

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Dovprela 200 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 200 mg pretomanidu.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 294 mg monohydrátu laktózy a 5 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tablety.

Bílé až šedobílé oválné tablety s vyraženým M na jedné straně a P200 na druhé straně.
Rozměry tablet: 18 × 9 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dovprela je indikován v kombinaci s bedachilinem a linezolidem k léčbě

- dospělých s plicní tuberkulózou (TBC) způsobenou bakterií *Mycobacterium tuberculosis* rezistentní na isoniazid, rifampicin, fluorochinolon a injekční antibakteriální lék druhé linie a
- dospělých s plicní TBC způsobenou bakterií *M. tuberculosis* rezistentní jak na isoniazid, tak rifampicin, kteří jsou intolerantní ke standardní léčbě nebo na standardní léčbu neodpovídají (viz body 4.2, 4.4 a 5.1).

Je nutné vzít v úvahu oficiální směrnice ke správnému použití antibakteriálních látek.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu pretomanidem má zahájit a monitorovat lékař se zkušenostmi v léčbě TBC způsobené bakterií *M. tuberculosis* rezistentní na léky.

Léčba pretomanidem má být prováděna pod přímým dohledem (DOT) nebo v souladu s místní praxí.

Dávkování

Doporučené dávkování je 200 mg pretomanidu (jedna tableta) jednou denně po dobu 26 týdnů.

Delší trvání léčby lze individuálně zvážit u pacientů, u kterých po 26 týdnech nedošlo k dostatečné odpovědi na léčbu (viz bod 5.1).

Pretomanid má být podáván pouze v kombinaci s bedachilinem (400 mg jednou denně po dobu 2 týdnů a poté 200 mg 3krát týdně [s odstupem mezi dávkami alespoň 48 hodin] perorálně po celkovou dobu 26 týdnů) a linezolidem (600 mg denně perorálně po dobu až 26 týdnů).

Další informace o použití bedachilinu a linezolidu je nutno prostudovat v informacích o těchto přípravcích.

Informace o úpravě dávky linezolidu prováděné v klinickém hodnocení ZeNix naleznete dále v bodě 4.4 a podrobnosti o tomto klinickém hodnocení v bodě 5.1.

Ukončení léčebného režimu pretomanid-bedachilin-linezolid (viz také body 4.4, 4.8 a 5.1)

- Pokud je z jakéhokoli důvodu vysazen bedachilin nebo pretomanid, má být ukončena léčba celým kombinovaným režimem.
- Pokud je během prvních čtyř po sobě jdoucích týdnů léčby trvale vysazen linezolid, má být ukončena léčba celým kombinovaným režimem.
- Pokud je linezolid vysazen po prvních čtyřech po sobě jdoucích týdnech léčby, lze pokračovat v léčbě pouze s bedachilinem a pretomanidem.

Vynechané dávky

Všechny vynechané dávky pretomanidu a bedachilinu mají být nahrazeny na konci léčby. Dávky linezolidu vynechané z důvodu nežádoucích účinků linezolidu nemají být na konci léčby nahrazeny. Další informace o použití těchto léčivých přípravků je nutno prostudovat v informacích o přípravcích bedachilin a linezolid.

Trvání léčby

Celkové trvání léčby pretomanidem v kombinaci s bedachilinem a linezolidem je 26 týdnů. Údaje o delším trvání léčby jsou omezené. Delší trvání léčby lze individuálně zvážit u pacientů, u kterých po 26 týdnech nedošlo k dostatečné odpovědi na léčbu (viz bod 5.1).

Starší pacienti (ve věku ≥ 65 let)

O použití pretomanidu u starších pacientů existují pouze omezené údaje. Bezpečnost a účinnost pretomanidu u starších pacientů proto nebyly stanoveny.

Porucha funkce jater

Bezpečnost a účinnost pretomanidu u pacientů s poruchou funkce jater nebyly stanoveny (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin

Bezpečnost a účinnost pretomanidu u pacientů s poruchou funkce ledvin nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje. Použití u pacientů s poruchou funkce ledvin se nedoporučuje.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost pretomanidu u dětí a dospívajících nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek je určen k perorálnímu podání.

Pretomanid se má užívat s jídlem (viz bod 5.2).

Tablety se mají spolknout s vodou.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, na jiné nitroimidazoly nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Bezpečnost a účinnost pretomanidu nebyla stanovena při použití v kombinaci s léčivými přípravky jinými, než jsou bedachilin a linezolid jako součást doporučeného dávkovacího režimu, a proto nemá být pretomanid používán jako součást žádného jiného režimu.

Hepatotoxicita

Při použití režimu obsahujícího pretomanid, bedachilin a linezolid se může vyskytnout hepatotoxicita. Měla by být monitorována laboratorní vyšetření související s játry. Při léčbě tímto režimem by měly být vyloučeny alkohol a hepatotoxické léčivé přípravky (včetně bylinných doplňků) jiné, než jsou uvedeny v přehledu indikací (viz bod 4.1), zejména u pacientů s poruchou jaterních funkcí. V průběhu léčby by se mělo zaměřit na příznaky a známky (jako je únava, anorexie, nauzea, žloutenka, tmavá moč, bolestivá játra a hepatomegalie). Laboratorní testy (alaninaminotransferáza [ALT], aspartátaminotransferáza [AST], alkalická fosfatáza a bilirubin) by měly být monitorovány při zahájení léčby a minimálně jednou týdně během prvního měsíce léčby, jednou za dva týdny během druhého měsíce léčby a poté po celou dobu léčby jednou měsíčně a v případě potřeby. Pokud se objeví známka nové nebo zhoršené poruchy jater, má se provést test na virovou hepatitidu a ostatní hepatotoxické léčivé přípravky se mají vysadit. Léčba celým režimem se má přerušit, pokud:

- zvýšení aminotransferáz je spojeno se zvýšením celkového bilirubinu na více než dvojnásobek horního limitu normy,
- zvýšení aminotransferáz je větší než na osminásobek horního limitu normy,
- zvýšení aminotransferáz je větší než na pětinasobek horního limitu normy a trvá déle než 2 týdny.

Léčbu je možno znovu zahájit za pečlivého sledování, až se jaterní enzymy a klinické příznaky normalizují.

Úprava/přerušení v důsledku nežádoucích účinků linezolidu

Úprava nebo ukončení podávání linezolidu mohou být v průběhu léčby nutné z důvodu léčby známé toxicity linezolidu. Níže uvedená doporučení vycházejí z postupů použitých v klinickém hodnocení ZeNix (bod 5.1).

Myelosuprese

U pacientů léčených linezolidem jako součástí kombinovaného režimu má být vyšetřován kompletní krevní obraz minimálně při zahájení léčby, za dva týdny po zahájení léčby a poté jednou měsíčně. Hematologické parametry se mezi jednotlivými vyšetření mění; snížení hodnot je nutné vyhodnotit v kontextu celkového zdravotního stavu pacienta. Je-li pravděpodobné, že příčinou snížení hodnot krevního obrazu je linezolid, lze použít pokyny uvedené níže. Dočasné vysazení nebo snížení dávky linezolidu na 300 mg zvažte v níže uvedených situacích.

- Anemie - pokud se hodnota hemoglobinu sníží pod 80 g/l nebo více než o 25 % pod hodnotu při zahájení léčby.
- Leukopenie - pokud se hodnota absolutního počtu neutrofilů (ANC) sníží pod $0,75 \times 10^9/l$ nebo významně pod výchozí hodnotu. Než učiníte rozhodnutí, opakujte test k potvrzení výsledku, protože ANC může kolísat během dne i jinak.
- Trombocytopenie - pokud se počet trombocytů sníží pod $50 \times 10^9/l$ nebo významně pod výchozí hodnotu. Než učiníte rozhodnutí, měl by být ideálně test opakován k potvrzení výsledku.

