

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Dovprela 200 mg tableta

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 200 mg pretomanida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tableta sadrži 294 mg laktoze (u obliku laktoza hidrata) i 5 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tablete.

Bijela do bjelkasta ovalna tableta s utisnutim slovom „M“ s jedne strane i „P200“ s druge strane. Dimenzije tablete: 18 × 9 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Dovprela indiciran je u kombinaciji s bedakvilinom i linezolidom za liječenje

- odraslih s plućnom tuberkulozom (TB) uzrokovanom bakterijom *Mycobacterium tuberculosis* rezistentnom na sve lijekove koji sadrže izoniazid, rifampicin, fluorokinolon i antibakterijske lijekove druge linije koji se primjenjuju injekcijom te
- odraslih s plućnom tuberkulozom uzrokovanom bakterijom *M. tuberculosis* rezistentnom i na izoniazid i na rifampicin, a koji ne podnose ili ne odgovaraju na standardnu terapiju (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.1).

Potrebno je obratiti pažnju na službene smjernice za odgovarajuću primjenu antibakterijskih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje pretomanidom treba započeti i pratiti liječnik s iskustvom u liječenju tuberkuloze uzrokovane bakterijom *M. tuberculosis* rezistentnom na lijekove.

Pretomanid se treba primjenjivati pod izravnim nadzorom zdravstvenog radnika ili u skladu s lokalnim smjernicama.

Doziranje

Preporučena doza je 200 mg (jedna tableta) pretomanida jednom na dan, tijekom 26 tjedana.

Dulje trajanje liječenja može se razmotriti u bolesnika koji nisu postigli odgovarajući odgovor na liječenje u 26 tjedana, ali za svaki slučaj pojedinačno (vidjeti dio 5.1).

Pretomanid treba primjenjivati samo u kombinaciji s bedakvilinom (400 mg jednom na dan tijekom 2 tjedna, a zatim 200 mg 3 puta tjedno [s razmakom od najmanje 48 sati između doza], peroralno, tijekom ukupno 26 tjedana) i linezolidom (600 mg na dan, peroralno, tijekom najviše 26 tjedana).

Dodatne informacije o primjeni bedakvilina i linezolida nalaze se u informacijama o lijeku za te lijekove.

Dodatno, vidjeti dio 4.4 za informacije o prilagodbi doze linezolida koja se primjenjivala tijekom kliničkog ispitivanja ZeNix te dio 5.1 za pojedinosti o ispitivanju.

Prekid režima liječenja pretomanid-bedakvilin-linezolid (vidjeti i dijelove 4.4, 4.8 i 5.1)

- Ako se iz bilo kojeg razloga prekida primjena bedakvilina ili pretomanida, mora se prekinuti primjena cijelog kombiniranog režima liječenja.
- Ako se trajno prekida primjena linezolida tijekom početna 4 tjedna liječenja, mora se prekinuti primjena cijelog kombiniranog režima.
- Ako se primjena linezolida prekida nakon početna četiri tjedna neprekidnog liječenja, režim se može nastaviti samo bedakvilinom i pretomanidom.

Propuštene doze

Sve propuštene doze pretomanida i bedakvilina moraju se nadoknaditi na kraju liječenja. Doze linezolida propuštene zbog njegovih nuspojava ne smiju se nadoknađivati na kraju liječenja. Za dodatne informacije o bedakvilinu i linezolidu pogledajte informacije o lijeku za te lijekove.

Trajanje liječenja

Ukupno trajanje liječenja pretomanidom u kombinaciji s bedakvilinom i linezolidom je 26 tjedana. Podaci o duljem trajanju liječenja su ograničeni. Dulje trajanje liječenja može se razmotriti u bolesnika koji nisu postigli odgovarajući odgovor na liječenje u 26 tjedana, ali za svaki slučaj pojedinačno (vidjeti dio 5.1).

Starija populacija (≥ 65 godina)

Klinički podaci o primjeni pretomanida u starijih bolesnika su ograničeni. Stoga sigurnost i djelotvornost pretomanida u starijih bolesnika nisu ustanovljene.

Oštećenje funkcije jetre

Sigurnost i djelotvornost pretomanida u populacijama s oštećenjem funkcije jetre nisu ustanovljene (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Sigurnost i djelotvornost pretomanida u populacijama s oštećenjem funkcije bubrega nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka. U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega primjena se ne preporučuje.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost pretomanida u djece i adolescenata nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Pretomanid se treba uzimati s hranom (vidjeti dio 5.2).

Tablete treba progutati s vodom.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, druge nitroimidazole ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sigurnost i učinkovitost pretomanida nisu ustanovljene za primjenu u kombinacijama s drugim lijekovima osim u kombinaciji s bedakvilinom i linezolidom kao dijela preporučenog režima doziranja te se stoga pretomanid ne smije primjenjivati kao dio bilo kojeg drugog režima liječenja.

Hepatotoksičnost

Prilikom primjene režima s pretomanidom, bedakvilinom i linezolidom može doći do pojave hepatotoksičnosti. Potrebno je pratiti laboratorijske nalaze povezane s funkcijom jetre. Za vrijeme primjene režima liječenja alkohol i hepatotoksični lijekovi (uključujući i biljne pripravke), osim onih navedenih u indikacijama (vidjeti dio 4.1), moraju se izbjegavati, osobito u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

Tijekom liječenja treba obratiti pažnju na pojavu simptoma i znakova (kao što su umor, anoreksija, mučnina, žutica, taman urin, osjetljivost jetre i hepatomegalija). Laboratorijske nalaze (alanin aminotransferazu [ALT], aspartat aminotransferazu [AST], alkalnu fosfatazu i bilirubin) treba provjeriti pri uvođenju liječenja, najmanje jednom tjedno tijekom prvog mjeseca liječenja te svaki drugi tjedan tijekom 2. mjeseca, a zatim jednom mjesečno sve dok traje liječenje ili po potrebi. Ako dođe do novog ili pogoršanja postojećeg poremećaja funkcije jetre, treba napraviti test za virusni hepatitis te prekinuti primjenu drugih hepatotoksičnih lijekova. Primjena cijelog režima liječenja mora se prekinuti ako:

- uz porast razine aminotransferaza razina ukupnog bilirubina poraste preko vrijednosti 2 puta veće od gornje granice normale.
- razine aminotransferaza porastu preko vrijednosti 8 puta veće od gornje granice normale.
- razine aminotransferaza porastu preko vrijednosti 5 puta veće od gornje granice normale i to potraje dulje od 2 tjedna.

Liječenje se može ponovno uvesti pod strogim nadzorom kada se jetreni enzimi i klinički simptomi normaliziraju.

Prilagodba / prekid zbog nuspojava linezolida

Tijekom liječenja može biti potrebna prilagodba ili prekid doziranja linezolida kako bi se zbrinulo bolesnika zbog poznate toksičnosti linezolida. Preporuke navedene u nastavku odražavaju protokole primjenjivane u ispitivanju ZeNix (dio 5.1).

Mijelosupresija

U bolesnika koji primaju linezolid kao dio kombiniranog režima mora se provjeriti kompletna krvna slika najmanje pri početku liječenja, nakon dva tjedna te zatim jednom mjesečno. Hematološki parametri variraju od mjerenja do mjerenja te sniženja vrijednosti treba procjenjivati u kontekstu općeg zdravstvenog stanja bolesnika. Smjernice u nastavku mogu se uzeti u obzir kada je vjerojatno da su sniženja vrijednosti u krvnoj slici uzrokovana linezolidom. Privremeni prekid ili smanjenje doze na 300 mg linezolida razmotrite u sljedećim situacijama.

- Anemija - ako hemoglobin padne ispod 80 g/l ili za više od 25 % od vrijednosti na početku liječenja.

