

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.

Pagalbinė medžiaga, kurios 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 skirtas suaugusiesiems, vartojant kartu su bedakvilinu ir linezolidu, ypač vaistams atspariai (angl. *extensively drug resistant*, XDR), gydymo netoleruojančiai arba į gydymą nereaguojančiai daugeliui vaistų atspariai (angl. *multidrug-resistant*, MDR) plaučių tuberkuliozei (TB) gydyti (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 daugeliui vaistų atsparios tuberkuliozės 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.

Galima individualiai apsvarstyti ilgesnį gydymą pacientams, kurie tinkamai nereagavo į gydymą po 26 savaičių (žr. 5.1 skyrių).

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).

Reikia žiūrėti papildomą informaciją apie šių vaistinių preparatų vartojimą bedakvilino ir linezolido 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 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 savaitžių, toliau galima vartoti tik bedakviliną ir pretomanidą.

Praleistos dozės

Visas praleistas pretomanido ir bedakvilino dozės 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 ir linezolido informacijoje.

Gydymo trukmė

Bendra gydymo pretomanidu kartu su bedakvilinu ir linezolidu trukmė yra 26 savaitės. Duomenų apie ilgesnį gydymą nepakanka. Galima individualiai apsvarstyti ilgesnį gydymą pacientams, kurie tinkamai nereagavo į gydymą po 26 savaitžių (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.

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 ir linezolidu, o kartu su kitais vaistiniaisiais 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 ir linezolidas. 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 savaitių 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, apsvastykite 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, apsvastykite 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 ir linezolido 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 apsvastyti 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 ir linezolido deriniu. Pailgėjęs QT intervalas yra žinoma nepageidaujama bedakvilino 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 ir linezolido 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 ir linezolidu režimas turi būti nutrauktas, jeigu pacientui pasireiškia kliniškai reikšminga ventrikulinė aritmija arba didesnis nei 500 ms QTcF intervalas (patvirtintas pakartotine EKG). Jei pacientas apalpstas, reikia atlikti EKG, kad būtų aptiktas pailgėjęs QT intervalas.

Gydant vaistinių preparatų deriniu, pailgėjusio QT intervalo rizika neiširta, 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 vaisto 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 efavireno dozių sąveikos tyrimų metu pretomanido AUC_{0-24h} sumažėjo atitinkamai 66 % arba 35 %. Dėl pretomanido gydymo 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_{0-24h} 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 skiriančias 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 vaistiniaisiais 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, verapamilium) 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 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. Daugiau informacijos apie šių dviejų vaistinių preparatų sukeliamas nepageidaujamas reakcijas žr. bedakvilino ir linezolido preparato charakteristikų santraukose.

Nepageidaujamų pretomanido reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos į vaistą (NRV), nustatytos 109 pacientams, gydytiems pretomanidu kartu su bedakvilinu ir linezolidu (1 200 mg per parą) 26 savaites nekontroliuojamo 3 fazės Nix-TB tyrimo metu, kartu su nepageidaujamomis reakcijomis, nustatytomis 45 pacientams, gydytiems pretomanidu kartu su bedakvilinu ir linezolidu (1 200 mg per parą) 26 savaites, ir 45 pacientams, gydytiems pretomanidu kartu su bedakvilinu ir linezolidu (600 mg per parą) 26 savaites 3 fazės tyrimo ZeNix metu, toliau pateiktoje lentelėje apibendrintos pagal organų sistemų klasę ir dažnį. Toliau pateiktas nepageidaujamų reakcijų į vaistus sąrašas iš dalies atspindi BPaL tyrimo režimo saugumo savybes, nes sunku atskirti vieno vaisto priežastinį ryšį nuo kito. NRV, kurios laikomos sietinos su linezolidu, yra pažymėtos Δ.

