

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dovprela 200 mg tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje tabletėje yra 200 mg pretomanido.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje tabletėje yra 294 mg laktozės (monohidrato pavidalu) ir 5 mg natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Tabletės.

Balta arba balkšva, ovali tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „M“, kitoje – „P200“.  
Tabletės matmenys: 18 × 9 mm.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Dovprela, vartojant deriniu su bedakvilinu, linezolidu ir moksifloksacinu, skirtas gydyti:

- suaugusiųjų plaučių tuberkuliozei (TB), kurios sukėlėjas *Mycobacterium tuberculosis* yra atsparus rifampicinui, esant atsparumui izoniazidui arba jo nesant.

Dovprela, vartojant deriniu su bedakvilinu ir linezolidu, skirtas gydyti:

- suaugusiųjų plaučių TB, kurios sukėlėjas *M. tuberculosis* yra atsparus rifampicinui ir fluorokvinolonui, esant atsparumui izoniazidui arba jo nesant (žr. 4.2, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Reikia atsižvelgti į oficialias rekomendacijas dėl tinkamo antibakterinių vaistinių preparatų vartojimo.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą pretomanidu turi pradėti ir stebėti gydytojas, turintis vaistiniams preparatams atsparios *M. tuberculosis* sukeltos TB gydymo patirties.

Pretomanidą reikia skirti tiesiogiai stebint gydymą (angl. *directly observed therapy*, DOT) arba laikantis vietinės praktikos.

#### Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra 200 mg (viena tabletė) pretomanido kartą per parą, 26 savaites.

Pretomanidą reikia skirti tik kartu su bedakvilinu (400 mg kartą per parą 2 savaites, po to skiriant 200 mg 3 kartus per savaitę [vartojant su bent 48 valandų pertrauka] vartoti per burną iš viso 26 savaites) ir linezolidu (600 mg kartą per parą vartoti per burną ne ilgiau kaip 26 savaites) su moksifloksacinu (400 mg kartą per parą 26 savaites) arba be jo. Toliau taip pat žr. informaciją apie gydymo trukmę.

Jeigu patvirtinta plaučių TB, atspari rifampicinui ir fluorokvinolonui, esant atsparumui izoniazidui arba jo nesant, pretomanidą reikia skirti kartu su bedakvilinu ir linezolidu, o moksifloksacino reikia neskirti.

Reikia žiūrėti papildomą informaciją apie šių vaistinių preparatų vartojimą bedakvilino, linezolido ir moksifloksacino informacijoje.

Taip pat žr. 4.4 skyriuje informaciją apie linezolido dozės koregavimą ZeNix klinikinio tyrimo metu ir 5.1 skyriuje informaciją apie tyrimą.

*Gydymo pretomanidu-bedakvilinu-linezolidu +/- moksifloksacinu režimo nutraukimas (taip pat žr. 4.4, 4.8 ir 5.1 skyrius)*

- Jeigu dėl kokios nors priežasties bedakvilino arba pretomanido vartojimą reikia nutraukti, reikia nutraukti viso derinio vartojimą.
- Jeigu nutraukiamas linezolido vartojimas per pirmąsias keturias nepertraukiamo gydymo savaites, reikia nutraukti viso derinio vartojimą.
- Jeigu linezolido vartojimas nutraukiamas po pirmųjų keturių nepertraukiamo gydymo savaičių, toliau galima vartoti tik bedakviliną, pretomanidą su moksifloksacinu arba be jo.

#### *Praleistos dozės*

Visas praleistas pretomanido, bedakvilino ir moksifloksacino dozes reikia suvartoti gydymo pabaigoje. Linezolido dozių, kurios buvo praleistos dėl linezolido sukeltų nepageidaujamų reakcijų, suvartoti gydymo pabaigoje nereikia.

Žiūrėkite papildomą informaciją apie šių vaistinių preparatų vartojimą bedakvilino, linezolido ir moksifloksacino informacijoje.

#### *Gydymo trukmė*

Bendra gydymo pretomanidu kartu su bedakvilinu, linezolidu ir moksifloksacinu arba be jo trukmė yra 26 savaitės. Gydymą pretomanidu kartu su bedakvilinu ir linezolidu galima pratęsti iš viso iki 39 savaičių. Šis pratęsimas yra pagrįstas tais atvejais, kai gydymo metu tarp 4 ir 6 mėnesio nepavyksta pasiekti bakterijų kultūros konversijos, ir gali būti grindžiamas gydančio gydytojo klinikinio sprendimu (žr. 5.1 skyrių).

#### *Pagyvenusių žmonių populiacija (≥ 65 metų)*

Klinikinių duomenų apie pretomanido vartojimą pagyvenusiems pacientams nepakanka. Todėl pretomanido saugumas ir veiksmingumas pagyvenusiems pacientams neištirti.

#### *Kepenų funkcijos sutrikimas*

Pretomanido saugumas ir veiksmingumas populiacijoms, kurioms yra kepenų funkcijos sutrikimas, neištirti (žr. 4.4 skyrių).

#### *Inkstų funkcijos sutrikimas*

Pretomanido saugumas ir veiksmingumas populiacijoms, kurioms yra inkstų funkcijos sutrikimas, neištirti. Duomenų nėra. Vartojimas pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, nerekomenduojama.

#### *Vaikų populiacija*

Pretomanido saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams dar neištirti. Duomenų nėra.

## Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Pretomanidą reikia vartoti valgio metu (žr. 5.2 skyrių).

Tabletes reikia praryti užgeriant vandeniu. Jei pacientui sunku nuryti visą tabletę, prieš vartojant tabletes galima susmulkinti ir sumaišyti su vandeniu. Susmulkinus ir sumaišius su vandeniu, tabletes reikia suvartoti iš karto.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai, kitiems nitroimidazolams arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pretomanido saugumas ir veiksmingumas, vartojant jį ne su bedakvilinu, linezolidu ir moksifloksacinu arba be jo, o kartu su kitais vaistiniais preparatais, kaip dalį rekomenduojamo dozavimo režimo, neištirti, todėl pretomanido vartoti kaip dalies bet kokio kito režimo negalima.

#### Toksinis poveikis kepenims

Toksinis poveikis kepenims gali pasireikšti taikant režimą, kurį sudaro pretomanidas, bedakvilinas, linezolidas su moksifloksacinu arba be jo. Reikia stebėti su kepenimis susijusių laboratorinių tyrimų rezultatus. Kol taikomas šis režimas, reikia vengti vartoti alkoholį ir toksinį poveikį kepenims turinčius vaistinius preparatus (įskaitant žolinius papildus), išskyrus nurodytus indikacijų teiginyje (žr. 4.1 skyrių), ypač pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi.

Viso gydymo metu reikia stebėti, ar nepasireiškia simptomai ir požymiai (pvz., nuovargis, anoreksija, pykinimas, gelta, tamsus šlapimas, kepenų jautrumas ir hepatomegalija). Reikia stebėti laboratorinių tyrimų (alaninaminotransferazės [ALT], aspartataminotransferazės [AST], šarminės fosfatazės ir bilirubino) rezultatus gydymo pradžioje, bent kartą per savaitę pirmąjį gydymo mėnesį, kas antrą savaitę 2-ąjį mėnesį ir po to kas mėnesį gydymo metu bei pagal poreikį. Pastebėjus naujai atsiradusią arba pasunkėjusią kepenų disfunkciją, reikia atlikti virusinio hepatito tyrimą ir nutraukti kitų toksinį poveikį kepenims turinčių vaistinių preparatų vartojimą. Visą gydymo režimą reikia sustabdyti, jeigu:

- padidėjusį aminotransferazės aktyvumą lydi padidėjęs bendro bilirubino kiekis, daugiau kaip 2 kartus didesnis už viršutinę normos ribą;
- padidėjęs aminotransferazės aktyvumas yra daugiau kaip 8 kartus didesnis už viršutinę normos ribą;
- padidėjęs aminotransferazės aktyvumas yra daugiau kaip 5 kartus didesnis už viršutinę normos ribą ir išlieka ilgiau kaip 2 savaites.

Gydymą galima vėl pradėti atidžiai stebint, kai normalizuojasi kepenų fermentų aktyvumas ir klinikiniai simptomai.

#### Dozės koregavimas arba gydymo sustabdymas dėl linezolido sukeltų nepageidaujamų reakcijų

Gydymo metu gali reikėti koreguoti linezolido dozę arba sustabdyti jo vartojimą, kad būtų gydomas žinomas linezolido toksinis poveikis. Toliau pateikiamos rekomendacijos rodo procedūras, kurios buvo taikomos tyrime ZeNix (5.1 skyrius).

#### *Mielosupresija*

Linezolidu gydomiems pacientams kaip dalį gydymo režimo reikia atlikti bendrą kraujo tyrimą ne rečiau kaip gydymo pradžioje, po dviejų savaičių ir paskui kas mėnesį. Hematologiniai parametrai kiekvieno matavimo metu gali skirtis, jų sumažėjimą reikia vertinti atsižvelgiant į bendrą paciento sveikatos būklę. Jei tikėtina, kad dėl linezolido sumažėjo kraujo ląstelių kiekis. Apsvarstykite galimybę sustabdyti linezolido vartojimą arba sumažinti dozę iki 300 mg toliau nurodytais atvejais.

- Anemija – jei hemoglobino kiekis sumažėja iki mažiau kaip 80 g/l arba daugiau kaip 25 %, palyginti su kiekiu gydymo pradžioje.

- Leukopenija – jeigu absoliutūs neutrofilų skaičius (ANS) sumažėja iki mažiau kaip  $0,75 \times 10^9/l$  arba reikšmingai, palyginti su skaičiumi pradinio įvertinimo metu. Prieš priimdami tolesnius sprendimus, dėl galimo ANS paros ir kito kintamumo patikrinkite rezultatus pakartotiniu tyrimu.
- Trombocitopenija – jeigu trombocitų kiekis sumažėja iki mažiau kaip  $50 \times 10^9/l$  arba reikšmingai, palyginti su kiekiu pradinio įvertinimo metu. Prieš priimdami tolesnius sprendimus, patikrinkite rezultatus pakartotiniu tyrimu.

Sumažėjus mielosupresijai, apsvarstykite galimybę tęsti gydymą pradine arba puse pradinės linezolido dozės.

