

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dovprela 200 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 200 mg de pretomanid.

Excipientes con efecto conocido

Cada comprimido contiene 294 mg de lactosa (como monohidrato) y 5 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

Comprimido ovalado de color entre blanco y blanquecino con la inscripción M en un lado del comprimido y la inscripción P200 en el otro lado del mismo.

Dimensiones de los comprimidos: 18 × 9 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Dovprela está indicado en combinación con bedaquilina, linezolid y moxifloxacin para el tratamiento de:

- adultos con tuberculosis (TB) pulmonar causada por *Mycobacterium tuberculosis* resistente a rifampicina, con o sin resistencia a isoniazida.

Dovprela está indicado en combinación con bedaquilina y linezolid para el tratamiento de:

- adultos con TB pulmonar causada por *M. tuberculosis* resistente a rifampicina y una fluoroquinolona, con o sin resistencia a isoniazida (ver las secciones 4.2, 4.4 y 5.1).

Deben tenerse en cuenta las directrices oficiales sobre el uso apropiado de los antibacterianos.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con pretomanid debe ser iniciado y vigilado por un médico con experiencia en el tratamiento de la TB resistente causada por *M. tuberculosis*.

El pretomanid se debe administrar como tratamiento directamente observado (TDO) o conforme a la práctica local.

Posología

La dosis recomendada es 200 mg (un comprimido) de pretomanid una vez al día, durante 26 semanas.

El pretomanid se debe administrar únicamente en combinación con bedaquilina (400 mg una vez al día durante 2 semanas seguido de 200 mg tres veces por semana [con al menos 48 horas entre las dosis] por vía oral para un total de 26 semanas) y linezolid (600 mg diarios por vía oral durante un máximo de 26 semanas), con o sin moxifloxacino (400 mg una vez al día durante 26 semanas). Ver también la duración del tratamiento, más adelante.

En caso de TB pulmonar confirmada resistente a rifampicina y a una fluoroquinolona, con o sin resistencia a isoniazida, el pretomanid se debe combinar con bedaquilina y linezolid, y el moxifloxacino se debe omitir.

Para información adicional sobre el uso de estos medicamentos, se debe consultar la información de la ficha técnica de bedaquilina, linezolid y moxifloxacino.

Además, ver la sección 4.4 para información sobre la modificación de la dosis de linezolid que se aplicó durante el estudio clínico ZeNix y la sección 5.1 para información detallada sobre el estudio.

Interrupción del tratamiento combinado de pretomanid-bedaquilina-linezolid +/- moxifloxacino (ver también las secciones 4.4, 4.8 y 5.1)

- Si se interrumpe el tratamiento con bedaquilina o con pretomanid por cualquier motivo, debe interrumpirse todo el tratamiento combinado.
- Si se interrumpe de forma permanente el tratamiento con linezolid durante las primeras cuatro semanas consecutivas de tratamiento, se debe interrumpir todo el tratamiento combinado.
- Si se interrumpe el tratamiento con linezolid después de las primeras cuatro semanas consecutivas de tratamiento, se puede continuar el tratamiento combinado solo con bedaquilina, pretomanid y con o sin moxifloxacino.

Dosis no tomadas

Las dosis no tomadas de pretomanid, de bedaquilina y de moxifloxacino deben compensarse al final del tratamiento. Las dosis no tomadas de linezolid a causa de reacciones adversas al linezolid no se deben compensar al final del tratamiento.

Para información adicional sobre el uso de estos medicamentos, se debe consultar la información de la ficha técnica de bedaquilina, linezolid y moxifloxacino.

Duración del tratamiento

La duración total del tratamiento con pretomanid en combinación con bedaquilina, linezolid y con o sin moxifloxacino es de 26 semanas. El tratamiento con pretomanid en combinación con bedaquilina y linezolid se puede prolongar a un total de 39 semanas. Esta prolongación está justificada en los casos en los que exista persistencia de cultivo positivo entre los meses 4 y 6 durante el tratamiento y puede basarse en el criterio clínico del médico responsable (ver sección 5.1).

Población de edad avanzada (≥ 65 años de edad)

Se dispone de datos clínicos limitados sobre el uso del pretomanid en pacientes de edad avanzada. Por consiguiente, no se ha establecido la seguridad y eficacia del pretomanid en pacientes de edad avanzada.

Disfunción hepática

No se ha establecido la seguridad y eficacia del pretomanid en pacientes con disfunción hepática (ver sección 4.4).

Disfunción renal

No se ha establecido la seguridad y eficacia del pretomanid en pacientes con disfunción renal. No se dispone de datos. No se recomienda el uso en pacientes con disfunción renal.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia del pretomanid en niños y adolescentes. No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía oral.

El pretomanid se debe tomar con alimentos (ver sección 5.2).

Los comprimidos se deben tragar con agua. Si el paciente tiene dificultades para tragar el comprimido entero, puede triturarlo y mezclarlo con agua para facilitar su administración. La ingesta debe realizarse inmediatamente después de haberlo triturado y mezclado con agua.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a otros nitroimidazoles o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

No se ha establecido la seguridad y eficacia del pretomanid para su uso en combinación con medicamentos distintos de bedaquilina, linezolid y con o sin moxifloxacino como parte del tratamiento combinado recomendado, por lo que el pretomanid no se debe utilizar como parte de ningún otro tratamiento combinado.

Hepatotoxicidad

Puede producirse hepatotoxicidad con el uso del tratamiento combinado de pretomanid, bedaquilina, linezolid y con o sin moxifloxacino. Deben vigilarse las pruebas analíticas hepáticas. Durante el tratamiento combinado deben evitarse el alcohol y los medicamentos hepatotóxicos (incluidos los suplementos a base de plantas medicinales), excepto los especificados en el apartado relativo a las indicaciones (ver sección 4.1), especialmente en pacientes con disfunción hepática.

Deben valorarse los síntomas y signos (tales como cansancio, anorexia, náuseas, ictericia, orina oscura, dolor a la palpación del hígado y hepatomegalia) durante todo el tratamiento. Deben vigilarse las pruebas analíticas (alanina-aminotransferasa [ALT], aspartato-aminotransferasa [AST], fosfatasa alcalina y bilirrubina) al inicio del tratamiento y al menos una vez por semana durante el primer mes de tratamiento, una vez cada 2 semanas durante el segundo mes y una vez al mes posteriormente durante el tratamiento, así como cuando se considere necesario. Si se observan signos de aparición de disfunción hepática o de un empeoramiento de esta, debe realizarse un análisis de hepatitis vírica y deben interrumpirse otros medicamentos hepatotóxicos. Debe interrumpirse el tratamiento combinado completo si:

- Las elevaciones de las aminotransferasas se acompañan de una elevación de la bilirrubina total más de 2 veces mayor que el límite superior de la normalidad.
- Las elevaciones de las aminotransferasas son más de 8 veces mayores que el límite superior de la normalidad.
- Las elevaciones de las aminotransferasas son más de 5 veces mayores que el límite superior de la normalidad y persisten más de 2 semanas.

El tratamiento puede reiniciarse bajo estrecha vigilancia cuando las enzimas hepáticas y los síntomas clínicos se normalicen.

Modificación/interrupción por reacciones adversas al linezolid

Puede ser necesario modificar la dosis o interrumpir la administración del linezolid durante el curso del tratamiento para tratar las reacciones adversas conocidas al linezolid. Las siguientes recomendaciones reflejan los procedimientos empleados en el estudio ZeNix (sección 5.1).

Mielodepresión

Debe vigilarse el hemograma completo al menos al inicio del tratamiento, a las dos semanas y posteriormente una vez al mes en los pacientes que reciban linezolid como parte del tratamiento combinado. Los parámetros hematológicos son variables de una medición a otra y las disminuciones deben evaluarse en el contexto del estado médico general del paciente. Pueden considerarse las

siguientes directrices cuando sea probable que el linezolid haya causado la disminución de los recuentos sanguíneos. Considerar la posibilidad de interrumpir temporalmente o reducir la dosis del linezolid a 300 mg en las situaciones que se indican a continuación.

- Anemia: si la hemoglobina desciende por debajo de 80 g/l o más del 25 % con respecto al inicio del tratamiento.
- Leucopenia: si el recuento absoluto de neutrófilos desciende por debajo de $0,75 \times 10^9/l$ o de forma importante con respecto al inicio del tratamiento. Confirmar el resultado con un nuevo análisis antes de tomar cualquier decisión, ya que el recuento absoluto de neutrófilos puede tener una variabilidad diurna y de otra naturaleza.
- Trombocitopenia: si las plaquetas descienden por debajo de $50 \times 10^9/l$ o de forma importante con respecto al inicio del tratamiento. Se recomienda confirmar el resultado con un nuevo análisis antes de tomar cualquier decisión.