- Leukopenija - ako apsolutni broj neutrofila (ABN) padne ispod $0,75 \times 10^9/l$ ili značajno ispod početne vrijednosti. Potvrditi ponavljanjem nalaza prije donošenja daljnjih odluka jer ABN može varirati tijekom dana, a i inače.
- Trombocitopenija - ako broj trombocita padne ispod $50 \times 10^9/l$ ili značajno ispod početne vrijednosti. Najbolje potvrditi ponavljanjem nalaza prije donošenja daljnjih odluka.

Kada se uoči povlačenje mijelosupresije, razmotrite nastavak primjene linezolida u početnoj dozi ili polovici početne doze.

Periferna neuropatija i optička neuropatija

Periferna neuropatija povezana s linezolidom općenito je reverzibilna ili se poboljša ako se smanji doza linezolida ili se njegovo doziranje privremeno prekine ili trajno obustavi. Kada se uoči poboljšanje periferne neuropatije razmotrite nastavak primjene linezolida u dozi od 300 mg (polovica početne doze). U kliničkim ispitivanjima (dio 5.1) incidencija privremenog prekidanja / smanjenja doze / trajne obustave linezolida zbog periferne neuropatije ravnomjerno je rasla od otprilike 2. mjeseca liječenja do završetka liječenja. Pratite simptome povezane s vidom u svih bolesnika koji primaju kombinirani režim pretomanida, bedakvilina i linezolida. Ako se u bolesnika jave simptomi oštećenja vida, privremeno prekinite doziranje linezolida i napravite hitan oftalmološki pregled kako bi se procijenili znakovi optičke neuropatije.

Laktacidoza

Laktacidoza je poznata nuspojava linezolida. U bolesnika u kojih se javlja česta mučnina ili povraćanje potrebno je napraviti hitnu procjenu, uključujući procjenu razina bikarbonata i mliječne kiseline, te razmotriti privremeni prekid primjene linezolida. Kada se znakovi i simptomi laktacidoze povuku, primjena linezolida se može nastaviti uz manju dozu i pažljivo praćenje.

Produljenje QT-intervala

Uz kombinirani režim pretomanida, bedakvilina i linezolida prijavljeno je produljenje QT-intervala. Produljenje QT-intervala poznata je nuspojava bedakvilina. Čini se da primjena kombinacije bedakvilina i pretomanida uzrokuje veće produljenje QT-intervala nego što se očekuje pri primjeni samog bedakvilina. Međutim, nisu poznate sve karakteristike utjecaja pretomanida.

Potrebno je snimiti EKG prije početka liječenja te najmanje jednom mjesečno tijekom liječenja kombiniranim režimom pretomanida, bedakvilina i linezolida. Na početku liječenja treba provjeriti razine kalija, kalcija i magnezija u serumu te ih korigirati ako nisu normalne. Ako se javi produljenje QT-intervala treba pratiti razine elektrolita.

Rizik za produljenje QT-intervala povećava sljedeće:

- *Torsades de Pointes* u anamnezi,
- nasljedni sindrom dugog QT-intervala u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi,
- hipotireoza u anamnezi ili trenutno prisutna,
- prisutnost bradiaritmije,
- zatajenje srca ili poznata strukturna bolest srca,
- QT-interval korigiran prema Fridericiji (QTcF) > 450 ms (potvrđeno ponovljenim EKG-om) ili
- razine kalcija, magnezija ili kalija u serumu ispod donjih granica normale.

Cijeli kombinirani režim pretomanida, bedakvilina i linezolida mora se prekinuti ako se u bolesnika razvije klinički značajna ventrikularna aritmija ili se QTcF-interval produlji na više od 500 ms (potvrđeno ponovljenim EKG-om). Ako se javi sinkopa, potrebno je snimiti EKG kako bi se ustanovilo produljenje QT-intervala.

Rizik od produljenja QT-intervala pri primjeni kombiniranog režima nije ustanovljen za izloženost veću od one pri terapijskim razinama. Rizik može biti povećan ako je povećana sistemska izloženost pretomanidu (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).

Pomoćne tvari

Dovprela sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek. Dovprela sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Utjecaj drugih lijekova na pretomanid

Induktori CYP3A4

Pretomanid se djelomično metabolizira putem CYP3A4. Posljedično tome, izloženost pretomanidu može biti smanjena tijekom istodobne primjene s induktorima CYP3A4. U ispitivanjima interakcija, pri višekratnom doziranju pretomanida uz višekratno doziranje rifampicina ili efavirenza, AUC_{0-24h} pretomanida bio je smanjen za 66 % odnosno 35 %. Zbog mogućnosti smanjenja terapijskog učinka pretomanida zbog smanjene sistemske izloženosti, istodobna primjena pretomanida i sistemskih umjerenih ili jakih induktora CYP3A4 (npr. efavirenza, etravirina, rifamicina, uključujući rifampicin, rifapentin i rifabutin, karbamazepina, fenitoina, gospine trave (*Hypericum perforatum*)) treba se izbjegavati (vidjeti dio 4.4).

U ispitivanju interakcija, pri višekratnom doziranju pretomanida uz višekratno doziranje ritonavinom pojačanog lopinavira, AUC_{0-24h} pretomanida bio je smanjen za 17 %.

Utjecaj pretomanida na druge lijekove

Utjecaj na supstrate CYP2C8, 2C9 i 2C19

In vitro ispitivanja pokazuju da je pretomanid induktor CYP2C8, no ispitivanja su nepotpuna glede potencijala pretomanida za indukciju CYP2C9 i 2C19. Ne može se isključiti *in vivo* indukcija budući da nisu provedena klinička ispitivanja. Ako se pretomanid primjenjuje istodobno sa supstratima CYP2C8, 2C9 i 2C19, npr., paklitakselom, varfarinom, mefenitoinom, liječnici koji lijekove propisuju i njihovi bolesnici trebaju obratiti pažnju na moguću smanjenu djelotvornost ovih supstrata.

Utjecaj na supstrate OAT3, OATP1B3, P-gp-a i BCRP-a

Pretomanid je inhibitor prijenosnika OAT3 *in vitro*, što bi klinički moglo dovesti do porasta koncentracija lijekova koji su supstrati OAT3 te povećati rizik od nuspojava tih lijekova. Ako se pretomanid primjenjuje istodobno s lijekovima koji su supstrati OAT3 (npr. metotreksat, benzilpenicilin, indometacin, ciprofloksacin), potrebno je pratiti nuspojave povezane s njima te po potrebi razmotriti smanjenje doze lijekova supstrata OAT3 (vidjeti dio 4.4).

In vitro ispitivanja pokazuju da je pretomanid inhibitor BCRP-a, OATP1B3 i P-gp-a. Nisu provedena klinička ispitivanja kako bi se istražile ove interakcije. Stoga se ne može isključiti da istodobna primjena pretomanida s osjetljivim supstratima OATP1B3 (npr., valsartanom, statinima), supstratima BCRP-a (npr. rosuvastatinom, prazosinom, gliburidom, sulfasalazinom) i supstratima P-gp-a (npr. digoksinom, dabigatraneteksilatom, verapamilom) može povećati njihovu izloženost. Ako se pretomanid primjenjuje istodobno sa supstratima OATP1B3, BCRP-a ili P-gp-a, potrebno je pratiti nuspojave povezane s istodobno primjenjivanim lijekom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primjeni pretomanida u trudnica vrlo su ograničeni. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na embriofetalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

Pretomanid se može primijeniti tijekom trudnoće samo ako se smatra da korist za bolesnicu nadmašuje mogući rizik za fetus.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se pretomanid/metaboliti u majčino mlijeko. Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci u životinja pokazuju da se pretomanid izlučuje u mlijeko (vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za dojenče. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje pretomanidom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o utjecaju pretomanida na plodnost u ljudi. Peroralna primjena pretomanida uzrokovala je značajno smanjenu plodnost u mužjaka štakora (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Pretomanid može malo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. U nekih bolesnika koji su uzimali pretomanid prijavljena je omaglica, a u nekih se javilo oštećenje vida. To treba uzeti u obzir pri procjeni bolesnikove sposobnosti upravljanja vozilima i rada sa strojevima (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Najčešće nuspojave tijekom liječenja pretomanidom u kombinaciji s bedakvilinom i linezolidom bile su mučnina, povraćanje i povišene razine transaminaza. U bolesnika javila se periferna neuropatiji anemija, poznate nuspojave linezolida. Mučnina, povraćanje i povišene razine transaminaza su moguće nuspojave sva tri lijeka u režimu. Za više informacija o nuspojavama bedakvilina i linezolida pogledajte sažetke opisa svojstava lijeka za ta dva lijeka.