Po zlepšení myelosuprese zvažte opětovné nasazení linezolidu v počáteční dávce anebo v polovině počáteční dávky.

Periferní neuropatie a optická neuropatie

Periferní neuropatie související s linezolidem je obvykle reverzibilní nebo se zlepší po přerušení léčby linezolidem, snížení dávky nebo vysazení linezolidu. Po zlepšení periferní neuropatie zvažte opětovné nasazení linezolidu v dávce 300 mg (polovina počáteční dávky). V klinických hodnoceních (bod 5.1) se od přibližně 2. měsíce léčby až do dokončení léčby stále zvyšoval výskyt přerušení léčby linezolidem/snížení dávky/vysazení linezolidu v důsledku periferní neuropatie. U všech pacientů léčených kombinovaným režimem s pretomanidem, bedachilinem a linezolidem monitorujte příznaky

zhoršení zraku. Pokud se u pacienta vyskytnou příznaky zhoršení zraku, přerušete podávání linezolidu a nechejte pacienta vyšetřit oftalmologem, zda nemá známky optické neuropatie.

Laktátová acidóza

Laktátová acidóza je známý nežádoucí účinek linezolidu. Pacienti, u kterých se opakovaně vyskytne nauzea nebo zvracení, by měli být okamžitě vyšetřeni lékařem včetně vyšetření hodnot bikarbonátů a laktátu, a je u nich nutné zvážit přerušení léčby linezolidem. Linezolid může být za pečlivého monitorování znovu nasazen v nižší dávce, až známky a příznaky laktátové acidózy odezní.

Prodloužení intervalu QT

U kombinovaného režimu s pretomanidem, bedachilinem a linezolidem bylo hlášeno prodloužení intervalu QT. Prodloužení intervalu QT je známý nežádoucí účinek bedachilinu. Zdá se, že bedachilin v kombinaci s pretomanidem způsobuje prodloužení intervalu QT větší, než se předpokládá u samotného bedachilinu. Vliv pretomanidu však nebyl plně popsán.

EKG by měl být vyšetřen před zahájením léčby kombinovaným režimem s pretomanidem, bedachilinem a linezolidem a poté během léčby alespoň jednou měsíčně. Ve výchozím stavu mají být vyšetřeny koncentrace draslíku, vápníku a hořčíku v séru a v případě abnormálních hodnot mají být korigovány. Je-li zjištěno prodloužení intervalu QT, má být prováděno kontrolní monitorování elektrolytů.

Zvýšené riziko prodloužení intervalu QT může být v těchto případech:

- torsade de pointes v anamnéze,
- syndrom vrozeného dlouhého intervalu QT v osobní nebo rodinné anamnéze,
- hypotyreóza v anamnéze nebo v současnosti,
- v současnosti zjištěná bradyarytmie,
- srdeční selhání nebo známé strukturální onemocnění srdce,
- interval QT korigovaný podle Fridericiova vzorce (QTcF) > 450 ms (potvrzený na opakovaném elektrokardiogramu) nebo
- koncentrace vápníku, hořčíku nebo draslíku v séru pod dolním limitem normálu.

Pokud u pacienta vznikne život ohrožující ventrikulární arytmie nebo pokud je interval QTcF delší než 500 ms (což je potvrzeno na opakovaném EKG), musí být léčba celým režimem s pretomanidem, bedachilinem a linezolidem ukončena. Dojde-li k synkopě, musí být natočen EKG k detekci prodloužení intervalu QT.

Riziko prodloužení intervalu QT u kombinovaného režimu při expozicích vyšších, než jsou terapeutické hladiny, nebylo stanoveno. Riziko se může zvýšit, pokud je zvýšena systémová expozice pretomanidu (viz body 4.5 a 5.2).

Pomocné látky

Dovprela obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat. Přípravek Dovprela obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vliv jiných léčivých přípravků na pretomanid

Induktory CYP3A4

Pretomanid je částečně metabolizován cytochromem CYP3A4. Proto může být expozice pretomanidu při souběžném podávání s induktory CYP3A4 snížena. Ve studiích interakce mezi několika dávkami pretomanidu a několika dávkami přípravků rifampicin nebo efavirenz byla AUC_{0-24h} pretomanidu snížena o 66 %, resp. o 35 %. Vzhledem k možnosti snížení léčebného účinku pretomanidu v důsledku snížené systémové expozice se má zabránit souběžnému systémovému podávání pretomanidu a

středně silných nebo silných induktorů CYP3A4 (jako je např. efavirenz, etravirin, rifamyciny včetně rifampicinu rifapentinu a rifabutinu, karbamazepin, fenytoin, třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*)) (viz bod 4.4).

Ve studiích interakce mezi několika dávkami pretomanidu a několika dávkami lopinaviru posíleného ritonavirem byla AUC_{0-24h} pretomanidu snížena o 17 %.

Vliv pretomanidu na jiné léčivé přípravky

Substráty CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C19

Studie *in vitro* ukazují, že pretomanid je induktorem CYP2C8, zatímco studie týkající se potenciálu pretomanidu indukovat CYP2C9 a CYP2C19 jsou neprůkazné. Indukci *in vivo* nelze vyloučit, protože nebyly provedeny žádné klinické studie. Pokud je pretomanid podáván současně se substráty CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C19, např. paklitaxelem, warfarinem, mefenytoinem, mají předepisující lékaři a jejich pacienti sledovat potenciální snížení účinnosti těchto substrátů.

Substráty OAT3, OATP1B3, P-gp a BCRP

Pretomanid je *in vitro* inhibitor transportéru OAT3, což by mohlo vést ke klinicky patrným zvýšeným koncentracím léčivých přípravků, které jsou substráty OAT3, a může zvyšovat riziko nežádoucích účinků těchto léčivých přípravků.

Pokud je pretomanid podáván souběžně s léčivými přípravky, které jsou substráty OAT3 (jako je např. metotrexát, benzylpenicilin, indomethacin, ciprofloxacin), má se zvážit monitorování nežádoucích účinků souvisejících s léky, které jsou substráty OAT3, a v případě potřeby snížení dávky těchto léčivých přípravků (viz bod 4.4).

Studie *in vitro* indikují, že pretomanid je inhibitorem BCRP, OATP1B3 a P-gp. Nebyly provedeny žádné klinické studie zkoumající tyto interakce. Nelze tedy vyloučit, že současné podávání pretomanidu se senzitivními substráty OATP1B3 (např. valsartan, statiny), substráty BCRP (např. rosuvastatin, prazosin, glyburid, sulfasalazin) a substráty P-gp (např. digoxin, dabigatran etexilát, verapamil) může zvýšit jejich expozici. Pokud je pretomanid podáván současně se substráty OATP1B3, BCRP nebo P-gp, má se sledovat výskyt nežádoucích účinků současně podávaného léčivého přípravku.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání pretomanidu těhotným ženám jsou velmi omezené. Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky týkající se embryonálního či fetálního vývoje (viz bod 5.3).

Pretomanid se má během těhotenství používat pouze tehdy, pokud je přínos pro pacientku považován za vyšší, než je potenciální riziko pro plod.

Kojení

Není známo, zda se pretomanid/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvířat prokázaly vylučování pretomanidu do mléka (viz bod 5.3). Riziko pro kojené děti nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání pretomanidu.