#### *Periferinė neuropatija ir optinė neuropatija*

Periferinė neuropatija, susijusi su linezolidu, paprastai praeina arba sumažėja, sustabdžius ar nutraukus linezolido vartojimą arba sumažinus jo dozę. Sumažėjus periferinei neuropatijai, apsvarstykite galimybę tęsti gydymą 300 mg linezolido (puse pradinės dozės). Klinikinių tyrimų metu (5.1 skyrius) linezolido vartojimo sustabdymo / nutraukimo / dozės sumažinimo dėl periferinės neuropatijos dažnis tolygiai didėjo nuo maždaug 2 gydymo mėnesių iki gydymo pabaigos. Stebėkite, ar nėra sutrikusios regos simptomų pacientams, gydomiems pretomanido, bedakvilino, linezolido su moksifloksacinu arba be jo deriniu. Jei pacientui atsirado sutrikusios regos simptomų, nutraukite gydymą linezolidu ir nedelsdami skirkite akių tyrimą, kad būtų patikrinta, ar nėra optinės neuropatijos požymių.

#### *Pieno rūgšties acidozė*

Pieno rūgšties acidozė yra žinoma nepageidaujama linezolido reakcija. Pacientams, kuriems pasireiškia pasikartojantis pykinimas arba vėmimas, reikia nedelsiant atlikti medicininius tyrimus, įskaitant hidrokarbonatų ir pieno rūgšties kiekio įvertinimą, ir apsvarstyti galimybę sustabdyti gydymą linezolidu. Gydymą linezolidu galima atnaujinti mažesne doze atidžiai stebint, kai išnyks pieno rūgšties acidozės požymiai ir simptomai.

#### Pailgėjęs QT intervalas

Pailgėjęs QT intervalas nustatytas pacientams, gydomiems pretomanido, bedakvilino, linezolido su moksifloksacinu arba be jo deriniu. Pailgėjęs QT intervalas yra žinoma nepageidaujama bedakvilino ir moksifloksacino nepageidaujama reakcija. Nustatyta, kad vartojant bedakviliną kartu su pretomanidu labiau pailgėja QT intervalas nei tikėtina vartojant vien bedakviliną. Tačiau pretomanido poveikis nėra visiškai išaiškintas.

Reikia atlikti EKG prieš pradėdant gydymą ir bent kas mėnesį gydymo pretomanido, bedakvilino, linezolido su moksifloksacinu arba be jo deriniu metu. Pradinio įvertinimo metu reikia įvertinti kalio, kalcio ir magnio kieki ir, jei jie yra nukrypę nuo normalių verčių, juos reikia koreguoti. Aptikus pailgėjusį QT intervalą, reikia toliau stebėti elektrolitų kieki.

Pailgėjusio QT intervalo riziką gali didinti:

- anksčiau buvusi dvikryptė verpstinė skilvelinė tachikardija;
- pacientams arba jų kraujo giminaičiams anksčiau buvęs įgimtas ilgo QT sindromas;
- anksčiau buvęs arba tebesantis hipotiroidizmas;
- tebesanti bradiaritmija;
- širdies nepakankamumas arba žinoma struktūrinė širdies liga;
- QT intervalas buvo koreguotas pagal *Fridericia* metodą ( $QTcF$ )  $> 450$  ms (patvirtinta pakartotine elektrokardiograma) arba
- kalcio, magnio arba kalio kiekis serume yra mažesnis už apatinės normos ribas.

Visas gydymo pretomanidu, bedakvilinu, linezolidu su moksifloksacinu arba be jo režimas turi būti nutrauktas, jeigu pacientui pasireiškia kliniškai reikšminga ventrikulinė aritmija arba didesnis nei 500 ms  $QTcF$  intervalas (patvirtintas pakartotine EKG). Jei pacientas apalpsta, reikia atlikti EKG, kad būtų aptiktas pailgėjęs QT intervalas.

Gydant vaistinių preparatų deriniu, pailgėjusio QT intervalo rizika neišvartoma, esant didesnei už gydomąją ekspozicijai. Ši rizika gali padidėti, jei padidėja sisteminė pretomanido ekspozicija (žr. 4.5 ir 5.2 skyrius).

## Pagalbinės medžiagos

Dovprela sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Dovprela plėvele dengtoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

#### Kitų vaistinių preparatų poveikis pretomanidui

##### *CYP3A4 induktoriai*

Pretomanidą iš dalies metabolizuoja CYP3A4. Todėl vartojant kartu su CYP3A4 induktoriais, pretomanido ekspozicija gali sumažėti. Kartotinių pretomanido dozių kartu su kartotinių rifampicino arba efavirenzo dozių sąveikos tyrimų metu pretomanido AUC<sub>0-24h</sub> sumažėjo atitinkamai 66 % arba 35 %. Dėl pretomanido gydomojo poveikio galimybės dėl sumažėjusios sisteminės ekspozicijos reikia vengti kartu vartoti pretomanidą ir vidutinio stiprumo arba stiprius CYP3A4 induktorius (pvz., efavirenzą, etraviriną, rifamicinus, įskaitant rifampiciną, rifapentiną ir rifabutiną, karbamazepiną, fenitoiną, jonažolės (*Hypericum perforatum*) vaistinius preparatus), vartojamus sistemškai (žr. 4.4 skyriuje).

Kartotinių pretomanido dozių kartu su kartotinių ritonaviru sustiprintų lopinaviro dozių sąveikos tyrimo metu pretomanido AUC<sub>0-24h</sub> sumažėjo atitinkamai 17 %.

#### Pretomanido poveikis kitiems vaistiniams preparatams

##### *Poveikis CYP2C8, 2C9 ir 2C19 substratams*

*In vitro* tyrimai rodo, kad pretomanidas yra CYP2C8 induktorius, nors tyrimų rezultatai neleidžia teigti, kad pretomanidas gali veikti kaip CYP2C9 ir 2C19 induktorius. *In vivo* indukcijos atmesti negalima, nes klinikinių tyrimų neatlikta. Jei pretomanidas skiriamas kartu su CYP2C8, 2C9 ir 2C19 substratais, pvz., paklitakseliu, varfarinu, mefenitoinu, vaistinių preparatų skiriančios gydytojai ir jų pacientai turi stebėti, ar šių substratų veiksmingumas galimai nesumažėjęs.

##### *Poveikis OAT3, OATP1B3, P-gp ir krūties vėžio atsparumo baltymo (KVAB) substratams*

Pretomanidas yra OAT3 nešiklio inhibitorius *in vitro*, dėl kurio gali kliniškai padidėti OAT3 substratų vaistinių preparatų koncentracija ir gali padidėti šių vaistų nepageidaujamų reakcijų rizika.

Jei pretomanidas vartojamas kartu su OAT3 substratų vaistiniais preparatais (pvz., metotreksatu, benzilpenicilinu, indometacinu, ciprofloksacinu), reikia stebėti su OAT3 substratų vaistais susijusias nepageidaujamas reakcijas ir, jei reikia, apsvarstyti galimybę sumažinti OAT3 substrato vaistinio preparato dozę (žr. 4.4 skyrių).

*In vitro* tyrimai rodo, kad pretomanidas yra KVAB, OATP1B3 ir P-gp inhibitorius. Klinikinių tyrimų šioms sąveikoms ištirti nėra atlikta. Todėl negalima atmesti galimybės, kad pretomanido vartojimas kartu su jautriais OATP1B3 substratais (pvz., valsartanu, statiniais), KVAB substratais (pvz., rozuvastatinu, prazosinu, gliburidu, sulfasalazinu) ir P-gp substratais (pvz., digoksinu, dabigatrano eteksilatu, verapamilu) gali padidinti jų ekspoziciją. Jei pretomanidas skiriamas kartu su OATP1B3, KVAB ar P-gp substratais, reikia stebėti, ar neatsiranda su kartu vartojamu vaistiniu preparatu susijusių nepageidaujamų reakcijų.

## 4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

### Nėštumas

Duomenų apie pretomanido vartojimą nėštumo metu labai nepakanka. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio embriono arba vaisiaus vystymuisi neparodė (žr. 5.3 skyrių).

Pretomanido nėštumo metu reikia vartoti tik tais atvejais, kai manoma, jog nauda pacientui yra didesnė už galimą riziką vaisiui.

### Žindymas

Nežinoma, ar pretomanidas / metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Esami farmakodinamikos/toksikologinių tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad pretomanidas išsiskiria į gyvūnų pieną (žr. 5.3 skyrių). Pavojaus žindomiems vaikams negalima atmesti. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą ar nutraukti/susilaikyti nuo gydymo pretomanidu.

### Vaisingumas

Duomenų apie pretomanido poveikį žmonių vaisingumui nėra. Per burną vartojant pretomanidą, labai sumažėjo žiurkių patinų vaisingumas (žr. 5.3 skyrių).

## 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Pretomanidas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus gali veikti silpnai. Kai kuriems pretomanidą vartojantiems pacientams nustatytas galvos svaigimas, kai kuriems pacientams sutriko rega. Į tai reikia atsižvelgti vertinant paciento gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus (žr. 4.8 skyrių).

## 4.8 Nepageidaujamas poveikis

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos į vaistą (NRV) gydymo pretomanidu kartu su bedakvilinu ir linezolidu metu buvo pykinimas, vėmimas ir padidėjęs transaminazių aktyvumas. Pacientams pasireiškė periferinė neuropatija ir anemija, kurios yra žinomos nepageidaujamos reakcijos į linezolidą. Galimos nepageidaujamos reakcijos į visus tris šio gydymo režimo vaistinius preparatus yra pykinimas, vėmimas ir padidėjęs transaminazių aktyvumas. Dažniausios NRV gydant pretomanidu kartu su bedakvilinu, linezolidu ir moksifloksacinu buvo padidėjęs transaminazių aktyvumas ir pailgėjęs QTc intervalas.

Daugiau informacijos apie šių vaistinių preparatų sukeliamas nepageidaujamas reakcijas žr. bedakvilino, linezolido ir moksifloksacino preparato charakteristikų santraukose.

### Nepageidaujamų pretomanido reakcijų sąrašas lentelėje

Toliau pateiktoje lentelėje pagal organų sistemų klasę ir dažnį nurodytos NRV, kurios laikomos bent galimai susijusiomis su BPaL ir BPaLM (bedakvilino, pretomanido, linezolido ir moksifloksacino) gydymo režimais ir kurios buvo nustatytos šių klinikinių tyrimų metu:

- Nix-TB: 109 pacientai, gydyti pretomanidu kartu su bedakvilinu ir linezolidu (1 200 mg per parą) 26 savaites;
- ZeNix: 45 pacientai, gydyti pretomanidu kartu su bedakvilinu ir linezolidu (1 200 mg per parą) 26 savaites, ir 45 pacientai, gydyti pretomanidu kartu su bedakvilinu ir linezolidu (600 mg per parą);
- TB-PRACTECAL: 273 pacientai, gydyti pretomanidu kartu su bedakvilinu, linezolidu (600 mg) su moksifloksacinu (400 mg) arba be jo 24 savaites (N = 151 pacientas BPaLM grupėje + N = 122 pacientai BPaL grupėje).