Tablični prikaz nuspojava pretomanida

U tablici ispod sažete su nuspojave prijavljene u 109 bolesnika liječenih pretomanidom u kombinaciji s bedakvilinom i linezolidom (1200 mg na dan) tijekom 26 tjedana tijekom nekontroliranog ispitivanja faze III (Nix-TB), zajedno s nuspojavama prijavljenim u 45 bolesnika liječenih pretomanidom u kombinaciji s bedakvilinom i linezolidom (1200 mg na dan) tijekom 26 tjedana te u 45 bolesnika liječenih pretomanidom u kombinaciji s bedakvilinom i linezolidom (600 mg na dan) tijekom 26 tjedana ispitivanja faze III ZeNix prikazane prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Popis nuspojava lijeka u nastavku djelomično odražava sigurnosni profil režima iz ispitivanja BPAL jer je teško razdvojiti uzročno djelovanje jednog lijeka od uzročnog djelovanja drugog. Nuspojave za koje se smatra da se mogu pripisati linezolidu označene su simbolom Δ.

Tablica 1: Nuspojave pretomanida u kliničkim ispitivanjima

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često ≥ 1/10	Često ≥ 1/100 i < 1/10	Manje često ≥ 1/1000 i < 1/100
Infekcije i infestacije		Oralna kandidijaza*	
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Anemija* Δ	Leukopenija Δ, neutropenija* Δ, trombocitopenija* Δ	Limfopenija Δ, pancitopenija Δ
Poremećaji metabolizma i prehrane	Smanjen apetit	Hipoglikemija, Laktacidoza* Δ, hipomagnezijemija	Dehidracija, hipokalcijemija, hipovolemija
Psijijatrijski poremećaji		Nesanica	Anksioznost, depresija
Poremećaji živčanog sustava	Periferna neuropatija* Δ,	Disgeuzija, omaglica, glavobolja	
Poremećaji oka		Oštećenje vida*, iritacija oka, bol u oku, optička neuropatija*Δ, suho oko	Poremećaj leće, svrbež oka, oticanje oka, edem papile, prezbiopija

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često ≥ 1/10	Često ≥ 1/100 i < 1/10	Manje često ≥ 1/1000 i < 1/100
Poremećaji uha i labirinta			Gluhoća
Srčani poremećaji			Palpitacije, sinusna tahikardija
Krvožilni poremećaji			Hipotenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			Kašalj, epistaksa
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina, povraćanje, dispepsija	Gastritis*, proljev, konstipacija, gastroezofagealna refluksna bolest, pankreatitis*, bol u abdomenu*	Distenzija abdomena, glosodinija, hematemeza
Poremećaji jetre i žuči	Povišene razine transaminaza*	Hiperbilirubinemija*	Hepatomegalija, žutica
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Akne	Suha koža, alopecija, pruritus*, osip*	Alergijski dermatitis, hiperpigmentacija kože
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		Mišićno-koštana bol*, Spazmi mišića*	
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			Eretilna disfunkcija, metroragija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Umor*	Malaksalost
Pretrage		Povišena razina gama-glutamyltransferaze, Produljenje QT-intervala u EKG-u, povišena razina alkalne fosfataze u krvi, povišena razina kreatin fosfokinaze u krvi, povišena razina ureje u krvi, povišena razina lipaze*, povišena razina amilaze, povišena razina kreatinina	Prisutnost albumina u urinu, povišena razina kreatin fosfokinaze MB u krvi, povišena razina mokraćne kiseline u krvi, smanjen bubrežni klirens kreatinina

*Odabrani pojmovi sažeti su kako slijedi: **periferna neuropatija** (osjećaj pečenja, hipoestezija, hiporefleksija, periferna neuropatija, parestezije, periferna motorička neuropatija, periferna senzomotorička neuropatija, periferna senzorna neuropatija, polineuropatija); gastritis (gastritis, kronični gastritis); **akne** (akne, akneiformni dermatitis); muskuloskeletna bol (artralgija, bol u leđima, kostohondritis, mialgija, bolovi u ekstremitetima, mišićno-koštana bol); **povećane razine transaminaza** (porast razine alanin aminotransferaze (ALT), porast razine aspartat aminotransferaze (AST), oštećenje jetre izazvano lijekom, porast jetrenih enzima, poremećaj funkcije jetre, povećane vrijednosti rezultata testova funkcije jetre, povišene transaminaze); **osip** (osip, eritematozni osip, makulopapularni osip, papularni osip, vezikularni osip, nodularni osip); **pruritus** (pruritus, generalizirani pruritus, pruritični osip); **bol u abdomenu** (bol u abdomenu, bol u donjem dijelu abdomena, bol u gornjem dijelu abdomena, osjetljivost abdomena); **oštećenje vida** (zamagljen vid, smanjena vidna oštrina, oštećenje vida); **porast razine amilaza** (porast amilaza, hiperamilazemija); porast razine lipaza (hiperlipazemija, porast lipaza); **optička neuropatija** (optička neuropatija, optički neuritis); **pankreatitis** (pankreatitis, hemoragijski pankreatitis); **anemija** (anemija, snižena razina hemoglobina); **trombocitopenija** (trombocitopenija, smanjen broj trombocita); **neutropenija**

(neutropenija, smanjen broj neutrofila); **hiperbilirubinemija** (hiperbilirubinemija, povišena razina bilirubina u krvi); **laktacidoza** (laktacidoza, acidoza); **mišićni spazmi** (mišićni spazmi, mišićno-koštana ukočenost); **umor** (umor, astenija); **oralna kandidijaza** (oralna kandidijaza, oralna gljivična infekcija, angularni heilitis).

Δ: nuspojave koje se pripisuju linezolidu

Opis odabranih nuspojava

Povišene razine transaminaza

U ispitivanju Nix-TB u kojem je 109 bolesnika liječeno pretomanidom u kombinaciji s bedakvilinom i linezolidom, u kombinaciji s bolesnicima iz ispitivanja ZeNix liječenih u skupinama koje su primale linezolid tijekom 26 tjedana, u 19 % bolesnika javila se nuspojava povišene razine transaminaza (vrlo često). Osim jednog bolesnika sa smrtnim ishodom zbog pneumonije i sepse, svi bolesnici u kojih je došlo do porasta razine transaminaza mogli su nastaviti ili ponovno početi s liječenjem nakon privremenog prekida, te dovršiti cijeli tijek liječenja.

Produljenje QT-intervalu na EKG-u

Produljenje QT-intervalu poznata je nuspojava bedakvilina. Čini se da primjena kombinacije bedakvilina i pretomanida uzrokuje veće produljenje QT-intervalu nego što se očekuje pri primjeni samog bedakvilina. Međutim, nisu poznate sve karakteristike utjecaja pretomanida. U ispitivanju Nix-TB u 6 bolesnika (5,5 %, često) javili su se prolazni štetni događaji nastali tijekom liječenja (engl. *transient treatment-emergent adverse events*, TEAEs) u obliku produljenja QT-intervalu na elektrokardiogramu. U cijelom ispitivanju Nix-TB nije prijavljen nijedan bolesnik s produljenjem QTcF-intervalu većim od 480 ms koje se pojavilo tijekom liječenja. Prijavljen je jedan bolesnik u kojeg je promjena QTcF-intervalu od početnog stanja premašila 60 ms.