Si se observa una mejoría de la mielodepresión, considerar la posibilidad de reanudar el linezolid con la dosis inicial o con la mitad de esta.

Neuropatía periférica y neuropatía óptica

La neuropatía periférica asociada al linezolid suele ser reversible o mejorar con la interrupción, la reducción de la dosis o la retirada del tratamiento con linezolid. Si se observa una mejoría de la neuropatía periférica, considerar la posibilidad de reanudar el linezolid con una dosis de 300 mg (la mitad de la dosis inicial). En los estudios clínicos (sección 5.1), la incidencia de interrupción/reducción de la dosis/retirada de linezolid debido a neuropatía periférica aumentó de manera constante a partir de aproximadamente 2 meses de tratamiento hasta la finalización de este. Vigilar los síntomas visuales en todos los pacientes que reciban el tratamiento combinado de pretomanid, bedaquilina, linezolid y con o sin moxifloxacino. Si un paciente experimenta síntomas de afectación visual, interrumpir la administración de linezolid y realizar inmediatamente un examen oftalmológico para evaluar los signos de neuropatía óptica.

Acidosis láctica

La acidosis láctica es una reacción adversa conocida de linezolid. En los pacientes que experimentan náuseas o vómitos recurrentes debe realizarse una evaluación médica inmediata, que incluya la evaluación de los niveles de bicarbonato y de ácido láctico, y debe considerarse la posibilidad de interrumpir el tratamiento con linezolid. El linezolid puede reiniciarse con una dosis menor bajo estrecha vigilancia cuando se resuelvan los signos y síntomas de acidosis láctica.

Prolongación del intervalo QT

Se ha notificado la prolongación del intervalo QT con el tratamiento combinado de pretomanid, bedaquilina, linezolid y con o sin moxifloxacino. La prolongación del intervalo QT es una reacción adversa conocida de la bedaquilina y el moxifloxacino. La bedaquilina en combinación con pretomanid parece causar una prolongación del intervalo QT mayor de la prevista con bedaquilina sola. Sin embargo, no se ha caracterizado completamente el efecto del pretomanid.

Debe realizarse un ECG antes de iniciar el tratamiento y al menos una vez al mes durante el tratamiento combinado de pretomanid, bedaquilina, linezolid y con o sin moxifloxacino. Deben obtenerse al inicio del estudio y corregirse si son anormales los niveles séricos de potasio, calcio y magnesio. Debe realizarse un seguimiento de los electrolitos si se detecta una prolongación del intervalo QT.

Los siguientes factores pueden aumentar el riesgo de prolongación del intervalo QT:

- antecedentes de taquicardia ventricular helicoidal
- antecedentes personales o familiares de síndrome de QT largo congénito
- antecedentes o presencia de hipotiroidismo
- presencia de bradiarritmia
- insuficiencia cardíaca o cardiopatía estructural conocida
- intervalo QT corregido por el método de Fridericia (QTcF) > 450 ms (confirmado por un segundo electrocardiograma)

- niveles séricos de calcio, magnesio o potasio por debajo de los límites inferiores de la normalidad

Debe interrumpirse el tratamiento combinado completo de pretomanid, bedaquilina, linezolid y con o sin moxifloxacino si el paciente presenta arritmia ventricular clínicamente importante o un intervalo QTcF mayor de 500 ms (confirmado por un segundo ECG). Si se produce un síncope, debe realizarse un ECG para detectar una prolongación del intervalo QT.

No se ha establecido el riesgo de prolongación del intervalo QT con el tratamiento combinado con exposiciones superiores a los niveles terapéuticos. El riesgo puede aumentar si se eleva la exposición sistémica al pretomanid (ver las secciones 4.5 y 5.2).

Excipientes

Dovprela contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. Dovprela contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente «exento de sodio».

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos sobre el pretomanid

Inductores de la enzima CYP3A4

El pretomanid es metabolizado parcialmente por la enzima CYP3A4. En consecuencia, la exposición al pretomanid puede disminuir durante la administración concomitante con inductores de la enzima CYP3A4. En estudios de interacción del pretomanid en dosis múltiples con rifampicina o efavirenz en dosis múltiples, el AUC_{0-24h} del pretomanid disminuyó en un 66 % o en un 35 %, respectivamente. Debido a la posibilidad de una reducción del efecto terapéutico del pretomanid por una disminución de la exposición sistémica, debe evitarse la administración concomitante de pretomanid y de inductores moderados o potentes de la enzima CYP3A4 (p. ej., efavirenz, etravirina, rifamicinas tales como rifampicina, rifapentina y rifabutina, carbamazepina, fenitoína, hipérico o hierba de san Juan [*Hypericum perforatum*]) por vía sistémica (ver sección 4.4).

En un estudio de interacción del pretomanid en dosis múltiples con lopinavir potenciado con ritonavir en dosis múltiples, el AUC_{0-24h} del pretomanid disminuyó en un 17 %.

Efectos del pretomanid sobre otros medicamentos

Sustratos de las enzimas CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19

Los estudios *in vitro* demuestran que el pretomanid es un inductor de la CYP2C8, pero no son concluyentes en cuanto a la capacidad del pretomanid de inducir la CYP2C9 y la 2C19. No puede descartarse la inducción *in vivo*, ya que no se han realizado estudios clínicos. Si el pretomanid se administra de manera conjunta con sustratos de CYP2C8, 2C9 y 2C19 (p. ej., paclitaxel, warfarina, mefenitoína), los médicos prescriptores y sus pacientes deben estar atentos a una posible reducción de la eficacia de esos sustratos.

Sustratos del OAT3, OATP1B3, gp-P y BCRP

El pretomanid es un inhibidor del transportador OAT3 *in vitro*, lo cual podría causar un aumento clínico de las concentraciones de los medicamentos que son sustratos del OAT3 y puede aumentar el riesgo de reacciones adversas a estos medicamentos. Si el pretomanid se administra de forma concomitante con medicamentos que son sustratos del OAT3 (p. ej., metotrexato, bencilpenicilina, indometacina, ciprofloxacino), debe vigilarse la aparición de reacciones adversas relacionadas con los medicamentos que son sustratos del OAT3 y debe considerarse la posibilidad de reducir la dosis de estos medicamentos en caso necesario (ver sección 4.4).

Los estudios in vitro indican que el pretomanid es un inhibidor de la BCRP, el OATP1B3 y la gp-P. No se han llevado a cabo estudios clínicos para investigar estas interacciones. Por lo tanto, no puede descartarse que la administración conjunta de pretomanid y sustratos sensibles del OATP1B3 (p. ej., valsartán, estatinas), sustratos de la BCRP (p. ej., rosuvastatina, prazosina, glibenclamida, sulfasalazina) y sustratos de la gp-P (p. ej., digoxina, dabigatrán etexilato, verapamilo) aumente su exposición. Si el pretomanid se administra de manera conjunta con sustratos de OATP1B3, BCRP o gp-P, debe realizarse un seguimiento de las reacciones adversas relacionadas con el medicamento coadministrado.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Hay datos muy limitados relativos al uso del pretomanid en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de desarrollo embrionario fetal (ver sección 5.3).

El pretomanid debe utilizarse durante el embarazo solo si se considera que el beneficio para la paciente es superior al posible riesgo para el feto.

Lactancia

Se desconoce si el pretomanid/metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que el pretomanid se excreta en la leche (sección 5.3). No se puede excluir el riesgo en niños lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con pretomanid tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se dispone de datos en humanos sobre el efecto del pretomanid sobre la fertilidad. La administración oral de pretomanid causó una marcada reducción de la fertilidad en ratas macho (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia del pretomanid sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede ser pequeña. Se ha notificado mareo en algunos pacientes tratados con pretomanid, y algunos pacientes han experimentado afectación visual. Debe tenerse en cuenta esto al valorar la capacidad de un paciente para conducir y utilizar máquinas (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) más frecuentes durante el tratamiento con pretomanid en combinación con bedaquilina y linezolid fueron náuseas, vómitos y elevación de las transaminasas. Hubo pacientes que experimentaron neuropatía periférica y anemia, respectivamente, que son reacciones adversas conocidas al linezolid. Las náuseas, los vómitos y la elevación de las transaminasas son posibles reacciones adversas a los tres medicamentos del tratamiento combinado. Las RAM más frecuentes durante el tratamiento con pretomanid en combinación con bedaquilina, linezolid y moxifloxacino fueron el aumento de las transaminasas y la prolongación del intervalo QTc.