Toliau pateiktas NRV sąrašas iš dalies atspindi tyrimų režimų saugumo savybes, nes sunku atskirti vieno vaisto priežastinį ryšį nuo kito. Įtraukta bendra 472 pacientų, kuriems taikytas BPaL režimas su moksifloksacinu arba be jo, populiacija.

NRV, kurios laikomos sietinos su linezolidu, yra pažymėtos Δ.

NRV, priskiriamos moksifloksacinui, pažymėtos §.

#### 1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos klinikinių tyrimų metu

| Organų sistemų klasė                                           | Labai dažnas<br>≥ 1/10                     | Dažnas<br>Nuo ≥ 1/100 iki < 1/10                                                                                                                                                                         | Nedažnas<br>Nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infekcijos ir infestacijos                                     |                                            | Vulvovaginalinė kandidozė §, burnos kandidamikozė*                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                          |
| Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai                         | Leukopenija* Δ, anemija* Δ, limfopenija Δ  | Neutropenija* Δ, eozinofilija, trombocitopenija* Δ,                                                                                                                                                      | Pancitopenija Δ                                                                                                                                          |
| Metabolizmo ir mitybos sutrikimai                              |                                            | Hiponatremija Δ, hipernatremija Δ, hipokalcemija, hipoalbuminemija Δ, hiperkalemija § Δ, hipokalemija Δ, sumažėjęs apetitas, hiperglikemija § Δ, hipoglikemija, pieno rūgšties acidozė* Δ, hipomagnemija | Dehidratacija, hipovolemija                                                                                                                              |
| Psichikos sutrikimai                                           |                                            | Depresija, nemiga                                                                                                                                                                                        | Nerimas                                                                                                                                                  |
| Nervų sistemos sutrikimai                                      | Galvos skausmas, periferinė neuropatija* Δ | Disgeuzija, galvos svaigimas, tremoras §                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                          |
| Akių sutrikimai                                                |                                            | Regos sutrikimas*                                                                                                                                                                                        | Lęšiuko sutrikimas, akių niežėjimas, akių patinimas, papiloedema, senatvinė tolregystė, akių dirginimas, akių skausmas*, optinė neuropatija*Δ, katarakta |
| Ausų ir labirintų sutrikimai                                   |                                            | Kurtumas*                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                          |
| Širdies sutrikimai                                             |                                            | Palpitacijos                                                                                                                                                                                             | Sinusinė bradikardija, sinusinė tachikardija                                                                                                             |
| Kraujagyslių sutrikimai                                        |                                            | Hipertenzija*                                                                                                                                                                                            | Hipotenzija                                                                                                                                              |
| Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai |                                            | Hemoptizė, kraujavimas iš nosies                                                                                                                                                                         | Kosulys*                                                                                                                                                 |
| Virškinimo trakto sutrikimai                                   | Pykinimas, vėmimas                         | Gastritas*, viduriavimas, vidurių užkietėjimas, kasos uždegimas*, pilvo skausmas*, dispepsija                                                                                                            | Gastroezofaginio reflukso liga, pilvo pūtimas, liežuvio skausmas, vėmimas krauju, raugėjimas                                                             |

| <b>Organų sistemų klasė</b>                         | <b>Labai dažnas<br/>≥ 1/10</b>              | <b>Dažnas<br/>Nuo ≥ 1/100 iki &lt; 1/10</b>                                                                                                                                                                                                                                     | <b>Nedažnas<br/>Nuo ≥ 1/1 000 iki &lt; 1/100</b>                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai         | Padidėjęs transaminazių aktyvumas*          | Hiperbilirubinemija                                                                                                                                                                                                                                                             | Hepatomegalija, gelta                                                                                                                                                |
| Imuninės sistemos sutrikimai                        |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Padidėjęs jautrumas                                                                                                                                                  |
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai                 | Išbėrimas*                                  | Aknė*, sausa oda, niežėjimas*, dilgėlinė                                                                                                                                                                                                                                        | Alopecija, alerginis dermatitas, eritema, odos hiperpigmentacija, angioneurozinė edema                                                                               |
| Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai   | Skeleto ir raumenų skausmas*                | Raumenų spazmai*                                                                                                                                                                                                                                                                | Poliartritas*                                                                                                                                                        |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai |                                             | Krūtinės skausmas*, nuovargis*                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                      |
| Tyrimai                                             | Pailgėjęs elektrokardiogramos QT intervalas | Padidėjęs gama glutamiltransferazės aktyvumas, padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas, padidėjęs šlapalo kiekis kraujyje, padidėjęs lipazės aktyvumas*, padidėjęs amilazės aktyvumas*, padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje § Δ, sumažėjęs inkstų kreatinino klirensas | Padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas kraujyje, albuminas šlapime, padidėjęs kreatinfosfokinazės MB aktyvumas kraujyje, padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis kraujyje |

\* Atrinkti terminai sutrumpinti taip: **leukopenija** (leukopenija, sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius); **limfopenija** (limfopenija, sumažėjęs limfocitų skaičius); **periferinė neuropatija** (deginimo pojūtis, hipostezija, hiporefleksija, periferinė neuropatija, parestzija, periferinė motorinė neuropatija, periferinė sensorinė neuropatija, polineuropatija); **gastritas** (gastritas, lėtinis gastritas); **aknė** (aknė, į aknę panašus dermatitas); **skeleto ir raumenų skausmas** (artralgija, nugaros skausmas, kostochondritas, raumenų skausmas, galūnės skausmas, skeleto ir raumenų skausmas, raumenų patempimas); **padidėjęs transaminazių aktyvumas** (padidėjęs alaninaminotransferazių (ALT) aktyvumas, padidėjęs aspartataminotransferazių (AST) aktyvumas, vaisto sukeltas kepenų pažeidimas, padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas, sutrikusi kepenų funkcija, padidėję kepenų funkcijos tyrimų rodikliai, padidėjęs transaminazių aktyvumas); **išbėrimas** (išbėrimas, eriteminis išbėrimas, makulopapulinis išbėrimas, papulinis išbėrimas, vezikulinis išbėrimas, pustulinis išbėrimas, mazginis išbėrimas); **niežėjimas** (niežėjimas, išplitęs niežėjimas, niežintis išbėrimas); **pilvo skausmas** (pilvo skausmas, apatinės pilvo dalies skausmas, viršutinės pilvo dalies skausmas, pilvo diskomfortas); **regos sutrikimas** (neryškus matymas, sumažėjęs regos aštrumas, regos sutrikimas); **padidėjęs amilazės aktyvumas** (padidėjęs amilazės aktyvumas, hiperamilazemija); **padidėjęs lipazės aktyvumas** (hiperlipazemija, padidėjęs lipazės aktyvumas); **optinė neuropatija** (optinė neuropatija, optinis neuritas); **kasos uždegimas** (kasos uždegimas, hemoraginis kasos uždegimas), **anemija** (anemija, hemoglobino kiekio sumažėjimas); **trombocitopenija** (trombocitopenija, sumažėjęs trombocitų skaičius); **neutropenija** (neutropenija, sumažėjęs neutrofilų skaičius); **hiperbilirubinemija** (hiperbilirubinemija, padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje); **laktatacidozė** (laktatacidozė, acidozė, padidėjęs pieno rūgšties kiekis kraujyje, padidėjęs laktatų kiekis kraujyje); **raumenų spazmai** (raumenų spazmai, raumenų ir kaulų sustingimas); **nuovargis** (nuovargis, astenija, negalavimas); **burnos kandidamikozė** (burnos kandidamikozė, burnos grybelinė infekcija, angulinis cheilitas); **eritema** (eritema, delnų eritema); **poliartritas** (poliartritas, artropatija); **krūtinės skausmas** (krūtinės skausmas, krūtinės angina); **pankreatitas** (pankreatitas, hemoraginis pankreatitas); **akių skausmas** (akių skausmas, periorbitalinis skausmas); **periferinis patinimas** (periferinė edema, periferinis patinimas); **kurtumas** (kurtumas, vienpusis kurtumas, kondukcinis kurtumas); **sausa oda** (sausa oda, kserozė); **alerginis dermatitas** (alerginis dermatitas, dermatitas);

**hiperglikemija** (hiperglikemija, padidėjęs gliukozės kiekis kraujyje); **kosulys** (kosulys, drėgnas kosulys); **hipertenzija** (hipertenzija, padidėjęs kraujospūdis).

Δ: NRV, kurios priskiriamos linezolidui

Δ: NRV, kurios priskiriamos moksifloksacinui

#### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

##### *Padidėjęs transaminazių aktyvumas*

Atliekant tyrimą Nix-TB, kuriame 109 pacientai buvo gydomi pretomanidu kartu su bedakvilinu ir linezolidu, ir tyrimą ZeNix, kuriame pacientų grupės 26 savaites buvo gydomos linezolidu, 19 % pacientų pasireiškė padidėjusio transaminazių aktyvumo NVR (labai dažnos). Išskyrus vieną pacientą, kuris mirė dėl plaučių uždegimo ir sepsio, visiems pacientams, kuriems padidėjo transaminazių aktyvumas, galėjo būti tęsiamas arba atnaujintas gydymas po jo sustabdymo ir galėjo būti užbaigtas visas gydymo kursas.

Tyrimo TB-PRACTECAL metu, skiriant moksifloksaciną kartu su BPaL režimu, BPaLM grupėje 58 (38,4 %) pacientams nustatyta padidėjusio transaminazių aktyvumo NRV; vienam pacientui galėjo būti nustatytas daugiau nei vienas pageidautinu terminu (PT) apibūdinamas reiškinys, priskiriamas padidėjusio transaminazių aktyvumo kategorijai. Dauguma reiškinų buvo 1 arba 2 laipsnio, 6 pacientams nustatytas 3 sunkumo laipsnis, 5 pacientams reiškiniai praėjo, o vieno paciento baigtis nežinoma.