Fertilita

Nejsou dostupné žádné údaje o účinku pretomanidu na fertilitu u lidí. Perorální podávání pretomanidu způsobilo významné snížení fertility u krysích samců (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pretomanid může mít malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. U některých pacientů užívajících pretomanid byly hlášeny závratě a u některých pacientů došlo ke zhoršení zraku. To je nutné vzít v úvahu při posouzení schopnosti pacienta řídit nebo obsluhovat stroje (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastějšími nežádoucími účinky byly během léčby pretomanidem v kombinaci s bedachilinem a linezolidem nauzea, zvracení a zvýšení aminotransferáz. U pacientů se vyskytly periferní neuropatie a anemie, což jsou známé nežádoucí účinky linezolidu. Nauzea, zvracení a zvýšení aminotransferáz jsou možné nežádoucí účinky všech tří léčivých přípravků v tomto režimu. Další informace o nežádoucích účincích způsobených těmito dvěma léčivými přípravky jsou uvedeny v Souhrnu údajů o přípravku bedachilinu a linezolidu.

Nežádoucí účinky pretomanidu uvedené v tabulce

Nežádoucí účinky (ADR; *adverse drug reactions*) hlášené u 109 pacientů léčených pretomanidem v kombinaci s bedachilinem a linezolidem (1 200 mg denně) po dobu 26 týdnů od nekontrolované studie Nix-TB fáze 3 spolu s ADR hlášenými u 45 pacientů léčených pretomanidem v kombinaci s bedachilinem a linezolidem (1 200 mg denně) po dobu 26 týdnů a u 45 pacientů léčených pretomanidem v kombinaci s bedachilinem a linezolidem (600 mg denně) po dobu 26 týdnů ve studii ZeNix fáze 3 jsou shrnuty v níže uvedené tabulce podle třídy orgánových systémů a frekvence. Níže uvedený seznam nežádoucích účinků částečně odráží bezpečnostní profil studijního režimu BPaL, protože je obtížné odlišit kauzalitu jednoho léku od druhého. ADR, o kterých se soudí, že souvisí s linezolidem, jsou označeny symbolem Δ.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky pretomanidu zjištěné v klinických studiích

Třída orgánových systémů	Velmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Méně časté ≥ 1/1 000 až < 1/100
Infekce a infestace		Kandidóza ústní dutiny*	
Poruchy krve a lymfatického systému	Anemie* Δ	Leukopenie Δ, neutropenie* Δ, trombocytopenie* Δ	Lymfopenie Δ pancytopenie Δ
Poruchy metabolismu a výživy	Snížená chuť k jídlu	Hypoglykémie, laktátová acidóza* Δ, hypomagnesémie	Dehydratace, hypokalcémie, hypovolémie
Psychiatrické poruchy		Insomnie	Úzkost, deprese
Poruchy nervového systému	Periferní neuropatie* Δ	Dysgeuzie, závratě, bolest hlavy	
Poruchy oka		Poruchy zraku*, podráždění očí, bolest očí, optická neuropatie*Δ, suché oko	Poruchy čočky, svědění očí, otok očí, papilledém, presbyopie
Poruchy ucha a labyrintu			Nedoslýchavost
Srdeční poruchy			Palpitace, sinusová tachykardie
Cévní poruchy			Hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Kašel, epistaxe

Třída orgánových systémů	Velmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Méně časté ≥ 1/1 000 až < 1/100
Gastrointestinální poruchy	Nauzea, zvracení, dyspepsie	Gastritida*, průjem, zácpa, gastroezofageální refluxní choroba, pankreatitida*, bolest břicha*	Abdominální distenze, glossodynie, hematemeze
Poruchy jater a žlučových cest	Zvýšení aminotransferáz*	Hyperbilirubinémie*	Hepatomegalie, žloutenka
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Akné*	Suchá kůže, alopecie, pruritus*, vyrážka*	Alergická dermatitida, hyperpigmentace kůže
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Muskuloskeletální bolest*, svalové spazmy*	
Poruchy reprodukčního systému a prsu			Erektální dysfunkce, metrorhagie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Únava*	Malátnost
Vyšetření		Zvýšení gama-glutamyltransferázy, prodloužení intervalu QT na elektrokardiogramu, zvýšení alkalické fosfatázy v krvi, zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi, zvýšení urey v krvi, zvýšení lipázy*, zvýšení amylázy*, zvýšení kreatininu v krvi	Přítomnost albuminu v moči, zvýšení izoenzymu MB kreatinfosfokinázy v krvi, zvýšení kyseliny močové v krvi, snížení clearance kreatininu

*Vybrané termíny jsou zkráceny takto: **periferní neuropatie** (pocit pálení, hypestézie, hyporeflexie, periferní neuropatie, parestézie, periferní motorická neuropatie, periferní senzomotorická neuropatie, periferní senzorická neuropatie, polyneuropatie); **gastritida** (gastritida, chronická gastritida); **akné** (akné, akneiformní dermatitida); **muskuloskeletální bolest** (artralgie, bolest zad, osteochondritida, myalgie, bolest končetin, muskuloskeletální bolest); **zvýšení aminotransferáz** (zvýšení alaninaminotransferázy (ALT), zvýšení aspartátaminotransferázy (AST), lékové poškození jater, zvýšení jaterních enzymů, abnormální jaterní funkce, zvýšené jaterní testy, zvýšení aminotransferáz); **vyrážka** (vyrážka, erytematózní vyrážka, makulo-papulózní vyrážka, papulózní vyrážka, vezikulózní vyrážka, nodulární vyrážka); **pruritus** (pruritus, generalizovaný pruritus, svědivá vyrážka); **bolesti břicha** (bolesti břicha, bolesti v podbříšku, bolesti v nadbříšku, bolestivost břicha); **poruchy zraku** (rozostřené vidění, snížená ostrost vidění, porucha zraku); **zvýšení amylázy** (zvýšení amylázy, hyperamylazémie); **zvýšení lipázy** (hyperlipazémie, zvýšení lipázy); **optická neuropatie** (optická neuropatie, optická neuritida); **pankreatitida** (pankreatitida, hemoragická pankreatitida), **anémie** (anémie, snížení hemoglobinu); **trombocytopenie** (trombocytopenie, snížení počtu krevních destiček); **neutropenie** (neutropenie, snížení počtu neutrofilů); **hyperbilirubinémie** (hyperbilirubinémie, zvýšený bilirubin); **laktátová acidóza** (laktátová acidóza, acidóza); **svalové spazmy** (svalové spazmy, muskuloskeletální ztuhlost); **únava** (únava, astenie); **kandidóza ústní dutiny** (kandidóza ústní dutiny, mykotické infekce ústní dutiny, úhlová cheilitida).

Δ: ADR, o kterých se soudí, že souvisí s linezolidem.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Zvýšení aminotransferáz

V klinickém hodnocení Nix-TB, ve kterém bylo 109 pacientů léčeno pretomanidem v kombinaci s bedachilinem a linezolidem, v kombinaci s pacienty z klinického hodnocení ZeNix léčenými v rámci ramen, kterým byl po dobu 26 týdnů podáván linezolid, mělo 19 % pacientů zvýšené aminotransferázy jako ADR (velmi častý). Kromě jednoho pacienta, který zemřel na pneumonii a sepsi, byli všichni pacienti, u kterých došlo ke zvýšení aminotransferáz, schopni pokračovat v léčbě nebo ji po přerušení znovu zahájit a dokončit úplnou léčebnou kúru.

Prodloužení intervalu QT na EKG

Prodloužení intervalu QT je známý nežádoucí účinek bedachilinu. Zdá se, že bedachiline v kombinaci s pretomanidem způsobuje prodloužení intervalu QT větší, než se předpokládá u samotného bedachilinu. Vliv pretomanidu však nebyl plně popsán. V klinickém hodnocení Nix-TB došlo u 6 pacientů (5,5 %, častý) k přechodným nežádoucím příhodám vznikajícím při léčbě (TEAE; *treatment-emergent adverse events*) prodloužení QT intervalu na elektrokardiogramu. V celém klinickém hodnocení Nix-TB nebyl u žádného pacienta hlášen QTcF přesahující 480 ms v souvislosti s léčbou. Pouze u jednoho pacienta byla hlášena změna QTcF přesahující 60 ms oproti výchozímu stavu.

