

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dovprela 200 mg tablete

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 200 mg pretomanīda.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra tablete satur 294 mg laktozes (kā monohidrātu) un 5 mg nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Tabletes.

Balta vai bālgana ovāla tablete, kurai vienā pusē iespiests "M", bet otrā pusē "P200".

Tabletes izmēri: 18 × 9 mm.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Dovprela kombinācijā ar bedahilīnu, linezolīdu un moksifloksacīnu ir indicēts

- pieaugušajiem ar *Mycobacterium tuberculosis* izraisītu plaušu tuberkulozi (TB), kas ir rezistenta pret rifampicīnu un ir vai nav rezistenta pret izoniazīdu.

Dovprela kombinācijā ar bedahilīnu un linezolīdu ir indicēts

- pieaugušajiem ar *M. tuberculosis* izraisītu plaušu TB, kas ir rezistenta pret rifampicīnu un fluorhinolonu un ir vai nav rezistenta pret izoniazīdu (skatīt 4.2., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Jāņem vērā oficiālās vadlīnijas par antibakteriālo līdzekļu pareizu lietošanu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu ar pretomanīdu jāuzsāk un jāuzrauga ārstam, kuram ir pieredze *M. tuberculosis* izraisītas pret zālēm rezistentas tuberkulozes ārstēšanā.

Pretomanīds jālieto, izmantojot tieši uzraudzītas terapijas metodi (DOT – *directly observed therapy*) vai saskaņā ar vietējo praksi.

Devas

Ieteicamā deva ir 200 mg (viena tablete) pretomanīda vienu reizi dienā, 26 nedēļas.

Pretomanīds jālieto tikai kombinācijā ar bedahilīnu (400 mg vienu reizi dienā 2 nedēļas, kam seko 200 mg 3 reizes nedēļā [ar vismaz 48 stundām starp devām] perorāli, kopumā 26 nedēļas) un linezolīdu (600 mg dienā perorāli, uz laiku līdz 26 nedēļām) ar moksifloksacīnu vai bez tā (400 mg vienu reizi dienā 26 nedēļas). Skatīt arī tālāk sniegto informāciju par ārstēšanas ilgumu.

Apstiprinātas plaušu TB gadījumā, kas ir rezistenta pret rifampicīnu un fluorhinolonu, un ir vai nav rezistenta pret izoniazīdu, pretomanīds jākombinē ar bedahilīnu un linezolīdu, un moksifloksacīna lietošana jāizlaiž.

Lai iegūtu papildu informāciju par bedahilīnu, linezolīdu un moksifloksacīnu, jāiepazīstas ar informāciju par šo zāļu lietošanu.

Turklāt informāciju par ZeNix klīniskajā pētījumā izmantoto linezolīda devas modificēšanu skatīt 4.4. apakšpunktā, un plašāku informāciju par pētījumu skatīt 5.1. apakšpunktā.

Pretomanīda-bedahilīna-linezolīda +/- moksifloksacīna terapijas režīma izbeigšana (skatīt arī 4.4., 4.8. un 5.1. apakšpunktu)

- Ja kāda iemesla dēļ izbeidz bedahilīna vai pretomanīda lietošanu, jāizbeidz visa kombinētā terapijas režīma izmantošana.
- Ja pirmo četru secīgo terapijas nedēļu laikā linezolīda lietošanu paliekoši pārtrauc, būtu jāizbeidz viss kombinētās terapijas režīms.
- Ja linezolīda lietošanu izbeidz pēc pirmajām četrām secīgām terapijas nedēļām, terapijas režīmu var turpināt tikai ar bedahilīnu, pretomanīdu un ar moksifloksacīnu vai bez tā.

Izlaistas devas

Visas izlaistās pretomanīda, bedahilīna un moksifloksacīna devas vajadzētu izmantot terapijas beigās. Linezolīda devas, kuras ir izlaistas nevēlamo blakusparādību dēļ, terapijas beigās nevajadzētu izmantot.

Lai iegūtu papildu informāciju par šīm zālēm, skatīt bedahilīna, linezolīda un moksifloksacīna zāļu aprakstus.

Terapijas ilgums

Kopējais ilgums terapijai, kurā pretomanīdu izmanto kombinācijā ar bedahilīnu, linezolīdu un ar moksifloksacīnu vai bez tā, ir 26 nedēļas. Pretomanīda terapiju kombinācijā ar bedahilīnu un linezolīdu var pagarināt līdz kopumā 39 nedēļām. Šis pagarinājums ir pamatots gadījumos, kad ārstēšanas laikā neizdodas konvertēt kultūru laikā no 4. līdz 6. mēnesim, un to var noteikt, pamatojoties uz ārstējošā ārsta klīnisko lēmumu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadi)

Par pretomanīda lietošanu gados vecākiem pacientiem klīniskie dati ir ierobežoti. Tādēļ pretomanīda drošums un efektivitāte gados vecākiem pacientiem līdz šim nav pierādīta.

