяване на терапията с линезолид при 300 mg (половината от първоначалната доза). В клиничните проучвания (точка 5.1) честотата на прекъсване/редукция на дозата/прекратяване на линезолид поради периферна невропатия се увеличава непрекъснато от около 2-рия месец на лечение до приключване на терапията. Проследявайте симптомите от страна на зрителната система при всички пациенти, които получават комбинирана терапия с претоманид, бедаквилин, линезолид, било то със или без моксифлоксацин. Ако пациент получи симптоми на нарушение на зрението прекъснете приема на линезолид и осигурете незабавно офталмологично изследване за оценка на признаци на оптична невропатия.

Лактатна ацидоза

Лактатната ацидоза е известна нежелана реакция на линезолид. Пациентите с повтарящо се гадене или повръщане трябва незабавно да получат медицинска оценка, включително оценка на нивата на бикарбонат и млечна киселина и трябва да се обмисли прекъсване на лечението с линезолид. Когато признаците и симптомите на лактатна ацидоза отзвучат, може да се поднови терапията с линезолид с по-ниска доза при внимателно проследяване.

Удължаване на QT-интервала

Съобщава се за удължаване на QT при комбинирана терапия с претоманид, бедаквилин, линезолид, било то със или без моксифлоксацин. Удължаването на QT-интервала е известна нежелана реакция на линезолид и моксифлоксацин. Бедаквилин в комбинация с претоманид изглежда води до по-голямо удължаване на QT-интервала от очакваното само при лечение само с бедаквилин. Ролята на претоманид, обаче, не е напълно охарактеризирана.

Необходимо е да се направи ЕКГ преди започване на лечението и поне веднъж месечно по време на лечението с комбинирания режим на претоманид, бедаквилин, линезолид, било то със или без моксифлоксацин. Необходимо е измерване на изходните нива на серумния калий,

калций и магнезий и коригирането им, ако не са в норма. Необходимо е проследяване на електролитите при установяване на удължен QT-интервал.

Следното може да повиши риска от удължаване на QT-интервала:

- анамнеза за Torsade de Pointes,
- лична или семейна анамнеза за вроден синдром на удължен QT-интервал,
- анамнеза за или персистиращ хипотиреоидизъм,
- персистираща брадиаритмия,
- сърдечна недостатъчност или налично структурно сърдечно заболяване,
- коригиран QT-интервал по метода на Fridericia (QTcF) > 450 ms (потвърден с повторна електрокардиограма) или
- серумни нива на калция, магнезия или калия под долните граници на нормата.

Трябва да спре цялото лечение с претоманид, бедаквилин, линезолид, било то със или без моксифлоксацин, ако пациентът развие клинично значима камерна аритмия или QTcF интервал над 500 ms (потвърден с повторно ЕКГ). Ако настъпи синкоп, трябва да се направи ЕКГ за откриване на удължаване на QT-интервала.

Рискът за удължаване на QT-интервала при комбинирано лечение не е установен при експозиции, по-високи от терапевтичните нива. Възможно е рискът да се увеличи, ако системната експозиция на претоманид е повишена (вж. точки 4.5 и 5.2).

Помощни вещества

Dovprela съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми като непоносимост към галактоза, пълна лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Dovprela съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на други лекарствени продукти върху претоманид

Индуктори на CYP3A4

Претоманид се метаболизира частично от CYP3A4. В следствие на това експозицията на претоманид може да бъде намалена по време на съвместно приложение с индуктори на CYP3A4. При проучвания за взаимодействия на многократни дози претоманид с многократни дози рифампицин или ефавиренц, AUC_{0-24h} на претоманид спада съответно със 66% или с 35%. Поради възможността за намаляване на терапевтичния ефект на претоманид поради намаляване на системната експозиция, едновременното приложение на претоманид и умерени или силни индуктори на CYP3A4 (напр. ефавиренц, етравирин, рифамицини, включително рифампицин, рифапентин и рифабутин, карбамазепин, фенитоин, жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)), използвани системно, трябва да се избягва (вж. точка 4.4).

При едно проучване за взаимодействия на многократни дози претоманид с многократни дози потенциран с ритонавир лопинавир, AUC_{0-24h} на претоманид спада със 17%.

Ефекти на претоманид върху други лекарствени продукти

Субстрати на CYP2C8, 2C9 и 2C19

In vitro проучвания показват, че претоманид е индуктор на CYP2C8, като същевременно данните от проучванията са неубедителни по отношение на потенциала на претоманид да индуцира CYP2C9 и 2C19. *In vivo* индукция не може да бъде изключена, тъй като не са проведени клинични проучвания. Ако претоманид се прилага едновременно със субстрати на CYP2C8, 2C9 и 2C19, напр. паклитаксел, варфарин, мефенитоин, предписващите лекари и техните пациенти трябва да наблюдават за потенциално намалена ефикасност на тези субстрати.

Субстрати на OAT3, OATP1B3, P-gp и BCRP

Претоманид е инхибитор на OAT3 транспортер *in vitro*, което може да доведе до повишени концентрации на OAT3 субстратни лекарствени продукти клинично и може да увеличи риска от нежелани реакции на тези лекарства. Ако претоманид се прилага едновременно с лекарствени продукти субстрати на OAT3 (напр. метотрексат, бензилпеницилин, индометацин, ципрофлоксацин), трябва да се извърши мониторинг на нежеланите реакции, на лекарствното субстрат на OAT3, и да се обмисли намаляване на дозата на OAT3 лекарствения продукт, ако е необходимо (вж. точка 4.4).

In vitro проучвания показват, че претоманид е инхибитор на BCRP, OATP1B3 и P-gp. Не са извършени клинични проучвания за изследване на тези взаимодействия. Следователно не може да се изключи, че едновременното прилагане на претоманид с чувствителни субстрати на OATP1B3 (напр. валсартан, статини), субстрати на BCRP (напр. розувастатин, празозин, глибурид, сулфасалазин) и субстрати на P-gp (напр. дигоксин, дабигатран етексилат, верапамил) може да увеличи тяхната експозиция. Ако претоманид се прилага едновременно със субстрати на OATP1B3, BCRP или P-gp, трябва да се извършва мониторинг за свързани с лекарствното нежелани реакции на приложения едновременно лекарствен продукт.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Има силно ограничени данни от употребата на претоманид при бременни жени. Проучванията при животни не показват пряко или непряко вредно въздействие по отношение на ембриофеталното развитие (вж. точка 5.3).

Претоманид трябва да се използва по време на бременност само ако ползите за пациента надвишават потенциалния риск за фетуса.

Кърмене

Не е известно дали претоманид/метаболитите се екскретират в кърмата. Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при животни показват екскреция на претоманид в млякото (вж. точка 5.3). Не може да се изключи риск за кърмачето. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови терапията с претоманид, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Липсват данни от проучвания при хора за ефекта на претоманид върху фертилитета. Пероралното приложение на претоманид е довело до значително намален фертилитет при мъжки плъхове (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Възможно е претоманид да оказва леко влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Съобщава се замайване при отделни пациенти, приемащи претоманид, а при някои пациенти има зрително увреждане. Това трябва да се има предвид при оценяване способността на пациента да шофира или работи с машини (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-честите нежелани лекарствени реакции (НЛР) по време на лечение с претоманид в комбинация с бедаквилин и линезолид са гадене, повръщане и повишение на трансаминази. Пациентите са имали периферна невропатия и анемия, които съответно са известни нежелани реакции към линезолид. Гаденето, повръщането и повишението на трансаминазите са

възможни нежелани реакции към всичките три лекарствени продукта в схемата. Най-честите НЛР по време на лечението с претоманид в комбинация с бедаквилин, линезолид и моксифлоксацин са повишение на трансаминазите и удължаване на QTc интервала.