V klinickém hodnocení ZeNix nebylo u pacientů z 26týdenního léčebného ramene pozorováno na elektrokardiogramu žádné prodloužení QT intervalu.

Myelosuprese

Myelosuprese je známý nežádoucí účinek linezolidu. V klinickém hodnocení Nix-TB došlo k anemii jako nejčastějšímu ADR (velmi častý) typu periferní cytopenie připisovanému linezolidu u 37 % pacientů. Cytopenie většinou začala za 2 týdny léčby. Celkově byla cytopenie považovaná za závažnou zjištěna u tří pacientů: neutropenie u 1 pacienta a anemie u 2 pacientů. Všechny 3 závažné nežádoucí příhody vedly buď k přerušení podávání linezolidu nebo k přerušení podávání pretomanidu, bedachilinu a linezolidu, a všechny ustoupily.

V klinickém hodnocení ZeNix byl vyšší výskyt příhod myelosuprese, a to 28,9 % pro 1 200 mg linezolidu oproti 13,3 % pro 600 mg linezolidu ve 26týdenní skupině. Většina TEAE myelosuprese byla buď stupně 1, nebo stupně 2 závažnosti. Celkově se většina prvních TEAE myelosuprese vyskytla během prvních 9 týdnů léčby, s výjimkou 26týdenní léčebné skupiny s 1 200 mg, která vykazovala přibližně polovinu příhod vyskytujících se po týdnu 9.

V údajích z kombinované studie hlásili 2 pacienti závažné příhody anémie s linezolidem v dávce 1 200 mg, a žádná nebyla hlášena ve skupině 600 mg.

Periferní neuropatie

Periferní neuropatie je známý ADR linezolidu. V klinickém hodnocení Nix-TB došlo k periferní neuropatii u 81 % pacientů (velmi častý). V klinickém hodnocení ZeNix hlásilo periferní neuropatii jako příhodu vznikající při léčbě 17 (37,8 %) pacientů ve 26týdenní léčebné skupině s 1 200 mg; jedna z těchto příhod vedla k ukončení léčby. Ve 26týdenní léčebné skupině s 600 mg hlásil periferní neuropatii menší počet pacientů, 11 (24,4 %), a žádný nevyžadoval přerušení nebo ukončení léčby linezolidem.

Většina těchto nežádoucích účinků byla stupně 1 a se vyskytla po 8 týdnech léčby.

Optická neuropatie

Optická neuropatie je známý nežádoucí účinek linezolidu. U dvou pacientů v klinickém hodnocení Nix-TB trial se vyvinula optická neuropatie (2 %, častý), u obou po 16 týdnech léčby. Oba případy byly závažné, potvrzené při vyšetření sítnice jako optická neuropatie/neuritida, a vedly k ukončení léčby linezolidem; oba nežádoucí účinky vymizely.

V klinickém hodnocení ZeNix celkem 4 (2,2 %) pacienti hlásili optickou neuropatii jako příhodu vznikající při léčbě. Všichni 4 pacienti byli ve 26týdenní léčebné skupině s 1 200 mg linezolidu (8,9 %). Maximální závažnost byla stupeň 1 (mírný) u 1 pacienta, stupeň 2 (střední) u 2 pacientů a stupeň 3 (závažný) u 1 pacienta. U všech pacientů bylo podávání linezolidu trvale ukončeno s výjimkou jednoho pacienta, který již dokončil léčbu, když se příhoda vyskytla. K nástupu příhody došlo po 3 měsících léčby a vše odeznělo. V klinickém hodnocení ZeNix nebyly hlášeny žádné příhody optické neuropatie, když byl linezolid podáván v dávce 600 mg.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Nejsou žádné zkušenosti s akutním předávkováním pretomanidem. V případě úmyslného nebo náhodného předávkování by měla být provedena obecná opatření k podpoře základních životních funkcí včetně monitorování základních životních funkcí a EKG.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antimykobakteriální přípravky, antituberkulotika, ATC kód: J04AK08.

Mechanismus účinku

Předpokládá se, že mechanismus účinku pretomanidu zahrnuje za aerobních podmínek inhibici syntézy lipidů buněčné stěny a za anaerobních podmínek tvorbu reaktivních dusíkových radikálů. Aktivace redukcí pretomanidu mykobakteriální deazaflavin (F420)-dependentní nitroreduktázou je pro aktivitu nutná jak za aerobních, tak za anaerobních podmínek (viz také mechanismus vzniku rezistence níže).

Rezistence

Aktivace pretomanidu, ke které dochází v bakteriální stěně, je závislá na enzymech kódovaných 5 geny: na kofaktoru F420-dependentní nitroreduktázy zvaném Ddn; na glukózo-6-fosfát dehydrogenáze zvané Fgd1; a na enzymech biosyntetické dráhy F420 (FbiA, FbiB a FbiC). Mutace 5 genů kódujících tyto enzymy (*ddn*, *fgd1*, *fbiA*, *fbiB*, *fbiC*) jsou spojeny s vysokým stupněm rezistence na pretomanid *in vitro*.

Ne všechny izoláty se zvýšenou minimální inhibiční koncentrací (MIC) mají mutace v těchto genech, což ukazuje na existenci alespoň jednoho dalšího mechanismu vzniku rezistence.

Pretomanid nevykazuje zkříženou rezistenci s žádným v současnosti používaným antituberkulotikem vyjma delamanidu, u něhož byla zkřížená rezistence prokázána *in vitro*. Příčinou je zřejmě aktivace pretomanidu i delamanidu ve stejné dráze, viz výše. V klinických hodnoceních, jejichž zadavatelem byla TB Alliance, byl dosud pozorován pouze jeden případ získané rezistence na pretomanid.

Hraniční hodnoty testování citlivosti

Evropský výbor pro testování antimikrobiální citlivosti (EUCAST) stanovil pro testování citlivosti pretonamidu tato kritéria interpretace minimální inhibiční koncentrace (MIC):

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

Klinické hodnocení Nix-TB:

Pretomanid byl posuzován v multicentrickém otevřeném klinickém hodnocení u pacientů s

- plicní TBC způsobenou bakterií *M. tuberculosis* rezistentní na isoniazid, rifampicin, fluorochinolon a injekční antibakteriální lék druhé linie (TBC extenzivně rezistentní na léky (XDR-TBC), definice Světové zdravotnické organizace (WHO) před rokem 2021),
- nebo pacientů s plicní TBC způsobenou bakterií *M. tuberculosis* rezistentní na isoniazid a rifampicin, kteří netolerovali standardní léčbu nebo na ni nereagovali (TI/NR MDR-TB).

Pacienti byli léčeni indikovaným režimem pretomanid-bedachilin-linezolid po dobu 6 měsíců (s možností prodloužení na 9 měsíců) s 24měsíčním sledováním po léčbě; zahajovací dávka linezolidu byla buď 600 mg dvakrát denně, nebo 1 200 mg jednou denně. V průběhu klinického hodnocení bylo léčeno celkem 109 pacientů.

Primárním cílovým parametrem účinnosti v klinickém hodnocení bylo selhání léčby definované jako incidence bakteriologického selhání, bakteriologického relapsu (konverze kultury na pozitivní stav po dokončení léčby stejného kmene *Mycobacterium tuberculosis*, po konverzi na negativní stav během léčby) nebo klinické selhání během sledování až do 6 měsíců po ukončení léčby. Pacienti, u nichž bylo zjištěno selhání léčby, byli zařazeni do kategorie pacientů s nepříznivým výsledkem.