U ispitivanju ZeNix nije primijećeno produljenje QT-intervalu na elektrokardiogramu u bolesnika iz skupine liječene tijekom 26 tjedana.

Mijelosupresija

Mijelosupresija je poznata nuspojava linezolida. U ispitivanju Nix-TB, u 37 % bolesnika (vrlo često) javila se anemija kao najčešća nuspojava hematopoetske citopenije koja se pripisuje linezolidu. Većina citopenija počinje nakon 2 tjedna liječenja. Ukupno su tri bolesnika imala citopenije koje su se smatrale ozbiljnima: neutropenija u 1 bolesnika i anemija u 2 bolesnika. Sve 3 ozbiljne nuspojave dovele su do privremenog prekida primjene linezolida ili pretomanida, bedakvilina i linezolida i sve su se tri povukle.

U ispitivanju ZeNix postojala je veća incidencija događaja mijelosupresije, 28,9 % u skupini koja je primala 1200 mg naspram 13,3 %, u skupini koja je primala 600 mg linezolida tijekom 26 tjedana. Većina je mijelosupresivnih prolaznih štetnih događaja nastalih tijekom liječenja težinom bila 1. ili 2. stupnja. Sveukupno, većina se prvih mijelosupresivnih prolaznih štetnih događaja nastalih tijekom liječenja pojavila unutar prvih 9 tjedana liječenja, osim u skupini koja je primala 1200 mg tijekom 26 tjedana, u kojoj se približno polovina događaja dogodila nakon 9. tjedna.

Kada se podaci iz obaju ispitivanja kombiniraju, 2 bolesnika prijavila su ozbiljne događaje anemije uz linezolid u dozi od 1200 mg, a nijedan takav događaj nije prijavljen u skupini koja je primala 600 mg.

Periferna neuropatija

Periferna neuropatija je poznata nuspojava linezolida. U ispitivanju Nix-TB u 81 % bolesnika (vrlo često) javila se periferna neuropatija. U ispitivanju ZeNix 17 (37,8 %) bolesnika prijavilo je štetan događaje periferne neuropatije nastao tijekom liječenja u skupini koja je 26 tjedana liječena dozom od 1200 mg; jedan od tih događaja doveo je do prekida liječenja. U skupini koja je 26 tjedana liječena dozom od 600 mg manji je broj bolesnika prijavio perifernu neuropatiju, njih 11 (24,4 %), a nikome nije bio potreban privremen ili trajan prekid liječenja linezolidom.

Većina tih nuspojava bila je 1. stupnja i javila se nakon 8 tjedana

Optička neuropatija

Optička neuropatija je poznata nuspojava linezolida. U ispitivanju Nix-TB u dva bolesnika (2 %, često) razvila se optička neuropatija, u oba nakon 16 tjedana liječenja. Obje su nuspojave bile ozbiljne, klasificirane kao optička neuropatija/neuritis, potvrđene pregledom mrežnice i dovele su do trajne obustave linezolida, nakon čega je došlo do povlačenja.

U ispitivanju ZeNix sveukupno je 4 (2,2 %) bolesnika prijavilo događaj optičke neuropatije nastao tijekom liječenja. Sva su četiri bolesnika bila u skupini koja je primala dozu od 1200 mg linezolida tijekom 26 tjedana (8,9 %). Maksimalna težina bila je 1. stupnja (blaga) u jednog bolesnika, 2. stupnja (umjerena) u dva bolesnika i 3. stupnja (teška) u jednog bolesnika. Svim je bolesnicima trajno prekinuta primjena linezolida osim jednog bolesnika kojemu je liječenje u trenutku događaja već završilo. Događaj je nastupio nakon 3 mjeseca liječenja, i u svim je slučajevima došlo do povlačenja. Nijedan događaj optičke neuropatije nije prijavljen pri primjeni linezolida u dozi od 600 mg tijekom trajanja ispitivanja ZeNix.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nema iskustava s akutnim predoziranjem pretomanidom. U slučaju namjernog ili nehotičnog predoziranja potrebno je provoditi opće mjere za potporu osnovnih vitalnih funkcija, uključujući praćenje vitalnih znakova i EKG-a.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antimikobakterijski lijekovi, lijekovi za liječenje tuberkuloze, ATK oznaka: J04AK08.

Mehanizam djelovanja

Smatra se da mehanizam djelovanja pretomanida uključuje inhibiciju sinteze lipida staničnog zida u aerobnim uvjetima i stvaranje reaktivnih dušikovih spojeva u anaerobnim uvjetima. Za aktivnost pretomanida i u aerobnim i u anaerobnim uvjetima potrebna je reduktivna aktivacija mikobakterijskom nitroreduktazom ovisnom o deazaflavinu (F420) (također vidjeti u nastavku mehanizam rezistencije).

Rezistencija

Aktivacija pretomanida, koja se odvija unutar bakterijske stanice, ovisna je o enzimima koje kodira 5 gena: nitroreduktazi ovisnoj o kofaktoru F420 pod nazivom Ddn, glukoza-6-fosfat dehidrogenazi pod nazivom Fgd1 i enzimima puta biosinteze F420 (FbiA, FbiB i FbiC). Mutacije 5 gena koji kodiraju te enzime (*ddn*, *fgd1*, *fbiA*, *fbiB*, *fbiC*) povezane su s visokom razinom rezistencije na pretomanid *in vitro*.

Nemaju svi izolati s povećanom minimalnom inhibitornom koncentracijom (MIK) mutacije ovih gena, što ukazuje na postojanje još barem jednog mehanizma rezistencije.

Nije zabilježena križna rezistencija pretomanida i bilo kojeg drugog antituberkulotika koji se trenutno koristi, osim delamanida, za koji je križna rezistencija dokazana *in vitro*. To je vjerojatno zbog toga što se pretomanid i delamanid aktiviraju istim putem (vidjeti iznad). Do sada je uočen samo jedan slučaj stjecanja rezistencije na pretomanid u ispitivanjima koje je sponzorirala tvrtka TB Alliance.

Granične vrijednosti pri ispitivanju osjetljivosti

Interpretacijske kriterije za ispitivanje osjetljivosti za MIK (minimalnu inhibitornu koncentraciju) utvrdio je Europski odbor za ispitivanje osjetljivosti na antimikrobna sredstva (EUCAST) za pretomanid, a navedeni su ovdje: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ispitivanje Nix-TB:

Pretomanid je ispitan u multicentričnom, otvorenom ispitivanju provedenom u bolesnika s

- plućnom tuberkulozom uzrokovanom bakterijom *M. tuberculosis* rezistentnom na izoniazid, rifampicin, fluorokinolon i antibakterijske lijekove druge linije koji se primjenjuju injekcijom (ekstremno rezistentna tuberkuloza (engl. *extensively drug-resistant TB*, XDR-TB), definicija Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) prije 2021.),
- ili bolesnika s plućnom tuberkulozom uzrokovanom bakterijom *M. tuberculosis* rezistentnom na izoniazid i rifampicin, a koji ne podnose ili ne odgovaraju na standardnu terapiju (TI/NR MDR-TB).

Bolesnici su primali indicirani režim pretomanid-bedakvilin-linezolid tijekom 6 mjeseci (s mogućim produljenjem na 9 mjeseci) te su praćeni 24 mjeseca. Početna doza linezolida bila je ili 600 mg dva puta na dan ili 1200 mg jednom na dan. Tijekom ispitivanja liječeno je ukupno 109 bolesnika.

Primarni ishod djelotvornosti ispitivanja bio je neuspjeh liječenja, definiran kao pojava bakteriološkog neuspjeha, bakteriološkog relapsa (konverzija kulture u pozitivnu na isti soj *Mycobacterium tuberculosis* poslije završetka liječenja, a nakon što je tijekom terapije došlo do konverzije u negativnu) ili klinički neuspjeh tijekom praćenja do 6 mjeseci od završetka liječenja. Bolesnici kod kojih je zabilježen neuspjeh liječenja svrstani su u one s nepovoljnim ishodom.