##### *Pailgėjęs EKG QT intervalas*

Pailgėjęs QT intervalas yra žinoma nepageidaujama bedakvilino nepageidaujama reakcija. Nustatyta, kad vartojant bedakviliną kartu su pretomanidu su moksifloksacinu arba be jo labiau pailgėja QT intervalas nei tikėtina vartojant vien bedakviliną. Tačiau pretomanido poveikis nėra visiškai išaiškintas. Tyrimo Nix-TB metu 6 pacientams (5,5 %, dažnas) pasireiškė praeinantys gydant atsiradę nepageidaujami reiškiniai (GANR) – pailgėjęs elektrokardiogramos QT intervalas. Per visą tyrimą Nix-TB nė vienam pacientui nenustatyta gydymo metu atsiradusio QTcF, viršijančio 480 ms. Vienam pacientui nustatytas QTcF pokytis nuo pradinio įvertinimo, viršijantis 60 ms. Tyrimo ZeNix metu elektrokardiogramos QT intervalo pailgėjimo 26 savaičių gydymo grupės pacientams nenustatyta. Tyrimo TB-PRACTECAL metu 46 (30,5 %) pacientams nustatytas su tiriamaisiais vaistiniais preparatais susijęs QT intervalo pailgėjimas, iš kurių tik 1 pacientui nustatytas 3 sunkumo laipsnio QT intervalo pailgėjimas, reiškinys praėjo.

##### *Mielosupresija*

Mielosupresija yra žinoma nepageidaujama linezolido reakcija. Tyrimo Nix-TB metu 37 % (labai dažnas) metu pacientų pasireiškė anemija kaip dažniausia hematopoetinės citopenijos NRV, priskiriama linezolidui. Dauguma citopenijų prasidėjo po 2 gydymo savaičių. Iš viso trims pacientams pasireiškė citopenijos, kurios buvo laikomos sunkiomis: neutropenija 1 pacientui ir anemija 2 pacientams. Dėl visų 3 sunkių nepageidaujamų reiškinų buvo sustabdytas gydymas linezolidu arba sustabdytas gydymas pretomanidu, bedakvilinu ir linezolidu, visi šie reiškiniai praėjo.

Tyrimo ZeNix metu mielosupresijos reiškiniai buvo dažnesni: 26 savaičių gydymo grupėse jų dažnis buvo 28,9 % vartojant 1 200 mg linezolido, palyginti su 13,3 % vartojant 600 mg linezolido. Dauguma mielosupresijos GANR buvo 1 arba 2 sunkumo laipsnio. Bendrai daugeliu atvejų pirmieji mielosupresijos GANR pasireiškė per pirmąsias 9 gydymo savaites, išskyrus 1 200 mg 26 savaičių gydymo grupę, kurioje maždaug pusė reiškinų pasireiškė po 9 savaitės.

Jungtiniais tyrimų duomenimis, 2 pacientams, vartojusiems 1 200 mg linezolido, pasireiškė sunkūs anemijos reiškiniai, o 600 mg grupėje apie anemijos atvejus nepranešta.

Tyrimo TB-PRACTECAL metu BPaLM grupėje 52 pacientams nustatyta mielosupresijos NRV, iš kurių 27 (18 %) pacientams nustatyta leukopenija, 26 (17,2 %) pacientams – neutropenija ir 21 (14 %) pacientui – anemija; vienam pacientui galėjo būti nustatytas daugiau nei vienas PT reiškinys. 3 ar didesnio laipsnio sunkumas stebėtas 6 pacientams, reiškinys praėjo 4 pacientams, o 2 pacientų baigtis nežinoma.

### *Periferinė neuropatija*

Periferinė neuropatija yra žinoma linezolido NRV. Tyrimo Nix-TB metu 81 % pacientų (labai dažnas) pasireiškė periferinė neuropatija. Pranešta, kad tyrimo ZeNix metu 17 (37,8 %) pacientų 1 200 mg 26 savaičių gydymo grupėje gydant pasireiškė periferinės neuropatijos reiškinių, dėl vieno iš šių reiškinių gydymą reikėjo nutraukti. 600 mg 26 savaičių gydymo grupėje periferinė neuropatija pasireiškė mažesniai skaičiui pacientų – 11 (24,4 %), nė vienam iš jų nereikėjo sustabdyti ar nutraukti gydymo linezolidu.

Dauguma šių nepageidaujamų reakcijų buvo 1 laipsnio ir pasireiškė po 8 savaičių.

Kai tyrimo TB-PRACTECAL metu BPaLM grupėje pretomanidas, kaip BPaL režimo sudėtinė dalis, buvo skiriamas kartu su moksifloksacinu, 13 (8,6 %) pacientų nustatytas PT reiškiny, priskiriamas periferinės neuropatijos kategorijai; dauguma reiškinių buvo 1 arba 2 sunkumo laipsnio ir visi reiškiniai praėjo.

### *Optinė neuropatija*

Optinė neuropatija yra žinoma nepageidaujama linezolido reakcija. Tyrimo Nix-TB metu dviem pacientams (2 %, dažnas) pasireiškė optinė neuropatija, abiem po 16 gydymo savaičių. Abu atvejai buvo sunkūs, tinklainės tyrimu patvirtinti kaip optinė neuropatija / neuritas, ir reikėjo nutraukti linezolido vartojimą; abi nepageidaujamos reakcijos praėjo.

Tyrimo ZeNix metu iš viso optinės neuropatijos reiškiniai gydant pasireiškė 4 (2,2 %) pacientams. Visi 4 pacientai buvo 1 200 mg 26 savaičių gydymo linezolidu grupėje (8,9 %). Didžiausias sunkumo laipsnis buvo 1 laipsnis (lengvas), nustatytas 1 pacientui, 2 laipsnis (vidutinio sunkumo), nustatytas 2 pacientams, ir 3 laipsnis (sunkus), nustatytas 1 pacientui. Visiems pacientams gydymas linezolidu buvo nutrauktas visam laikui, išskyrus 1 pacientą, kuris nustačius reiškinį jau buvo baigęs gydymą. Reiškiny prasidėjo praėjus 3 mėnesiams nuo gydymo pradžios ir praėjo. Tyrimo ZeNix metu, kai linezolidas buvo vartojamas 600 mg dozėmis, apie optinės neuropatijos reiškinius pranešta nebuvo.

### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## **4.9 Perdozavimas**

Ūminio pretomanido perdozavimo patirties nėra. Tyčinio arba atsitiktinio perdozavimo atveju reikia imtis bendrų priemonių pagrindinėms organizmo funkcijoms palaikyti, įskaitant pagrindinių paciento organizmo būklės rodiklių bei EKG stebėjimą.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – antimikobakteriniai vaistiniai preparatai, vaistai tuberkuliozei gydyti, ATC kodas – J04AK08.

### Veikimo mechanizmas

Manoma, kad pretomanido veikimo mechanizmas yra susijęs su ląstelių sienelių lipidų sintezės slopinimu aerobinėmis sąlygomis ir reaktyvių azoto formų generavimu anaerobinėmis sąlygomis. Veikimui aerobinėmis ir anaerobinėmis sąlygomis reikalingas redukcinis pretomanido aktyvinimas

veikiant nuo mikobakterinio deazaflavino (F420) priklausomai nitroreduktazei (taip pat žr. atsparumo mechanizmą toliau).

### Atsparumas

Pretomanido aktyvinimas, kuris vyksta bakterijos ląstelės viduje, priklauso nuo fermentų, kuriuos koduoja 5 genai: nuo kofaktoriaus F420 priklausoma nitroreduktazė, vadinama Ddn; gliukozės-6-fosfato dehidrogenazė, vadinama Fgd1 ir F420 biosintetinio kelio fermentai (FbiA, FbiB ir FbiC). Mutacijos 5 genuose, kurie koduoja šiuos fermentus (*ddn*, *fgd1*, *fbiA*, *fbiB*, *fbiC*), buvo susijusios su didelio lygio pretomanido atsparumu *in vitro*.

Ne visi izoliatai, kurių mažiausia slopinamoji koncentracija (MSK) yra padidėjusi, turi mutacijų šiuose genuose; tai rodo mažiausiai vieno kito atsparumo mechanizmo buvimą.

Pretomanido kryžminio atsparumo su jokiais kitais šiuo metu vartojamais vaistais nuo tuberkuliozės nenustatyta, išskyrus delamanidą, kuriam kryžminis atsparumas nustatytas *in vitro*. Tikėtina, kad tai sąlygoja tai, kad pretomanidas ir delamanidas aktyvinami tuo pačiu keliu (žr. pirmiau). Kol kas tyrimais, kuriuos užsakė „TB Alliance“ nustatytas tik vienas atsparumo pretomanidui įgijimo atvejis.

### Jautrumo tyrimų lūžio taškai

Jautrumo tyrimų MIK (mažiausios inhibitorinės koncentracijos) aiškinimo kriterijus pretomanidui nustatė Europos antimikrobinio jautrumo tyrimo komitetas (EUCAST) ir jie yra nurodyti čia:

[https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx).

### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

#### **Tyrimas Nix-TB**

Pretomanidas buvo vertinamas atliekant daugiacentrį, atvirąjį tyrimą, kuriame dalyvavo pacientai, sergantys:

- plaučių TB, kurios sukėlėjas *M. tuberculosis* yra atsparus izoniazidui, rifampicinui, fluorokvinolonui ir antraeiliam leidžiamajam antibakteriniam vaistiniam preparatui (vaistiniams preparatams ypač atsparia TB, angl. *extensively drug-resistant TB*, *XDR-TB*, pagal Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) apibrėžtį iki 2021 m.), arba
- plaučių TB, kurios sukėlėjas *M. tuberculosis* yra atsparus izoniazidui ir rifampicinui, kai pacientai netoleruoja gydymo arba nereaguoja į standartinį gydymą (angl. *treatment-intolerant or non-responsive multidrug-resistant, TI/NR MDR-TB*).

Pacientams buvo taikomas paskirtas gydymo pretomanido, bedakvilino ir linezolido deriniu režimas 6 mėnesius (pratęsimas iki 9 mėnesių), taikant 24 mėnesių tolesnį stebėjimą; pradinė linezolido dozė buvo 600 mg du kartus per parą arba 1 200 mg kartą per parą. Viso tyrimo metu iš viso buvo gydomi 109 pacientai.

Pagrindinė tyrimo vertinamoji veiksmingumo baigtis buvo gydymo nesėkmė, apibrėžiama kaip bakteriologinės nesėkmės, bakteriologinio atkryčio (bakterijų kultūros konversija į teigiamą būklę pasibaigus gydymui ta pačia *Mycobacterium tuberculosis* paderme, po konversijos į neigiamą gydymo metu) arba klinikinės nesėkmės dažnis tolesnio stebėjimo laikotarpiu iki 6 mėnesių po gydymo pabaigos. Pacientai, kurių gydymas laikomas nesėkmingu, buvo priskiriami nepalankių baigčių grupei.