Průměrný věk pacientů byl 35,6 let, 48 % byly ženy a 52 % byli muži. Průměrná doba trvání od prvotního zjištění diagnózy TBC byla 24 měsíců. 47 %/38 % pacientů mělo unilaterální/bilaterální kaverny a 51 % pacientů bylo HIV pozitivních (s průměrným počtem CD4 buněk 396 buněk/ μ l). Výsledek analýzy primárního ukazatele účinnosti je uveden v tabulce níže.

Tabulka 2: Primární analýza účinnosti v rámci Nix-TB

	Celkem	XDR	TI/NR MDR
n	109	71 (65 %)	38 (35 %)
Nehodnotitelní	2	1	1
Hodnotitelní celkem	107	70	37
Příznivý výsledek	98 (92 %)	63 (90 %)	35 (95 %)
Nepříznivý výsledek	9 (8 %)	7 (10 %)	2 (5 %)

XDR (dle definice WHO před rokem 2021): extenzivně rezistentní na léky (rezistence na isoniazid, rifampicin, fluorochinolon a injekční antibakteriální lék druhé linie)

TI/NR MDR: s intolerancí léčby nebo neresponzivní multirezistentní (rezistence jak na isoniazid, tak na rifampicin a s intolerancí na standardní léčbu nebo na standardní léčbu neodpovídající)

Výsledky byly u HIV negativních i u HIV pozitivních pacientů podobné. Z 9 nepříznivých výsledků bylo 6 úmrtí v průběhu léčby. Dva další pacienti měli během sledování po ukončení léčby relaps; jeden z nich později zemřel.

Klinické hodnocení ZeNix

Pretomanid byl hodnocen ve fázi 3 částečně zaslepené randomizované studii hodnotící bezpečnost a účinnost různých dávek a trvání léčby linezolidem v kombinaci s bedachilinem a pretomanidem (BPaL) u pacientů s

- plicní TBC způsobenou bakterií *M. tuberculosis* rezistentní na isoniazid, rifampicin, fluorochinolon a na injekční antibakteriální lék druhé linie (TBC extenzivně rezistentní na léky (XDR-TB), definice WHO před rokem 2021)

- nebo plicní TBC způsobenou bakterií *M. tuberculosis* rezistentní na rifampicin a buď na fluorochinolon, nebo na injekční antibakteriální lék druhé linie (pre-XDR-TB, definice WHO před rokem 2021)
- nebo plicní TBC způsobenou bakterií *M. tuberculosis* rezistentní jak na isoniazid, tak na rifampicin, kteří netolerovali standardní léčbu nebo na ni nereagovali (TI/NR, MDR-TB).

Celkem bylo randomizováno 181 pacientů do 4 léčebných ramen, přičemž 45 pacientům bylo podáváno 1 200 mg nebo 600 mg linezolidu v režimu BPaL po dobu 26 týdnů, a 46 a 45 pacientům bylo podáváno 1 200 mg nebo 600 mg linezolidu v režimu BPaL po dobu 9 týdnů. Průměrný věk pacientů byl 37,1 let, a 67,4 % byli muži. Většina účastníků byli běloši (63,5 %) a zbývající účastníci byli černoši (36,5 %). Většina účastníků měla diagnostikovanou tuberkulózu (stratifikační faktor) typu plicní TBC způsobené *M. tuberculosis* rezistentní na rifampicin a buď fluorochinolon, nebo injekční antibakteriální lék druhé linie (47,0 %) nebo plicní TBC způsobené *M. tuberculosis* rezistentní na isoniazid, rifampicin, fluorochinolon a injekční antibakteriální lék druhé linie (41,4 %) a zbývající účastníci měli plicní TBC způsobenou *M. tuberculosis* rezistentní na isoniazid a rifampicin a byli intolerantní ke standardní léčbě nebo na standardní léčbu neodpovídali (6,6 % a 5,0 %, v uvedeném pořadí).

Primárním cílovým parametrem účinnosti byl výskyt selhání léčby (nepříznivý výsledek) definované jako bakteriologické selhání nebo relaps či klinické selhání po 6 měsících (26 týdnech) po ukončení léčby. Účastníci byli klasifikováni jako osoby s příznivým, nepříznivým nebo nehodnotitelným stavem po 6 měsících (26 týdnech) po ukončení léčby.

Výsledky primární analýzy účinnosti jsou uvedeny v následující tabulce.

Tabulka 3: Primární analýza účinnosti v rámci ZeNix

	Linezolid 1 200 mg 26 týdnů (N = 45) n (%)	Linezolid 1 200 mg 9 týdnů (N = 46) n (%)	Linezolid 600 mg 26 týdnů (N = 45) n (%)	Linezolid 600 mg 9 týdnů (N = 45) n (%)	Celkem (N = 181) n (%)
Nehodnotitelní	1	1	0	1	3
Hodnotitelní celkem	44	45	45	44	178
Příznivý výsledek	41 (93,2 %)	40 (88,9 %)	41 (91,1 %)	37 (84,1 %)	159 (89,3 %)
Nepříznivý výsledek	3 (6,8 %)	5 (11,1 %)	4 (8,9 %)	7 (15,9 %)	19 (10,7 %)
95% CI pro příznivý výsledek	81,3 % až 98,6 %	75,9% až 96,3 %	78,8 % až 97,5 %	69,9 % až 93,4 %	83,8 % až 93,4 %

CI = interval spolehlivosti; N = celkový počet účastníků v příslušné analyzované populaci; n = počet účastníků v každé kategorii.

Status příznivý a nepříznivý výsledek platí tak, jak je definován v plánu statistické analýzy pro modifikovanou populaci podle původního léčebného záměru (modified intent-to-treat population).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem obsahujícím pretomanid u jedné nebo více podskupin pediatrické populace při léčbě multirezistentní tuberkulózy (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti pretomanidu jsou u dospělých zdravých osob a u dospělých pacientů s tuberkulózní infekcí podobné.

Absorpce

Absolutní biologická dostupnost pretomanidu nebyla stanovena. Dvě mass balance studie ukázaly, že absolutní biologická dostupnost je vyšší než 53 % a 64 %.

Medián hodnot t_{max} je v rozsahu od 4 do 5 hodin.

Podání 200 mg pretomanidu s jídlem s vysokým obsahem tuku a kalorií zvýšilo v porovnání s podáním na lačno střední C_{max} o 76 % a střední AUC_{0-inf} o 88 %.

Distribuce

Vazba pretomanidu na proteiny lidské plazmy je 86,4 %, nevázaná frakce (f_u) je tedy 13,6 %. Vazba na albumin v lidském séru byla podobná (82,7 %), což znamená, že za vazbu pretomanidu na proteiny v lidské plazmě odpovídá vazba na albumin.

Střední zdánlivý distribuční objem (V_d/F) po jedné dávce 200 mg v sytém stavu byl 97 l při střední hmotnosti 72 kg.

Biotransformace

Metabolický profil pretomanidu nebyl úplně objasněn. Pretomanid je rozsáhle metabolizován za vzniku více než 19 metabolitů identifikovaných v několika metabolických drahách. V bilanční studii (mass-balance study) měl pretomanid poločas 16 hodin, přičemž poločas celkové radioaktivity byl 18 dnů, což ukazuje na přítomnost rovněž neidentifikovaných metabolitů s dlouhým poločasem.

In vitro byl pretomanid mírně metabolizován cytochromem CYP3A4. Role cytochromu CYP3A4 byla dále podepřena klinickou studií lékových interakcí s induktory CYP3A4. V metabolismu pretomanidu hraje také roli redukce dusíkatých skupin v *Mycobacterium tuberculosis* a potenciálně v gastrointestinální mikroflóře.

Pretomanid není *in vitro* substrátem cytochromů P450 (CYP) 2C9, 2C19 ani 2D6.

Eliminace

Opětovné obnovení celkové radioaktivity po jedné dávce ^{14}C -pretomanidu bylo přibližně 90%, přičemž přibližně 53-65 % bylo vyloučeno močí a 26-38 % stolicí.