Consultar la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto de la bedaquilina, el linezolid y el moxifloxacino para más información sobre las reacciones adversas causadas por estos medicamentos.

Tabla de reacciones adversas de pretomanid

En la tabla siguiente se muestran las RAM por clase de órgano, aparato o sistema y por frecuencia, que se consideran, como mínimo, posiblemente relacionadas con los regímenes de tratamiento de BPAL y BPALM (bedaquilina, pretomanid, linezolid y moxifloxacino, por sus siglas en inglés) y que se han observado durante los siguientes ensayos clínicos:

- Nix-TB: 109 pacientes tratados con pretomanid en combinación con bedaquilina y linezolid (1 200 mg al día) durante 26 semanas
- ZeNix: 45 pacientes tratados con pretomanid en combinación con bedaquilina y linezolid (1 200 mg al día) durante 26 semanas y en 45 pacientes tratados con pretomanid en combinación con bedaquilina y linezolid (600 mg al día)
- TB-PRACTECAL: 273 pacientes tratados con pretomanid en combinación con bedaquilina, linezolid (600 mg) con o sin moxifloxacino (400 mg) durante 24 semanas (N = 151 pacientes en el grupo de BPALM + N = 122 pacientes en el grupo de BPAL)

La siguiente lista de RAM refleja en parte el perfil de seguridad de los regímenes del estudio, ya que resulta complicado separar la causalidad de cada fármaco. Se ha incluido una población total de 472 pacientes que recibieron el régimen de BPAL con o sin moxifloxacino. Las RAM que se consideran atribuidas al linezolid aparecen marcadas con Δ.

Las RAM atribuidas al moxifloxacino se marcaron con §.

Tabla 1: Reacciones adversas en ensayos clínicos.

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes ≥ 1/10	Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1.000 a < 1/100
Infecciones e infestaciones		Candidiasis vulvovaginal§, candidiasis oral*	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucopenia*Δ, anemia* Δ, linfopenia Δ	Neutropenia* Δ, eosinofilia, trombocitopenia* Δ	Pancitopenia Δ
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hiponatremia Δ, hipernatremia Δ, hipocalcemia, hipoalbuminemia Δ, hipercalemia § Δ, hipocalemia Δ, apetito disminuido, hiperglucemia § Δ, hipoglucemia, acidosis láctica* Δ, hipomagnesemia	Deshidratación, hipovolemia
Trastornos psiquiátricos		Depresión, insomnio	Ansiedad
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, neuropatía periférica* Δ	Disgeusia, mareo, temblor §	
Trastornos oculares		Afectación visual*	Trastorno del cristalino, prurito ocular, tumefacción ocular, papiledema, presbicia, irritación ocular, dolor ocular*, neuropatía óptica*Δ, catarata
Trastornos del oído y del laberinto		Sordera*	

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes ≥ 1/10	Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1.000 a < 1/100
Trastornos cardiacos		Palpitaciones	Bradicardia sinusal, taquicardia sinusal
Trastornos vasculares		Hipertensión*	Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Hemoptisis, epistaxis	Tos*
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos	Gastritis*, diarrea, estreñimiento, pancreatitis, dolor abdominal*, dispepsia	Enfermedad por reflujo gastroesofágico, distensión abdominal, glosodinia, hematemesis, eructos
Trastornos hepato biliares	Elevación de las transaminasas*	Hiperbilirrubinemia	Hepatomegalia, ictericia
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción*	Acné*, piel seca, prurito*, urticaria	Alopecia, dermatitis alérgica, eritema, hiperpigmentación cutánea, angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético*	Espasmos musculares*	Poliartritis*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Dolor torácico*, cansancio*	
Exploraciones complementarias	Intervalo QT de electrocardiografía prolongado	Gamma-glutamyltransferasa elevada, fosfatasa alcalina en sangre elevada, urea en sangre elevada, lipasa elevada*, amilasa elevada*, creatinina en sangre elevada § Δ, aclaramiento renal de creatinina disminuido	Creatina-fosfocinasa en sangre elevada, presencia de albúmina en orina, creatina-fosfocinasa MB en sangre elevada, ácido úrico en sangre elevado

*Ciertos términos están agrupados de la siguiente forma: **leucopenia** (leucopenia, recuento de leucocitos disminuido); **linfopenia** (linfopenia, recuento de linfocitos disminuido); **neuropatía periférica** (sensación de ardor, hipoestesia, hiporreflexia, neuropatía periférica, parestesia, neuropatía motora periférica, neuropatía sensitiva periférica, polineuropatía); **gastritis** (gastritis, gastritis crónica); **acné** (acné, dermatitis acneiforme); **dolor musculoesquelético** (artralgia, dolor de espalda, costocondritis, mialgia, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético, distensión muscular); **transaminasas elevadas** (alanina-aminotransferasa [ALT] elevada, aspartato-aminotransferasa [AST] elevada, lesión hepática inducida por fármacos, enzimas hepáticas elevadas, función hepática anormal, pruebas funcionales hepáticas elevadas, transaminasas elevadas); **exantema** (exantema, exantema eritematoso, exantema maculopapuloso, exantema papuloso, exantema vesicular, erupción vesicular, exantema nodular); **prurito** (prurito, prurito generalizado, exantema pruriginoso); **dolor abdominal** (dolor abdominal, dolor abdominal bajo, dolor abdominal alto, molestia abdominal); **afectación visual** (visión borrosa, agudeza visual disminuida, afectación visual); **amilasa elevada** (amilasa elevada, hiperamilasemia); **lipasa elevada** (hiperlipasemia, lipasa elevada); **neuropatía óptica** (neuropatía óptica, neuritis óptica); **pancreatitis** (pancreatitis, pancreatitis hemorrágica); **anemia** (anemia, disminución de la hemoglobina); **trombocitopenia** (trombocitopenia, disminución del recuento de trombocitos); **neutropenia** (neutropenia, disminución del recuento de neutrófilos); **hiperbilirrubinemia** (hiperbilirrubinemia, bilirrubina en sangre elevada); **acidosis láctica** (acidosis láctica, acidosis, ácido láctico en sangre elevado, lactato en sangre elevado); **espasmos musculares** (espasmos musculares, rigidez musculoesquelética); **fatiga** (fatiga, astenia, malestar

general); **candidiasis oral** (candidiasis oral, micosis bucal, queilitis angular); **eritema** (eritema, eritema palmar); **poliartritis** (poliartritis, artropatía); **dolor torácico** (dolor torácico, angina de pecho); **pancreatitis** (pancreatitis, pancreatitis hemorrágica); **dolor ocular** (dolor ocular, dolor periorbitario); **hinchazón periférica** (edema periférico, hinchazón periférico); **sordera** (sordera, sordera unilateral, sordera de conducción); **piel seca** (piel seca, xerosis); **dermatitis alérgica** (dermatitis alérgica, dermatitis); **hiperglucemia** (hiperglucemia, glucosa en sangre elevada); **tos** (tos, tos productiva); **hipertensión** (hipertensión, presión arterial aumentada).

Δ : RAM atribuidas al linezolid.

§: RAM atribuidas al moxifloxacino.

Descripción de ciertas reacciones adversas

Elevación de las transaminasas

En el ensayo Nix-TB en el que se trató a 109 pacientes con pretomanid en combinación con bedaquilina y linezolid, combinado con los pacientes del ZeNix tratados dentro de los grupos dosificados durante 26 semanas con linezolid, el 19 % de los pacientes experimentó la RAM de elevación de las transaminasas (muy frecuente). Excepto un paciente que falleció por neumonía y septicemia, todos los pacientes que experimentaron elevación de las transaminasas pudieron continuar o reanudar el tratamiento tras su interrupción y completaron el ciclo completo de tratamiento.

En el ensayo TB-PRACTECAL, en el que se administró moxifloxacino con el régimen BPaL, se notificaron RAM de aumento de las transaminasas en 58 (38,4 %) pacientes del grupo de BPaLM, en el que un paciente podría haber notificado más de un término preferido que se agrupó en la categoría de aumento de las transaminasas. La mayoría de los acontecimientos fueron de grado 1 o 2, 6 pacientes notificaron gravedad de grado 3, el resultado en 5 pacientes se resolvió y en un paciente se desconoce el resultado.