Вижте кратката характеристика на продукта за бедаквилин, линезолид и моксифлоксацин за повече информация за нежелани лекарствени реакции, причинени от тези лекарствени продукти.

Списък на нежелани реакции на претоманид в табличен вид

В таблицата по-долу са представени НЛР по системо-органен клас и честота, за които най-малкото се счита, че са вероятно свързани с BPaL и BPaLM (Бедаквилин, Претоманид, Линезолид и Моксифлоксацин) схеми на лечение и са наблюдавани в следните клинични изпитвания:

- Nix-TB: 109 пациенти, лекувани с претоманид в комбинация с бедаквилин и линезолид (1 200 mg дневно) за 26 седмици
- ZeNix: 45 пациенти, лекувани с претоманид в комбинация с бедаквилин и линезолид (1 200 mg дневно) за 26 седмици, и 45 пациенти, лекувани с претоманид в комбинация с бедаквилин и линезолид (600 mg дневно)
- TB-PRACTECAL: 273 пациенти, лекувани с претоманид в комбинация с бедаквилин, линезолид (600 mg) със или без моксифлоксацин (400 mg) за 24 седмици (N = 151 пациенти в рамото с BPaLM + N = 122 пациенти в рамото с BPaL)

НЛР, изброени по-долу, отразяват отчасти профила на безопасност на схемите в проучването, тъй като е трудно да се разграничи причинно-следствената връзка при отделните лекарства. Включена е обща популация от 472 пациенти, получаващи BPaL схемата със или без моксифлоксацин.

НЛР, за които се смята че са свързани с линезолид, са маркирани с Δ.

НЛР, свързани с моксифлоксацин, са маркирани с §.

Таблица 1: Нежелани лекарствени реакции от клинични проучвания

Системо-органна класификация	Много чести ≥ 1/10	Чести ≥ 1/100 до < 1/10	Нечести ≥ 1/1 000 до < 1/100
Инфекции и инфестации		Вулвовагинална кандидоза§, орална кандидоза*	
Нарушения на кръвта и лимфната система	Левкопения*, анемия* Δ, лимфопения Δ,	Неутропения* Δ, еозинофилия, тромбоцитопения* Δ	Панцитопения Δ
Нарушения на метаболизма и храненето		Хипонатриемия Δ, хипернатриемия Δ, хипокалциемия, хипоалбуминемия Δ, хиперкалиемия § Δ, хипокалиемия Δ, намален апетит, хипергликемия § Δ, хипогликемия, лактатна ацидоза* Δ, хипомагнезиемия	Дехидратация, хиповолемия,
Психични нарушения		Депресия, безсъние	Тревожност
Нарушения на нервната система	Главоболие, периферна невропатия* Δ	Дисгеузия, замаяност, тремор §	

Системо-органна класификация	Много чести ≥ 1/10	Чести ≥ 1/100 до < 1/10	Нечести ≥ 1/1 000 до < 1/100
Нарушения на очите		Зрително увреждане*	Нарушение на лещата, сърбеж на очите, подуване на очите, папилоедем, пресбиопия, раздразване на очите, болка в очите*, оптична невропатия*Δ, катаракта
Нарушения на ухото и лабиринта		Глухота*	
Сърдечни нарушения		Палпитации	Синусова брадикардия, синусова тахикардия
Съдови нарушения		Хипертония*	Хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Хемоптиза, епистаксис	Кашлица*
Стомашно-чревни нарушения	Гадене, повръщане,	Гастрит*, диария, запек, панкреатит, коремна болка*, диспепсия	Гастроезофагеална рефлуксна болест, абдоминална дистензия, глосодиния, хематемеза, еруктация
Хепатобилиарни нарушения	Повишени трансаминази*	Хипербилирубинемия	Хепатомегалия, жълтеница
Нарушения на имунната система			Свръхчувствителност
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив*	Акне*, сухота на кожата, сърбеж*, уртикария	Алоpecia, алергичен дерматит, еритем, кожна хиперпигментация, ангиоедем
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Мускулно-скелетна болка*	Мускулни спазми*	Полиартрит*
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Болка в гръдния кош*, умора*	
Изследвания	Удължен QT-интервал на електрокардиограма	Повишена гама-глутамилтрансфераза, повишена алкална фосфатаза в кръвта, повишена урея в кръвта, повишена липаза*, повишена амилаза*, повишение на креатинина в кръвта § Δ, намален бъбречен клирънс на креатинин	Повишена креатинин фосфокиназа, наличие на албумин в урината, повишена креатин-фосфокиназа МВ в кръвта, повишение на пикочната киселина в кръвта

*Избрани термини са редуцирани, както следва: **левкопения** (левкопения, понижен брой на белите кръвни клетки); **лимфопения** (лимфопения, понижен брой на лимфоцитите); **периферна невропатия** (усещане за парене, хипестезия, хипорефлексия, периферна невропатия, парестезия, периферна двигателна невропатия, периферна сензорна невропатия, полиневропатия); **гастрит** (гастрит, хроничен гастрит); **акне** (акне, дерматит акнеиформен); **мускулно-скелетна болка** (артралгия, болки в гърба, костохондрит, миалгия, болка в крайниците, мускулно-скелетна болка, мускулно разтежение); **повишение на трансаминазите** (повишена аланин аминотрансфераза (ALT), повишена аспартат аминотрансфераза (AST), лекарствено-индуцирано увреждане на черния дроб, повишение нивото на чернодробен ензим, отклонения в чернодробната функция, повишения на стойностите в тестовите на чернодробната функция, повишени трансаминази); **обрив** (обрив, еритематозен обрив, макуло-папуларен обрив, папуларен обрив, везикуларен обрив, пустулозен обрив, нодуларен обрив); **сърбеж** (сърбеж, генерализиран сърбеж, сърбящо обрив); **коремна болка** (коремна болка, ниска коремна болка, висока коремна болка, дискомфорт в областта на корема); **зрително увреждане** (замъглено зрение, намалена острота на зрението, зрително увреждане); **повишена амилаза** (повишена амилаза, хиперамилаземия); **повишена липаза** (хиперлипаземия, повишена липаза); **оптична невропатия** (оптична невропатия, оптичен неврит); **панкреатит** (панкреатит, хеморагичен панкреатит); **анемия** (анемия, понижен хемоглобин); **тромбоцитопения** (тромбоцитопения, понижен брой на тромбоцитите); **неутропения** (неутропения, понижен брой на неутрофилите); **хипербилирубинемия** (хипербилирубинемия, повишен билирубин в кръвта); **лактатна ацидоза** (лактатна ацидоза, ацидоза, повишено ниво на млечна киселина в кръвта, повишено ниво на млечна киселина в кръвта); **мускулни спазми** (мускулни спазми, мускулно-скелетна скованост); **умора** (умора, астения, неразположение); **орална кандидоза** (орална кандидоза, орална гъбична инфекция, ангуларен хейлит); **еритем** (еритем, палмарен еритем); **полиартрит** (полиартрит, артропатия); **болка в гръдния кош** (болка в гръдния кош, стенокардия); **панкреатит** (панкреатит, хеморагичен панкреатит); **болка в окото** (болка в окото, периорбитална болка); **периферен оток** (периферен оток, периферно подуване); **глухота** (глухота, едностранна глухота, проводна глухота); **суха кожа** (суха кожа, ксероза); **алергичен дерматит** (алергичен дерматит, дерматит); **хипергликемия** (хипергликемия, повишена кръвна глюкоза); **кашлица** (кашлица, продуктивна кашлица); **хипертония** (хипертония, повишено кръвно налягане).