Prosječna dob bolesnika bila je 35,6 godina, 48 % bilo ih je ženskog, a 52 % muškog spola. Prosječno vrijeme od postavljanja dijagnoze TBC-a bilo je 24 mjeseca. 47 % bolesnika imalo je unilateralne i 38 % bilateralne kaverne, a 51 % bolesnika bilo je HIV-pozitivno (s prosječnim brojem CD4 limfocita 396 stanica/ μ l).

Ishod primarne analize djelotvornosti prikazan je u tablici ispod.

Tablica 2: Primarna analiza djelotvornosti u ispitivanju Nix-TB

	Ukupno	XDR	TI/NR MDR
N	109	71 (65 %)	38 (35 %)
Nije se moglo procijeniti	2	1	1
Ukupno procjenjivo	107	70	37
Povoljno	98 (92 %)	63 (90 %)	35 (95 %)
Nepovoljno	9 (8 %)	7 (10 %)	2 (5 %)

XDR (definicija SZO-a prije 2021.): ekstremno rezistentna tuberkuloza (rezistentna na izoniazid, rifampicin, fluorokinolon i antibakterijske lijekove druge linije koji se primjenjuju injekcijom)

TI/NR MDR: multirezistentna tuberkuloza čije je liječenje bilo nepodnošljivo ili koja nije odgovarala na liječenje (rezistentna i na izoniazid i na rifampicin i čije je liječenje bilo nepodnošljivo ili koja ne odgovara na standardnu terapiju)

Ishod je bio sličan u HIV- negativnih i u HIV-pozitivnih bolesnika. Od 9 nepovoljnih ishoda, 6 ih je bilo smrt tijekom liječenja. Još dva bolesnika doživjela su relaps tijekom praćenja nakon završetka liječenja. Jedan od njih je kasnije umro.

Ispitivanje ZeNix

Pretomanid je ispitan u randomiziranom, djelomično zaslijepljenom ispitivanju faze III u kojem se ocjenjivala sigurnost i djelotvornost različitih doza i trajanja liječenja linezolidom u kombinaciji s bedakvilinom i pretomanidom (BPaL) u bolesnika s

- plućnom tuberkulozom uzrokovanom bakterijom *M. tuberculosis* rezistentnom na izoniazid, rifampicin, fluorokinolon i antibakterijske lijekove druge linije koji se primjenjuju injekcijom (ekstremno rezistentna tuberkuloza (XDR-TB), definicija SZO-a prije 2021.),
- ili plućnom tuberkulozom uzrokovanom bakterijom *M. tuberculosis* rezistentnom na rifampicin i ili fluorokinolon ili antibakterijske lijekove druge linije koji se primjenjuju injekcijom,
- ili plućnom tuberkulozom uzrokovanom bakterijom *M. tuberculosis* rezistentnom i na izoniazid i na rifampicin, a koji ne podnose ili ne odgovaraju na standardnu terapiju (TI/NR MDR-TB).

Ukupno je 181 bolesnik randomizacijom dodijeljen u jednu od četiri skupine u sklopu ispitivanja, od čega je 45 ispitanika primalo 1200 mg, a 45 bolesnika 600 mg linezolida u režimu BPaL tijekom 26 tjedana; 46 ispitanika primalo je 1200 mg, a 45 ispitanika 600 mg linezolida u režimu BPaL tijekom 9 tjedana. Prosječna dobi ispitanika bila je 37,1 godinu, a 67,4% ispitanika bilo je muškog spola. Većina sudionika bila je bijele rase (63,5%), a preostali sudionici (36,5%) bili su crne rase. Većina sudionika imala je trenutno dijagnozu TB-a (čimbenik stratifikacije) plućne tuberkuloze uzrokovane bakterijom *M. tuberculosis* rezistentnom na rifampicin i ili fluorokinolon ili antibakterijske lijekove druge linije koji se primjenjuju injekcijom (47,0%) ili plućne tuberkuloze uzrokovane bakterijom *M. tuberculosis* rezistentnom na izoniazid, rifampicin, fluorokinolon i antibakterijske lijekove druge linije koji se primjenjuju injekcijom (41,4%), a preostali sudionici koji ne podnose ili ne odgovaraju na standardnu terapiju imali su plućnu tuberkulozu uzrokovanu bakterijom *M. tuberculosis* rezistentnom na izoniazid i rifampicin (6,6% odnosno 5,0%).

Primarna mjera ishoda za djelotvornost bila je incidencija neuspješnog liječenja (nepovoljan ishod), što se definiralo kao bakteriološki neuspjeh, relaps ili klinički neuspjeh 6 mjeseci (26 tjedana) nakon završetka liječenja. Ispitanici su klasificirani u skupinu s povoljnim rezultatom, skupinu s nepovoljnim rezultatom ili skupinu čiji se status nije mogao procijeniti 6 mjeseci (26 tjedana) nakon završetka liječenja.

Rezultat primarne analize djelotvornosti prikazan je u tablici u nastavku.

Tablica 3: Primarna analiza djelotvornosti u ispitivanju ZeNix

	Linezolid 1200 mg 26 tjedana (N = 45) n (%)	Linezolid 1200 mg 9 tjedana (N = 46) n (%)	Linezolid 600 mg 26 tjedana (N = 45) n (%)	Linezolid 600 mg 9 tjedana (N = 45) n (%)	Ukupno (N = 181) n (%)
Nije se moglo procijeniti	1	1	0	1	3
Ukupno procjenjivo	44	45	45	44	178
Povoljno	41 (93,2%)	40 (88,9%)	41 (91,1%)	37 (84,1%)	159 (89,3%)
Nepovoljno	3 (6,8%)	5 (11,1%)	4 (8,9%)	7 (15,9%)	19 (10,7%)
95% CI za povoljno	81,3% do 98,6%	75,9% do 96,3%	78,8% do 97,5%	69,9% do 93,4%	83,8% do 93,4%

CI = interval pouzdanosti; N = ukupan broj sudionika u relevantnoj analiziranoj populaciji; n = broj sudionika u svakoj pojedinoj kategoriji.

Povoljan i nepovoljan status prema definiciji navedenoj u planu statističke analize podataka modificirane populacije predviđene za liječenje.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja pretomanida u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju multirezistentne tuberkuloze (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetička svojstva pretomanida slična su u odraslih zdravih bolesnika i u odraslih bolesnika s tuberkulozom.

Apsorpcija

Apsolutna bioraspoloživost pretomanida nije ustanovljena. Dva ispitivanja masene bilance pokazala su da je apsolutna bioraspoloživost veća od 53 % odnosno 64 %.

Medijan vrijednosti t_{max} je u rasponu između 4 i 5 sati.

Primjena 200 mg pretomanida uz visokomastan i visokokaloričan obrok povećala je srednju vrijednost C_{max} za 76 % i srednju vrijednost AUC_{0-inf} za 88 % u usporedbi s primjenom natašte.

Distribucija

Vežanje pretomanida za proteine ljudske plazme je 86,4 %, tako da je nevezana frakcija (f_u) 13,6 %. Vežanje za albumin u serumu bilo je slično (82,7 %), što upućuje na to da je za vežanje pretomanida za proteine ljudske plazme odgovorno vežanje na albumin.

Prosječni prividni volumen distribucije (V_d/F) nakon pojedinačne doze od 200 mg u stanju sitosti bio je 97 L dok je prosječna težina bila 72 kg.

Biotransformacija

Metabolički profil pretomanida nije još potpuno razjašnjen. Pretomanid se opsežno metabolizira te je pronađeno više od 19 metabolita koji nastaju preko različitih metaboličkih puteva. U ispitivanju masene bilance pretomanid je imao poluvijek eliminacije od 16 sati, dok je onaj za ukupnu radioaktivnost iznosio 18 dana, što upućuje na prisutnost djelomično neidentificiranih metabolita s dugim poluvijekom eliminacije.