Prolongación del intervalo QT en el ECG

La prolongación del intervalo QT es una reacción adversa conocida de la bedaquilina. La bedaquilina en combinación con pretomanid con o sin moxifloxacino parece causar una prolongación del intervalo QT mayor de la prevista con bedaquilina sola. Sin embargo, no se ha caracterizado completamente el efecto del pretomanid. En el ensayo Nix-TB, 6 pacientes (5,5 %, frecuente) experimentaron acontecimientos adversos derivados del tratamiento (AADT) pasajeros en el electrocardiograma en forma de prolongación del intervalo QT. En todo el ensayo Nix-TB, no se notificó un QTcF superior a 480 ms durante el tratamiento en ningún paciente. Se notificó una variación del QTcF con respecto al valor inicial superior a 60 ms en un paciente. En el ensayo ZeNix, no se observó ninguna prolongación del intervalo QT en los pacientes del grupo de tratamiento de 26 semanas. En el ensayo TB-PRACTECAL, 46 (30,5 %) pacientes notificaron una prolongación del intervalo QT relacionada con los fármacos del estudio, de los cuales solo 1 paciente notificó una prolongación del intervalo QT de grado 3, cuyo resultado se resolvió.

Mielodepresión

La mielodepresión es una reacción adversa conocida del linezolid. En el ensayo Nix-TB, el 37 % (muy frecuente) de los pacientes experimentaron anemia como RAM más frecuente de citopenia hematopoyética atribuida al linezolid. La mayoría de las citopenias comenzó después de 2 semanas de tratamiento. En total, tres pacientes experimentaron citopenias que se consideraron graves: neutropenia en un paciente y anemia en dos pacientes. Las tres reacciones adversas graves dieron lugar a la interrupción del linezolid o a la interrupción del pretomanid, la bedaquilina y el linezolid, y todas ellas se resolvieron.

En el ensayo ZeNix, hubo una mayor incidencia de acontecimientos de mielodepresión, el 28,9 % frente al 13,3 %, para el grupo de 1 200 mg en comparación con el de 600 mg de linezolid durante 26 semanas. La mayoría de los AADT de mielodepresión fueron de gravedad grado 1 o 2. En general, la mayoría de los primeros AADT por mielodepresión se produjeron en las primeras 9 semanas de tratamiento, excepto en el grupo de 1 200 mg durante 26 semanas de tratamiento, en el que aproximadamente la mitad de los acontecimientos se produjeron después de la semana 9.

En los datos combinados del estudio, dos pacientes notificaron acontecimientos graves de anemia con linezolid a 1 200 mg, y no se notificó ninguno en el grupo de 600 mg.

En el ensayo TB-PRACTECAL, 52 pacientes notificaron RAM de mielodepresión en el grupo de BPaLM, de los cuales 27 (18 %) pacientes notificaron leucopenia, 26 (17,2 %) pacientes notificaron neutropenia y 21 (14 %) pacientes notificaron anemia; un paciente podría haber notificado más de un término preferido. Se observó una gravedad de grado 3 o superior en 6 pacientes y el resultado se resolvió en 4 pacientes; en 2 pacientes se desconoce el resultado.

Neuropatía periférica

La neuropatía periférica es una RAM conocida del linezolid. En el ensayo Nix-TB, el 81 % (muy frecuente) de los pacientes experimentó neuropatía periférica. En el ensayo ZeNix, el 17 (37,8 %) % de los pacientes notificaron un acontecimiento adverso durante el tratamiento de neuropatía periférica en el grupo de tratamiento de 1 200 mg durante 26 semanas; uno de estos acontecimientos llevó a la interrupción del tratamiento. En el grupo de tratamiento de 600 mg durante 26 semanas, un menor número de pacientes notificó neuropatía periférica, 11 (24,4 %), y ninguno de ellos requirió la interrupción o suspensión del tratamiento con linezolid.

La mayoría de estas reacciones adversas fueron de grado 1 y se produjeron después de 8 semanas de tratamiento.

Cuando se administró pretomanid en el régimen de BPaL junto con moxifloxacino en el ensayo TB-PRACTECAL en el grupo de BPaLM, 13 pacientes (8,6 %) notificaron términos preferidos agrupados bajo neuropatía periférica; la mayoría de los acontecimientos fueron de gravedad de grado 1 o 2 y todos se resolvieron.

Neuropatía óptica

La neuropatía óptica es una reacción adversa conocida del linezolid. Dos pacientes (2 %, frecuente) del ensayo Nix-TB experimentaron neuropatía óptica, en ambos casos después de 16 semanas de tratamiento. Las dos reacciones adversas fueron graves, en ambas se confirmó un diagnóstico de neuropatía óptica/neuritis en el examen de la retina, las dos dieron lugar a la interrupción del linezolid y ambas se resolvieron.

En el ensayo ZeNix en general, cuatro (2,2 %) pacientes notificaron un acontecimiento adverso durante el tratamiento de neuropatía óptica. Los 4 pacientes pertenecían al grupo de tratamiento de 1 200 mg de linezolid durante 26 semanas (8,9 %). La gravedad máxima fue de grado 1 (leve) en un paciente, de grado 2 (moderada) en 2 pacientes y de grado 3 (grave) en un paciente. A todos los pacientes se les suspendió de forma permanente el tratamiento con linezolid, excepto a uno, que ya lo había finalizado cuando se produjo el acontecimiento. Los acontecimientos se produjeron después de 3 meses de tratamiento, y todos se resolvieron. No se notificaron casos de neuropatía óptica cuando la dosis de linezolid fue de 600 mg en el ensayo ZeNix.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No se dispone de experiencia de sobredosis aguda con pretomanid. Deben tomarse medidas generales de soporte de las funciones vitales básicas, incluida la monitorización de las constantes vitales y del ECG, en caso de sobredosis intencionada o accidental.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antimicobacterianos, fármacos para el tratamiento de la tuberculosis, código ATC: J04AK08.

Mecanismo de acción

Se cree que el mecanismo de acción del pretomanid consiste en la inhibición de la síntesis de lípidos de la pared celular en condiciones aerobias y la formación de especies reactivas del nitrógeno en condiciones anaerobias. Se requiere la activación reductora del pretomanid por una nitrorreductasa micobacteriana dependiente de la desazaflavina (F420) para su actividad en condiciones tanto aerobias como anaerobias (ver también el mecanismo de resistencia más adelante).

Resistencia

La activación del pretomanid, que tiene lugar en el interior de la pared bacteriana, depende de enzimas codificadas por cinco genes: una nitrorreductasa dependiente del cofactor F420 denominada Ddn, una glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa denominada Fgd1 y las enzimas de la ruta de biosíntesis de F420 (FbiA, FbiB y FbiC). Mutaciones en los cinco genes que codifican estas enzimas (*ddn*, *fgd1*, *fbiA*, *fbiB*, *fbiC*) se han asociado a resistencia de alto nivel del pretomanid *in vitro*.

No todas las cepas aisladas con un aumento de la concentración inhibidora mínima (CIM) presentan mutaciones en estos genes, lo cual sugiere la existencia de al menos otro mecanismo de resistencia. El pretomanid no muestra resistencia cruzada con ninguno de los antituberculosos actualmente utilizados excepto con el delamanid, con el que se ha demostrado resistencia cruzada *in vitro*. Esto probablemente se deba a que el pretomanid y el delamanid se activan a través de la misma vía (ver anteriormente). Hasta ahora solo se ha observado un caso de resistencia al pretomanid en ensayos patrocinados por TB Alliance.

Valores críticos de las pruebas de sensibilidad

Los criterios interpretativos de la CMI (concentración mínima inhibitoria) para las pruebas de sensibilidad han sido establecidos por el Comité Antibiogramas (EUCAST) para pretomanid y se enumeran aquí: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

Eficacia clínica y seguridad

Ensayo Nix-TB

Pretomanid se evaluó en un estudio multicéntrico sin enmascaramiento realizado en pacientes con:

- TB pulmonar causada por *M. tuberculosis* resistente a isoniazida, rifampicina, una fluoroquinolona y un antibiótico inyectable de segunda línea (TB ultrarresistente [XDR, por sus siglas en inglés], definición de la Organización Mundial de la Salud [OMS] anterior a 2021); o
- TB pulmonar causada por *M. tuberculosis* resistente a isoniazida y rifampicina, con intolerancia al tratamiento o sin respuesta al tratamiento habitual (MDR IT/SR).

Los pacientes recibieron el tratamiento combinado indicado de pretomanid-bedaquilina-linezolid durante 6 meses (ampliable a 9 meses) con 24 meses de seguimiento; la dosis inicial de linezolid fue de 600 mg dos veces al día o de 1 200 mg una vez al día. Se trató a un total de 109 pacientes durante el curso del estudio.