Aknu darbības traucējumi

Pretomanīda drošums un efektivitāte, lietojot populācijās ar aknu darbības traucējumiem, līdz šim nav pierādīta (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pretomanīda drošums un efektivitāte, lietojot populācijās ar nieru darbības traucējumiem, vēl nav noteikta. Dati nav pieejami. Lietošana pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav ieteicama.

Pediātriskā populācija

Pretomanīda drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Perorālai lietošanai.

Pretomanīdu jālieto kopā ar uzturu (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Tabletes jānorij kopā ūdeni. Ja pacientam ir grūtības norīt veselu tableti, to var sasmalcināt un sajaukt ar ūdeni kā alternatīvu uzņemšanas veidu. Šķīdums jāizdzer uzreiz pēc tabletes sasmalcināšanas un sajaukšanas ar ūdeni.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, citiem nitroimidazoliem vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pretomanīda drošums un efektivitāte tā lietošanai kombinācijā ar citām zālēm, izņemot bedahilīnu, linezolīdu un ar moksifloksacīnu vai bez tā, kurus izmanto kā daļu no ieteiktā dozēšanas režīma, nav noteikta, un tādēļ pretomanīdu nevajadzētu lietot kā daļu no neviena cita terapijas režīma.

Hepatotoksicitāte

Hepatotoksicitāte var rasties, lietojot terapijas režīmu, kurā izmanto pretomanīdu, bedahilīnu, linezolīdu ar moksifloksacīnu vai bez tā. Jāuzrauga ar aknu darbību saistītie laboratorijas testi. Terapijas režīma laikā jāizvairās no alkohola un hepatotoksisku zāļu, izņemot indikāciju paziņojumā norādīto zāļu (ieskaitot augu izcelsmes uztura bagātinātājus) lietošanas (skatīt 4.1. apakšpunktu), īpaši pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

Simptomi un pazīmes (piemēram, nogurums, anoreksija, slikta dūša, dzelte, tumšs urīns, aknu jutīgums un hepatomegālija) jākontrolē visā terapijas laikā. Uzsākot ārstēšanu, vismaz reizi nedēļā pirmajā ārstēšanās mēnesī, katru otro nedēļu otrajā ārstēšanās mēnesī, un pēc tam reizi mēnesī, kamēr vien terapiju izmanto, jāuzrauga laboratorijas analīžu rezultāti (alanīna aminotransferāze [ALT], asparātaminotransferāze [AST], sārmainā fosfatāze un bilirubīns). Ja parādās jaunas aknu disfunkcijas pazīmes vai tās pastiprināšanās, jāveic vīrusa hepatīta tests un jāpārtrauc citu hepatotoksisku zāļu lietošana. Visa terapijas režīma izmantošana jāpārtrauc, ja:

- aminotransferāzes līmeņa paaugstināšanos pārsniedz kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās, kas vairāk nekā 2 reizes pārsniedz normas augšējo robežu;
- aminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās vairāk nekā 8 reizes pārsniedz normas augšējo robežu;
- aminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās vairāk nekā 5 reizes pārsniedz normas augšējo robežu, un šāda situācija ir ilgāka par 2 nedēļām.

Kad aknu enzīmi un klīniskie simptomi normalizējas, terapiju stingrā uzraudzībā var atsākt.

Modifikācijas/pārtraukumi sakarā ar linezolīda nevēlamajām blakusparādībām

Zināmās linezolīda toksicitātes pārvaldīšanai terapijas kursa laikā var būt nepieciešama linezolīda devas modifikācija vai pārtraukšana. Turpmāk sniegtie ieteikumi atspoguļo ZeNix pētījumā izmantotās procedūras (5.1. apakšpunkts).

Mielosupresija

Pacientiem, kuri uzņem linezolīdu kā daļu no kombinēta terapijas režīma, pilna asinsaina jākontrolē vismaz terapijas režīma sākumā, pēc divām nedēļām un pēc tam reizi mēnesī. Hematoloģiskie rādītāji dažādos mērījumos ir atšķirīgi, un samazinājumus būtu jāizvērtē pacienta vispārējā veselības stāvokļa kontekstā. Tālāk izklāstītās vadlīnijas var apsvērt, ja pastāv iespēja, ka linezolīds ir izraisījis asins šūnu skaita samazināšanos. Jāapsver iespēja īslaicīgi apturēt vai samazināt linezolīda devu līdz 300 mg tālāk norādītajās situācijās.