Pretomanid v klinicky relevantních koncentracích není substrát ani inhibitor transportérů, exportní pumpy solí žlučových kyselin (BSEP), proteinu extruze léků a toxinů (MATE)1, MATE2-K, transportérů organických aniontů (OAT)1, OAT1B1 a transportérů organických kationtů (OCT)1. Pretomanid není substrát transportéru OAT3, proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP), P-glykoproteinu (P gp), OCT2 a polypeptidu transportujícího organické anionty (OATP)1B3. Potenciál pretomanidu inhibovat P gp, OATP1B3, OCT2 a BCRP nebyl zkoumán v klinicky relevantních koncentracích.

Zdánlivá clearance (CL/F) po jedné dávce byla 7,6 a 3,9 l/h ve stavu na lačno, resp. v systém stavu. Eliminační poločas byl 17 hodin.

Nelinearita

Ve stavu na lačno klesala biologická dostupnost se zvyšujícími se dávkami (50 až 1500 mg/den), se saturací absorpce nad 1000 mg. V sytém stavu nebyly v dávkách od 50 mg do 200 mg žádné významné změny biologické dostupnosti.

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

Farmakokinetika pretomanidu nebyla u pacientů s poruchou jaterních funkcí stanovena.

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika pretomanidu nebyla u pacientů s poruchou funkce ledvin stanovena.

Pediatrická populace

Farmakokinetika pretomanidu nebyla u pediatrické populace stanovena.

Starší pacienti

O použití pretomanidu u starších pacientů (≥ 65 let) existují pouze omezené údaje ($n=5$).

Rasa

Mezi černošskými a bělošskými pacienty nebyly žádné významné rozdíly ve farmakokinetice pretomanidu. Farmakokinetika pretomanidu nebyla u populací ostatních ras stanovena.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Katarakta se vyvinula u potkanů, jimž byl podáván pretomanid v dávce 300 mg/kg/den po dobu 13 týdnů při expozici 7násobku maximální doporučené dávky pro člověka (MRHD) a 100 mg/kg/den po dobu 26 týdnů při 3-4násobku expozice u MRHD. Karakta nebyla zjištěna na konci podávání u opic, kterým byl podáván perorální pretomanid v dávce 450 mg/kg/den (10,5násobek expozice u MRHD) po dobu 4 týdnů a 300 mg/kg/den (5,4násobek expozice u MRHD) po dobu 12 dalších týdnů, ale byla zjištěna u 2 ze 12 opic během 13týdenního období zotavení po léčbě. V další studii na opicích katarakta nebyla zjištěna po 13 týdnech léčby perorálním pretomanidem v dávce až 300 mg/kg/den (5násobek expozice u MRHD) ani během 20týdenního období zotavení po léčbě. Dále nebyla katarakta zjištěna ve studiích toxicity po opakovaných dávkách v trvání až 9 měsíců u opic (přibližně 2-3násobek expozice u MRHD). Ve dvouleté studii karcinogenity u potkanů navíc podávání pretomanidu vedlo ke zvýšené incidenci katarakt při dávce 10 mg/kg/den, což vedlo k expozici stejného rozsahu jako při MRHD. Klinický význam tohoto nálezu není znám.

Ve studiích s opakovanými dávkami u potkanů byly pozorovány křeče při systémové expozici 4krát až 10krát vyšší, než je klinická expozice u MHRD 200 mg/den ($C_{\max} = 3,1 \mu\text{g/ml}$ a $\text{AUC}_{0-24} = 57 \text{ h} \times \mu\text{g/ml}$). Ve studiích s opakovanými dávkami u opic byly pozorovány křeče při expozicích 2krát až 8krát vyšších, než je expozice u MHRD. U obou druhů byly křeče pozorovány při nižších expozicích ve studiích s delším trváním (6 měsíců u potkanů a 9 měsíců u opic). Mechanismus vzniku křečí v neklinických studiích s pretomanidem není známý. Klinický význam tohoto zjištění není známý.

Pretomanid může ovlivnit repolarizaci srdečního svalu blokádou draslíkových kanálů hERG a/nebo jiných iontových kanálů v srdci včetně Nav1.5 a KCNQ1/minK.

Testikulární toxicita byla pozorována u potkanů a myší bez zvýšení expozice oproti MRHD. Snížená fertilita až úplná infertilita byla pozorována u potkaních samců léčených perorálním pretomanidem. Nebyl žádný přímý účinek pretomanidu na reprodukční orgány u opic, jimž byl podáván perorální pretomanid po dobu 3 měsíců a 9 měsíců. Snížená motilita spermií, snížený počet spermií a zvýšený podíl abnormálních spermií byly pozorovány u opic. Podle preklinických údajů jsou hlodavci citliví na pretomanidem navozené testikulární poškození. Sérové hladiny samčích reprodukčních hormonů jsou biomarkery změn v souvislosti s tímto poškozením. V preklinické studii s primáty nebyly pozorovány žádné změny varlat či samčích reprodukčních hormonů související s pretomanidem.

Neklinické údaje neukazují na základě konvenčních studií embryofetálního vývoje a peri- a postnatálního vývoje na žádné zvláštní riziko pro lidi.

Přenos pretomanidu ze samic na mláďata mateřským mlékem byl zkoumán u potkanů. Po 14 dnech podávání dávky 20 mg/kg/den byla průměrná koncentrace v plazmě samice za 6 hodin po podání dávky $2,84 \mu\text{g/ml}$, což je podobné průměrné $C_{\max}$ v ustáleném stavu u dávky 200 mg pretomanidu u lidí. Zároveň byla průměrná koncentrace v mléce $4,07 \mu\text{g/ml}$ a průměrná plazmatická koncentrace u mláďat potkanů byla $0,119 \mu\text{g/ml}$. Koncentrace pretomanidu v mléce potkanů není nutně predikcí koncentrace pretomanidu v lidském mateřském mléce.

V konvenčních studiích genotoxicity pretomanidu nebyly zjištěny žádné mutagenní či klastogenní účinky. Metabolit pretomanidu v oběhu, M50, byl mutagenní v testu reverzních mutací u bakterií. V 6měsíční studii s transgenními myši, v níž vznikl tento metabolit, nebyl zjištěn žádný karcinogenní potenciál. Ve dvouleté studii u potkanů byla při dávce 10 mg/kg/den pozorována zvýšená incidence adenomů Leydigových buněk. Je pravděpodobné, že pro člověka má toto pozorování omezený význam.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktózy
Mikrokrystalická celulóza
Sodná sůl karboxymethylškrobu
Magnesium-stearát
Koloidní oxid křemičitý
Natrium-lauryl-sulfát
Povidon

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvičky z polyethylenu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylenovým šroubovacím uzávěrem s buničinovou vložkou a absorpční vatou nebo s výplní volného prostoru.
Velikost balení: 26 tablet.

Blistrové obaly s PVC/PVdC/Al fólií.

Velikosti balení: 14, 14 × 1 (jednodávkové balení), 182, 182 × 1 (jednodávkové balení) tableta.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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 PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 31. července 2020
Datum posledního prodloužení registrace: 23. června 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCE ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobce odpovědných za propouštění šarží

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1.
Komarom
2900
Maďarsko

Rottapharm Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
D15 XD71
Irsko

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA (PRO BLISTRY)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Dovprela 200 mg tablety
pretomanid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 200 mg pretomanidu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu
Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tablety

Blistry:

14 tablet

182 tablet

Perforované jednodávkové blistry:

14 × 1 tableta

182 × 1 tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální použití

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Dovprela 200 mg tablety

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH**BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Dovprela 200 mg tablety
pretomanid

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan IRE Healthcare Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA (PRO LAHVIČKU)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Dovprela 200 mg tablety
pretomanid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 200 mg pretomanidu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu
Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

26 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální použití

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1437/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Dovprela 200 mg tablety

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK LAHVIČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Dovprela 200 mg tablety
pretomanid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 200 mg pretomanidu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu
Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

26 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1437/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD****18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Dovprela 200 mg tablety pretomanid

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Dovprela a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Dovprela užívat
3. Jak se přípravek Dovprela užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Dovprela uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Dovprela a k čemu se používá

Přípravek Dovprela obsahuje léčivou látku pretomanid, která patří do skupiny antibiotik. Antibiotika jsou léčivé přípravky, které působí tak, že zabíjejí bakterie, které způsobují nemoci.