La variable primaria de la eficacia del estudio fue el fracaso del tratamiento, definido como la incidencia de fracaso bacteriológico, recidiva bacteriológica (conversión del cultivo a un estado positivo con la misma cepa de *Mycobacterium tuberculosis* tras la finalización del tratamiento, después de una conversión a un estado negativo durante el tratamiento) o fracaso clínico durante el

seguimiento hasta 6 meses después del final del tratamiento. Los pacientes en los que se consideró un fracaso del tratamiento se clasificaron como sujetos con un resultado desfavorable.

La edad media de los pacientes era de 35,6 años; el 48 % eran de sexo femenino y el 52 % eran de sexo masculino. El tiempo medio desde el diagnóstico inicial de tuberculosis era de 24 meses. El 47 %/38 % de los pacientes presentaban cavidades unilaterales/bilaterales y el 51 % de los pacientes eran seropositivos para el VIH (con un recuento medio de linfocitos CD4 de 396 células/ μ l). En la tabla siguiente se presenta el resultado del análisis de la variable primaria de la eficacia.

Tabla 2. Análisis de la variable primaria de la eficacia de Nix-TB

	Total	XDR	MDR IT/SR
N	109	71 (65 %)	38 (35 %)
No evaluables	2	1	1
Evaluables en total	107	70	37
Favorable	98 (92 %)	63 (90 %)	35 (95 %)
Desfavorable	9 (8 %)	7 (10 %)	2 (5 %)

XDR (definición de la OMS anterior a 2021): extremadamente resistente (resistencia a isoniazida, rifampicina, una fluoroquinolona y un antibiótico inyectable de segunda línea).

MDR IT/SR: multirresistente con intolerancia al tratamiento o sin respuesta al tratamiento (resistencia a isoniazida y rifampicina, con intolerancia al tratamiento o sin respuesta al tratamiento habitual).

Los resultados fueron similares en los pacientes tanto seronegativos como seropositivos para el VIH. De los 9 resultados desfavorables, 6 fueron muertes ocurridas durante el tratamiento. Otros dos pacientes experimentaron una recidiva durante el seguimiento después del final del tratamiento; uno de ellos falleció posteriormente.

Ensayo ZeNix

El pretomanid se evaluó en un ensayo de fase 3 parcialmente enmascarado y aleatorizado en el que se evaluó la seguridad y eficacia de varias dosis y duración del tratamiento de linezolid más bedaquilina y pretomanid (BPaL) en pacientes con:

- TB pulmonar causada por *M. tuberculosis* resistente a isoniazida, rifampicina, una fluoroquinolona y un antibiótico inyectable de segunda línea (TB ultrarresistente [XDR], definición de la Organización Mundial de la Salud [OMS] anterior a 2021); o
- TB pulmonar causada por *M. tuberculosis* resistente a rifampicina y una fluoroquinolona o un antibiótico inyectable de segunda línea (pre-XDR, definición de la OMS anterior a 2021); o
- TB pulmonar causada por *M. tuberculosis* resistente a isoniazida y rifampicina, con intolerancia al tratamiento o sin respuesta al tratamiento habitual (MDR IT/SR).

Se aleatorizó a un total de 181 pacientes a uno de los 4 grupos de tratamiento, en los que 45 pacientes recibieron 1 200 mg o 600 mg de linezolid con régimen BPaL durante 26 semanas, y 45 y 46 pacientes recibieron 1 200 mg o 600 mg de linezolid con régimen BPaL durante 9 semanas, respectivamente. La mediana de edad de los pacientes fue de 37,1 años, con un 67,4 % de pacientes de sexo masculino. La mayoría de participantes eran de raza blanca (63,5 %) y el resto de raza negra (36,5 %). La mayoría de participantes tenía un diagnóstico actual de TB (factor de estratificación) de TB pulmonar causada por *M. tuberculosis* resistente a rifampicina y una fluoroquinolona o un antibiótico inyectable de segunda línea (47,0 %) o TB pulmonar causada por *M. tuberculosis* resistente a isoniazida, rifampicina, una fluoroquinolona y un antibiótico inyectable de segunda línea (41,4 %), y el resto de participantes tenía TB pulmonar causada por *M. tuberculosis* resistente a isoniazida y rifampicina, con intolerancia al tratamiento o sin respuesta al tratamiento habitual (5,0 % y 6,6 %, respectivamente).

La variable primaria de la eficacia fue la incidencia de fracaso del tratamiento (resultado no favorable), definida como fracaso bacteriológico, recidiva bacteriológica o fracaso clínico

transcurridos 6 meses (26 semanas) desde el final del tratamiento. Se clasificó a los participantes por estado favorable, no favorable o no evaluable transcurridos 6 meses (26 semanas) desde el final del tratamiento.

El resultado del análisis de la variable primaria de eficacia se presenta en la siguiente tabla.

Tabla 3. Análisis de la variable primaria de la eficacia de ZeNix

	Linezolid 1 200 mg 26 semanas (N = 45) n (%)	Linezolid 1 200 mg 9 semanas (N = 46) n (%)	Linezolid 600 mg 26 semanas (N = 45) n (%)	Linezolid 600 mg 9 semanas (N = 45) n (%)	Total (N = 181) n (%)
No evaluables	1	1	0	1	3
Total evaluables	44	45	45	44	178
Favorable	41 (93,2 %)	40 (88,9 %)	41 (91,1 %)	37 (84,1 %)	159 (89,3 %)
No favorable	3 (6,8 %)	5 (11,1 %)	4 (8,9 %)	7 (15,9 %)	19 (10,7 %)
IC del 95 % para no favorable	81,3 % a 98,6 %	75,9 % a 96,3 %	78,8 % a 97,5 %	69,9 % a 93,4 %	83,8 % a 93,4 %

IC = intervalo de confianza; N = número total de participantes en la población de análisis relevante; n = número de participantes en cada categoría.

Los estados favorable y no favorable se definen en el plan de análisis estadístico de la población con intención de tratar modificada.

Ensayo TB-PRACTECAL

El pretomanid se evaluó en un ensayo abierto, de fase 2-3, multicéntrico, aleatorizado, controlado y de no inferioridad en pacientes con tuberculosis resistente a la rifampicina. La edad de los pacientes del estudio osciló entre los 15 y los 72 años. El 40,4 % del total de pacientes eran mujeres. Al 28 % del total de pacientes se les diagnosticó VIH.

Se comparó un grupo de tratamiento con BPaLM con un grupo que recibió el tratamiento de referencia de la OMS. Los participantes del grupo de tratamiento de referencia recibieron tratamientos aceptados localmente, actualizados según las directrices de la OMS. Inicialmente, los regímenes de tratamiento de referencia eran tanto regímenes más cortos y normalizados (de 36 a 44 semanas) como regímenes más largos e individualizados (de 72 a 80 semanas). Entre 2017 y 2019, estos regímenes incluyeron generalmente un medicamento inyectable de segunda línea y los criterios para incluir bedaquilina eran estrictos. A partir de 2019, los participantes recibieron versiones totalmente orales de estos regímenes, y la mayoría de ellos incluían bedaquilina.

El criterio de valoración principal de la eficacia fue un estado desfavorable (una combinación de muerte, fracaso del tratamiento, interrupción del tratamiento, pérdida durante el seguimiento o recidiva de la tuberculosis) a las 72 semanas después de la aleatorización. En la población por intención de tratar modificada, excluidos los cambios, 56 de los 137 pacientes del grupo de atención de referencia (40,9 %) y 16 de los 138 pacientes del grupo de BPaLM (11,7 %) presentaron un estado desfavorable. Los criterios de valoración secundarios de la eficacia, el riesgo de un acontecimiento compuesto desfavorable a las 24 y 108 semanas, fueron en general coherentes con los del criterio de valoración principal.

Las limitaciones del ensayo son el diseño abierto, la falta de seguimiento tras la interrupción del tratamiento y la interrupción anticipada por eficacia tras un análisis intermedio no planificado.

En la tabla 4 se muestran los resultados del criterio de valoración principal en pacientes aleatorizados a BPaLM o al tratamiento de referencia durante la fase 2 o la fase 3 del ensayo.