In vitro se pretomanid umjereno metabolizirao putem CYP3A4. Uloga CYP3A4 potvrđena je i u kliničkom ispitivanju interakcija lijekova s induktorima CYP3A4. U metabolizam pretomanida uključena je i nitro redukcija u *Mycobacterium tuberculosis* te moguće i u gastrointestinalnoj mikroflori.

Pretomanid nije supstrat citokroma P450 (CYP) 2C9, 2C19 niti 2D6 *in vitro*.

Eliminacija

Nakon jednokratne doze ^{14}C -pretomanida izlučilo se približno 90 % ukupne radioaktivnosti, s tim da se 53-65 % izlučilo u urinu, a 26-38 % u fecesu.

Pri klinički relevantnim koncentracijama, pretomanid nije supstrat ni inhibitor prijenosnika, pumpe za izbacivanje žučnih soli (engl. *bile salt export pump*, BSEP), proteina za ekstruziju više lijekova i toksina (engl. *multidrug and toxin extrusion*, MATE) 1, MATE2-K, prijenosnika organskih aniona (engl. *organic anion transporter*, OAT) 1, OAT1B1 i prijenosnika organskih kationa (engl. *organic cation transporter*, OCT) 1. Pretomanid nije supstrat OAT3, proteina rezistencije raka dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP), P-glikoproteina (P-gp), OCT2 i polipeptidnog prijenosnika organskih aniona (engl. *organic anion-transporting polypeptide*, OATP) 1B3. Potencijal pretomanida za inhibiciju P-gp-a, OATP1B3, OCT2 i BCRP-a nije istraživao pri klinički relevantnim koncentracijama.

Prividni klirens (CL/F) nakon jednokratne doze bio je 7,6 l/h natašte i 3,9 l/h u stanju sitosti. Poluvijek eliminacije bio je 17 sati.

Nelinearnost

Bioraspoloživost je natašte opadala uz povećanje doza (50 do 1500 mg/dan), sa saturacijom apsorpcije iznad 1000 mg. U stanju sitosti nije bilo značajnih promjena bioraspoloživosti u rasponu doza od 50 do 200 mg.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika pretomanida u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre nije ustanovljena.

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika pretomanida u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega nije ustanovljena.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika pretomanida u pedijatrijskoj populaciji nije ustanovljena.

Starije osobe

Klinički podaci o primjeni pretomanida u starijih bolesnika (≥ 65 godina) su ograničeni (n=5).

Rasa

Nije bilo klinički značajnih razlika u farmakokinetici pretomanida između bolesnika crne i bijele rase. Farmakokinetika pretomanida u populacijama drugih rasa nije ustanovljena.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U štakora kojima se davao pretomanid u dozi od 300 mg/kg/dan tijekom 13 tjedana, sa izloženošću 7 puta većom od izloženosti pri maksimalnoj preporučenoj dozi u ljudi (engl. *maximum recommended human dose*, MRHD), te u dozi od 100 mg/kg/dan tijekom 26 tjedana, sa izloženošću 3-4 puta većom od one pri MRHD, razvila se katarakta. Katarakta se nije razvila do kraja doziranja u majmuna kojima se pretomanid davao oralno u dozi od 450 mg/kg/dan (izloženost 10,5 puta veća od izloženosti pri MRHD) tijekom 4 tjedna i 300 mg/kg/dan (izloženost 5,4 puta veća od izloženosti pri MRHD) tijekom još 12 tjedana, ali je uočena u 2 od 12 majmuna tijekom razdoblja oporavka poslije liječenja u trajanju od 13 tjedana. U sljedećem ispitivanju na majmunima katarakta nije uočena nakon 13 tjedana liječenja oralnom dozom pretomanida do 300 mg/kg/dan (izloženost 5 puta veća od izloženosti pri MRHD) niti tijekom razdoblja oporavka poslije liječenja u trajanju od 20 tjedana. Uz to, katarakta nije uočena u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza na majmunima koja su trajala do 9 mjeseci (izloženost približno 2-3 puta veća od izloženosti pri MRHD). Uz to, u dvogodišnjem ispitivanju karcinogenosti u štakora pretomanid je doveo do povećane incidencije katarakte pri dozi od 10 mg/kg/dan, dovodeći do izloženosti u istom rasponu kao pri MRHD. Klinički značaj ovih nalaza nije poznat.

U ispitivanjima ponovljenih doza u štakora, uočene su konvulzije pri sistemske izloženosti 4-10 puta većoj od kliničke izloženosti pri MRHD od 200 mg/dan ($C_{\max} = 3,1 \mu\text{g/ml}$ i $\text{AUC}_{0-24} = 57 \text{ h} \times \mu\text{g/ml}$). U ispitivanjima ponovljenih doza u majmuna, konvulzije su uočene pri izloženosti 2-8 puta većoj od izloženosti pri MRHD. U obje vrste konvulzije su uočene pri nižoj izloženosti tijekom ispitivanja duljeg trajanja (6 mjeseci za štakore i 9 mjeseci za majmune). Mehanizam nastanka konvulzija u nekliničkim ispitivanjima pretomanida nije poznat. Klinički značaj ovih nalaza nije poznat.

Pretomanid može utjecati na repolarizaciju srca putem blokade hERG kalijevih kanala i/ili drugih ionskih kanala u srcu uključujući Nav1.5 i KCNQ1/minK.

U štakora i miševa uočena je testikularna toksičnost bez margine izloženosti za MRHD. U mužjaka štakora liječenih pretomanidom peroralno, uočena je smanjena plodnost do potpune neplodnosti. Nije bilo izravnih učinaka pretomanida na reproduktivne organe u majmuna kojima se pretomanid davao

peroralno tijekom 3 i 9 mjeseci. U majmuna je uočena smanjena pokretljivost spermija, smanjen ukupan broj spermija te povećan udio abnormalnih spermija. Na temelju nekliničkih podataka, glodavci su podložni testikularnim oštećenjima uzrokovanim pretomanidom. Serumske razine muških spolnih hormona su biomarkeri koji se mijenjaju ovisno o tim oštećenjima. U nekliničkim ispitivanjima na primatima nisu uočene promjene na testisima ni u muškim spolnim hormonima povezane s pretomanidom.

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja embriofetalnog razvoja te perinatalnog i postnatalnog razvoja.

Prijenos pretomanida s majke na mladunče putem majčinog mlijeka ispitivano je u štakora. Nakon 14 dana doziranja s 20 mg/kg/dan, srednja vrijednost koncentracije u plazmi majke 6 sati poslije doze bila je 2,84 µg/ml, što je slično srednjoj vrijednosti C_{max} u stanju dinamičke ravnoteže za 200 mg pretomanida u ljudi. U isto vrijeme, srednja vrijednost koncentracije u mlijeku bila je 4,07 µg/ml, a srednja vrijednost koncentracije u plazmi mladunčadi bila je 0,119 µg/ml. Koncentracija pretomanida u mlijeku štakora ne mora nužno biti mjerilo predviđanja koncentracije pretomanida u majčinom mlijeku u ljudi.

U konvencionalnim ispitivanjima genotoksičnosti pretomanida nisu zabilježeni mutageni ni klastogeni učinci. Cirkulirajući metabolit pretomanida, M50, bio je mutagen u bakterijskom testu povratnih mutacija. U šestomjesečnom ispitivanju na transgeničnim miševima u kojih se stvarao taj metabolit nije se pokazao kancerogeni potencijal. U dvogodišnjem ispitivanju u štakora uočena je povećana incidencija adenoma Leydigovih stanica pri dozi od 10 mg/kg/dan. Opažanje vjerojatno ima ograničen značaj za ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

laktoza hidrat
celuloza, mikrokristalična
natrijev škroboglikolat
magnezijev stearat
silicijev dioksid, koloidni
natrijev laurilsulfat
povidon

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok trajanja

4 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Boce od polietilena visoke gustoće (HDPE) s navojnim čepom od polipropilena sa zaštitnim pokrovom i smotuljkom vate ili punilom za preostali prazan dio boce.
Veličina pakiranja: 26 tableta

PVC/PVdC-aluminijska folija blister pakiranja.