Přípravek Dovprela se používá u dospělých (ve věku 18 let a starších) v kombinaci se dvěma dalšími léčivými látkami linezolidem a bedachilinem k léčbě tuberkulózy postihující plíce:

- která je rezistentní na několik dalších tříd antibiotik (isoniazid, rifampicin, jakýkoli fluorochinolon a jakýkoli injekční antimykobakteriální lék druhé linie), nebo
- která je rezistentní pouze na isoniazid a rifampicin, když neodpovídáte na standardní léčbu nebo ji nejste schopný(á) snášet.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Dovprela užívat

Neužívejte přípravek Dovprela

- jestliže jste alergický(á) na pretomanid, na antibiotika ze skupiny zvané nitroimidazoly nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Protože se pretomanid musí užívat v kombinaci s dalšími léčivými přípravky proti tuberkulóze – linezolidem a bedachilinem, nezapomeňte si prosím přečíst bod „Neužívejte“ také v příbalových informacích o těchto léčivých přípravcích. Pokud si nejste jistý(á) významem kteréhokoli sdělení v těchto příbalových informacích, poraďte se prosím se svým lékařem nebo lékárníkem.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Dovprela se poradte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, pokud:

- máte zhoršené jaterní funkce,
- pijete pravidelně alkohol,
- máte zhoršenou funkci ledvin,
- máte nebo měl(a) jste poruchy srdečního rytmu nebo srdeční selhání nebo někdo ve Vaší rodině má poruchu srdečního rytmu,
- máte srdeční selhání,
- máte nebo měl(a) jste nedostatečnou činnost štítné žlázy,
- máte sníženou koncentraci vápníku, hořčíku nebo draslíku v krvi.

Poškození jater

Při léčbě přípravkem Dovprela, linezolidem a bedachilinem existuje riziko poškození jater. Váš lékař proto u Vás bude sledovat případný výskyt známek poškození jater a odebere Vám před zahájením léčby vzorek krve, a během léčby Vám bude vzorky krve pravidelně odebírat.

Informujte svého lékaře, pokud se u Vás vyskytnou příznaky jako např.:

- únava,
- snížení nebo ztráta chuti k jídlu,
- pocit na zvracení,
- zežloutnutí kůže a očí,
- tmavá moč,
- bolest břicha.

Pokud u Vás dojde k jaterní poruše, lékař Vám upraví léčbu.

Snížený počet krvinek

Léčba přípravkem Dovprela, linezolidem a bedachilinem může významně snížit počet krevních buněk, jako jsou krevní destičky, červené krvinky a bílé krvinky zvané neutrofily. Kontaktujte okamžitě svého lékaře, pokud se u Vás vyskytne tvorba podlitin, krvácení nebo infekce.

Váš lékař u Vás bude kontrolovat před zahájením léčby a pravidelně během léčby kompletní krevní obraz. Pokud u Vás dojde ke snížení počtu krevních buněk, lékař Vám upraví léčbu.

Poruchy nervů v rukou, nohou a očích

Během léčby může dojít k poruše nervů v rukou, nohou a očích. Kontaktujte svého lékaře, pokud budete mít během léčby potíže se zrakem nebo sníženou citlivost rukou nebo nohou. V takových případech Vám lékař upraví léčbu. Pokud se vyskytnou potíže se zrakem, kontaktujte lékaře kvůli okamžitému vyšetření očí.

Zvýšená koncentrace kyseliny mléčné v krvi

Během léčby může dojít ke zvýšené kyselosti krve zvané laktátová acidóza. Kontaktujte svého lékaře, pokud budete mít opakovaně pocit na zvracení nebo budete opakovaně zvracet. V takovém případě Vám lékař může upravit léčbu.

Srdeční poruchy

Během léčby se může vyskytnout určitá odchylka srdeční činnosti známá jako prodloužení intervalu QT. Váš lékař Vám proto před zahájením léčby a pravidelně během léčby bude vyšetřovat EKG. Vyskytnou-li se odchylky srdeční činnosti, bude Vám léčba upravena. Dále se budou sledovat koncentrace draslíku, vápníku a hořčíku v séru a v případě abnormálních hodnot se budou korigovat.

Bezpečnost a účinnost přípravku Dovprela nebyly zkoumány v kombinaci s jinými léčivými přípravky, než jsou linezolid a bedachilin, a proto nemá být přípravek Dovprela používán jako součást jiné léčebné kombinace.

Děti a dospívající

Tento léčivý přípravek se nedoporučuje u dětí a dospívajících ve věku do 18 let, protože v této věkové skupině nebyl zkoumán.

Další léčivé přípravky a přípravek Dovprela

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích včetně bylinných přípravků, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Mohly by ovlivňovat způsob, jakým přípravek Dovprela účinkuje nebo zvyšovat riziko nežádoucích účinků.

Vyhněte se současné léčbě přípravkem Dovprela a léčbě kterýmkoli z následujících léčivých přípravků. Ty by mohly snížit účinek přípravku Dovprela, takže by u Vás léčba nemusela být účinná; proto okamžitě informujte svého lékaře o těchto přípravcích:

- rifampicin, rifamycin, rifapentin, rifabutin: další léčivé přípravky k léčbě tuberkulózy nebo určitých dalších infekcí,
- efavirenz, etravirin: léčivé přípravky k léčbě infekce HIV;
- karbamazepin, fenytoin: léčivé přípravky k léčbě epilepsie a určitých bolestivých stavů,
- třezalka tečkovaná: bylinný léčivý přípravek k léčbě deprese a úzkosti.

Měl(a) byste se také **vyhnout** užívání léčivých přípravků poškozujících játra (jiných než bedachilin a linezolid). Poradte se se svým lékařem, kterým Vám bude moci říci, o kterých lécích to platí.

Informujte svého lékaře, pokud užíváte:

- metotrexát: léčivý přípravek k léčbě těžkého zánětu kloubů, zhoubných nádorů a kožního onemocnění psoriázou,
- benzylpenicilin, ciprofloxacin: léčivé přípravky k léčbě bakteriálních infekcí,
- indomethacin: léčivý přípravek k léčbě bolesti a zánětu,
- ritonavir: léčivý přípravek k léčbě infekce HIV.

Přípravek Dovprela s alkoholem

Během léčby přípravkem Dovprela nepožívejte alkohol, protože to zvyšuje riziko závažného poškození jater.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- **Těhotenství**
O použití přípravku Dovprela během těhotenství jsou k dispozici pouze velmi omezené údaje. Proto se Dovprela během těhotenství používá pouze tehdy, pokud přínos pro pacientku převažuje potenciální riziko pro plod. Váš lékař rozhodne, zda máte být přípravkem Dovprela léčena.
- **Kojení**
Není známo, zda pretomanid přechází do mateřského mléka. Váš lékař rozhodne, zda máte přerušit kojení nebo nebyť léčena přípravkem Dovprela.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Po užití přípravku Dovprela můžete mít závratě nebo mít potíže se zrakem. Pokud k tomu dojde, neřídte dopravní prostředky ani neobsluhujte stroje.