Vidutinis pacientų amžius buvo 35,6 metų, 48 % buvo moterys ir 52 % vyrai. Vidutinė trukmė po pradinės TB diagnozės buvo 24 mėnesiai. 47 %/38 % pacientų buvo vienpusių / abipusių ertmių ir 51 % pacientų ŽIV rezultatas buvo teigiamas (vidutinis CD4 ląstelių kiekis 396 ląstelių/μl).

Pirminės veiksmingumo analizės baigtis pateikiama lentelėje toliau.

## 2 lentelė. Pagrindinė Nix-TB veiksmingumo analizė

|                   | Iš viso   | XDR       | TI/NR MDR |
|-------------------|-----------|-----------|-----------|
| N                 | 109       | 71 (65 %) | 38 (35 %) |
| Nevertinama       | 2         | 1         | 1         |
| Iš viso vertinama | 107       | 70        | 37        |
| Palanki           | 98 (92 %) | 63 (90 %) | 35 (95 %) |
| Nepalanki         | 9 (8 %)   | 7 (10 %)  | 2 (5 %)   |

*XDR* (pagal PSO apibrėžtį iki 2021 m.): vaistiniams preparatams ypač atspari (atspari izoniazidui, rifampicinui, fluorokvinolonui ir antraeiliam leidžiamajam antibakteriniam vaistiniam preparatui)

*TI/NR MDR*: gydymo netoleruojanti arba į gydymą nereaguojanti daugeliui vaistinių preparatų atspari (atspari izoniazidui ir rifampicinui, netoleruojanti gydymo arba nereaguojanti į standartinį gydymą)

Baigtys buvo panašios ŽIV neigiamiems ir ŽIV teigiamiems pacientams. 6 iš 9 nepalankių baigčių buvo mirtys gydymo metu. Dar du pacientai atkrito tolesnio stebėjimo laikotarpiu pasibaigus gydymui; vienas iš šių pacientų vėliau mirė.

### Tyrimas ZeNix

Pretomanidas buvo vertinamas atliekant 3 fazės iš dalies koduotą atsitiktinių imčių tyrimą, kuriuo buvo vertinamas įvairių linezolido ir bedakvilino bei pretomanido (BPAL) dozių ir gydymo trukmės saugumas ir veiksmingumas pacientams, sergantiems:

- plaučių TB, kurios sukėlėjas *M. tuberculosis* yra atsparus izoniazidui, rifampicinui, fluorokvinolonui ir antraeiliam leidžiamajam antibakteriniam vaistiniam preparatui (vaistiniams preparatams ypač atsparia TB (*XDR-TB*), pagal PSO apibrėžtį iki 2021 m.), arba
- plaučių TB, kurios sukėlėjas *M. tuberculosis* yra atsparus rifampicinui ir arba fluorokvinolonui, arba antraeiliam leidžiamajam antibakteriniam vaistiniam preparatui (*pre-XDR-TB*, pagal PSO apibrėžtį iki 2021 m.), arba plaučių TB, kurios sukėlėjas *M. tuberculosis* yra atsparus izoniazidui ir rifampicinui, kai pacientai netoleruoja gydymo arba nereaguoja į standartinį gydymą (*TI/NR MDR-TB*).

Iš viso 181 pacientas buvo atsitiktinių imčių būdu priskirtas vienai iš 4 gydymo grupių, jose po 45 pacientus vartojo po 1 200 mg arba 600 mg linezolido pagal BPAL režimą 26 savaites bei 46 ir 45 pacientai vartojo atitinkamai po 1 200 mg arba 600 mg linezolido pagal BPAL režimą 9 savaites. Vidutinis pacientų amžius buvo 37,1 metų, 67,4 % buvo vyrai. Dauguma dalyvių buvo baltieji (63,5 %), o likę – juodaodžiai (36,5 %). Daugumai dalyvių tuo metu nustatyta diagnozė (stratifikacijos faktorius) buvo plaučių TB, kurios sukėlėjas *M. tuberculosis* yra atsparus rifampicinui ir arba fluorokvinolonui, arba antraeiliam leidžiamajam antibakteriniam vaistiniam preparatui (47,0 %), arba plaučių TB, kurios sukėlėjas *M. tuberculosis* yra atsparus izoniazidui, rifampicinui, fluorokvinolonui ir antraeiliam leidžiamajam antibakteriniam vaistiniam preparatui (41,4 %), o likusiems dalyviams – plaučių TB, kurios sukėlėjas *M. tuberculosis* yra atsparus izoniazidui ir rifampicinui, kai pacientai netoleruoja gydymo arba nereaguoja į standartinį gydymą (atitinkamai 5,0 % ir 6,6 %).

Pagrindinė vertinamoji veiksmingumo baigtis buvo nesėkmingo gydymo (nepalankios baigties) dažnis, apibrėžiamas kaip nepakankamas bakteriologinis poveikis arba atkrytis, arba nepakankamas klinikinis poveikis praėjus 6 mėnesiams (26 savaitėms) po gydymo pabaigos. Praėjus 6 mėnesiams (26 savaitėms) po gydymo pabaigos, dalyviai buvo klasifikuojami kaip patyrę palankią, nepalankią arba neįvertinamą baigtį.

Pagrindinės veiksmingumo analizės rezultatai pateikti toliau esančioje lentelėje.

### 3 lentelė. Pagrindinė ZeNix veiksmingumo analizė

|                           | <b>Linezolido<br/>1 200 mg<br/>26 sav.<br/>(N = 45)<br/>n (%)</b> | <b>Linezolido<br/>1 200 mg<br/>9 sav.<br/>(N = 46)<br/>n (%)</b> | <b>Linezolido<br/>600 mg<br/>26 sav.<br/>(N = 45)<br/>n (%)</b> | <b>Linezolido<br/>600 mg<br/>9 sav.<br/>(N = 45)<br/>n (%)</b> | <b>Iš viso<br/>(N = 181)<br/>n (%)</b> |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| <b>Neįvertinama</b>       | 1                                                                 | 1                                                                | 0                                                               | 1                                                              | 3                                      |
| <b>Iš viso įvertinama</b> | 44                                                                | 45                                                               | 45                                                              | 44                                                             | 178                                    |
| <b>Palanki</b>            | <b>41 (93,2 %)</b>                                                | <b>40 (88,9 %)</b>                                               | <b>41 (91,1 %)</b>                                              | <b>37 (84,1 %)</b>                                             | <b>159 (89,3 %)</b>                    |
| <b>Nepalanki</b>          | <b>3 (6,8 %)</b>                                                  | <b>5 (11,1 %)</b>                                                | <b>4 (8,9 %)</b>                                                | <b>7 (15,9 %)</b>                                              | <b>19 (10,7 %)</b>                     |
| 95 % PI palankioms        | Nuo 81,3 % iki<br>98,6 %                                          | Nuo 75,9 % iki<br>96,3 %                                         | Nuo 78,8 % iki<br>97,5 %                                        | Nuo 69,9 % iki<br>93,4 %                                       | Nuo 83,8 % iki<br>93,4 %               |

PI = pasikliautinis intervalas; N = atitinkamos analizės dalyvių skaičius iš viso; n = kiekvienos grupės dalyvių skaičius.

Palanki ir nepalanki baigtis, kaip apibrėžta modifikuotos gydyti ketinamos populiacijos statistinės analizės plane.

#### Tyrimas TB-PRACTECAL

Pretomanidas buvo vertinamas atliekant atvirąjį, 2–3 fazės, daugiacentrį, atsitiktinių imčių, kontroliuojamą ne prastesnio veiksmingumo tyrimą, kuriame dalyvavo pacientai, sergantys rifampicinui atsparia tuberkulioze. Tyrimo pacientų amžius svyravo nuo 15 iki 72 metų. 40,4 % visų pacientų buvo moterys. 28 % visų pacientų diagnozuotas ŽIV.

BPaLM gydymo grupė buvo lyginama su grupe, kuriai taikytas PSO standartinis gydymas. Standartinės gydymo grupės dalyviai gavo vietoje priimtą gydymą, atnaujintą pagal PSO rekomendacijas. Iš pradžių standartinio gydymo režimai galėjo būti ir trumpesni, standartizuoti (36–44 savaitių), ir ilgesni, individualizuoti (72–80 savaitių). Nuo 2017 iki 2019 m. į šiuos režimus paprastai buvo įtraukiamas antraeilis injekcinis vaistinis preparatas, o bedakvilino įtraukimo kriterijai buvo griežti. Nuo 2019 m. dalyviams taikytus režimus sudarė tik geriamųjų formų vaistiniai preparatai, ir į daugumą režimų buvo įtrauktas bedakvilinas.

Pagrindinė veiksmingumo baigtis buvo nepalanki būklė (mirties, nesėkmingo gydymo, gydymo nutraukimo, tolesnio stebėjimo duomenų praradimo arba tuberkuliozės atkryčio sudėtinė baigtis) praėjus 72 savaitėms po atsitiktinio suskirstymo. Modifikuotoje ketinamoje gydyti populiacijoje, neįtraukiant pacientų, kuriems pakeistas gydymas (angl. *modified intention-to-treat-excludes-switches*, mITT), 56 iš 137 pacientų standartinio gydymo grupėje (40,9 %) ir 16 iš 138 pacientų BPaLM grupėje (11,7 %) būklė buvo nepalanki. Antrinės veiksmingumo baigtys, sudėtinio nepalankios baigties reiškinio rizika 24-ą ir 108-ą savaitę iš esmės atitiko pagrindinę baigtį.

Tyrimo ribotumai yra atvirasis dizainas, tolesnio stebėjimo po gydymo nutraukimo trūkumas ir ankstyvas tyrimo sustabdymas dėl veiksmingumo po neplanuotos tarpinės analizės.

4 lentelėje pateikiami pagrindinės baigties rezultatai, gauti pacientams, atsitiktinės atrankos būdu priskirtiems BPaLM arba standartinio gydymo (SoC) grupėms šio tyrimo 2 fazėje arba 3 fazėje.