Veličine pakiranja: 14, 14 × 1 (jedinična doza), 182, 182 × 1 (jedinična doza) tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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 PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 31. srpnja 2020
Datum posljednje obnove odobrenja: 23. lipnja 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1.
Komarom
2900
Mađarska

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA (BLISTER)

1. NAZIV LIJEKA

Dovprela 200 mg tablete
pretomanid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 200 mg pretomanida

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.
Za ostale informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tableta

Blisteri:

14 tableta

182 tablete

Perforirani blisteri djeljivi na jedinične doze:

14 × 1 tableta

182 × 1 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Dovprela 200 mg tablete

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Dovprela 200 mg tablete
pretomanid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan IRE Healthcare Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA (BOCA)

1. NAZIV LIJEKA

Dovprela 200 mg tablete
pretomanid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 200 mg pretomanida

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.
Za ostale informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

26 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1437/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Dovprela 200 mg tablete

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**NALJEPNICA BOCE****1. NAZIV LIJEKA**

Dovprela 200 mg tablete
pretomanid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 200 mg pretomanida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.
Za ostale informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

26 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1437/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU****17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD****18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Dovprela 200 mg tablete pretomanid

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Dovprela i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Dovprela
3. Kako uzimati lijek Dovprela
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Dovprela
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Dovprela i za što se koristi

Dovprela sadrži djelatnu tvar pretomanid, vrstu antibiotika. Antibiotici su lijekovi koji se koriste za uništavanje bakterija koje uzrokuju bolesti.

Dovprela se primjenjuje u odraslih (u dobi od 18 godina i starijih) u kombinaciji s još dva lijeka, linezolidom i bedakvilinom, za liječenje tuberkuloze koja zahvaća pluća:

- koja je rezistentna na više drugih vrsta antibiotika (izoniazid, rifampicin, bilo koji fluorokinolon i bilo koji antimikobakterijski lijek druge linije koji se primjenjuje injekcijom) ili
- koja je rezistentna samo na izoniazid i rifampicin, kada ne odgovarate na standardno liječenje ili ga ne možete podnijeti.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Dovprela

Nemojte uzimati lijek Dovprela

- ako ste alergični na pretomanid, antibiotike iz skupine pod nazivom nitroimidazoli ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Budući da se pretomanid mora primjenjivati u kombinaciji s drugim lijekovima protiv tuberkuloze (linezolidom i bedakvilinom) molimo Vas da svakako pročitate dio pod naslovom „Nemojte uzimati“ i u uputama o lijeku za te lijekove. Ako niste sigurni u vezi bilo koje informacije u uputi o lijeku, obratite se liječniku ili ljekarniku.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete lijek Dovprela ako:

- Vam je funkcija jetre oslabljena
- redovito pijete alkohol
- Vam je funkcija bubrega oslabljena
- imate ili ste imali poremećaje srčanog ritma ili je netko u Vašoj obitelji imao poremećaje srčanog ritma
- imate zatajenje srca
- Vam je funkcija štitnjače oslabljena ili je bila oslabljena
- imate snižene razine kalcija, magnezija ili kalija u krvi

Oštećenje jetre

Za vrijeme liječenja lijekom Dovprela, linezolidom i bedakvilinom postoji rizik od oštećenja jetre. Stoga će Vas liječnik pratiti kako bi uočio znakove oštećenja jetre i uzet će uzorke krvi prije početka liječenja i redovito tijekom liječenja.

Obratite se svom liječniku ako Vam se jave simptomi kao što su:

- umor
- smanjen apetit ili gubitak apetita
- mučnina
- žuta boja kože i očiju
- tamna mokraća
- bol u trbuhu

Ako dođe do oštećenja jetre, liječnik će prilagoditi liječenje.

Smanjen broj krvnih stanica

Liječenje lijekom Dovprela, linezolidom i bedakvilinom može jako smanjiti broj krvnih stanica, kao što su krvne pločice, crvene krvne stanice i bijele krvne stanice koje se nazivaju neutrofili. Ako Vam se jave bilo kakvi znakovi modrica, krvarenja ili infekcija odmah se obratite svom liječniku.

Vaš će liječnik provjeriti kompletnu krvnu sliku prije početka liječenja i redovito tijekom liječenja.

Ako Vam se smanji broj krvnih stanica, liječnik će prilagoditi liječenje.

Poremećaji živaca u šakama, stopalima ili očima

Tijekom liječenja može doći do poremećaja živaca u šakama, stopalima ili očima. Ako Vam se tijekom liječenja jave problemi s vidom, utrnulost, trnci ili osjećaj pečenja u šakama ili stopalima, obratite se svom liječniku. U takvim slučajevima liječnik će prilagoditi liječenje. Ako se jave problemi s vidom preporučuje se hitan pregled očiju.

Povišena razina mliječne kiseline u krvi

Tijekom liječenja može doći do poremećaja pretjeranog zakiseljavanja krvi koji se naziva laktacidoza. Ako često imate mučnine ili povraćate, obratite se svom liječniku. U takvim slučajevima liječnik može prilagoditi liječenje.

Problemi sa srcem

Tijekom liječenja može doći do poremećaja srčanog ritma koji se naziva produljenje QT-intervala. Zato će Vam liječnik snimiti EKG prije početka liječenja te redovito tijekom liječenja. Ako dođe do poremećaja srčanog ritma, liječenje će se prilagoditi. Dodatno će se pratiti razine kalija, kalcija i magnezija te će ih se ispraviti ako ne budu normalne.

Sigurnost i djelotvornost lijeka Dovprela nisu ispitivane u kombinacijama s drugim lijekovima, osim s linezolidom i bedakvilinom i zato ga se ne smije primjenjivati kao dio bilo koje druge kombinacije lijekova.

Djeca i adolescenti

Ovaj se lijek ne preporučuje djeci i adolescentima mlađim od 18 godina. Razlog je nedostatak ispitivanja u tim dobnim skupinama.

Drugi lijekovi i Dovprela

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući i biljne lijekove. Oni mogu utjecati na djelovanje lijeka Dovprela ili povećati rizik od nuspojava.

Izbjegavajte liječenje lijekom Dovprela i bilo kojim od sljedećih lijekova u isto vrijeme. Oni mogu smanjiti djelotvornost lijeka Dovprela tako da liječenje možda neće djelovati, zato odmah obavijestite liječnika ako uzimate:

- rifampicin, rifamicin, rifapentin, rifabutin: drugi lijekovi za liječenje tuberkuloze ili nekih drugih infekcija
- efavirenz, etravirin: lijekovi za liječenje infekcije HIV-om
- karbamazepin, fenitoin: lijekovi za liječenje epilepsije i nekih bolnih stanja
- gospinu travu: biljni lijek za liječenje depresije i tjeskobe

Također trebate **izbjegavati** lijekove koji mogu štetno djelovati na jetru (osim bedakvilina i linezolid). Obratite se svom liječniku koji Vam može reći koji su to lijekovi.

Obavijestite liječnika ako uzimate:

- metotreksat: lijek za liječenje teških upala zglobova, raka i kožne bolesti psorijaze
- benzilpenicilin, ciprofloksacin: lijekovi za liječenje bakterijskih infekcija
- indometacin: lijek za liječenje boli i upale
- ritonavir: lijek za liječenje infekcije HIV-om

Dovprela s alkoholom

Izbjegavajte konzumaciju alkohola za vrijeme liječenja lijekom Dovprela jer to povećava rizik od ozbiljnog oštećenja jetre.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

- **Trudnoća**
O primjeni lijeka Dovprela tijekom trudnoće zna se vrlo malo. Zato se lijek Dovprela primjenjuje tijekom trudnoće samo ako korist za bolesnicu nadmašuje mogući rizik za plod. Vaš će liječnik odlučiti smijete li se liječiti lijekom Dovprela.
- **Dojenje**
Nije poznato prelazi li pretomanid u majčino mlijeko. Vaš će liječnik odlučiti trebate li prekinuti dojenje ili izbjeći liječenje lijekom Dovprela.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nakon uzimanja lijeka Dovprela možete osjećati omaglicu ili možete imati probleme s vidom. Ako do toga dođe, nemojte voziti niti raditi sa strojevima.