Tabla 4: Resultados del criterio de valoración principal en el ensayo TB-PRACTECAL

	Población con intención de tratar modificada excluidos los cambios *	
	Tratamiento de referencia (n = 137) n (%)	BPaLM (n = 138) n (%)
Sin resultado desfavorable	81 (59,1 %)	121 (87,7 %)
Resultado desfavorable	56 (40,9 %)	16 (11,6 %)
No evaluable	0 (0 %)	1 (0,7 %)
Motivos para un resultado desfavorable		
Muertes	5 (3,7 %)	0 (0 %)
Interrupción anticipada	50 (36,5 %)	11 (8,0 %)
Pérdida durante el seguimiento a las 72 semanas	1 (0,7 %)	4 (2,9 %)
Recidiva	0 (0 %)	1 (0,7 %)

* **Población con intención de tratar modificada excluidos los cambios:** población por intención de tratar modificada de la que se excluye a los pacientes del grupo de tratamiento de referencia que pasaron al grupo 1 del estudio Practecal (BPaLM) después del 18 de marzo de 2021, cuando se detuvo la inclusión en el estudio. Se utilizó como la población principal cuando se notificaron los resultados de intención de tratar modificada.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con pretomanid en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la tuberculosis multirresistente (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas del pretomanid son similares en pacientes adultos sanos y en pacientes adultos con infección tuberculosa.

Absorción

No se ha establecido la biodisponibilidad absoluta del pretomanid. Dos estudios de balance de masas han indicado que la biodisponibilidad absoluta es superior al 53 % y al 64 %.

Las medianas del t_{max} varían entre 4 y 5 horas.

La administración de 200 mg de pretomanid con una comida de alto contenido en grasas y calórico aumentó la C_{max} media en un 76 % y el AUC_{0-inf} medio en un 88 % en comparación con la administración en ayunas.

Distribución

La unión del pretomanid a las proteínas plasmáticas humanas es del 86,4 %, de manera que la fracción libre (f_u) es del 13,6 %. La unión a seroalbúmina humana fue similar (82,7 %), lo que indica que la unión a albúmina es responsable de la unión a proteínas plasmáticas humanas del pretomanid. El volumen de distribución aparente (V_d/F) medio después de una dosis única de 200 mg en estado posprandial fue de 97 l para un peso medio de 72 kg.

Biotransformación

No se ha determinado completamente el perfil metabólico del pretomanid. El pretomanid es ampliamente metabolizado, con más de 19 metabolitos identificados a través de múltiples rutas metabólicas. En el estudio de balance de masas, el pretomanid tuvo una semivida de 16 horas,

mientras que la semivida de la radiactividad total fue de 18 días, lo cual indica la presencia de metabolitos con una vida larga parcialmente no identificados.

In vitro, el pretomanid fue metabolizado de forma moderada por la enzima CYP3A4. El papel de la enzima CYP3A4 se confirmó posteriormente en un estudio clínico de interacción farmacológica con inductores de la enzima CYP3A4. En el metabolismo del pretomanid también interviene la nitrorreducción en *Mycobacterium tuberculosis* y potencialmente en la microflora gastrointestinal.

El pretomanid no es un sustrato de las enzimas del citocromo P450 (CYP) 2C9, 2C19 o 2D6 *in vitro*.

Eliminación

La recuperación de radiactividad total después de una dosis única de ^{14}C -pretomanid fue de aproximadamente el 90 %, excretándose aproximadamente el 53-65 % en la orina y el 26-38 % en las heces.

El pretomanid, a concentraciones clínicamente importantes, no es un sustrato ni un inhibidor de los siguientes transportadores: bomba de exportación de sales biliares (BSEP), proteína de extrusión de múltiples fármacos y toxinas (MATE)1, MATE2-K, transportador de aniones orgánicos (OAT)1, OAT1B1 y transportador de cationes orgánicos (OCT)1. El pretomanid no es un sustrato de los transportadores OAT3, proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), glicoproteína P (gp-P), OCT2 y polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP)1B3. No se ha investigado a concentraciones clínicamente importantes la capacidad del pretomanid de inhibir los transportadores gp-P, OATP1B3, OCT2 y BCRP.

El aclaramiento aparente (CL/F) después de una dosis única fue de 7,6 y 3,9 l/h en ayunas y en estado posprandial, respectivamente. La semivida de eliminación fue de 17 horas.

No linealidad

En ayunas, la biodisponibilidad disminuyó al aumentar la dosis (de 50 a 1.500 mg/día), con una saturación de absorción superior a 1.000 mg. En estado posprandial, no se observaron cambios importantes en la biodisponibilidad con dosis de entre 50 mg y 200 mg.

Poblaciones especiales

Disfunción hepática

No se ha establecido la farmacocinética del pretomanid en pacientes con disfunción hepática.

Disfunción renal

No se ha establecido la farmacocinética del pretomanid en pacientes con disfunción renal.

Población pediátrica

No se ha establecido la farmacocinética del pretomanid en la población pediátrica.

Pacientes de edad avanzada

Se dispone de datos clínicos limitados (n = 5) sobre el uso del pretomanid en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años).

Raza

No se observaron diferencias clínicamente importantes en la farmacocinética del pretomanid entre los pacientes de raza negra y de raza blanca. No se ha establecido la farmacocinética del pretomanid en otras razas.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Se desarrollaron cataratas en ratas a las que se administró pretomanid en dosis de 300 mg/kg al día durante 13 semanas con una exposición 7 veces mayor que la exposición con la dosis máxima

recomendada en humanos (DMRH) y de 100 mg/kg al día durante 26 semanas con una exposición entre 3 y 4 veces mayor que la exposición con la DMRH. No se observaron cataratas al final de la administración en monos que recibieron pretomanid oral en dosis de 450 mg/kg al día (10,5 veces la exposición con la DMRH) durante 4 semanas y de 300 mg/kg al día (5,4 veces la exposición con la DMRH) durante 12 semanas más, pero sí se observaron en 2 de 12 monos durante el período de recuperación de 13 semanas posterior al tratamiento. En un estudio posterior en monos, no se observaron cataratas después de 13 semanas de tratamiento con pretomanid oral en dosis de hasta 300 mg/kg al día (5 veces la exposición con la DMRH) o durante el período de recuperación de 20 semanas posterior al tratamiento. Además, no se observaron cataratas en estudios de toxicidad de dosis repetidas de hasta 9 meses de duración en monos (aproximadamente 2-3 veces la exposición con la DMRH). Adicionalmente, en un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratas, el pretomanid provocó un aumento de la incidencia de cataratas en dosis de 10 mg/kg al día y dio como resultado una exposición en el mismo intervalo que con la DMRH. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo.

En estudios de dosis repetidas en ratas, se observaron convulsiones a exposiciones sistémicas entre 4 y 10 veces la exposición clínica con la DMRH de 200 mg/día ($C_{\max} = 3,1 \mu\text{g/ml}$ y $\text{AUC}_{0-24} = 57 \text{ h} \times \mu\text{g/ml}$). En estudios de dosis repetidas en monos, se observaron convulsiones con una exposición entre 2 y 8 veces mayor que la exposición con la DMRH. En ambas especies, se observaron convulsiones con exposiciones menores durante los estudios de una duración mayor (6 meses en ratas y 9 meses en monos). Se desconoce el mecanismo de las convulsiones observadas en los estudios preclínicos con pretomanid. Se desconoce la importancia clínica de este hallazgo.

Pretomanid tiene el potencial de afectar a la repolarización cardiaca mediante el bloqueo de los canales de potasio hERG y/o de otros canales de iones cardiacos tales como Nav1.5 y KCNQ1/minK.

Se observó toxicidad testicular en ratas y ratones sin margen de exposición con respecto a la DMRH. Se observó entre una disminución de la fertilidad y una infertilidad completa en ratas macho tratadas con pretomanid oral. No se observaron efectos directos del pretomanid sobre los órganos reproductores en monos tratados con pretomanid oral durante 3 meses y 9 meses. Se observó una disminución de la motilidad de los espermatozoides y del recuento total de espermatozoides y un aumento de la proporción de espermatozoides anormales en monos. Según los datos preclínicos, los roedores son susceptibles a una lesión testicular inducida por el pretomanid. Los niveles séricos de las hormonas reproductoras masculinas son biomarcadores que están alterados en relación con esta lesión. En el estudio preclínico de primates no se observaron alteraciones relacionadas con el pretomanid en los testículos ni en las hormonas reproductoras masculinas.

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales del desarrollo embrionario y del desarrollo perinatal.

Se estudió la transferencia del pretomanid de la madre a las crías a través de la leche materna en ratas. Después de 14 días de tratamiento con una dosis de 20 mg/kg al día, la concentración plasmática materna media 6 horas después de la dosis fue de $2,84 \mu\text{g/ml}$, similar a la $C_{\max}$ en equilibrio media con 200 mg de pretomanid en humanos. Al mismo tiempo, la concentración media en la leche fue de $4,07 \mu\text{g/ml}$ y la concentración plasmática media en crías de rata fue de $0,119 \mu\text{g/ml}$. La concentración de pretomanid en la leche de las ratas no predice necesariamente la concentración de pretomanid en la leche humana.