- Anēmija – ja hemoglobīna līmenis samazinās zem 80 g/l vai vairāk nekā par 25% zem rādītāja ārstēšanas sākumā.

- Leikopēnija – ja absolūtais neitrofilo leikocītu skaits (ANC) samazinās zem $0,75 \times 10^9/l$ vai ievērojami zem sākotnējā līmeņa. Pirms turpmāku lēmumu pieņemšanas par situāciju ir atkārtoti jāpārlicinās ar atkārtotiem testiem, jo ANC rādītāji var būt mainīgi gan diennakts ietvaros, gan citādi.
- Trombocitopēnija – ja trombocītu skaits ir mazāks par $50 \times 10^9/l$ vai ievērojami mazāks par sākotnējo līmeni. Ideālajā gadījumā pirms turpmāku lēmumu pieņemšanas par situāciju ir atkārtoti jāpārlicinās ar atkārtotiem testiem.

Ja attiecībā uz mielosupresiju novēro uzlabošanos, ir jāapsver linezolīda lietošanas atsākšana ar sākotnējo devu vai ar pusi no sākotnējās devas.

Perifēra neiropātija un redzes nerva neiropātija

Ar linezolīdu saistīta perifēra neiropātija parasti ir atgriezeniska vai uzlabojas linezolīda devas pārtraukšanas, samazināšanas vai izbeigšanas gadījumā. Ja novēro perifērās neiropātijas uzlabošanos, ir jāapsver linezolīda lietošanas atsākšana ar 300 mg (pusē no sākotnējās devas). Klīniskos pētījumos (5.1. apakšpunkts) perifērās neiropātijas dēļ veiktas linezolīda lietošanas pārtraukšanas/samazināšanas/izbeigšanas gadījumu sastopamība nepārtraukti palielinājās, sākot no brīža, kad no terapijas sākuma ir pagājuši 2 mēneši, līdz terapijas beigām. Jāuzrauga vizuālie simptomi visiem pacientiem, kuri saņem kombinēto pretomanīda, bedahilīna, linezolīda terapijas režīmu ar moksifloksacīnu vai bez tā. Ja pacientam parādās redzes traucējumu simptomi, ir jāpārtrauc linezolīda lietošana un nekavējoties jāveic oftalmoloģiska izmeklēšana, lai novērtētu redzes nerva neiropātijas pazīmes.

Laktātacidoze

Laktātacidoze ir zināma linezolīda nevēlamā blakusparādība. Pacientiem, kuriem atkārtoti rodas slikta dūša vai vemšana, nekavējoties vajadzētu veikt medicīnisku novērtējumu, tostarp bikarbonāta un pienskābes līmeņa novērtējumu, un jāapsver linezolīda lietošanas pārtraukšana. Ciešā uzraudzībā linezolīdu var atsākt lietot ar mazāku devu, kad laktātacidozes pazīmes un simptomi izzūd.

QT intervāla pagarināšanās

Ir ziņots, ka kombinētā pretomanīda, bedahilīna, linezolīda terapijas režīma ar moksifloksacīnu vai bez tā laikā ir novērota QT intervāla pagarināšanās. QT intervāla pagarināšanās ir zināma bedahilīna un moksifloksacīna izraisīta nevēlamā blakusparādība. Ir radies iespaids, ka bedahilīns kombinācijā ar pretomanīdu izraisa lielāku QT intervāla pagarināšanos, nekā ir sagaidāms, lietojot tikai bedahilīnu. Tomēr pretomanīda ietekme nav pilnībā raksturota.

Kombinētā pretomanīda, bedahilīna, linezolīda terapijas režīma ar moksifloksacīnu vai bez tā izmantošanas režīma laikā EKG izmeklējums jāveic pirms terapijas sākšanas un vismaz reizi mēnesī. Kālija, kalcija un magnija līmenis serumā būtu jānosaka sākuma stāvoklī, un anormālu rādītāju gadījumā tas jākorrigē. Ja konstatē QT intervāla pagarināšanos, būtu jāveic turpmāka elektrolītu uzraudzība.

QT intervāla pagarināšanās risku var palielināt:

- *Torsade de Pointes* anamnēze,
- iedzimts pagarinātā QT sindroms personiskajā vai ģimenes anamnēzē,
- pastāvoša hipotireoze anamnēzē,
- pastāvoša bradikardija,
- sirds mazspēja vai zināma strukturālā sirds slimība,
- QT intervāls, kas koriģēts ar Fridericia metodi (QTcF) > 450 ms (apstiprināts ar atkārtotu elektrokardiogrammu) vai
- kalcija, magnija un kālija līmenis serumā zem normas apakšējām robežām.