Δ: НЛР, които се приписват на линезолид.

§: НЛР, които се приписват на моксифлоксацин

Описание на избрани нежелани реакции

Повишени нива на трансаминазите

В проучването Nix-TB, в което 109 пациенти са били лекувани с претоманид в комбинация с бедаквилин и линезолид, в комбинация с пациентите от ZeNix, лекувани в рамките на рамената с приложение на линезолид в продължение на 26 седмици, 19 % от пациентите са имали НЛР, изразяващи се в повишение на трансаминазите (много чести). С изключение на един пациент, който е починал поради пневмония и сепсис, всички пациенти, които са имали повишение на трансаминазите, са били в състояние да продължат или възобновят терапията след прекъсване и да завършат пълния курс на лечение.

В изпитването TB-PRACTECAL, в което моксифлоксацин е прилаган заедно с BPaL схема, НЛР повишени трансаминази се съобщават при 58 (38,4%) от пациентите в рамото с BPaLM, като един пациент може да е съобщил повече от един ПТ, които са разпределени в категорията на повишени трансаминази. По-голяма част от събитията са степен 1 или степен 2, 6 пациенти съобщават за тежест степен 3, резултатът при 5 пациенти е отзвучаване, а при един пациент резултатът е неизвестен.

Удължаване на QT-интервала на ЕКГ

Удължаването на QT-интервала е известна нежелана реакция на линезолид. Бедаквилин в комбинация с претоманид със или без моксифлоксацин изглежда води до по-голямо удължаване на QT-интервала от очакваното само при лечение само с бедаквилин. Ролята на

претоманид, обаче, не е напълно охарактеризирана. В проучването Nix-TB 6 пациенти (5,5%, често) са имали преходни нежелани събития, появили се по време на лечението (TEAEs), свързани с удължаване на QT-интервала в електрокардиограмата. В цялото Nix-TB изпитване не се съобщава нито един пациент да е имал свързано с лечението повишаване на QTcF над 480 ms. Само за един пациент се съобщава да е имал промяна в стойността на QTcF спрямо изходната над 60 ms. В проучването ZeNix не е наблюдавано удължаване на QT-интервала в електрокардиограмата при пациентите от рамото с 26-седмично лечение. В изпитването TB-PRACTECAL 46 (30,5%) пациенти съобщават за удължаване на QT, свързано с изпитваните лекарства, от които само 1 пациент съобщава за тежест степен 3 на удължаване на QT интервала, като резултатът е отзвучаване.

Миелосупресия

Миелосупресията е позната нежелана лекарствена реакция на линезолид. В проучването Nix-TB 37% (много често) от пациентите са имали анемия, като най-честа НЛР на хематопоеична цитопения, свързвана с линезолид. В повечето случаи цитопенията започва след 2 седмици лечение. Като цяло при трима пациенти се наблюдава цитопения, която се смята за тежка: неутропения при 1 пациент и анемия при 2 пациенти. И трите нежелани събития са довели или до прекъсване на лечението с линезолид, или до прекъсване на лечението с комбинацията претоманид, бедаквилин и линезолид, и всички са отзвучали.

В проучването ZeNix е имало по-голяма честота на случаи на миелосупресия - 28,9 % спрямо 13,3 % за групата с 1 200 mg в сравнение с групата с 600 mg линезолид за 26 седмици. Повечето от TEAE събитията, свързани с миелосупресия, са били степен 1 или 2 по тежест. Като цяло по-голямата част от първите TEAE събития, свързани с миелосупресия, са настъпили през първите 9 седмици от лечението, с изключение на групата с 26-седмично лечение с 1 200 mg, при която приблизително половината от събитията са настъпили след 9-та седмица.

В комбинирания данни от проучването 2 пациенти съобщават сериозни случаи на анемия при лечението с линезолид 1 200 mg, а в групата с 600 mg не са съобщавани такива.

В изпитването TB-PRACTECAL 52 пациенти съобщават НЛР миелосупресия в рамото с BPaLM, от които 27 (18%) пациенти съобщават за левкопения, 26 (17,2%) пациенти съобщават за неутропения, а 21 (14%) пациенти съобщават за анемия, като един пациент може да е съобщил повече от един ПТ. Степен 3 или по-висока тежест е наблюдавана при 6 пациенти, като при 4 пациенти резултатът е отзвучаване, а при 2 пациенти – неизвестен.

Периферната невропатия

Периферната невропатия е известна НЛР на линезолид. В проучването на Nix-TB, 81% от пациентите (много често) са имали периферна невропатия. В проучването ZeNix 17 (37,8%) от пациентите съобщават за възникнали при лечението случаи на периферна невропатия в групата на 26-седмичното лечение с 1 200 mg; един от тези случаи е довел до прекратяване на лечението. В групата с 26-седмично лечение с 600 mg по-малък брой пациенти са съобщили за периферна невропатия - 11 (24,4%), като при нито един от тях не се е наложило прекъсване на лечението с линезолид или прекратяване на лечението.

Повечето от тези нежелани реакции са били степен 1 и са настъпили след 8 седмици.

Когато претоманид в BPaL схемата е приложен заедно с моксифлоксацин в изпитването TB-PRACTECAL в рамото с BPaLM, 13 (8,6%) пациенти съобщават ПТ колапс до периферна невропатия, като повечето са с тежест степен 1 или степен 2 и всички събития отзвучават.

Оптична невропатия

Оптичната невропатия е позната нежелана лекарствена реакция на линезолид. Двама пациенти (2%, често срещано) в проучването Nix-TB развиват оптична невропатия, и двамата след 16 седмици лечение. И двата случая са били тежки, потвърдено при прегледа на ретината като оптична невропатия/неврит и са довели до прекратяване на терапията с линезолид; и двете нежелани реакции са отзвучали.

В проучването ZeNix като цяло 4 (2,2 %) пациенти съобщават за възникнал при лечението случай на оптична невропатия. Всичките 4 пациенти са били в групата на 26-седмично лечение с 1 200 mg линезолид (8,9%). Максималната тежест е била степен 1 (лека) при 1 пациент, степен 2 (умерена) при 2 пациенти и степен 3 (тежка) при 1 пациент. При всички пациенти лечението с линезолид е било окончателно преустановено, с изключение на 1, който вече е бил завършил лечението, когато е настъпило събитието. Началото на събитията е настъпило след 3 месеца лечение и всичките са отшумели. Не са съобщавани случаи на оптична невропатия при доза 600 mg линезолид в изпитването ZeNix.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Липсва опит от остро предозиране на претоманид. Трябва да се вземат общи мерки за подпомагане на основните жизнени функции, включително мониториране на жизнените показатели и ЕКГ в случай на умишлено или случайно предозиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антимикобактерии, лекарства за лечение на туберкулоза, АТС код: J04AK08.