Dovprela sadrži laktozu i natrij

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati lijek Dovprela

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Dovprela se primjenjuje u kombinaciji s linezolidom i bedakvilinom. Pročitajte upute o lijeku i za ta dva lijeka. U slučaju bilo kakvih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.

Preporučena doza je

- Dovprela: 1 tableta, jednom na dan
- linezolid: 600 mg na dan
- bedakvilin: 400 mg jedanput na dan tijekom 2 tjedna, a zatim 200 mg 3 puta tjedno (s razmakom od najmanje 48 sati između doza). Na primjer, možete uzimati bedakvilin ponedjeljkom, srijedom i petkom svaki tjedan od 3. tjedna nadalje.

Način primjene

Uzmite Dovprela u isto vrijeme kad i linezolid i bedakvilin. Progutajte tablete uz čašu vode i uzmite ih s hranom.

Tablete se uzimaju pod izravnim nadzorom zdravstvenog radnika ili u skladu s lokalnim uputama.

Trajanje primjene

Trajanje liječenja kombinacijom lijeka Dovprela, linezolidom i bedakvilinom je 26 tjedana. Liječnik može odlučiti produžiti ili privremeno prekinuti liječenje kako bi se osiguralo da ono bude sigurno i učinkovito.

Ako uzmete više lijeka Dovprela nego što ste trebali

Odmah se obratite liječniku i ponesite sa sobom pakiranje lijeka.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Dovprela

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Svaka propuštena doza pretomanida i bedakvilina mora se nadoknaditi na kraju liječenja. Ne preporučuje se nadoknađivati doze linezolida propuštene zbog njegovih nuspojava. Ako ste propustili dozu i niste sigurni što učiniti, obratite se liječniku ili ljekarniku.

Ako prestanete uzimati lijek Dovprela

Nemojte prestati uzimati lijek Dovprela ili druge lijekove iz kombinacije, linezolid i bedakvilin, bez odobrenja liječnika. Zbog preskakanja doza ili nedovršavanja potpunog ciklusa liječenja, ono može biti nedjelotvorno i tuberkuloza Vam se može pogoršati. Osim toga, to može povećati šanse da bakterija postane otporna na te lijekove.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Kada se lijek Dovprela primjenjivao zajedno s s linezolidom i bedakvilinom prijavljene su sljedeće nuspojave:

Odmah se obratite liječniku ako Vam se javi nešto od sljedećeg:

Vrlo često (može se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- smanjen broj crvenih krvnih stanica
Mogući simptomi su osjećaj umora, slabost, nedostatak zraka, gubitak svijesti i pojačana žeđ.
- povišene razine sljedećih jetrenih enzima u krvi transaminaze kao što su AST i ALT
Obratite se liječniku ako imate simptome kao što su umor, smanjenje ili gubitak apetita, mučninu, žutu boju kože i očiju, tamnu mokraću ili bol u trbuhu.

Često (može se javiti u do 1 na 10 osoba)

- smanjen broj bijelih krvnih stanica ili trombocita
Mogući znakovi su nastajanje modrica, krvarenje ili infekcije.
- povišene razine jetrenog enzima GGT (pokazuje koliko Vam dobro jetra radi)
- povišena razina mliječne kiseline u krvi
Obratite se liječniku ako Vam se stalno javljaju mučnina ili povraćanje.

Druge nuspojave mogu se javiti sa sljedećom učestalošću:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- mučnina, povraćanje, probavne smetnje
- akne,
- smanjen apetit
- problemi sa živcima u šakama ili stopalima, kao što su bol, pečenje, nenormalan osjet ili utrnulost

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- gljivična infekcija (uključujući kandidu, kvasce, gljivice) usne šupljine ili grla, koja se javlja u obliku bijelih mrlja
- problemi sa spavanjem
- umor
- poremećaj osjeta okusa
- omaglica
- glavobolja
- grčevi u mišićima, bolovi u mišićima i kostima, kao što su bolovi u zglobovima, bolovi u leđima, bolovi u mišićima
- proljev, zatvor
- upala sluznice želuca, upala gušterače
- vraćanje želučanih sokova u jednjak
- bol u trbuhu
- gubitak kose, suha koža, svrbež kože, osip
- nadražaj oka ili bol u oku, suho oko, problemi s vidom
- oštećenje vidnog živca i/ili upala s oticanjem i poremećajem vida
- poremećena električna aktivnost srca (produljen QT-interval u EKG-u)
- povišene razine sljedećih tvari u krvi:
 - amilaze
 - bilirubina, žute tvari koja nastaje razgradnjom krvnog pigmenta
 - lipaze
 - alkalne fosfataze
 - kreatinina
 - kreatin fosfokinaze
 - ureje

- smanjena razina šećera u krvi
- smanjena razina magnezija u krvi

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- gljivična infekcija
- gubitak prevelike količine tekućine, smanjen volumen tjelesne tekućine
- tjeskoba, depresija
- povećana jetra
- žuta boja kože, unutarnjih organa i/ili bjeloočnica (žutica)
- bolest očne leće
- oslabljena sposobnost izoštravanja pri gledanju u objekte iz blizine
- svrbež očiju, oticanje očiju
- oticanje vidnog diska (dovodi do gubitka vida)
- gluhoća
- osjećaj pojačanog kucanja srca
- pojačano kucanje srca
- nizak krvni tlak
- kašalj, krvarenje iz nosa
- osjećaj napuhnutosti
- pečenje jezika, povećanje malih tvorbi nalik bradavicama na gornjoj površini jezika
- ekcem, pretjerana pigmentacija kože
- nemogućnost postizanja ili održavanja erekcije
- krvarenje iz maternice u nepravilnim razmacima, osobito između očekivanih mjesečnica
- loše osjećanje
- nenormalna prisutnost proteina albumina u mokraći
- povraćanje krvi
- smanjena eliminacija kreatinina, proizvoda razgradnje mišićnog tkiva, putem bubrega
- manjak bijelih i crvenih krvnih stanica te krvnih pločica
- smanjena razina kalcija u krvi
- povišene razine sljedećih tvari u krvi:
 - izoenzim kreatin fosfokinaze (MB)
 - mokraćne kiseline

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V** Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Dovprela

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji, boci ili blisteru iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Dovprela sadrži

- Djelatna tvar je pretomanid. Jedna tableta sadrži 200 mg pretomanida.
- Pomoćne tvari su laktoza hidrat, mikrokristalična celuloza, natrijev škroboglikolat, magnezijev stearat, koloidni silicijev dioksid, natrijev laurilsulfat, povidon.

Kako Dovprela izgleda i sadržaj pakiranja

Dovprela je bijela do bjelkasta ovalna tableta s utisnutim slovom „M“ s jedne strane i „P200“ s druge strane. Dimenzije tablete: 18 × 9 mm.

Tablete se isporučuju u:

Blister pakiranjima koja sadrže 14, 14 × 1, 182 ili 182 × 1 tabletu

Plastičnim bocama koje sadrže 26 tableta

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Viatis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatis UAB

Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatis

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

Česká republika

Viatis CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

ViatriS ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

ViatriS Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti

ViatriS OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

ViatriS Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España

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

France

ViatriS Santé
Tél: +33 1 40 80 15 55

Hrvatska

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

Ireland

ViatriS Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija

ViatriS SIA
Tel: +371 676 055 80

Malta

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

Nederland

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

Norge

ViatriS AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

ViatriS Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska

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

Portugal

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

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ViatriS Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>