No se detectaron efectos mutagénicos ni clastogénicos en estudios convencionales de genotoxicidad con pretomanid. Un metabolito circulante del pretomanid, M50, fue mutagénico en un ensayo bacteriano de mutación inversa. No se observó un potencial carcinogénico en un estudio de 6 meses en ratones transgénicos en los que se produce este metabolito. En un estudio de 2 años en ratas, se observó una mayor incidencia de adenomas de células de Leydig con una dosis de 10 mg/kg al día. Es probable que esta observación tenga una relevancia limitada para los humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina
Carboximetilalmidón sódico
Estearato de magnesio
Sílice coloidal
Laurilsulfato de sodio
Povidona

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

4 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) con cierre de rosca de polipropileno con un revestimiento interno de celulosa y un algodón absorbente o llenado en vacío.
Tamaño del envase: 26 comprimidos.

Envases en blíster de PVC/PVdC-lámina de aluminio.
Tamaños de envase: 14, 14 × 1 (unidosis), 182, 182 × 1 (unidosis) comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial para su eliminación.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan IRE Healthcare Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublín 13
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 31/julio/2020

Fecha de la última renovación: 23/junio/2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1.
Komarom
2900
Hungria

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

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

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPs)

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA (BLÍSTER)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Dovprela 200 mg comprimidos
pretomanid

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 200 mg de pretomanid.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa.
Para mayor información, consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido

Blísteres:

14 comprimidos

182 comprimidos

Blísteres unidosis perforados:

14 × 1 comprimido

182 × 1 comprimido

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Mylan IRE Healthcare Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublín 13
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Dovprela 200 mg comprimidos

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS
--

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dovprela 200 mg comprimidos
pretomanid

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

FGK Representative Service GmbH

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA EXTERIOR (FRASCO)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Dovprela 200 mg comprimidos
pretomanid

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 200 mg de pretomanid.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa.
Para mayor información, consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

26 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan IRE Healthcare Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublín 13
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1437/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Dovprela 200 mg comprimidos

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO ETIQUETA DEL FRASCO
--

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dovprela 200 mg comprimidos
pretomanid

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 200 mg de pretomanid.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa.
Para mayor información, consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

26 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN
--

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO
--

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN
--

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan IRE Healthcare Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublín 13
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1437/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Dovprela 200 mg comprimidos pretomanid

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Dovprela y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Dovprela
3. Cómo tomar Dovprela
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Dovprela
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Dovprela y para qué se utiliza

Dovprela contiene el principio activo pretomanid, un tipo de antibiótico. Los antibióticos son medicamentos que se utilizan para destruir bacterias que causan enfermedades.

Dovprela se utiliza en adultos (18 años de edad o más) en combinación con otros medicamentos denominados linezolid, bedaquilina y moxifloxacino, para tratar la tuberculosis que afecta a los pulmones y que es resistente a otro antibiótico, la rifampicina, y que también puede ser resistente a la isoniazida.

Dovprela también se utiliza en adultos en combinación con otros dos medicamentos denominados linezolid y bedaquilina para tratar la tuberculosis que afecta a los pulmones, que es resistente a varias clases de antibióticos (rifampicina y cualquier fluoroquinolona) y que también puede ser resistente a la isoniazida.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Dovprela

No tome Dovprela

- si es alérgico al pretomanid, a los antibióticos del grupo de los nitroimidazoles o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Dado que el pretomanid se debe utilizar en combinación con otros medicamentos contra la tuberculosis, asegúrese de leer también la sección «No tome» de los prospectos de estos medicamentos. Si tiene dudas sobre la información contenida en los prospectos, consulte a su médico o farmacéutico.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar Dovprela si:

- tiene una disminución de la función hepática
- bebe alcohol de forma habitual
- tiene una disminución de la función renal
- tiene o ha tenido alteraciones del ritmo cardíaco o alguien de su familia tiene un problema del ritmo cardíaco
- tiene insuficiencia cardíaca
- tiene o ha tenido un tiroides hipoactivo
- tiene una disminución de los niveles sanguíneos de calcio, magnesio o potasio

Lesión hepática

Existe un riesgo de lesión hepática cuando se recibe tratamiento con Dovprela en combinación con otros medicamentos contra la tuberculosis. Por este motivo, su médico lo vigilará en busca de signos de lesión hepática y le extraerá muestras de sangre antes del comienzo del tratamiento y de forma periódica durante el tratamiento.

Informe a su médico si experimenta síntomas tales como:

- cansancio
- falta o pérdida de apetito
- náuseas
- coloración amarillenta de la piel y de los ojos
- orina oscura
- dolor abdominal

El médico le ajustará el tratamiento si su hígado está afectado.

Disminución del número de células sanguíneas

El tratamiento con Dovprela en combinación con otros medicamentos contra la tuberculosis puede reducir intensamente el número de células sanguíneas, tales como plaquetas, glóbulos rojos y un tipo de glóbulos blancos, los neutrófilos. Póngase en contacto con su médico inmediatamente si observa signos de hematomas (moratones), hemorragia o infecciones.

Su médico vigilará el hemograma (recuento completo de células sanguíneas) antes del comienzo del tratamiento y de forma periódica durante el tratamiento. El médico le ajustará el tratamiento si su recuento de células sanguíneas disminuye.

Trastornos nerviosos en las manos, los pies o los ojos

Pueden producirse trastornos nerviosos en las manos, los pies o los ojos durante el tratamiento. Póngase en contacto con su médico si tiene problemas visuales o entumecimiento, hormigueo o quemazón en las manos o en los pies durante el tratamiento. Su médico le ajustará el tratamiento en estos casos. Si experimenta problemas visuales, póngase en contacto con un médico para que le realicen rápidamente un examen ocular.

Aumento del nivel sanguíneo de ácido láctico

Durante el tratamiento puede producirse un trastorno de hiperacidificación de la sangre que recibe el nombre de acidosis láctica. Póngase en contacto con su médico si tiene náuseas o vómitos recurrentes. Es posible que su médico le ajuste el tratamiento en estos casos.

Problemas cardíacos

Durante el tratamiento puede producirse cierta anomalía del ritmo cardíaco denominada prolongación del intervalo QT. Por consiguiente, su médico le realizará un electrocardiograma (ECG) antes del comienzo del tratamiento y de forma periódica durante el tratamiento. Se le ajustará el tratamiento si se producen anomalías del ritmo cardíaco. Además, se vigilarán y corregirán si son anormales los niveles de potasio, calcio y magnesio.

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Dovprela en combinación con medicamentos distintos del linezolid, la bedaquilina y el moxifloxacino y, por consiguiente, no debe utilizarse como parte de ningún otro tratamiento combinado.

Niños y adolescentes

No se recomienda este medicamento para niños y adolescentes menores de 18 años. Esto se debe a que no se ha estudiado en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Dovprela

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, incluidos los medicamentos a base de plantas medicinales. Estos pueden afectar al funcionamiento de Dovprela o aumentar el riesgo de efectos adversos.

Evite el tratamiento con Dovprela y cualquiera de los siguientes medicamentos al mismo tiempo. Estos medicamentos pueden reducir el efecto de Dovprela de manera que su tratamiento puede no ser eficaz; por consiguiente, informe a su médico inmediatamente sobre ellos:

- rifampicina, rifamicina, rifapentina, rifabutina: otros medicamentos para tratar la tuberculosis o ciertas otras infecciones;
- efavirenz, etravirina: medicamentos para tratar la infección por el VIH;
- carbamazepina, fenitoína: medicamentos para tratar la epilepsia y ciertos trastornos dolorosos;
- hierba de san Juan (hipérico): medicamento a base de plantas medicinales para tratar la depresión y la ansiedad;

También **debe** evitar el uso de medicamentos que puedan tener un efecto perjudicial sobre el hígado (aparte de la bedaquilina, el linezolid y el moxifloxacino). Consulte a su médico, quien podrá indicarle cuáles son estos medicamentos.

Informe a su médico si está utilizando:

- metotrexato: un medicamento para tratar la inflamación intensa de las articulaciones, el cáncer y la psoriasis (una enfermedad de la piel);
- bencilpenicilina, ciprofloxacino: medicamentos para tratar infecciones bacterianas;
- indometacina: un medicamento para tratar el dolor y la inflamación;
- ritonavir: un medicamento para tratar la infección por el VIH.