Механизъм на действие

Смята се, че механизмът на действие на претоманид включва инхибиране на синтеза на липидите на клетъчната стена при аеробни условия и генериране на метаболизиращи азот щамове при анаеробни условия. Необходима е редуccionна активация на претоманид от микобактериална деазафлавин (F420)-зависима нитро-редуктаза за активност както при аеробни, така и при анаеробни условия (вж. също механизъм на резистентност, по-долу).

Резистентност

Активирането на претоманид, което се осъществява в бактериалната клетка, зависи от ензимите, кодирани от 5 гена: ко-фактор F420-зависима нитроредуктаза, наречена Ddn; глюкозо-6-фосфатна дехидрогеназа, наречена Fgd1; и ензимите на биосинтетичния път на F420 (FbiA, FbiB и FbiC). Мутациите в 5-те гена, кодиращи тези ензими (ddn, fgd1, fbiA, fbiB, fbiC) са свързани с високо ниво на резистентност към претоманид *in vitro*. Не всички изолати с повишени минимални инхибиторни концентрации (MICs) имат мутации в тези гени, което предполага съществуването на поне още един механизъм на резистентност. Претоманид не показва кръстосана резистентност с каквито и да било използвани понастоящем противотуберкулозни лекарства, с изключение на деламанид, при който е доказана кръстосана резистентност *in vitro*. Това вероятно се дължи на факта, че претоманид и деламанид се активират по един и същи път, вижте по-горе. Досега е наблюдаван само един случай на придобиване на резистентност към претоманид при проучвания, спонсорирани от TB Alliance.

Гранични стойности за изпитване за чувствителност

Тълкувателните критерии за MIC (минимална инхибираща концентрация) за изпитване на чувствителността са установени от Европейския комитет за изследване на антимикробната чувствителност (EUCAST) за претоманид и са изброени тук:

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

Клинична ефикасност и безопасност

Изпитване Nix-TB

Претоманид е оценен в многоцентрово, отворено проучване, проведено при пациенти с

- белодробна ТБ, причинена от *M. tuberculosis*, резистентна към изониазид, рифампицин, флуорохинолон и инжекционни антибактериални лекарства за втора линия на лечение (екстензивно резистентна към лекарства ТБ (XDR-TB), определение на Световната здравна организация (СЗО) преди 2021 г.)
- или пациенти с белодробна ТБ, причинена от *M. tuberculosis*, резистентна към изониазид и рифампицин, които са с непоносимост към лечението или без отговор към стандартното лечение (TI/NR MDR-TB).

Пациентите са получавали посочената терапевтична схема с преманид-бедаквилин-линезолид в продължение на 6 месеца (с възможност за удължаване до 9 месеца) с 24 месеца проследяване; началната доза на линезолид е била 600 mg два пъти дневно или 1 200 mg веднъж дневно. В хода на проучването са лекувани общо 109 пациенти.

Основната крайна точка по отношение на ефикасността на изследването е неуспех на лечението, дефиниран като честота на бактериологичен неуспех, бактериологичен рецидив (обратно позитивиране на посевките след приключване на терапията със същия щам *Mycobacterium tuberculosis*, след като са били отрицателни по време на терапията) или клиничен неуспех при последването до 6 месеца след края на лечението. Пациентите, които се приема, че са с неуспешно лечение са били класифицирани като имащо неблагоприятен изход.

Средната възраст на пациентите е била 35,6 години, като 48% са жени и 52% мъже. Средната продължителност след поставяне на първоначалната диагноза за туберкулоза е 24 месеца. 47%/38% от пациентите са имали едностранни/двустранни каверни, а 51% от пациентите са били ХИВ-позитивни (със среден брой на CD4 клетките 396 клетки/ μ l). Резултатите от първичния анализ на ефикасността са представени в таблицата по-долу.

Таблица 2: Първичен анализ за ефикасност за Nix-TB

	Общо	XDR	TI/NR MDR
N	109	71 (65%)	38 (35%)
Не може да се оцени	2	1	1
Общо подлежащи на оценка	107	70	37
Благоприятен	98 (92%)	63 (90%)	35 (95%)
Неблагоприятен	9 (8%)	7 (10%)	2 (5%)

XDR (определение на СЗО преди 2021 г.): *extensively drug resistant* - екстензивно резистентна към лекарства (резистентна към изониазид, рифампицин, флуорохинолон и инжекционни антибактериални лекарства за втора линия на лечение)

TI/NR MDR: *treatment-intolerant or nonresponsive multidrug-resistant* - с непоносимост към лечението или без отговор на лечението полимедикаментозно резистентна (резистентна към изониазид и към рифампицин и при непоносимост към лечението или без отговор към стандартното лечение)

Резултатите са били сходни както при ХИВ-негативни, така и при ХИВ-позитивни пациенти. От 9-те случая с неблагоприятен изход, 6 са починали по време на лечение. Други двама пациенти са имали рецидив в хода на проследяването след края на лечението; по-късно един от тези пациенти умира.

Изпитване ZeNix

Претоманид е оценен в частично заслепено, рандомизирано изпитване фаза 3 за оценка на безопасността и ефикасността на различни дози и продължителност на лечение с линезолид плюс бедаквилин и претоманид (BPaL) при пациенти с

- белодробна ТБ, причинена от *M. tuberculosis*, резистентна към изониазид, рифампицин, флуорохинолон и инжекционни антибактериални лекарства за втора линия на лечение (екстензивно резистентна към лекарства ТБ (XDR-TB), определение на СЗО преди 2021 г.),
- или белодробна ТБ, причинена от *M. tuberculosis*, резистентна към рифампицин и или флуорохинолон, или инжекционни антибактериални лекарства за втора линия на лечение (пре-XDR-TB), определение на СЗО преди 2021 г.),
- или с белодробна ТБ, причинена от *M. tuberculosis*, резистентна както към изониазид, така и към рифампицин, които са с непоносимост към лечението или без отговор на стандартното лечение (TI/NR MDR-TB).

Общо 181 пациенти са рандомизирани в едно от 4-те терапевтични рамена, от които 45 получават 1 200 mg или 600 mg линезолид в BPaL схемата за 26 седмици, а 46 и 45 пациенти получават съответно 1 200 mg или 600 mg линезолид в BPaL схемата за 9 седмици. Средната възраст на пациентите е 37,1 години, като 67,4% са мъже. По-голямата част от участниците са от бялата раса (63,5%), а останалите участници са чернокожи (36,5%). Повечето от участниците имат настояща диагноза ТБ (стратификационен фактор) – или белодробна ТБ, причинена от *M. tuberculosis*, резистентна към рифампицин и или флуорохинолон, или инжекционни антибактериални лекарства за втора линия на лечение (47,0%) или белодробна ТБ, причинена от *M. tuberculosis*, резистентна към изониазид, рифампицин, флуорохинолон и инжекционни антибактериални лекарства за втора линия на лечение (41,4%), а останалите участници са с белодробна ТБ, причинена от *M. tuberculosis*, резистентна към изониазид и рифампицин, които са с непоносимост към лечението или без отговор на стандартното лечение (съответно 5,0% и 6,6%).

Първичната крайна точка за ефикасност е честота на неуспешно лечение (неблагоприятен изход), дефинирано като бактериологичен неуспех или рецидив, или клиничен неуспех 6 месеца (26 седмици) след края на терапията. Участниците са класифицирани със статус благоприятен, неблагоприятен или неоченим 6 месеца (26 седмици) след края на лечението.