Ja pacientam attīstās klīniski nozīmīga ventrikulāra aritmija vai QTcF intervāls, kas pārsniedz 500 ms (apstiprināts ar atkārtotu EKG), ir jāpārtrauc viss pretomanīda, bedahilīna, linezolīda terapijas režīms ar moksifloksacīnu vai bez tā. Ja izveidojas sinkope, būtu jāiegūst EKG, lai noteiktu QT intervāla pagarināšanos.

QT intervāla pagarināšanās risks kombinētajam terapijas režīmam nav noteikts pie iedarbībām, kas pārsniedz terapeitisko līmeni. Ja sistēmiskā pretomanīda iedarbība ir palielināta, risks var palielināties (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Palīgvielas

Dovprela satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Dovprela satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Cītu zāļu ietekme uz pretomanīdu

CYP3A4 inducētāji

Pretomanīds daļēji metabolizējas ar CYP3A4 starpniecību. Tā rezultātā, tā lietošana kopā ar CYP3A4 inducētājiem, var samazināt pretomanīda iedarbību. Mijiedarbības pētījumos vairāku devu pretomanīda un vairāku devu rifampicīna vai efavirenza lietošanas mijiedarbības pētījumos pretomanīda AUC_{0-24h} attiecīgi samazinājās par 66% vai 35%. Sakarā ar iespējamu pretomanīda terapeitiskās iedarbības samazināšanos sistēmiskās iedarbības samazināšanās dēļ, no pretomanīda un vidēji spēcīgu vai stipru CYP3A4 inducētāju (piemēram, efavirenza, etravirīna, rifamicīnu, rifapentīna un rifabutinā, karbamazepīna, fenitoīna, divšķautņu asinszāles (*Hypericum perforatum*)) vienlaicīgas sistemātiskas lietošanas jāizvairās (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vairāku devu pretomanīda un vairāku devu ar ritonavīru pastiprināta lopinavīra mijiedarbības pētījumā pretomanīda AUC_{0-24h} samazinājās par 17%.

Pretomanīda ietekme uz citām zālēm

Ietekme uz CYP2C8, 2C9 un 2C19 substrātiem

In vitro pētījumi rāda, ka pretomanīds ir CYP2C8 inducētājs, bet pētījumi par pretomanīda spēju inducēt CYP2C9 un 2C19 nav pārliecinoši. *In vivo* indukciju nevar izslēgt, jo klīniskie pētījumi nav veikti. Ja pretomanīds tiek lietots kopā ar CYP2C8, 2C9 un 2C19 substrātiem, piemēram, paklitakselu, varfarīnu, mefenitoīnu, ārstiem un pacientiem ir jāvēro, vai nesamazinās šo substrātu efektivitāte.

Ietekme uz OAT3, OATP1B3, P-gp un BCRP substrātiem

Pretomanīds ir OAT3 transportētāja inhibitors *in vitro*, kas klīniski var izraisīt OAT3 substrāta zāļu koncentrācijas palielināšanos un var palielināt šo zāļu izraisīto nevēlamo blakusparādību risku. Ja pretomanīdu lieto kopā ar zālēm, kas ir OAT3 substrāti zālēm (piemēram, metotreksātu, benzilpenicilīnu, indometacīnu, ciprofloksacīnu), būtu jāveic ar OAT3 substrātiem saistīto nevēlamo blakusparādību uzraudzība, un nepieciešamības gadījumā jāapsver OAT3 substrāta zāļu devas samazināšana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

In vitro pētījumi rāda, ka pretomanīds ir BCRP, OATP1B3 un P-gp inhibitors. Klīniskie pētījumi šo mijiedarbību pētīšanai nav veikti. Līdz ar to nevar izslēgt, ka pretomanīda lietošana kopā ar sensitīviem OATP1B3 substrātiem (piemēram, valsartānu, statīniem), BCRP substrātiem (piemēram, rosuvastatīnu, prazosīnu, gliburīdu, sulfasalazīnu) un P-gp substrātiem (piemēram, digoksīnu, dabigatrāna eteksilātu, verapamilu) var palielināt to kopējo iedarbību. Ja pretomanīdu lieto kopā ar OATP1B3, BCRP vai P-gp substrātiem, ir jāuzrauga ar vienlaikus lietotajām zālēm saistītās nevēlamās blakusparādības.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Par pretomanīda lietošanu grūtniecēm datu ir ļoti maz. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz embriju un augļa attīstību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Pretomanīdu grūtniecības laikā vajadzēt lietot tikai tad, ja tiek uzskatīts, ka pacienta ieguvums ir lielāks par iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai pretomanīds/metabolīti izdalās mātes pienā. Pieejamie farmakodinamiskie/toksikoloģiskie dati par dzīvniekiem liecina par pretomanīda izdalīšanos pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Risks zīdaiņiem nav izslēdzams. Ir jāpieņem lēmums par to, vai nu pārtraukt barošanu ar krūti, vai arī pārtraukt pretomanīda terapiju, ņemot vērā labumu, ko bērna barošana ar krūti sniedz bērnam, un kādu labumu terapija sniedz sievietei.