Toma de Dovprela con alcohol

No beba alcohol durante el tratamiento con Dovprela, ya que aumenta el riesgo de lesión hepática grave.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

- **Embarazo**
El conocimiento sobre el uso de Dovprela durante el embarazo es muy limitado. Por consiguiente, Dovprela solo debe utilizarse durante el embarazo si el beneficio para la paciente es superior al posible riesgo para el feto. Su médico decidirá si debe usted ser tratada con Dovprela.
- **Lactancia**
Se desconoce si el pretomanid pasa a la leche materna. Su médico decidirá si debe usted interrumpir la lactancia o evitar el tratamiento con Dovprela.

Conducción y uso de máquinas

Es posible que se sienta mareado después de tomar Dovprela o que experimente problemas de visión. No conduzca ni use máquinas si esto sucede.

Dovprela contiene lactosa y sodio

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente «exento de sodio».

3. Cómo tomar Dovprela

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Dovprela se utiliza en combinación con linezolid, bedaquilina y moxifloxacino. Lea también los prospectos de estos medicamentos. Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada es

- Dovprela: 1 comprimido una vez al día.
- Linezolid: 600 mg al día.
- Bedaquilina: 400 mg una vez al día durante 2 semanas seguido de 200 mg tres veces por semana (con al menos 48 horas entre las dosis). Por ejemplo, puede tomar bedaquilina el lunes, el miércoles y el viernes todas las semanas a partir de la tercera semana.

Si su médico le ha indicado que debe tomar moxifloxacino junto con Dovprela, linezolid y bedaquilina, la dosis recomendada es:

- Moxifloxacino: 400 mg una vez al día.

Forma de uso

Tome Dovprela al mismo tiempo que linezolid, bedaquilina y moxifloxacino. Trague los comprimidos con un vaso de agua y tómelos con alimentos. Si tiene dificultades para tragar el comprimido entero, puede triturarlo y mezclarlo con agua para facilitar su administración. Debe tomar los comprimidos inmediatamente después de haberlos triturado y mezclado con agua.

Los comprimidos se toman bajo observación directa de un profesional sanitario o conforme a la práctica local.

Duración del uso

La duración del tratamiento con Dovprela en combinación con otros medicamentos contra la tuberculosis es de 26 semanas. Es posible que su médico decida prolongar este periodo o interrumpir el tratamiento para asegurarse de que el tratamiento es seguro y eficaz para usted.

Si toma más Dovprela del que debe

Póngase en contacto con su médico inmediatamente y lleve el envase del medicamento con usted.

Si olvidó tomar Dovprela

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Se recomienda compensar al final del tratamiento las dosis no tomadas de pretomanid, de bedaquilina o de moxifloxacino. No se recomienda compensar las dosis no tomadas de linezolid a causa de reacciones adversas al linezolid. Informe a su médico o farmacéutico si no ha tomado una dosis y no está seguro de qué hacer.

Si interrumpe el tratamiento con Dovprela

No interrumpa el tratamiento con Dovprela ni con los otros medicamentos de la combinación, linezolid, bedaquilina o moxifloxacino, sin la autorización previa de su médico. Saltarse dosis o no completar el ciclo completo de tratamiento puede hacer que el tratamiento no sea eficaz y que la tuberculosis empeore. Además, esto aumentaría la posibilidad de que las bacterias se hagan resistentes a estos medicamentos.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Cuando Dovprela se utiliza junto con otros medicamentos contra la tuberculosis, se han notificado los siguientes efectos adversos:

Póngase en contacto con su médico inmediatamente si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- disminución del número de glóbulos rojos
Los posibles signos son sensación de cansancio, debilidad, dificultad para respirar, pérdida del conocimiento y aumento de la sed.
- disminución del número de glóbulos blancos.
- Los posibles signos son las infecciones. aumento de los niveles sanguíneos de enzimas hepáticas llamadas transaminasas, tales como ALT y AST
Informe a su médico si experimenta síntomas tales como cansancio, falta o pérdida de apetito, náuseas, coloración amarillenta de la piel y los ojos, orina oscura o dolor abdominal.

Frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas)

- disminución del número de glóbulos blancos o plaquetas
Los posibles signos son formación de hematomas, hemorragia o infecciones.
- aumento del nivel en sangre de una enzima hepática llamada gamma-GT (que indica cómo funciona el hígado)
- aumento del nivel sanguíneo de ácido láctico
Póngase en contacto con su médico si tiene náuseas o vómitos recurrentes.

Poco frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas)

- hinchazón de la cara, los labios, la lengua o los ojos (angioedema)

Pueden producirse otros efectos adversos con las siguientes frecuencias:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- náuseas, vómitos
- erupción cutánea
- dolor de cabeza
- dolor muscular y óseo, tal como dolor en las articulaciones, dolor de espalda y dolor muscular
- problemas nerviosos en las manos o los pies, como dolor, quemazón, sensibilidad anormal o entumecimiento
- actividad eléctrica anormal del corazón (prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma)

Frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas)

- infección por hongos (incluido candida, levadura y hongo) en la boca o la garganta, que aparece en forma de placas blancas
- infección por hongos (incluido candida, levadura y hongo) en la vagina, que puede provocar picor, dolor, escozor y enrojecimiento
- dificultad para dormir, depresión
- cansancio
- apetito disminuido
- alteración del gusto
- mareo
- temblores
- espasmos musculares
- diarrea, estreñimiento, indigestión
- inflamación de la mucosa del estómago, inflamación del páncreas
- dolor abdominal
- piel seca, picor de la piel, erupción cutánea, urticaria, acné
- problemas de visión
- sordera
- sensación de un aumento del ritmo cardíaco, dolor torácico
- hipertensión
- expectoración de sangre, hemorragia nasal
- aumento del número de glóbulos blancos
- aumento de los niveles sanguíneos de:
 - amilasa
 - bilirrubina, que es la sustancia de degradación amarilla del pigmento de la sangre
 - lipasa
 - fosfatasa alcalina
 - creatinina
 - glucosa en sangre
 - urea
 - sodio
 - potasio
- disminución de los nivel sanguíneos de:
 - glucosa en sangre
 - sodio
 - calcio
 - albúmina
 - potasio
 - magnesio
- disminución de la eliminación por los riñones de creatinina, el producto de degradación del tejido muscular
-

Poco frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas)

- pérdida excesiva de líquido, disminución del volumen de líquido corporal
- ansiedad
- aumento de tamaño del hígado
- coloración amarillenta de la piel, de los órganos internos y/o del blanco de los ojos (ictericia)
- trastorno del cristalino
- empeoramiento de la capacidad de enfocar claramente objetos próximos
- picor en los ojos, hinchazón de los ojos, irritación o dolor de los ojos
- lesión y/o inflamación del nervio óptico con hinchazón y trastornos visuales
- hinchazón de la papila óptica (que causa pérdida de visión)
- opacidad del cristalino (cataratas)
- aumento o disminución del ritmo cardíaco

- presión arterial baja
- tos
- sensación de plenitud, eructos
- ardor en la lengua, aumento de tamaño de las pequeñas estructuras con forma de pezón de la superficie superior de la lengua
- reflujo de jugos gástricos al esófago
- hinchazón y dolor (artritis) de varias articulaciones
- reacción alérgica
- eccema, pigmentación excesiva de la piel, enrojecimiento de la piel, caída del cabello
- presencia anormal de la proteína albúmina en la orina
- vómitos con sangre
- falta de glóbulos blancos y rojos y de plaquetas en la sangre
- aumento de los niveles sanguíneos de:
 - isoenzima creatina fosfocinasa (MB)
 - ácido úrico
 - creatina fosfocinasa

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Dovprela

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja, el frasco o el blíster después de «CAD». La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Dovprela

- El principio activo es pretomanid. Cada comprimido contiene 200 mg de pretomanid.
- Los demás componentes son lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, carboximetilalmidón sódico, estearato de magnesio, sílice coloidal, laurilsulfato de sodio y povidona.

Aspecto del producto y contenido del envase

Dovprela es un comprimido ovalado de color entre blanco y blanquecino con la inscripción «M» en un lado del comprimido y la inscripción «P200» en el otro lado del mismo. Dimensiones de los comprimidos: 18 × 9 mm.

Los comprimidos se presentan en:

Envases en blíster que contienen 14, 14 × 1, 182 o 182 × 1 comprimidos.

Frascos de plástico que contienen 26 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Mylan IRE Healthcare Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublín 13
Irlanda

Responsable de la fabricación

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

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

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Viartis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viartis UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Виатрис ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Viartis ApS
Tlf.: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viatri Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti

Viatri OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatri Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España

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

France

Viatri Santé
Tél: +33 1 40 80 15 55

Hrvatska

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

Ireland

Viatri Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatri SIA
Tel: +371 676 055 80

Nederland

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

Norge

Viatri AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Viatri Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska

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

Portugal

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

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatri Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.