Резултатите от първичния анализ за ефикасност са представени в таблицата по-долу.

Таблица 3: Първичен анализ за ефикасност за ZeNix

	Линезолид 1 200 mg 26 седмица (N = 45) n (%)	Линезолид 1 200 mg 9 седмица (N = 46) n (%)	Линезолид 600 mg 26 седмица (N = 45) n (%)	Линезолид 600 mg 9 седмица (N = 45) n (%)	Общо (N = 181) n (%)
Неоценим	1	1	0	1	3
Общо оценен	44	45	45	44	178
Благориятен	41 (93,2%)	40 (88,9%)	41 (91,1%)	37 (84,1%)	159 (89,3%)
Неблагоприятен	3 (6,8%)	5 (11,1%)	4 (8,9%)	7 (15,9%)	19 (10,7%)
95% CI за благоприятен	81,3% до 98,6%	75,9% до 96,3%	78,8% до 97,5%	69,9% до 93,4%	83,8% до 93,4%

CI = доверителен интервал; N = общ брой на участниците в съответната популация за анализ; n = брой на участниците във всяка категория.

Благоприятен и неблагоприятен статус, както са дефинирани в плана за статистически анализ за модифицираната intent-to-treat популация.

Изпитване TB-PRACTECAL

Претоманид е оценен в открито, многоцентрово, контролирано изпитване за неинфериорност фаза 2–3 при пациенти с туберкулоза, резистентна към рифампицин. Възрастта на пациентите варира от 15 до 72 години. 40,4% от общия брой пациенти са жени. 28% от общия брой пациенти са диагностицирани с HIV.

Рамото на лечение с BPaLM е сравнено с рамо на стандартното лечение съгласно СЗО.

Участниците в групата на стандартно лечение получават приетите на местно ниво лечения, актуализирани съгласно указанията на СЗО. Първоначално схемите на стандартно лечение включват по-кратки, стандартизирани (36- до 44-седмични) схеми, както и по-продължителни, индивидуализирани (72- до 80-седмични). От 2017 г. до 2019 г. тези схеми включват средство от втора линия с инжекционно приложение и критериите за включване на бедаквилин са стриктни. От 2019 г. участниците получават тези схеми изцяло в лекарствени форми за перорално приложение, като повечето схеми включват бедаквилин.

Първичният резултат за ефикасност е неблагоприятно състояние (съставен от смърт, неуспех от лечението, прекратяване на лечението, загуба на проследяване и повторна поява на туберкулоза) на 72 седмици след рандомизирането. В модифицираната с намерение за лечение популация, без преминалите в друга група, 56 от 137 пациенти в групата на стандартно лечение (40,9%) и 16 от 138 пациенти в групата с BPaLM (11,7%) са с неблагоприятен статус. Вторичните резултати за ефикасност, съставени от събитие с неблагоприятен резултат на 24 и 108 седмици, в голяма степен съответстват на тези с първичния резултат.

Ограниченията на изпитването включват отворения дизайн, липсата на проследяване след прекратяване на лечението и преждевременното спиране на изпитването за ефикасност след непланиран междинен анализ.

В таблица 4 са представени първичните резултати при пациентите, рандомизирани на BPaLM или стандартно лечение по време на фаза 2 или фаза 3 на изпитването.

Таблица 4: Първичен резултат в TB-PRACTECAL

	mITT популация, без преминалите в друга група*	
	Стандартни грижи (n = 137)	BRaLM (n = 138)
	n (%)	n (%)
Без неблагоприятен резултат	81 (59,1%)	121 (87,7%)
Неблагоприятен резултат	56 (40,9%)	16 (11,6%)
Неоценим	0 (0%)	1 (0,7%)
Причини за неблагоприятен резултат		
Смърт	5 (3,7%)	0 (0%)
Ранни прекратявания	50 (36,5%)	11 (8,0%)
Загуба за проследяването до 72 седмици	1 (0,7%)	4 (2,9%)
Повторна поява	0 (0%)	1 (0,7%)

* **mITT популация, без преминалите в друга група:** модифицираната, подлежаща на лечение популация, без пациентите в рамото със стандартни грижи, които преминават към рамото с Practiveal -1 (BRaLM) след 18 март 2021 г., когато включването в изпитването спира. Използвана е като първичната популация при съобщаването на резултатите в mITT.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с претоманид в една или повече подгрупи на педиатричната популация за лечение на полимедикаментозно резистентна туберкулоза (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства на претоманид са сходни при възрастни здрави пациенти и при възрастни пациенти с инфекция с туберкулоза.

Абсорбция

Абсолютната бионаличност на претоманид не е установена. Две проучвания за баланс на масите показват, че абсолютната бионаличност е по-голяма от 53% и 64%.

Медианите на стойностите за t_{max} варират от 4 до 5 часа.

Приложението на 200 mg претоманид успоредно с прием на богата на мазнини, висококалорична храна повишава средната C_{max} със 76% и средната AUC_{0-inf} с 88% в сравнение с прилагането на гладно.

Разпределение

Свързването на претоманид с човешките плазмени протеини е 86,4%, така че фракцията на несвързания (f_u) е 13,6%. Свързването с човешки серумен албумин е подобно (82,7%), което показва, че свързването с албумина е отговорно за свързването на претоманид с човешките плазмени протеини.

Средният привиден обем на разпределение (V_d/F) след еднократна доза от 200 mg след прием на храна е бил 97 L при средно тегло 72 kg.

Биотрансформация

Метаболитният профил на претоманид не е напълно изяснен. Претоманид се метаболизира в голяма степен с над 19 метаболити, идентифицирани чрез множество метаболитни пътища. При две проучвания за масов баланс претоманид е бил с полуживот 16 часа, докато полуживотът на общата радиоактивност е бил 18 дни, което говори за наличие на неустановни напълно трайни метаболити.

In vitro претоманид се метаболизира умерено от CYP3A4. Наличието на ролята на CYP3A4 беше допълнително подкрепено от клинично проучване за лекарствено взаимодействие с индуктори на CYP3A4. В метаболитна ма претоманид участват и нитро-редукция от *Mycobacterium tuberculosis* и евентуално и от микрофлората на стомашночревния тракт.

Претоманид не е субстрат на цитохром P450 (CYP) 2C9, 2C19 или 2D6 *in vitro*.

Елиминиране

Елиминирането на общата радиоактивност след еднократна доза ¹⁴C-преотманид е приблизително 90%, като около 53-65% се екскретира с урината и 26-38% с изпражненията.

Претоманид, в клинично значими концентрации, не е субстрат или инхибитор на транспортерите помпа за експорт на жлъчна сол (BSEP), протеин за мултилекарствено и токсинено изхвърляне (MATE) 1, MATE2-K, органичния анионен транспортер (OAT) 1, OAT1B1, и органичния катийонен транспортер (OCT)1. Претоманид не е субстрат на OAT3, протеина за резистентност към рак на гърдата (BCRP), Р-гликопротеин (P gp), OCT2 и органичния анионен транспортиращ полипептид (OATP) 1B3. Потенциала на претоманид да инхибира Р gp, OATP1B3, OCT2 и BCRP не е проучен при клинично значими концентрации. Очевидният клирънс (CL/F) след еднократна доза е 7,6 и 3,9 l/h съответно на гладно и след прием на храна. Полуживотът на елиминиране е бил 17 часа.