#### 4 lentelė. Pagrindinės baigties rezultatai tyrimo TB-PRACTECAL metu

|                                  | <b>mITT populiacija, neįtraukiant pacientų, kuriems pakeistas gydymas*</b> |                                  |
|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
|                                  | <b>Standartinis gydymas (n = 137)<br/>n (%)</b>                            | <b>BPaLM (n = 138)<br/>n (%)</b> |
| <b>Nėra nepalankios baigties</b> | 81 (59,1 %)                                                                | 121 (87,7 %)                     |
| <b>Nepalanki baigtis</b>         | 56 (40,9 %)                                                                | 16 (11,6 %)                      |
| <b>Neįvertinama</b>              | 0 (0 %)                                                                    | 1 (0,7 %)                        |

|                                                    | mITT populiacija, neįtraukiant pacientų, kuriems pakeistas gydymas* |                          |
|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|--------------------------|
|                                                    | Standartinis gydymas (n = 137)<br>n (%)                             | BPaLM (n = 138)<br>n (%) |
| Nepalankios baigties priežastys                    |                                                                     |                          |
| Mirtys                                             | 5 (3,7 %)                                                           | 0 (0 %)                  |
| Ankstyvas nutraukimas                              | 50 (36,5 %)                                                         | 11 (8,0 %)               |
| Tolesnio stebėjimo duomenų praradimas 72-ą savaitę | 1 (0,7 %)                                                           | 4 (2,9 %)                |
| Atkrytis                                           | 0 (0 %)                                                             | 1 (0,7 %)                |

\* **mITT populiacija, neįtraukiant pacientų, kuriems pakeistas gydymas:** modifikuota ketinama gydyti populiacija, neįtraukiant standartinio gydymo grupės pacientų, kurie po 2021 m. kovo 18 d., kai buvo sustabdytas įtraukimas į tyrimą, buvo perkelti į Practecal 1 grupę (BPaLM). Ji buvo naudojama kaip pagrindinė populiacija teikiant mITT baigčių ataskaitas.

### Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti pretomanido tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis daugeliui vaistinių preparatų atspariai tuberkuliozei gydyti (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

Farmakokinetinės pretomanido savybės yra panašios suaugusiems sveikiems pacientams ir suaugusiems tuberkulioze užsikrėtusiems pacientams.

### Absorbcija

Absoliutus pretomanido biologinis įsisavinumas neištirtas. Du masės balanso tyrimai parodė, kad absoliutus biologinis įsisavinimas yra didesnis nei 53 % ir 64 %.

$t_{max}$  verčių mediana svyruoja nuo 4 iki 5 valandų.

Vartojant 200 mg pretomanido riebiu, kaloringu maistu, vidutinė  $C_{max}$  padidėjo 76 %, vidutinė  $AUC_{0-inf}$  padidėjo 88 %, palyginti su vartojimu nevalgčius.

### Pasiskirstymas

Pretomanido jungimasis su žmogaus plazmos baltymais yra 86,4 %, todėl neprisijungusi frakcija ( $f_u$ ) yra 13,6 %. Žmogaus serumo albumino jungimasis buvo panašus (82,7 %), tai rodo, kad jungimasis su albuminu sąlygoja pretomanido jungimąsi su žmogaus plazmos baltymais.

Vidutinis tariamasis pasiskirstymo tūris ( $V_d/F$ ) po vienkartinės 200 mg dozės pavalgis buvo 97 l, kai vidutinis svoris buvo 72 kg.

### Biotransformacija

Pretomanido metabolizmas nėra visiškai išaiškintas. Pretomanidas plačiai metabolizuojamas su daugiau kaip 19 metabolitų, identifikuojamų įvairiais metabolizmo keliais. Atliekant du masės balanso tyrimus, pretomanido pusinės eliminacijos laikas buvo 16 valandų, bendro radioaktyvumo – 18 dienų; tai rodo dalinai neidentifikuotų ilgai išlikusių metabolitų buvimą.

*In vitro* pretomanidą vidutiniškai metabolizuoja CYP3A4. CYP3A4 vaidmenį papildomai patvirtina klinikinės vaistų sąveikos tyrimas su CYP3A4 induktoriais. Nitroredukcija *Mycobacterium tuberculosis* ir galimai virškinimo trakto bei žarnyno mikrofloroje taip pat dalyvauja pretomanido metabolizme.

Pretomanidas nėra citochromo P450 (CYP) 2C9, 2C19 arba 2D6 substratas *in vitro*.

## Eliminacija

Bendro radioaktyvumo po vienkartinės  $^{14}\text{C}$  pretomanido dozės atsikūrimas buvo maždaug 90 %, maždaug 53-65 % buvo pašalinta su šlapimu ir 26-38 % – su išmatomis.

Pretomanidas, esant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms, nėra nešiklių, kepenų transporterių tulžies rūgščių pernašos siurblio (angl. *bile salt export pump*, BSEP), dauginio vaistinių ir toksiškų medžiagų išnešimo baltymo (angl. *multidrug and toxin extrusion protein*, MATE)1, MATE2-K, organinių anijonų nešiklis (OAT)1, OAT1B1 ir organinių katijonų nešiklis (OCT)1. Pretomanidas nėra OAT3, KVAB, P-glikoproteino (P gp), OCT2 ir organinių anijonų pernašos polipeptido (OATP)1B3 substratas. Galimas pretomanido P gp, OATP1B3, OCT2 ir KVAB slopinimas, esant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms, neiširtas.

Tariamasis klirensas (CL/F) po vienkartinės dozės buvo 7,6 nevalgius ir 3,9 l/val. valgius. Pusinės eliminacijos laikas buvo 17 valandų.

## Netiesinis pobūdis

Nevalgius biologinis įsisavinimas mažėjo didėjant dozėms (50-1 500 mg per parą), absorbcijos prisotinimas viršijo 1 000 mg. Pavalgius reikšmingų bioįsisavinimo pokyčių, vartojant 50-200 mg dozes, nebuvo.

## Konkrečios populiacijos

### *Kepenų funkcijos sutrikimas*

Pretomanido farmakokinetika pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, neiširta.

### *Inkstų funkcijos sutrikimas*

Pretomanido farmakokinetika pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, neiširta.

### *Vaikų populiacija*

Pretomanido farmakokinetika vaikų populiacijai neiširta.

### *Pagyvenę žmonės*

Klinikinių duomenų (n = 5) apie pretomanido vartojimą pagyvenusiems pacientams ( $\geq 65$  metų) nepakanka.

### *Rasė*

Kliniškai reikšmingų pretomanido farmakokinetikos skirtumų tarp juodaodžių ir baltaodžių pacientų nebuvo. Pretomanido farmakokinetika kitų rasių populiacijoms neiširta.

## **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Žiurkėms 13 savaičių duodant 300 mg/kg pretomanido paros dozę, 7 kartus viršijant didžiausios žmogui rekomenduojamos dozės (DŽRD) ekspoziciją ir 26 savaites duodant 100 mg/kg per parą, 3-4 kartus viršijant DŽRD ekspoziciją, pasireiškė kataraktos. Pasibaigus gydymui, kataraktų nebuvo, beždžionėms 4 savaites per burną duodant 450 mg/kg pretomanido paros dozę (10,5 karto viršijant DŽRD ekspoziciją) ir dar 12 savaičių duodant 300 mg/kg per parą (5,4 karto viršijant DŽRD ekspoziciją), tačiau kataraktos nustatytos, 2 iš 12 beždžionių 13 savaičių atsigavimo po gydymo laikotarpiu. Tolesniame tyrime su beždžionėmis kataraktų nenustatyta po 13 savaičių gydymo iki 300 mg/kg per parą geriamojo pretomanido dozę (5 kartus viršijant DŽRD ekspoziciją) arba 20 savaičių atsigavimo po gydymo laikotarpiu. Taip pat kataraktų nenustatyta iki 9 mėnesių trukusiais kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimais su beždžionėmis (maždaug 2-3 kartus viršijant DŽRD ekspoziciją). Be to, 2 metų trukmės kancerogeniškumo tyrimo su žiurkėmis metu pretomanidas padažnino kataraktos avejus duodant 10 mg/kg per parą dozę, sukeldamas tokio pat lygio ekspoziciją, kaip DŽRD. Šio radinio klinikinė reikšmė nežinoma.

Kartotinių dozių tyrimais su žiurkėmis nustatyti traukuliai, sisteminei ekspozicijai 4-10 kartų viršijant 200 mg per parą DŽRD klinikinę ekspoziciją ( $C_{\max} = 3,1 \mu\text{g/ml}$  ir  $\text{AUC}_{0-24} = 57 \text{ h} \times \mu\text{g/ml}$ ). Kartotinių dozių tyrimais su beždžionėmis nustatyti traukuliai, ekspozicijai 2-8 kartus viršijant 200 mg DŽRD ekspoziciją. Abiem rūšims traukuliai nustatyti, esant mažesnei ekspozicijai ilgesnės trukmės tyrimų metu (6 mėnesių su žiurkėmis ir 9 mėnesių su beždžionėmis). Traukulių mechanizmas ikiklinikinių tyrimų su pretomanidu metu nežinomas. Šių duomenų klinikinė reikšmė nežinoma.

Pretomanidas gali veikti širdies repoliarizaciją, blokuodamas hERG kalio kanalus ir (arba) kitus širdies jonų kanalus, įskaitant Nav1.5 ir KCNQ1/minK.

Toksinis poveikis žiurkių ir pelių sėklidėms nustatytas, ekspozicijos ribinei vertei nesiekiant DŽRD. Geriamuoju pretomanidu gydomiems žiurkių patinams nustatytas sumažėjęs vaisingumas arba visiškai nevaisingumas. Beždžionėms duodant geriamojo pretomanido 3 mėnesius ir 9 mėnesius, tiesioginio pretomanido poveikio reprodukcijos organams nebuvo. Beždžionėms nustatytas sumažėjęs spermų judrumas, bendras spermų kiekis ir padidėjęs nenormalus spermų santykis. Remiantis ikiklinikiniais duomenimis, graužikai yra jautrūs pretomanido sukeltam sėklidžių pažeidimui. Patinų reprodukcijos hormonų kiekis serume yra biožymenys, kurie dėl šio pažeidimo pakinta. Ikiklinikinio primatų tyrimo metu su pretomanidu susijusių sėklidžių arba patinų reprodukcijos organų pakitimų nenustatyta.

Įprastų toksinio poveikio embriono ir vaisiaus vystymuisi bei perinataliniam ir postnataliniam vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Ištirtas žiurkių veislinių patelių pretomanido perdavimas per pieną jaunikliams. 14 dienų davus po 20 mg/kg per parą, vidutinė koncentracija patelių plazmoje praėjus 6 valandoms po vartojimo buvo 2,84  $\mu\text{g/ml}$ , ji yra panaši į vidutinę  $C_{\max}$  esant nuostoviai koncentracijai, vartojant 200 mg pretomanido žmonėms. Tuo pat metu vidutinė koncentracija piene buvo 4,07  $\mu\text{g/ml}$ , vidutinė koncentracija plazmoje žiurkių jaunikliams buvo 0,119  $\mu\text{g/ml}$ . Pretomanido koncentracija žiurkių piene nebūtinai rodo būsimą pretomanido koncentraciją motinos piene.