Fertilitāte

Dati par pretomanīda ietekmi uz cilvēku auglību nav pieejami. Pretomanīda perorāla ievadīšana žurku tēviņiem izraisīja izteikti samazinātu auglību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pretomanīds var maz ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ir ziņots, ka atsevišķi pacienti, kas lietoja pretomanīdu, ir izjutuši redzes traucējumus un daži pacienti ir izjutuši reiboni. To vajadzētu ņemt vērā, vērtējot pacienta spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības, kuras izraisīja pretomanīda lietošana kombinācijā ar bedahilīnu un linezolidu, bija slikta dūša, vemšana un transamināžu pieaugums. Pacienti novēroja perifēro neiropātiju un anēmiju, kas attiecīgi ir zināmas linezolīda nevēlamās blakusparādības. Slikta dūša, vemšana un transamināžu līmeņa paaugstināšanās ir iespējamās nevēlamās blakusparādības visām trim terapijas režīmā lietotajām zālēm. Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības, kuras izraisīja pretomanīda lietošana kombinācijā ar bedahilīnu, linezolidu un moksifloksacīnu, bija transamināžu pieaugums un QTc intervāla pagarināšanās.

Lai iegūtu plašāku informāciju par šo zāļu izraisītajām nevēlamajām blakusparādībām, skatīt bedahilīna, linezolīda un moksifloksacīna zāļu aprakstus.

Pretomanīda nevēlamās blakusparādības tabulas veidā

Zemāk esošajā tabulā norādītas nevēlamās blakusparādības pēc orgānu sistēmu klases un biežuma, kuras tiek uzskatītas par vismaz iespējami saistītām ar BPaL un BPaLM terapijas režīmiem (bedahilīns, pretomanīds, linezolīds un moksifloksacīns) un kuras ir novērotas šādos klīniskajos pētījumos:

- Nix-TB: 109 pacienti, kuri 26 nedēļas tika ārstēti ar pretomanīdu kombinācijā ar bedahilīnu un linezolidu (1 200 mg dienā);
- ZeNix: 45 pacienti, kuri 26 nedēļas tika ārstēti ar pretomanīdu kombinācijā ar bedahilīnu un linezolidu (1 200 mg dienā), un 45 pacienti, kuri tika ārstēti ar pretomanīdu kombinācijā ar bedahilīnu un linezolidu (600 mg dienā);
- TB-PRACTECAL: 273 pacienti, kuri 24 nedēļas tika ārstēti ar pretomanīdu kombinācijā ar bedahilīnu, linezolidu (600 mg) ar moksifloksacīnu vai bez tā (400 mg) (N = 151 pacients BPaLM grupā + N = 122 pacienti BPaL grupā).

Zemāk uzskaitītas nevēlamās blakusparādības daļēji atspoguļo BPaL pētījuma režīma drošuma profilu, jo ir grūti nodalīt, kuras zāles izraisa kuras blakusparādības. Ir iekļauta kopējā 472 pacientu populācija, kuri saņēma BPaL terapijas režīmu ar moksifloksacīnu vai bez tā.

Nevēlamās blakusparādības, kuras uzskata par attiecināmām uz linezolidu, ir marķētas ar Δ.

Nevēlamās blakusparādības, kas attiecināmas uz moksifloksacīnu, ir marķētas ar §.

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības klīniskajos pētījumos

Sistēmas orgānu klase	Ļoti bieži ≥1/10	Bieži ≥1/100 līdz <1/10	Retāk ≥1/1 000 līdz <1/100
Infekcijas un infestācijas		Vulvovagināla kandidoze §, mutes kandidoze*	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Leikopēnija* Δ, anēmija* Δ, limfopēnija Δ	Neitropēnija* Δ, eozinofilija, trombocitopēnija* Δ	Pancitopēnija Δ
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Hiponatriēmija Δ, hipernatriēmija Δ, hipokalcēmija, hipoalbuminēmija Δ, hiperkalēmija § Δ, hipokalēmija Δ, samazināta ēstgriba, hiperglikēmija § Δ, hipoglikēmija, laktatācidoze* Δ, hipomagniēmija	Dehidratācija, hipovolēmija
Psihiskie traucējumi		Depresija, bezmiegs	Trauksme
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes, perifēra neiropātija* Δ	Garšas sajūtas traucējumi, reibonis, trīce §	
Acu bojājumi		Redzes traucējumi*	Lēcas slimības, acs nieze, acu pietūkums, papillas tūska, presbiopija, acu kairinājums, acu sāpes*, redzes nerva neiropātija* Δ, katarakta
Ausu un labirinta bojājumi		Kurlums*	
Sirds funkcijas traucējumi		Sirdsklauves	Sinusa bradikardija, sinusa tahikardija
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipertensija*	Hipotensija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidēnes slimības		Hemoptīze, epistakse	Klepus*
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša, vemšana	Gastrīts*, caureja, aizcietējums, pankreatīts, sāpes vēderā*, dispepsija	Gastroezofageālā atvīļņa slimība, vēdera uzpūšanās, glosodīnija, asiņu vemšana, eruktācija
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi	Paaugstināts transamināžu līmenis*	Hiperbilirubinēmija	Hepatomegālija, dzelte
Imūnās sistēmas traucējumi			Hipersensitivitāte