Нелинейност

В състояние на гладно бионаличността намалява с увеличаване на дозите (50 до 1 500 mg/ден), с насищане на абсорбцията над 1 000 mg. След прием на храна няма значителни промени в бионаличността при дози от 50 mg до 200 mg.

Специални популации

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на претоманид при пациенти с увредена чернодробна функция не е проучена.

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на претоманид при пациенти с увредена бъбречна функция не е проучена.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на претоманид не е установена при педиатричната популация.

Старческа възраст

Има ограничени клинични данни (n = 5) за употребата на претоманид при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години).

Раса

Няма клинично значими разлики във фармакокинетиката на претоманид между пациенти от негроидната и Кавказката раса. Фармакокинетиката на претоманид не е установена при пациенти от други раси.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Плъхове, на които е прилаган претоманид в доза 300 mg/kg/ден в продължение на 13 седмици в 7 пъти по-висока от максималната препоръчителна доза при хора и 100 mg/kg/ден в продължение на 26 седмици в 3-4 пъти по-висока от максималната препоръчителна доза при хора доза, се е развила катаракта. При маймуни не е била наблюдавана катаракта в края на приложението, които са получавали перорален претоманид в доза 450 mg/kg/ден (10,5 пъти максималната препоръчителна доза при хора) в продължение на 4 седмици и в доза 300 mg/kg

/ден (5,4 пъти максималната препоръчителна доза при хора) за още 12 седмици, но е наблюдавана при 2 от 12 маймуни през 13-седмичния период на възстановяване след лечението. В последващо проучване при маймуни не се наблюдава катаракта след 13-седмично лечение с до 300 mg/kg/ден перорален претоманид (5 пъти пъти максималната препоръчителна доза при хора) или през 20-седмичния период на възстановяване след лечението. Освен това при проучвания за токсичност при многократно прилагане с продължителност до 9 месеца при маймуни не се наблюдава катаракта (приблизително 2-3 пъти максималната препоръчителна доза при хора). В допълнение в 2-годишно проучване за карциногенност при плъхове претоманид е довел до повишен брой случаи на катаракта при 10 mg/kg/ден, което води до експозиция в същия диапазон като при максималната препоръчителна доза при хора. Не е ясно клиничното значение на тази находка.

При проучвания с многократна доза при плъхове са наблюдавани конвулсии при системна експозиция 4 до 10 пъти по-висока от клиничната експозиция при максималната препоръчителна доза при хора от 200 mg/ден ($C_{\max} = 3,1 \mu\text{g/ml}$ и $AUC_{0-24} = 57 \text{ h} \times \mu\text{g/ml}$). При проучвания с многократни дози при маймуни се наблюдават конвулсии при експозиция 2 до 8 пъти по-висока от експозицията при максималната препоръчителна доза при хора. И при двата вида са наблюдавани конвулсии при по-ниска експозиция по време на по-продължителните проучвания (6-месеца при плъхове и 9-месеца при маймуни). Механизмът на развитие на конвулсии при неклинични изследвания с претоманид е неизвестен. Не е ясно клиничното значение на тази находка.

Претоманид има потенциал да повлияе на сърдечната реполяризация чрез блокиране на hERG калиеви канали и/или други сърдечни йонни канали, включително Nav1.5 и KCNQ1/minK.

Токсичност върху тестисите се наблюдава при плъхове и при мишки без граница на експозиция сравнима с максималната препоръчителна доза при хора. Намалена плодовитост до пълно безплодие се наблюдава при мъжки плъхове, лекувани с орален претоманид. Не са установени директни ефекти от претоманид върху репродуктивните органи при маймуни, на които се прилага перорален претоманид в продължение на 3 месеца и 9 месеца. Наблюдава се намалена подвижност на сперматозоидите, намален общ брой на сперматозоидите и повишено съотношение на сперматозоидите с отклонения при маймуни. Въз основа на предклиничните данни гризачите са податливи на индуцирано от претоманид увреждане на тестисите. Серумните нива на мъжките репродуктивни хормони са биомаркери, които се променят във връзка с това увреждане. В предклиничното проучване на примати не са наблюдавани свързани с претоманид промени в тестисите или мъжките репродуктивни хормони.

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база конвенционалните изпитвания за ембрио-фетално развитие, раждането или постнаталното развитие.

Проучено е преминаването на претоманид от майката към малките чрез кърмата при плъхове. След 14 дни прилагане на 20 mg/kg/ден, средната плазмена концентрация за майката 6 часа след прилагане на дозата е $2,84 \mu\text{g/ml}$, което е близко до средната в равновесно състояние $C_{\max}$ for 200 mg претоманид при хора. В същото време средната концентрация в млякото е $4,07 \mu\text{g/ml}$, а средната плазмена концентрация при малките плъхове е $0,119 \mu\text{g/ml}$. Концентрацията на претоманид в млякото на плъхове не предполага непременно концентрацията на претоманид в кърмата.

Не са установени мутагенни или кластогенни ефекти при конвенционални генотоксични проучвания с претоманид. Установено е, че един циркулиращ метаболит на претоманид, M50, е мутагенен в тест за обратни мутации при бактерии. При 6-месечно проучване при трансгенни мишки, при които се произвежда този метаболит, не е открит канцерогенен потенциал. В 2-годишно проучване при плъхове е наблюдаван повишен брой случаи на Leydig-клетъчен аденом при доза 10 mg/kg/ден. Най-вероятно това наблюдение има ограничено значение при хората.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Микрокристална целулоза
Натриев нишестен гликолат
Магнезиев стеарат
Колоидален силициев диоксид
Натриев лаурил сулфат
Повидон

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE) с винтова капачка от полипропилен с вложка с целулозна обвивка и абсорбиращ памук или запълващ свободния обем пълнител.
Опаковка: 26 таблетки.

Блистерни опаковки с фолио от PVC/PVdC-алуминий.
Опаковки: 14, 14 × 1 (единична доза), 182, 182 × 1 (единична доза) таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални предпазни мерки при изхвърляне.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 31 юли 2020 г.

Дата на последно подновяване: 23 юни 2023 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ
ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1.
Komarom
2900
Унгария

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

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида

B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

C. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ (БЛИСТЕР)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Dovprela 200 mg таблетки
претоманид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 200 mg претоманид

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза.
За допълнителна информация, вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Таблетка

Блистери:

14 таблетки

182 таблетки

Перфорирани блистери за единична доза::

14 × 1 таблетка

182 × 1 таблетка

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Dovprela 200 mg таблетки

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Dovprela 200 mg таблетки
претоманид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Mylan IRE Healthcare Limited

3. СРОК НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

5. ДРУГО

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ (БУТИЛКА)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Dovprela 200 mg таблетки
претоманид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 200 mg претоманид

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза.
За допълнителна информация, вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

26 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1437/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Dovprela 200 mg таблетки

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Dovprela 200 mg таблетки
претоманид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 200 mg претоманид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза.
За допълнителна информация, вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

26 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1437/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Dovprela 200 mg таблетки претоманид (pretomanid)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Dovprela и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Dovprela
3. Как да приемате Dovprela
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Dovprela
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Dovprela и за какво се използва

Dovprela съдържа активното вещество претоманид (pretomanid), вид антибиотик. Антибиотиците са лекарства, използвани за убиване на бактерии, които причиняват заболявания.