Přípravek Dovprela obsahuje laktózu a sodík

Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Dovprela užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Přípravek Dovprela se užívá v kombinaci s linezolidem a bedachilinem. Přečtěte si prosím také příbalové informace těchto léčivých přípravků. Máte-li jakékoli otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

Doporučená dávka přípravku je

- Dovprela: 1 tableta jednou denně
- linezolid: 600 mg denně
- bedachilin: 400 mg jednou denně po 2 týdny a poté 200 mg 3krát týdně (s odstupem mezi dávkami alespoň 48 hodin). Od 3. týdne dále můžete například užívat bedachilin každý týden v pondělí, ve středu a v pátek.

Způsob použití

Přípravek Dovprela užívejte ve stejnou dobu jako linezolid a bedachilin. Tablety zapijte vodou a užívejte je s jídlem.

Tablety se užívají pod přímým dohledem zdravotníka nebo v souladu s místní praxí.

Doba použití

Trvání kombinované léčby přípravkem Dovprela, linezolidem a bedachilinem je 26 týdnů. Váš lékař může rozhodnout o prodloužení této doby nebo o přerušení léčby, aby bylo zajištěno, že léčba u Vás bude bezpečná a účinná.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Dovprela, než jste měl(a)

Okamžitě kontaktujte svého lékaře a vezměte s sebou balení tohoto léčivého přípravku.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Dovprela

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Doporučuje se, aby byly všechny vynechané dávky pretomanidu a bedachilinu nahrazeny na konci léčby. Dávky linezolidu vynechané z důvodu nežádoucích účinků linezolidu nemají být nahrazeny. Pokud jste vynechal(a) dávku a nejste si jistý(á), co máte udělat, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Dovprela

Nepřestávejte užívat přípravek Dovprela ani v kombinaci s léčivými přípravky linezolidem nebo bedachilinem bez povolení svého lékaře. Vynechání dávky nebo nedokončení úplné léčebné kúry může způsobit, že léčba nebude účinná a tuberkulóza by se u Vás mohla zhoršit. Navíc by to zvýšilo pravděpodobnost, že se u bakterií vyvine rezistence na tyto léčivé přípravky.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Při užívání přípravku Dovprela společně s linezolidem a bedachilinem byly hlášeny tyto nežádoucí účinky:

Kontaktujte okamžitě svého lékaře, pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z následujících příznaků:
Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- snížený počet červených krvinek,
Možné známky jsou pocit únavy, slabost, dušnost, ztráta vědomí nebo zvýšená žízeň.
- zvýšené hladiny jaterních enzymů v krvi zvaných aminotransferázy, jako jsou ALT, AST.
Informujte svého lékaře, pokud se u Vás vyskytnou příznaky, jako je únava, nechutenství či ztráta chuti k jídlu, pocit na zvracení, zežloutnutí kůže a očí, tmavá moč či bolest břicha.

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- snížený počet bílých krvinek nebo krevních destiček,
Možné známky jsou tvorba podlitin, krvácení nebo infekce.
- zvýšené hladiny jaterního enzymu v krvi zvaného gama GT (ukazuje, jak dobře játra pracují),
- zvýšená hladina kyseliny mléčné v krvi.
Kontaktujte svého lékaře, pokud budete mít opakovaně pocit na zvracení nebo budete opakovaně zvracet.

Další nežádoucí účinky se mohou vyskytnout s touto četností:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- pocit na zvracení, zvracení, zažívací potíže,
- akné,
- snížená chuť k jídlu,
- poruchy nervů rukou a nohou, jako je bolest, pálení, poruchy cití nebo snížená citlivost.

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- plísňové infekce (včetně infekcí vyvolaných kvasinkou candida) v ústní dutině nebo v hrdle, které vypadají jako bílé skvrny,
- poruchy spánku,
- únava,
- poruchy chuti,
- závratě,
- bolest hlavy,
- svalové křeče, bolesti svalů a kostí, jako je bolest kloubů, bolest zad, bolest svalů,
- průjem, zácpa,
- zánět žaludeční sliznice, zánět slinivky břišní,
- reflux (zpětný návrat) žaludečních šťáv do jícnu,
- bolest břicha,
- padání vlasů, suchost kůže, svědění kůže, vyrážka,
- podráždění nebo bolest očí, suché oko, poruchy zraku,
- poškození a/nebo zánět očního nervu s otokem a poruchami zraku,
- abnormální elektrická aktivita srdce (prodloužený interval QT na elektrokardiogramu),
- zvýšená hladina v krvi:
 - amylázy,
 - bilirubinu, což je žlutý produkt rozpadu krevního pigmentu,
 - lipázy,
 - alkalické fosfatázy,
 - kreatininu,
 - kreatinfosfokinázy,

- močoviny,
- snížená hladina cukru v krvi,
- snížená hladina hořčíku v krvi.

Méně časté (mohou postihnout až 1 z 100 osob)

- plísňová infekce,
- příliš velká ztráta tekutin, snížený objem tělních tekutin,
- úzkost, deprese,
- zvětšená játra,
- zežloutnutí kůže, vnitřních orgánů a/nebo očního bělma (žloutenka),
- poruchy očních čoček,
- zhoršení schopnosti dobře zaostřit na blízké předměty,
- svědění očí, otok očí,
- otok optického disku (který vede ke ztrátě vidění),
- nedoslýchavost,
- pocit bušení srdce,
- zvýšená srdeční frekvence,
- nízký krevní tlak,
- kašel, krvácení z nosu,
- pocit nadýmání,
- pálení jazyka, zvětšení malých bradavičnatých struktur na horním povrchu jazyka,
- ekzém, nadměrná pigmentace kůže,
- nemožnost dosáhnout erekce či udržet ji,
- děložní krvácení v nepravidelných intervalech, zejména mezi pravidelným menstruačním krvácením,
- celkový pocit nemoci,
- abnormální přítomnost albuminu v moči,
- zvracení krve,
- omezené vylučování rozpadního produktu svalové tkáně, kreatininu, ledvinami,
- nízký počet bílých a červených krvinek a krevních destiček,
- snížená hladina vápníku v krvi
- zvýšená koncentrace v krvi:
 - izoenzymu kreatinfosfokinázy (MB),
 - kyseliny močové.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Dovprela uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce, lahvičce nebo blistru za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Dovprela obsahuje

- Léčivou látkou je pretomanid. Jedna tableta obsahuje 200 mg pretomanidu.
- Dalšími složkami jsou monohydrát laktózy, mikrokrystalická celulóza, sodná sůl karboxymethylškrobu, magnesium-stearát, koloidní oxid křemičitý, natrium-lauryl-sulfát, povidon.

Jak přípravek Dovprela vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Dovprela jsou bílé až šedobílé oválné tablety s vyraženým „M“ na jedné straně a „P200“ na druhé straně. Rozměry tablet: 18 × 9 mm.

Tablety jsou dodávány v:
blistrových baleních obsahujících 14 tablet, 14 × 1 tableta, 182 tablet nebo 182 × 1 tableta
plastových lahvičkách obsahujících 26 tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Rottapharm Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
D15 XD71
Irsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Viatis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Lietuva

Viatis UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Viatriis CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Danmark

Viatriis ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Eesti

Viatriis OÜ

Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatriis Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

España

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

France

Viatriis Santé

Tél: +33 1 40 80 15 55

Hrvatska

Viatriis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viatriis Limited

Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Viatriis Italia S.r.l.

Tel: + 39 (0)2 612 46921

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd

Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatriis SIA

Tel: +371 676 055 80

Magyarország

Viatriis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge

Viatriis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Viatriis Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

Polska

Viatriis Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Viatriis Healthcare, Lda

Tel: + 351 21 412 72 00

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatriis d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatriis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatriis Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatriis AB

Tel: + 46 (0) 8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited

Tel: +353 18711600

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <https://www.ema.europa.eu>