Sistēmas orgānu klase	Ļoti bieži ≥1/10	Bieži ≥1/100 līdz <1/10	Retāk ≥1/1 000 līdz <1/100
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi*	Akne*, sausa āda, nieze*, nātrene	Alopēcija, alerģisks dermatīts, eritēma, ādas hiperpigmentācija, angioedēma
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Muskuloskeletālas sāpes*	Muskuļu spazmas*	Poliartrīts*
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Sāpes krūškurvī*, nogurums*	
Izmeklējumi	QT intervāla pagarināšanās elektrokardiogrammā	Paaugstināts gamma glutamīltransferāzes līmenis, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs, paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs, paaugstināts lipāzes līmenis*, paaugstināts amilāzes līmenis*, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs § Δ, pazemināts kreatinīna klīrenss	Paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs, albumīna klātbūtne urīnā, paaugstināts kreatīna fosfokināzes MB līmenis asinīs, paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs

*Atlasītie termini savēršas šādi: **leikopēnija** (leikopēnija, samazināts leikocītu skaits); **limfopēnija** (limfopēnija, samazināts limfocītu skaits); **perifērā neiropātija** (dedzināšanas sajūta, hipoestēzija, hiporefleksija, perifēra neiropātija, parestēzija, perifēra motoriska neiropātija, perifēra sensoriska neiropātija, polineiropātija); **gastrīts** (gastrīts, hronisks gastrīts); **akne** (akne, aknes formas dermatīts); **muskuloskeletālas sāpes** (artralģija, muguras sāpes, sāpes mugurā, kostohondrīts, mialģija, sāpes ekstremitātēs, muskuloskeletālas sāpes, muskuļu sastiepums); **paaugstināts transamināžu līmenis** (paaugstināts alanīnaminotransferāzes (ALT) līmenis, paaugstināts aspartāta aminotransferāzes (AST) līmenis, zaļu izraisīts aknu bojājums, aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās, aknu funkcijas traucējumi, aknu funkciju testu paaugstināšanās, transamināžu līmeņa paaugstināšanās); **izsitumi** (izsitumi, eritematozi izsitumi, makulopapulāri izsitumi, papulāri izsitumi, vezikulāri izsitumi, pustulozi izsitumi, nodulāri izsitumi); **nieze** (nieze, visārēja nieze, niezoši izsitumi); **sāpes vēderā** (sāpes vēderā, sāpes vēdera lejasdaļā, sāpes vēdera augšdaļā, diskomforts vēderā); **redzes traucējumi** (redzes miglošanās, redzes asuma samazināšanās, redzes traucējumi); **amilāzes līmeņa paaugstināšanās** (amilāzes līmeņa paaugstināšanās, hiperamilazēmija); **lipāzes līmeņa paaugstināšanās** (hiperlipazēmija, lipāze); **optiskā neiropātija** (optiskā neiropātija, optiskais neirīts); **pankreatīts** (pankreatīts, hemorāģisks pankreatīts), **anēmija** (anēmija, samazināts hemoglobīna līmenis); **trombocitopēnija** (trombocitopēnija, samazināts trombocītu skaits); **neitropēnija** (neitropēnija, samazināts neitrofilo leikocītu skaits); **hiperbilirubinēmija** (hiperbilirubinēmija, paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs); **laktātacidoze** (laktātacidoze, acidoze, paaugstināts pienskābes līmenis asinīs, paaugstināts laktāta līmenis asinīs); **muskuļu spazmas** (muskuļu spazmas, muskuloskeletāls stīvums); **nogurums** (nogurums, astēnija, savārgums); **mutas kandidoze** (mutas kandidoze, mutas dobuma sēnīšu infekcijas, angulārs heilīts); **eritēma** (eritēma, palmāra eritēma); **poliartrīts** (poliartrīts, artropātija); **sāpes krūškurvī** (sāpes krūškurvī, stenokardija); **pankreatīts** (pankreatīts, hemorāģisks pankreatīts); **acu sāpes** (acu sāpes, periorbitālas sāpes); **perifērisks pietūkums** (perifēriska tūska, perifērisks pietūkums); **kurlums** (kurlums, vienpusīgs kurlums, konduktīvs kurlums); **sausā āda** (sausā āda, kseroze); **alerģisks dermatīts** (alerģisks dermatīts, dermatīts); **hiperglikēmija** (hiperglikēmija, paaugstināts glikozes līmenis asinīs); **klepus** (klepus, produktīvs klepus); **hipertensija** (hipertensija, paaugstināts asinsspiediens).