Dovprela се използва при възрастни (18 и повече години) в комбинация с три други лекарства, наречени линезолид, бедаквилин и моксифлоксацин, за лечение на туберкулоза, която засяга белите дробове и е резистентна към друг антибиотик, рифампицин, и може също да е резистентна към изониазид.

Dovprela също се използва при възрастни в комбинация с две други лекарства, наречени линезолид и бедаквилин, за лечение на туберкулоза, която засяга белите дробове и е резистентна към множество други класове антибиотици (рифампицин, всички флуорохинолони) и може също да е резистентна към изониазид.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Dovprela

Не приемайте Dovprela

- ако сте алергични към претоманид, антибиотици от групата на нитроимидазоловите антибиотици или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Тъй като претоманид трябва да се използва в комбинация с други лекарства срещу туберкулоза - моля, не забравяйте да прочетете и раздела „Не приемайте“ в листовките за тези лекарства. Ако не сте сигурни за каквато и да е информация в листовките, моля свържете се с Вашия лекар или фармацевт.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Dovprela ако:

- имате увредена функция на черния дроб
- пиете алкохол редовно
- имате увредена бъбречна функция
- имате или сте имали нарушения на сърдечния ритъм или ако някой в семейството Ви има нарушения на сърдечния ритъм
- имате сърдечна недостатъчност
- имате или сте имали щитовидна жлеза с намалена функция
- имате намалени нива на калций, магнезий или калий в кръвта

Увреждане на черния дроб

Съществува риск от увреждане на черния дроб, когато се лекувате с Dovprela в комбинация с други лекарства против туберкулоза. Поради това Вашият лекар ще Ви наблюдава за признаци на чернодробно увреждане и ще взема кръвни проби за изследване преди началото на лечението и редовно по време на лечението.

Уведомете Вашия лекар, ако при Вас се появят симптоми като:

- умора
- липса или загуба на апетит
- гадене
- пожълтяване на кожата и очите
- тъмна урина
- коремна болка

Лекарят ще коригира лечението Ви, ако е засегнат черният Ви дроб.

Намален брой кръвни клетки

Лечението с Dovprela в комбинация с други лекарства против туберкулоза може значително да намали броя на кръвните клетки, като кръвни тромбоцити, червени кръвни клетки и белия кръвни клетки, наречени неутрофили. Свържете се незабавно с Вашия лекар при признаци на синини, кървене или инфекции.

Вашият лекар ще проследява пълната кръвна картина преди началото на лечението и редовно по време на лечението. Лекарят ще коригира лечението Ви, ако количеството на кръвните Ви клетки спадне.

Нарушения на нервите на ръцете, краката или очите

Възможно е по време на лечението да настъпят нарушения на нервите на ръцете, краката или очите. Свържете се с Вашия лекар, ако имате проблеми със зрението или тръпнене, мравучкане или парене по ръцете или краката по време на лечението. В подобни случаи Вашият лекар ще коригира лечението Ви. Ако възникнат проблеми със зрението, свържете се с лекар за неотложен очен преглед.

Повишено ниво на млечна киселина в кръвта

По време на лечението е възможно да възникне нарушение на кръвта, изразяващо се в прекомерното ѝ окисляване, наречено лактатна ацидоза. Свържете се с Вашия лекар, ако имате повтарящи се гадене или повръщане. В подобни случаи е възможно Вашият лекар да коригира лечението Ви.

Сърдечни проблеми

По време на лечението може да възникне един тип нарушение на сърдечния ритъм, наречено удължаване на QT-интервала. По тази причина Вашият лекар ще Ви направи ЕКГ преди

началото на лечението и редовно по време на лечението. Вашето лечение ще бъде коригирано, ако се появят нарушения на ритъма на сърцето. В допълнение ще бъдат проследявани нивата на калий, калций и магнезий ще бъдат проследявани и коригирани, ако са извън нормите.

Безопасността и ефикасността на Dovprela не е проучена в комбинация с лекарства, различни от линезолид, бедаквилин и моксифлоксацин, поради което той не трябва да се използва като част от друга комбинация за лечение.

Деца и юноши

Не се препоръчва употребата на това лекарство при деца и юноши под 18-годишна възраст. Това е така, защото не е проучено в тази възрастова група.

Други лекарства и Dovprela

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства, включително билкови терапии. Възможно е те да повлияят на начина, по който действа Dovprela или да повишат риска за нежелани лекарствени реакции.

Избягвайте едновременното лечение с Dovprela и което и да е от следните лекарства. Те могат да намалят ефекта на Dovprela, така че лечението Ви може да не е ефективно; по тази причина, незабавно информирайте Вашия лекар за:

- рифампицин, рифамицин, рифапентин, рифабутин: други лекарства за лечение на туберкулоза или някои други инфекции
- ефавиренц, етравирин: лекарства за лечение на HIV инфекция
- карбамазепин, фенитоин: лекарства за лечение на епилепсия и определени състояния на болка
- Жълт кантарион: билково лекарство за лечение на депресия и тревожност

Също така трябва да **избягвате** употребата на лекарства, които евентуално могат да увредят черния Ви дроб (различни от бедаквилин, линезолид и моксифлоксацин). Говорете с Вашия лекар, който ще може да Ви каже за кои лекарства се отнася това.

Информирайте Вашия лекар ако използвате:

- метотрексат: лекарство за лечение на силно възпаление на ставите, рак и кожното заболяване псориазис
- бензилпеницилин, ципрофлоксацин: лекарства за лечение на бактериални инфекции
- индометацин: лекарство за лечение на болка и възпаление
- ритонавир: лекарство за лечение на HIV инфекция

Dovprela и алкохол

Избягвайте да пиете алкохол, докато се лекувате с Dovprela, тъй като това увеличава риска от тежки увреждания на черния дроб.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

- **Бременност**
Съществуват силно ограничени познания за употребата на Dovprela по време на бременност. По тази причина Dovprela се използва по време на бременност само ако ползата за пациента надвишава потенциалните рискове за плода. Вашият лекар ще реши дали трябва да се лекувате с Dovprela.

- **Кърмене**

Не е известно дали претоманид преминава в кърмата. Вашият лекар трябва да реши дали трябва да преустановите кърменето или да избягвате лечението с Dovprela.

Шофиране и работа с машини

Възможно е да се почувствате замаяни след прием на Dovprela или може да имате проблеми със зрението. Не шофирайте и не работете с машини, ако това се случи.

Dovprela съдържа лактоза и натрий

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, посъветвайте се с него, преди да вземете този продукт.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т. е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Dovprela

Винаги приемайте това лекарство точно, както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Dovprela се използва в комбинация с линезолид, бедаквилин и моксифлоксацин. Моля, прочетете и листовките на тези лекарства. Ако имате някакви въпроси моля, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза е

- Dovprela: 1 таблетка един път дневно
- линезолид: 600 mg дневно
- бедаквилин: 400 mg веднъж дневно в продължение на 2 седмици, последвано от 200 mg 3 пъти седмично (с поне 48 часа между дозите). Например можете да приемате бедаквилин в понеделник, сряда и петък всяка седмица от 3-та седмица нататък.

Ако Вашият лекар Ви е казал, че ще получавате моксифлоксацин, както и Dovprela, линезолид и бедаквилин, препоръчителната доза е

- моксифлоксацин: 400 mg веднъж дневно.