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos į pretomanidą, nustatytos klinikinių tyrimų metu

Organų sistemų klasė	Labai dažnas ≥ 1/10	Dažnas Nuo ≥ 1/100 iki < 1/10	Nedažnas Nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100
Infekcijos ir infestacijos		Burnos kandidamikozė*	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimas	Anemija* Δ	Leukopenija Δ, neutropenija* Δ, trombocitopenija* Δ,	Limfopenija Δ pancitopenija Δ
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Sumažėjęs apetitas	Hipoglikemija, pieno rūgšties acidozė* Δ, hipomagnemija	Dehidratacija, hipokalcemija, hipovolemija
Psichikos sutrikimai		Nemiga	Nerimas, depresija
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė neuropatija* Δ	Disgeuzija, galvos svaigimas, galvos skausmas	

Organų sistemų klasė	Labai dažnas ≥ 1/10	Dažnas Nuo ≥ 1/100 iki < 1/10	Nedažnas Nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100
Akių sutrikimai		Regos sutrikimas*, akių dirginimas, akių skausmas, optinė neuropatija*Δ, sausos akys	Lęšiuko sutrikimas, akių niežėjimas, akių patinimas, papiloedema, senatvinė tolregystė
Ausų ir labirintų sutrikimas			Kurtumas
Širdies sutrikimas			Palpitacijos, sinusinė tachikardija
Kraujagyslių sutrikimai			Hipotenzija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai			Kosulys, kraujavimas iš nosies
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas, vėmimas, virškinimo sutrikimas	Gastritas*, viduriavimas, vidurių užkietėjimas, gastroezofaginio reflukso liga, kasos uždegimas*, pilvo skausmas*	Pilvo pūtimas, liežuvio skausmas, vėmimas krauju
Kepenų, tulžies pūslės ir lataukų sutrikimai	Padidėjęs transaminazių aktyvumas*	Hiperbilirubinemija*	Hepatomegalija, gelta
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Aknė*	Sausa oda, alopecija, niežėjimas*, išbėrimas*	Alerginis dermatitas, odos hiperpigmentacija
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Skeleto ir raumenų skausmas*, raumenų spazmai*	
Lytinės sistemos ir krūtis sutrikimas			Sutrikusi erekcija, gimdos kraujavimas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Nuovargis*	Negalavimas
Tyrimai		Padidėjęs gama glutamiltransferazės aktyvumas, pailgėjęs elektrokardiogramos QT intervalas, padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas, padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas, padidėjęs šlapalo kiekis kraujyje, padidėjęs lipazės aktyvumas*, padidėjęs amilazės aktyvumas*, padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje	Albuminas šlapime, padidėjęs kreatinfosfokinazės MB aktyvumas kraujyje, padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis kraujyje, sumažėjęs kreatinino klirensas inkstuose

*Atrinkti terminai sutrumpinti taip: periferinė **neuropatija** (deginimo pojūtis, hipoestezija, hiporefleksija, periferinė neuropatija, parestzija, periferinė motorinė neuropatija, periferinė sensorimotorinė 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); **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, mazginis išbėrimas); **niežėjimas** (niežėjimas, išplitęs niežėjimas, niežintis išbėrimas); **pilvo skausmas** (pilvo skausmas, apatinės pilvo dalies skausmas, viršutinės pilvo dalies skausmas, pilvo jautrumas); **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); **raumenų spazmai** (raumenų spazmai, raumenų ir kaulų sustingimas); **nuovargis** (nuovargis, astenija); **burnos kandidamikozė** (burnos kandidamikozė, burnos grybelinė infekcija, angulinis cheilitas).

Δ: NRV, kurios priskiriamos linezolidui

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.

Pailgėjęs EKG QT intervalas

Pailgėjęs QT intervalas yra žinoma nepageidaujama bedakvilino nepageidaujama reakcija. Nustatyta, kad vartojant bedakviliną kartu su pretomanidu 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 tiriamajam nenustatyta gydymo metu atsiradusio QTcF, viršijančio 480 ms. Vienam tiriamajam nustatytas QTcF pokytis nuo pradinio įvertinimo, viršijantis 60 ms.

Tyrimo ZeNix metu elektrokardiogramos QT intervalo pailgėjimo 26 savaičių gydymo grupės tiriamiesiems nenustatyta.

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 reiškinių 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 reiškinių 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.

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 reiškiniai, dėl vieno iš šių reiškinų 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.