Δ: nevēlamās blakusparādības, kuras uzskata par attiecināmām uz linezolidu.

§: nevēlamās blakusparādības, kas attiecināmas uz moksifloksacīnu.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Paaugstināts transamināžu līmenis

Nix-TB pētījumā, kurā 109 pacientu terapijai izmantoja pretomanīdu, kas kombinēts ar bedahilīnu un linezolīdu, un ZeNix pacientiem, kam terapijas grupās 26 nedēļas tika lietots linezolīds, 19 % pacientu novēroja paaugstinātu transamināžu līmeņa nevēlamo blakusparādību (ļoti bieži). Izņemot vienu pacientu, kas nomira pneimonijas un sepses dēļ, visi pacienti, kuriem bija paaugstināts transamināžu līmenis, pēc pārtraukuma varēja turpināt vai atsākt terapiju un pabeigt pilnu terapijas kursu.

TB-PRACTECAL pētījumā, kurā moksifloksacīnu lietoja kopā ar BPaL ārstēšanas režīmu, paaugstināts transamināžu līmenis tika novērots 58 (38,4 %) pacientiem BPaLM grupā, un vienam pacientam bija vairāk nekā viens vēlamais termiņš, kas visi tika apvienoti paaugstināta transamināžu līmeņa kategorijā. Lielākajai daļai notikumu bija 1. vai 2. smaguma pakāpe, 6 pacientiem novēroja 3. smaguma pakāpi, 5 pacientiem blakusparādība izzuda, un vienam pacientam iznākuma statuss nav zināms.

EKG QT intervāla pagarināšanās

QT intervāla pagarināšanās ir zināma bedahilīna izraisīta nevēlamā blakusparādība. Ir radies iespaids, ka bedahilīns kombinācijā ar pretomanīdu ar moksifloksacīnu vai bez tā izraisa lielāku QT intervāla pagarināšanos, nekā ir sagaidāms, lietojot tikai bedahilīnu. Tomēr pretomanīda ietekme nav pilnībā raksturota. Nix-TB pētījumā 6 pacientiem (5,5 %, bieži) kā pārejošas, terapijas izraisītas nevēlamās blakusparādības novēroja QT intervāla pagarināšanos elektrokardiogrammā. Visā Nix-TB pētījumā netika ziņots, ka kādam no pacientiem novērots terapijas izraisīts, 480 ms pārsniedzošs QTcF. Tika ziņots, ka vienam pacientam izmaiņas no QTcF sākuma stāvokļa pārsniedza 60 ms. ZeNix pētījumā QT intervāla pagarināšanās 26 nedēļu terapijas grupas pacientiem elektrokardiogrammā netika konstatēta. TB-PRACTECAL pētījumā 46 (30,5 %) pacientiem novēroja QT intervāla pagarināšanos, kas saistīta ar pētījuma zālēm, no kuriem tikai 1 pacientam novēroja 3. pakāpes QT intervāla pagarināšanos, un blakusparādība izzuda.

Mielosupresija

Mielosupresija ir zināma linezolīda nevēlamā blakusparādība. Nix-TB pētījumā 37% (ļoti bieži) pacientiem kā vissbiežāk sastopamo ar linezolīdu saistīto hemopoētiskās citopēnijas nevēlamo blakusparādību novēroja anēmiju. Vairumā gadījumu citopēnijas sākās pēc 2 terapijas nedēļām. Kopumā trim pacientiem bija citopēnijas, kas tika uzskatītas par nopietnām: neitropēnija tika novērota 1 pacientam un anēmija 2 pacientiem. Visas 3 nopietnās nevēlamās blakusparādības noveda pie linezolīda lietošanas pārtraukšanas, vai pretomanīda, bedahilīna un linezolīda lietošanas pārtraukšanas, pēc kā visas nevēlamās blakusparādības izzuda.