Начин на употреба

Приемайте Dovprela едновременно с линезолид, бедаквилин и моксифлоксацин. Погълчайте таблетките с чаша вода и ги приемайте с храна. Ако имате затруднения да погълнете цяла таблетка, приемлива възможност за приложението може да е раздробяването на таблетките и смесването им с вода. Трябва да приемате таблетките непосредствено след раздробяването им и смесването им с вода.

Таблетките се приемат под пряко наблюдение на медицински специалист или в съответствие с местната практика.

Продължителност на употребата

Продължителността на лечението с Dovprela в комбинация с други лекарства против туберкулоза е 26 седмици. Вашият лекар може да реши да удължи този период или да прекъсне дозирането, за да гарантира, че лечението е безопасно и ефективно за вас.

Ако сте приели повече от необходимата доза Dovprela

Свържете се веднага с Вашия лекар и вземете опаковката на лекарството със себе си.

Ако сте пропуснали да приемете Dovprela

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Препоръчва се всички пропуснати дози претоманид, бедаквилин или моксифлоксацин да бъдат допълнени в края на лечението. Не се препоръчва допълване на пропуснатите дози линезолид поради нежеланите реакции на линезолид. Говорете с Вашия лекар или фармацевт, ако сте пропуснали доза и не сте сигурни какво да правите.

Ако сте спрели приема на Dovprela

Не спирайте да приемате Dovprela или лекарствата, с които той е в комбинация линезолид, бедаквилин или моксифлоксацин, без разрешение от Вашия лекар. Прескачането на дози или неприемането на пълния курс на терапия може да направи лечението неефективно и вашата туберкулоза може да се влоши. Освен това това би увеличило шанса бактериите да станат резистентни към тези лекарства.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Съобщавани са следните нежелани реакции при употреба на Dovprela заедно с други лекарства против туберкулоза:

Свържете се незабавно с Вашия лекар ако забележите някой от описаните по-долу симптоми:
Много чести (засягат повече от 1 на всеки 10 души)

- намален брой на червените кръвни клетки
Възможните признаци са усещане за умора, слабост, задух, загуба на съзнание и повишена жажда.
- намален брой на белите кръвни клетки
Възможните признаци са инфекции.
- повишени нива в кръвта на чернодробните ензими, наречени трансаминази, като ALT, AST
Информирайте Вашия лекар, ако имате симптоми като умора, липса или загуба на апетит, гадене, пожълтяване на кожата и очите, тъмна урина или болки в корема.

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- намален брой бели кръвни клетки или тромбоцити
Възможни признаци са синини, кървене или инфекции.
- повишени нива в кръвта на чернодробен ензим, наречен гама-GT (който показва колко добре функционира черният Ви дроб)
- повишено ниво в кръвта на млечна киселина
Свържете се с Вашия лекар, ако имате повтарящи се гадене или повръщане.

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- подуване на лицето, устните, езика или очите (ангиоедем)

Други нежелани реакции могат да възникнат със следните честоти:

Много чести (засягат повече от 1 на всеки 10 души)

- гадене, повръщане
- обрив
- главоболие

- мускулна и скелетна болка, като болка в ставите, гърба, мускулите
- проблеми с нервите на ръцете или краката, като болка, парене, необичайно усещане или изтръпване
- отклонения в електрическата активност на сърцето (удължен QT интервал на електрокардиограма)

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- гъбична (включително кандида, дрожди, гъбички) инфекция в устата или гърлото, която се проявява като бели петна
- гъбична (включително кандида, дрожди, гъбички) инфекция на влагалището, която може да предизвика сърбеж, болезненост, парене и зачервяване
- проблеми със съня, депресия
- умора
- понижен апетит
- нарушение на вкуса
- замаяност
- тремор
- мускулни спазми
- диария, запек, лошо храносмилане
- възпаление на стомашната лигавица, възпаление на панкреаса
- коремна болка
- суха кожа, сърбеж по кожата, уртикария, акне
- проблеми със зрението
- глухота
- усещане за учестен пулс, болка в гръдния кош
- високо кръвно налягане
- изкашляне на кръв, кръвене от носа
- увеличен брой на белите кръвни клетки
- повишени нива в кръвта на:
 - амилаза
 - билирубин - жълтият разпаден продукт от багрилото на кръвта
 - липаза
 - алкална фосфатаза
 - креатин
 - кръвна захар
 - урея
 - натрий
 - калий
- понижаване на кръвните нива:
 - кръвна захар
 - натрий
 - калций
 - албумин
 - калий
 - магнезий
- намалено елиминиране на креатинин през бъбреците, продукт от разграждането на мускулната тъкан

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- прекомерна загуба на течности, намален обем на телесните течности
- тревожност,
- увеличение на черния дроб
- жълто оцветяване на кожата, вътрешните органи и/или на бялата част на очите (жълтеница)
- нарушение на лещата на очите

- влошаване на способността за ясно фокусиране върху близки обекти
- сърбеж на очите, подуване на очите, дразнене или болка в очите
- увреждане на зрителния нерв и/или възпаление с отоци и зрителни нарушения
- оток на зрителния диск (което води до загуба на зрение)
- замъгляване на очната леща (катаракти)
- учестен или забавен пулс
- ниско кръвно налягане
- кашлица,
- усещане за подуване, оригване
- парещ език, уголемяване на малките структури, наподобяващи зрънца по горната повърхност на езика
- рефлукс на стомашни сокове в хранопровода
- подуване и болка (артрит) в няколко стави
- алергична реакция
- екзема, прекомерна пигментация на кожата, зачервяване на кожата, косопад
- ненормално наличие на протеина албумин в урината
- повръщане на кръв
- недостиг на бели и червени кръвни клетки и на тромбоцити
- повишени нива в кръвта на:
 - изoenзим на креатинфосфокиназа (МВ)
 - пикочна киселина
 - креатинфосфокиназа

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Dovprela

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка, бутилката или върху блистера след "Годен до:". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия за съхранение.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Dovprela

- Активното вещество е претоманид. Всяка таблетка съдържа 200 mg претоманид.
- Другите съставки са лактоза монохидрат, микрокристална целулоза, натриев нишестен гликолат, магнезиев стеарат, колоиден силициев диоксид, натриев лаурил сулфат, повидон.

Как изглежда Dovprela и какво съдържа опаковката

Dovprela представлява бяла до почти бяла овална таблетка с релефен надпис “М” от едната страна и “P200” от другата страна. Размери на таблетката: 18 × 9 mm.

Таблетките се предлагат в:

Блистерни опаковки, съдържащи 14, 14 × 1, 182 или 182 × 1 таблетки

Пластмасови бутилки, съдържащи 26 таблетки

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

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

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Viatrix
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatrix UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Виатрис ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

ViatriS ApS
Tlf.: +45 28 11 69 32

Deutschland

ViatriS Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti

ViatriS OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

ViatriS Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España

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

France

ViatriS Santé
Tél: +33 1 40 80 15 55

Hrvatska

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

Ireland

ViatriS Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Latvija

ViatriS SIA
Tel: +371 676 055 80

Malta

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

Nederland

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

Norge

ViatriS AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

ViatriS Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska

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

Portugal

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

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ViatriS Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

Дата на последно преразглеждане на листовката {MM /ГГГГ}

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата:

<https://www.ema.europa.eu>