Įprastų pretomanido genotoksiškumo tyrimų duomenys mutageninio arba klastogeninio poveikio nerodo. Atvirkštinės bakterijų mutacijos testo metu cirkuliuojantis pretomanido metabolitas M50 buvo mutageniškas. 6 mėnesių tyrimas su transgeninėmis pelėmis, kuriose gaminamas šis metabolitas, galimo kancerogeniškumo neparodė. 2 metų trukmės tyrimo su žiurkėmis metu, skiriant 10 mg/kg per parą dozę, buvo stebėtas padidėjęs Leidigo (*Leydig*) ląstelių adenomų dažnis. Tikėtina, kad šis pastebėjimas žmonėms yra mažai reikšmingas.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Laktozė monohidratas  
Mikrokristalinė celiuliozė  
Karboksietilkrakmolo natrio druska  
Magnio stearatas  
Koloidinis silicio dioksidas  
Natrio laurilsulfatas  
Povidonas

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtinai.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

4 metai

#### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

#### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukai, uždengti užsukamuoju polipropileniniu dangteliu, su celiulioziniu įdėklu ir sugeriamąja vata arba tūriniu filtru.

Pakuotės dydis: 26 tabletės.

PVC/PVdC-aliuminio folijos lizdinių plokštelių pakuotės.

Pakuočių dydžiai: 14, 14 × 1 (dalomoji pakuotė), 182, 182 × 1 (dalomoji pakuotė) tabletės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

#### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Specialių reikalavimų atliekoms tvarkyti nėra.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

### **7. REGISTRUOTOJAS**

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

### **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2020 m. liepos 31 d.

Paskutinio perregistravimo data 2023 m. birželio 23 d.

### **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

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

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## **A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Mylan Hungary Kft.  
Mylan utca 1.  
Komarom  
2900  
Vengrija

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

### **• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

### **• Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.



**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

### DĖŽUTĖ (LIZDINĖMS PLOKŠTELĖMS)

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dovprela 200 mg tabletės  
pretomanidas

#### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 200 mg pretomanido.

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.  
Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Tabletė

*Lizdinės plokštelės:*

14 tablečių

182 tabletės

*Perforuotos dalomosios lizdinės plokštelės:*

14 × 1 tabletė

182 × 1 tabletė

#### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną

#### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

#### 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Dovprela 200 mg tabletės

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ****LIZDINĖ PLOKŠTELĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Dovprela 200 mg tabletės  
pretomanidas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Mylan IRE Healthcare Limited

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS****IŠORINĖ DĖŽUTĖ (BUTELIUKUI)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Dovprela 200 mg tabletės  
pretomanidas

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 200 mg pretomanido.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės.  
Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

26 tabletės

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO  
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/20/1437/003

**13. SERIJOS NUMERIS**

Seriija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Dovprela 200 mg tabletės

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS****BUTELIUKO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Dovprela 200 mg tabletės  
pretomanidas

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 200 mg pretomanido.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės.  
Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

26 tabletės

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO  
PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/20/1437/003

**13. SERIJOS NUMERIS**

Seriija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU****17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS****18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## **Pakuotės lapelis: informacija pacientui**

### **Dovprela 200 mg tabletės pretomanidas**

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet koki Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

#### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Dovprela ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Dovprela
3. Kaip vartoti Dovprela
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Dovprela
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### **1. Kas yra Dovprela ir kam jis vartojamas**

Dovprela sudėtyje yra veikliosios medžiagos antibiotiko pretomanido. Antibiotikai yra vaistai, vartojami ligas sukeliančioms bakterijoms naikinti.

Dovprela vartojamas suaugusiems (18 metų ir vyresniems) kartu su trimis kitais vaistais, vadinamais linezolidu, bedakvilinu ir moksifloksacinu, plaučius pažeidžiančiai tuberkuliozei gydyti, kai liga atspari kitam antibiotikui, rifampicinui, ir taip pat gali būti atspari izoniazidui.

Be to, Dovprela vartojamas suaugusiems kartu su dviem kitais vaistais, vadinamais linezolidu ir bedakvilinu, plaučius pažeidžiančiai tuberkuliozei gydyti, kai liga atspari daugeliui kitų klasių antibiotikų (rifampicinui, bet kokiam fluorokvinolonui) ir gali būti atspari izoniazidui.

#### **2. Kas žinotina prieš vartojant Dovprela**

##### **Dovprela vartoti draudžiama**

- jeigu yra alergija pretomanidui, nitroimidazolų grupės antibiotikams arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Kadangi pretomanidą reikia vartoti kartu su kitais vaistais nuo tuberkuliozės, būtinai perskaitykite ir šių vaistų pakuotės lapelių skirsnį „Vartoti negalima“. Jeigu abejojate dėl pakuotės lapeliuose pateikiamos informacijos, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

## **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Dovprela, jeigu:

- susilpnėjo kepenų funkcija;
- reguliariai geriate alkoholį;
- susilpnėjo kepenų funkcija;
- yra arba buvo širdies ritmo sutrikimų arba kam nors Jūsų šeimoje yra širdies ritmo sutrikimas;
- yra širdies nepakankamumas;
- yra arba buvo susilpnėjusi skydliaukės funkcija;
- sumažėjęs kalcio, magnio arba kalio kiekis kraujyje.

### *Kepenų pažeidimas*

Jei esate gydomi Dovprela kartu su kitais vaistais nuo tuberkuliozės, yra kepenų pažeidimo rizika. Todėl prieš pradėdami gydymą ir reguliariai gydymo metu gydytojas stebės, ar Jums neatsiranda kepenų pažeidimo požymių ir ims kraujo mėginius.

Jeigu pasireiškė toliau išvardyti simptomai, pasakykite gydytojui:

- nuovargis;
- sumažėjęs arba dingęs apetitas;
- pykinimas;
- pageltusi oda ir akys;
- tamsus šlapimas;
- pilvo skausmas;

Jeigu pažeistos Jūsų kepenys, gydytojas koreguos Jūsų gydymą.

### *Sumažėjęs kraujo ląstelių kiekis*

Gydant Dovprela kartu su kitais vaistais nuo tuberkuliozės, gali labai sumažėti kraujo ląstelių, pvz., trombocitų, raudonųjų kraujo ląstelių ir baltųjų kraujo ląstelių, kiekis. Nedelsdami informuokite gydytoją apie bet kokius kraujosruvų, kraujavimo arba infekcijų požymius.

Prieš pradėdami gydymą ir reguliariai gydymo metu gydytojas atliks bendrą kraujo tyrimą. Jeigu sumažėjęs kraujo ląstelių kiekis, gydytojas koreguos Jūsų gydymą.

### *Nervų sutrikimai plaštakose, pėdose arba akyse*

Gydymo metu gali pasireikšti nervų sutrikimai plaštakose, pėdose arba akyse. Kreipkitės į gydytoją, jeigu gydymo metu Jums yra regos sutrikimų arba sustingimas, dilgčiojimas ar deginimas plaštakose arba pėdose. Tokiais atvejais gydytojas koreguos Jūsų gydymą. Jeigu sutrinka rega, kreipkitės į gydytoją, kad nedelsiant ištirtų akis.

### *Padidėjęs pieno rūgšties kiekis kraujyje*

Gydymo metu gali pasireikšti per didelio kraujo rūgštėjimo sutrikimas, vadinamas pieno rūgšties acidoze. Kreipkitės į gydytoją, jeigu Jums kartojasi pykinimas arba vėmimas. Tokiais atvejais gydytojas gali koreguoti Jūsų gydymą.

### *Širdies sutrikimai*

Gydymo metu gali pasireikšti tam tikras širdies ritmo sutrikimas, vadinamas pailgėjusiu QT intervalu. Todėl prieš pradėdami gydymą ir reguliariai gydymo metu gydytojas atliks EKG. Jeigu pasireikš širdies ritmo sutrikimai, Jūsų gydymas bus koreguojamas. Taip pat bus stebimas kalio, kalcio ir magnio kiekis ir, jei jis bus nukrypęs nuo normalių verčių, jie bus koreguojami.

Dovprela kartu su kitais vaistais, išskyrus linezolidą, bedakviliną ir moksifloksaciną, saugumas ir veiksmingumas neištirti, todėl su jokiais kitais vaistais jo vartoti negalima.

## **Vaikams ir paaugliams**

Nerekomenduojama vartoti šio vaisto jaunesniems nei 18 metų vaikams ir paaugliams, nes vartojimas šiai amžiaus grupei neištirtas.

## Kiti vaistai ir Dovprela

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant žolinius vaistus, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Šie vaistai gali turėti įtakos Dovprela veikimui arba didinti šalutinio poveikio riziką.

**Venkite gydymo** Dovprela ir bet kuriuo iš toliau nurodytų vaistų tuo pat metu. Jie gali silpninti Dovprela poveikį ir Jūsų gydymas gali neveikti, todėl nedelsdami informuokite gydytoją, jei vartojate šiuos vaistus:

- rifampiciną, rifamiciną, rifapentiną, rifabutiną: kitus vaistus tuberkuliozei arba tam tikroms kitoms infekcijoms gydyti;
- efavirenzą, etraviriną: vaistus ŽIV infekcijai gydyti;
- karbamazepiną, fenitoiną: vaistus epilepsijai ir tam tikroms skausmo būklėms gydyti;
- jonažolės vaistinius preparatus: žolinį vaistą depresijai ir nerimui gydyti;

Taip pat turite **vengti** vartoti vaistus, kurie gali pažeisti kepenis (išskyrus bedakviliną, linezolidą ir moksifloksaciną). Pasitarkite su gydytoju, kuris galės Jums pasakyti, kuriems vaistams tai taikoma.

Informuokite gydytoją, jeigu vartojate:

- metotreksatą: vaistą sunkiam sąnarių uždegimui, vėžiui ir odos ligai psoriazei gydyti;
- benzilpenicilinui, ciprofloksaciną: vaistus bakterinėms infekcijoms gydyti;
- indometaciną: vaistą skausmui ir uždegimui gydyti;
- ritonavirą: vaistą ŽIV infekcijai gydyti.

## Dovprela su alkoholiu

Venkite vartoti alkoholį gydymo Dovprela metu, nes jis didina sunkaus kepenų pažeidimo riziką.

## Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

- **Nėštumas**  
Labai nedaug žinoma apie Dovprela vartojimą nėštumo metu. Todėl Dovprela vartojamas nėštumo metu tik tada, jeigu nauda pacientui yra didesnė už galimą riziką vaisiui. Gydytojas nuspręs, ar Jus reikia gydyti Dovprela.
- **Žindymas**  
Nežinoma, ar pretomanidas išsiskiria į motinos pieną. Gydytojas turi nuspręsti, ar turite nutraukti žindymą, ar vengti gydymo Dovprela.

## Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Pavartojus Dovprela Jums gali svaigti galva arba gali sutrikti rega. Jeigu Jums tai pasireiškė, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.

## Dovprela sudėtyje yra laktozės ir natrio

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Šio vaisto plėvele dengtoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

### **3. Kaip vartoti Dovprela**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Dovprela vartojamas kartu su linezolidu, bedakvilinu ir moksifloksacinu. Taip pat perskaitykite šių vaistų pakuotės lapelius. Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

#### **Rekomenduojama dozė yra**

- Dovprela: 1 tabletė kartą per parą
- linezolidas: 600 mg kasdien
- bedakvilinas: 400 mg kartą per parą 2 savaites, po to 200 mg 3 kartus per savaitę (darant ne mažiau kaip 48 valandų pertrauka tarp dozių vartojimo). Pvz., galite vartoti bedakviliną pirmadienį, trečiadienį ir penktadienį kiekvieną savaitę nuo 3-iosios savaitės.

Jeigu gydytojas Jums sakė, kad kartu su Dovprela, linezolidu ir bedakvilinu vartosite moksifloksaciną, rekomenduojama dozė yra:

- moksifloksacinas: 400 mg kartą per parą.

#### **Vartojimo metodas**

Vartokite Dovprela tuo pat metu kaip linezolidą, bedakviliną ir moksifloksaciną. Prarykite tabletes užgerdami stikline vandens, valgio metu. Jei Jums sunku nuryti visą tabletę, prieš vartodami tabletes galite susmulkinti ir sumaišyti su vandeniu. Susmulkintas ir su vandeniu sumaišytas tabletes reikia suvartoti iš karto.

Tabletės vartojamos tiesiogiai prižiūrint sveikatos priežiūros specialistui arba laikantis vietinės praktikos.

#### **Vartojimo trukmė**

Gydymo Dovprela kartu su kitais vaistais nuo tuberkuliozės trukmė yra 26 savaitės. Gydytojas gali nuspręsti pratęsti šį laikotarpį arba sustabdyti vaisto vartojimą, siekdamas užtikrinti, kad gydymas Jums būtų saugus ir veiksmingas.

#### **Ką daryti pavartojus per didelę Dovprela dozę?**

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją ir turėkite su savimi vaisto pakuotę.

#### **Pamiršus pavartoti Dovprela**

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Visas praleistas pretomanido, bedakvilino arba moksifloksacino dozės rekomenduojama suvartoti gydymo pabaigoje. Linezolido dozių, kurios buvo praleistos dėl linezolido sukeltų nepageidaujamų reakcijų, suvartoti gydymo pabaigoje nerekomenduojama. Jeigu praleidote dozę ir abejojate, ką daryti, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

#### **Nustojus vartoti Dovprela**

Nenustokite vartoti Dovprela arba jo derinio vaistų linezolido, bedakvilino arba moksifloksacino, nepasitarę su gydytoju. Praleidus dozes arba nebaigus viso gydymo kurso, gydymas gali būti neveiksmingas ir tuberkuliozė Jums gali pasunkėti. Taip pat tai padidintų tikimybę, kad bakterijos taps atsparios šiems vaistams.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

#### 4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Vartojant Dovprela kartu su kitais vaistais nuo tuberkuliozės, nustatytas toliau išvardytas šalutinis poveikis.

Jeigu Jums pasireiškė bet kuris toliau nurodytas nepageidaujamas poveikis, **nedelsdami kreipkitės į gydytoją.**

**Labai dažnas** (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių kiekis.  
Galimi požymiai yra nuovargio pojūtis, silpnumas, dusulys, sąmonės netekimas ir padidėjęs troškulys;
- sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių kiekis.  
Galimi požymiai yra infekcijos;
- padidėjęs kepenų fermentų transaminazių, pvz., ALT, AST, aktyvumas kraujyje  
Jeigu Jums pasireiškė tokie simptomai, kaip nuovargis, dingęs arba sumažėjęs apetitas, pykinimas, odos ir akių pageltimas, tamsus šlapimas arba pilvo skausmas.

**Dažnas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių arba trombocitų kiekis.  
Galimi požymiai yra kraujosruvos, kraujavimas arba infekcijos;
- padidėjęs kepenų fermento gama GT (rodančio, ar gerai veikia Jūsų kepenys) aktyvumas kraujyje;
- padidėjęs pieno rūgšties kiekis kraujyje.  
Jeigu Jums kartoja pykinimas arba vėmimas, kreipkitės į gydytoją.

**Nedažnas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- veido, lūpų, liežuvio arba akių patinimas (angioneurozinė edema).

Kitas šalutinis poveikis gali pasireikšti toliau nurodytu dažniu.

**Labai dažnas** (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- pykinimas, vėmimas;
- išbėrimas;
- galvos skausmas;
- skeleto ir raumenų skausmas, pvz., sąnarių skausmas, nugaros skausmas, raumenų skausmas;
- nervų sutrikimai plaštakose arba pėdose, pvz., skausmas, deginimas, nenormalus pojūtis arba sustingimas;
- nenormalus širdies elektrinis aktyvumas (pailgėjęs elektrokardiogramos QT intervalas).

**Dažnas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- grybelinė (įskaitant *candida*, mieliagrybių, grybelių) infekcija burnoje arba gerklėje, pasireiškianti baltomis dėmelėmis;
- grybelinė (įskaitant *candida*, mieliagrybių, grybelių) infekcija makštyje, kuri gali sukelti niežėjimą, skausmingumą, deginimą ir paraudimą;
- miego sutrikimai, depresija;
- nuovargis;
- sumažėjęs apetitas;
- pakitęs skonio pojūtis;
- galvos svaigimas;
- tremoras;
- raumenų spazmai;
- viduriavimas, vidurių užkietėjimas, nevirškinimas;
- skrandžio gleivinės uždegimas, kasos uždegimas;
- pilvo skausmas;

- sausa oda, niežtinti oda, dilgėlinė, aknė;
- regos sutrikimai;
- kurtumas;
- sustiprėjusio širdies plakimo pojūtis, krūtinės skausmas;
- padidėjęs kraujospūdis;
- atsikosėjimas krauju, kraujavimas iš nosies;
- padidėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius;
- padidėjęs aktyvumas kraujyje:
  - amilazės;
  - bilirubino, kuris yra kraujo pigmento irimo geltonoji medžiaga;
  - lipazės;
  - šarminės fosfatazės;
  - kreatinino;
  - cukraus;
  - šlapalo;
  - natrio;
  - kalio,
- sumažėjęs kiekis kraujyje:
  - cukraus;
  - natrio;
  - kalcio;
  - albumino;
  - kalio;
  - magnio,
- susilpnėjęs raumenų audinių irimo produkto kreatinino pašalinimas pro inkstus.

**Nedažnas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- per didelis skysčių netekimas, sumažėjęs kūno skysčių tūris;
- nerimas;
- padidėjusios kepenys;
- pageltusi oda, vidaus organai ir (arba) akių baltymai (gelta);
- akies lęšiuko sutrikimas;
- sutrikęs gebėjimas sutelkti žvilgsnį į arti esančius objektus;
- akies niežėjimas, akies patinimas, akies dirginimas arba skausmas;
- optinio nervo pažeidimas ir (arba) uždegimas su patinimais ir regos sutrikimais;
- optinio disko patinimas (sukeliantis regos praradimą);
- akies lęšiuko drumstis (katarakta);
- sustiprėjęs arba susilpnėjęs širdies plakimas;
- mažas kraujospūdis;
- kosulys;
- pilvo pūtimo pojūtis, raugėjimas;
- liežuvio deginimas, liežuvio viršutinio paviršiaus mažų, į pūsleles panašių struktūrų padidėjimas;
- skrandžio sulčių refluksas stemplėje;
- kelių sąnarių patinimas ir skausmas (artritas);
- alerginė reakcija;
- egzema, per didelė odos pigmentacija, odos paraudimas, plaukų slinkimas;
- nenormalus baltymo albumino buvimas šlapime;
- vėmimas krauju;
- baltųjų ir raudonųjų kraujo ląstelių bei trombocitų stoka;
- padidėjęs aktyvumas kraujyje:
  - kreatinfosfokinazės izofermento (MB);
  - šlapimo rūgštis;
  - kreatinfosfokinazės.

## **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Dovprela**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės, buteliuko ir lizdinės plokštelės po „Tinka iki“ arba „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Dovprela sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra pretomanidas. Kiekvienoje tabletėje yra 200 mg pretomanido.
- Pagalbinės medžiagos yra laktozė monohidratas, mikrokristalinė celiuliozė, karboksietilkrakmolo natrio druska, magnio stearatas, koloidinis silicio dioksidas, natrio laurilsulfatas, povidonas.

### **Dovprela išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Dovprela yra balta arba balkšva, ovali tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „M“, kitoje – „P200“.  
Tabletės matmenys: 18 × 9 mm.

Tabletės tiekiamos:

Lizdinių plokštelių pakuotės, kuriose yra 14, 14 × 1, 182 arba 182 × 1 tabletė

Plastikiniai buteliukai, kuriuose yra 26 tabletės

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **Registruotojas**

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

### **Gamintojas**

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

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

Viatriis Germany GmbH  
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1  
Bad Homburg v. d. Hoehe  
Hessen, 61352,  
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

Viatriis UAB  
Tel: +370 5 205 1288

**България**

Виатрис ЕООД  
Тел.: +359 2 44 55 400

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

Viatriis ApS  
Tlf.: +45 28 11 69 32

**Malta**

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

**Deutschland**

Viatriis Healthcare GmbH  
Tel: +49 800 0700 800

**Nederland**

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

**Eesti**

Viatriis OÜ  
Tel: + 372 6363 052

**Norge**

Viatriis AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

**Ελλάδα**

Viatriis Hellas Ltd  
Τηλ: +30 2100 100 002

**Österreich**

Viatriis Austria GmbH  
Tel: +43 1 86390

**España**

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

**Polska**

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

**France**

Viatriis Santé  
Tél: +33 1 40 80 15 55

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Ireland**

Viartis Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

CPO Pharmaceuticals Limited  
Τηλ: +357 22863100

**Latvija**

Viartis SIA  
Tel: +371 676 055 80

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Viartis Oy  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m.}**

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<https://www.ema.europa.eu>