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. Reiškinyms 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 įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas 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 – antimikobateriniai 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 ribinės vertės

Remiantis ribota turima informacija, laikinai nustatyta 1 µg/ml kritinė pretomanido koncentracija tyrimams naudojant MGIT sistemą. Daugiau kaip 99 % tirtų klinikinių izoliatų MSK vertės buvo 1 µg/ml arba mažesnės. Visų *Mycobacterium tuberculosis* izoliatų su žinomais atsparumo pretomanidui mechanizmais, priešingai, MSK vertės buvo didesnės už šią koncentraciją.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Tyrimas Nix-TB:

Pretomanidas buvo vertinamas atliekant daugiacentrį, atvirąjį tyrimą, kuriame dalyvavo tiriamieji, sergantys ypač vaistams atsparia (angl. *extensively drug resistant*, XDR), gydymo netoleruojančia arba į gydymą nereaguojančia daugeliui vaistų atsparia (angl. *multidrug-resistant*, MDR) plaučių tuberkulioze. Tiriamiesiems 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. Tiriamieji, 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: daugeliui vaistų atspari

TI/NR MDR: gydymo netoleruojanti arba į gydymą nereaguojanti daugeliui vaistų atspari

Baigtys buvo panašios ŽIV neigiamiems ir ŽIV teigiamiems tiriamiesiems. 6 iš 9 nepalankių baigčių buvo mirtys gydymo metu. Dar du tiriamieji atkrito tolesnio stebėjimo laikotarpiu pasibaigus gydymui; vienas iš šių tiriamųjų 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 vaistams ypač atsparia tuberkulioze (XDR-TB), pre-XDR-TB arba gydymo netoleruojančia arba į gydymą nereaguojančia daugeliui vaistų atsparia tuberkulioze (MDR-TB).

Iš viso 181 tiriamasis buvo atsitiktinių imčių būdu priskirtas vienai iš 4 gydymo grupių, jose po 45 tiriamuosius vartojo po 1 200 mg arba 600 mg linezolido pagal BPaL režimą 26 savaites bei 46 ir 45 tiriamieji 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 buvo nustatyta pre-XDR-TB (47,0 %) arba XDR-TB (41,4 %) tuberkuliozės diagnozė (stratifikacijos faktorius), o likusiems tiriamiesiems – į gydymą nereaguojanti arba gydymo netoleruojanti MDR-TB (atitinkamai 6,6 % ir 5,0 %).

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

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

Vaikų populiacija

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

5.2 Farmakokinetinės savybės

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

Absorbcija

Absolūtus pretomanido biologinis įsisavinumas neištirtas. Du masės balanso tyrimai parodė, kad absoliutus biologinis įsisavinumas 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 nevalgius.

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 pavalgius 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}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, neištirtas.

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 įsisavinumas 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, neištirta.

Inkstų funkcijos sutrikimas

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

Vaikų populiacija

Pretomanido farmakokinetika vaikų populiacijai neištirta.

Pagyvenę žmonės

Klinikinių duomenų (n = 5) apie pretomanido vartojimą pagyvenusiems tiriamiesiems (≥ 65 metų) nepakanka.

Rasė

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

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 dozės (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 $AUC_{0-24} = 57 \text{ h} \times \mu\text{g/ml}$). 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 visiškas nevaisingumas. Beždžionėms duodant geriamojo pretomanido 3 mėnesius ir 9 mėnesius, tiesioginio pretomanido poveikio reprodukcijos organams nebuvo. Beždžionėms nustatytas sumažėjęs spermos

judrumas, bendras spermos kiekis ir padidėjęs nenormalus spermos 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 µg/ml, ji yra panaši į vidutinę C_{max} esant nuostoviajai koncentracijai, vartojant 200 mg pretomanido žmonėms. Tuo pat metu vidutinė koncentracija piene buvo 4,07 µg/ml, vidutinė koncentracija plazmoje žiurkių jaunikliams buvo 0,119 µg/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
Karboksimetilkrakmolo 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
<http://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

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, ŠKIRTI 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 NEPAŠTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje 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

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

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 kokį 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 kartu su dviem kitais vaistais, vadinamais linezolidu ir bedakvilinu, plaučius veikiančiais tuberkuliozei gydyti, kai liga tampa atspari daugeliui kitų antibiotikų:

- daugeliui vaistų atspari tuberkuliozė arba
 - gydymo netoleruojanti arba daugeliui vaistų atspari tuberkuliozė
- Jis vartojamas 18 metų ir vyresniems suaugusiesiems.

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 – linezolidu ir bedakvilinu – 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, linezolidu ir bedakvilinu, 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, linezolidu ir bedakvilinu, 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 rūgštinimo 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 ir bedakviliną, 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 ir linezolidą). 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 ir bedakvilinu. 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.

Vartojimo metodas

Vartokite Dovprela tuo pat metu kaip linezolidą ir bedakviliną. Prarykite tabletes užgerdami stikline vandens, valgio metu.

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

Vartojimo trukmė

Gydymo Dovprela, linezolidu ir bedakvilinu 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 ir bedakvilino 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 ir bedakvilino, nepasitarę su gydytoju. Praleidus dozės 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 linezolidu ir bedakvilinu, 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;
- 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 kartojasi pykinimas arba vėmimas, kreipkitės į gydytoją.

Kitas šalutinis poveikis gali pasireikšti toliau nurodytu dažniu.

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

- pykinimas, vėmimas, nevirškinimas;
- aknė;
- sumažėjęs apetitas;
- nervų sutrikimai plaštakose arba pėdose, pvz., skausmas, deginimas, nenormalus pojūtis arba sustingimas.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- grybelinė (įskaitant *candida*, mieliagrybių, grybelių) infekcija burnoje arba gerklėje, pasireiškianti baltomis dėmelėmis;
- miego sutrikimai;
- nuovargis;
- pakitęs skonio pojūtis;
- galvos svaigimas;
- galvos skausmas;
- raumenų spazmai, raumenų ir skeleto skausmas, pvz., sąnarių skausmas, nugaros skausmas, raumenų skausmas;
- viduriavimas, vidurių užkietėjimas;
- skrandžio gleivinės uždegimas, kasos uždegimas;
- skrandžio sulčių refluksas stemplėje;
- pilvo skausmas;
- plaukų slinkimas, sausa oda, niežtinti oda, išbėrimas;
- akies dirginimas arba skausmas, sausos akys, regos sutrikimai;
- optinio nervo pažeidimas ir (arba) uždegimas su patinimais ir regos sutrikimais;
- nenormalus širdies elektrinis aktyvumas (pailgėjęs elektrokardiogramos QT intervalas);
- padidėjęs aktyvumas kraujyje:
 - amilazės;
 - bilirubino, kuris yra kraujo pigmento irimo geltonoji medžiaga;
 - lipazės;
 - šarminės fosfatazės;
 - kreatinino;
 - kreatinfosfokinazės;
 - šlapalo;
- sumažėjęs cukraus kiekis kraujyje;
- sumažėjęs magnio kiekis kraujyje.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- grybelinė infekcija;

- per didelis skysčių netekimas, sumažėjęs kūno skysčių tūris;
- nerimas, depresija;
- 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;
- optinio disko patinimas (sukeliantis regos praradimą);
- kurtumas;
- sustiprėjusio širdies plakimo pojūtis;
- sustiprėjęs širdies plakimas;
- mažas kraujospūdis;
- kosulys, kraujavimas iš nosies;
- pilvo pūtimo pojūtis;
- liežuvio deginimas, liežuvio viršutinio paviršiaus mažų, į pūsleles panašių struktūrų padidėjimas;
- egzema, per didelė odos pigmentacija;
- negebėjimas pasiekti erekciją arba jos išlaikyti;
- gimdos kraujavimas nereguliais intervalais, ypač tarp numatomų mėnesinių;
- prasta savijauta;
- nenormalus baltymo albumino buvimas šlapime;
- vėmimas krauju;
- sumažėjusi raumenų audinių irimo produkto kreatinino eliminacija pro inkstus;
- baltųjų ir raudonųjų kraujo ląstelių bei trombocitų stoka;
- sumažėjęs kalcio kiekis kraujyje;
- padidėjęs aktyvumas kraujyje:
 - kreatinfosfokinazės izofermento (MB);
 - šlapimo rūgštis.

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, karboksimetilkrakmolo 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

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

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatris ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viatri Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti
filiaal
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatri Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España

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

France

Viatri Santé
Tél : +33 1 40 80 15 55

Hrvatska

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

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

Nederland

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

Norge

Viatri AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

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

Portugal

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

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatri OY
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

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>