ZeNix pētījumā bija lielāks mielosupresijas gadījumu biežums — 28,9 % 1200 mg grupā un 13,3 % 600 mg grupā, kurās linezolīds tika lietots 26 nedēļas. Visbiežāk mielosupresija kā pārejoša, terapijas izraisīta nevēlamā blakusparādība bija 1. vai 2. smaguma pakāpes. Kopumā lielāko daļu pirmreizējo mielosupresijas gadījumu, kā pārejošas, terapijas izraisītas nevēlamās blakusparādības, konstatēja terapijas pirmo 9 nedēļu laikā, izņemot 1200 mg 26 nedēļu terapijas grupu, kurā bija apmēram puse no gadījumiem, ko konstatēja pēc 9. nedēļas.

Apvienotajos pētījuma datos redzams, ka 2 pacienti, kuriem lietots linezolīds 1200 mg, ziņojuši par anēmiju kā būtisku notikumu, savukārt 600 mg grupā nav ziņots neviens notikums.

TB-PRACTECAL pētījumā 52 pacientiem BPaLM grupā novēroja mielosupresijas nevēlamās blakusparādības, no kuriem 27 (18 %) pacientiem novēroja leukopēniju, 26 (17,2 %) pacientiem novēroja neitropēniju un 21 (14 %) pacientam novēroja anēmiju; vienam pacientam bija vairāk nekā viens vēlamais termiņš. 3. vai augstāka smaguma pakāpe tika novērota 6 pacientiem, 4 pacientiem blakusparādība izzuda, un 2 pacientiem iznākuma statuss nav zināms.

Perifēra neiropātija

Perifēra neiropātija ir zināma linezolīda nevēlamā blakusparādība. Nix-TB pētījumā 81% (ļoti bieži) pacientu novēroja perifēru neiropātiju. ZeNix pētījumā, 17 (37,8 %) pacienti 1200 mg 26 nedēļu

terapijas grupā ziņoja par perifēru neiropātiju; vienā no šiem gadījumiem terapija bija jāpārtrauc. 600 mg 26 nedēļu terapijas grupā ziņojumi par perifēro neiropātiju saņemti no mazāk — 11 (24,4 %) — pacientiem, un nevienam nebija nepieciešams pārtraukt linezolīda terapiju vai to izbeigt.

Lielākā daļa šo nevēlamo blakusparādību bija 1. pakāpes un radās pēc 8 nedēļām.

Kad TB-PRACTECAL pētījumā BPaLM grupā pretomanīds BPaL terapijas režīmā tika ievadīts kopā ar moksifloksacīnu, 13 (8,6 %) pacientiem tika novērotas vairākas blakusparādības, kas apvienotas perifērā neiropātijā, lielākā daļa bija 1. vai 2. smaguma pakāpes gadījumi, un visas blakusparādības izzuda.

Optiska neiropātija

Optiska neiropātija ir zināma linezolīda nevēlamā blakusparādība. Diviem pacientiem (2%, bieži) Nix-TB pētījumā attīstījās optiska neiropātija, abiem pēc 16 terapijas nedēļām (ļoti bieži novērojama nevēlamā blakusparādība). Abas šīs nevēlamās blakusparādības bija nopietnas, tīklenes izmeklējumos apstiprinātas kā optiska neiropātija/neirīts, un to rezultātā linezolīda lietošana tika izbeigta; pēc kā abas nevēlamās blakusparādības izzuda.

Kopumā ZeNix pētījumā 4 (2,2 %) pacienti ziņoja par terapijas izraisītu optisku neiropātiju. Visi 4 pacienti bija 1200 mg linezolīda 26 nedēļu terapijas grupā (8,9 %). Maksimālā smaguma pakāpe bija 1. pakāpe (viegla forma) 1 pacientam, 2. pakāpe (vidēji smaga forma) 2 pacientiem un 3. pakāpe (smaga forma) 1 pacientam. Visiem pacientiem linezolīda lietošana tika neatgriezeniski pārtraukta, izņemot vienu pacientu, kam brīdī, kad gadījums tika konstatēts, terapija jau bija pabeigta. Gadījums sākās pēc 3 terapijas mēnešiem, un izzuda pilnībā. ZeNix pētījumā lietojot linezolīda devu 600 mg, netika ziņots par optiskas neiropātijas gadījumiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav pieredzes par akūtu pretomanīda pārdozēšanu. Apzinātas vai nejaušas pārdozēšanas gadījumā vajadzētu veikt vispārējus pasākumus vitālo pamatfunkciju atbalstam, tostarp vitālo pazīmju un EKG uzraudzību.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretmikobaktēriju līdzekļi tuberkulozes ārstēšanai, ATĶ kods: J04AK08.

Darbības mehānisms

Tiek uzskatīts, ka pretomanīda darbības mehānisms ietver šūnu sienu lipīdu sintēzes nomākšanu aerobos apstākļos un reaktīvā slāpekļa savienojumu veidošanos anaerobos apstākļos. Darbībai aerobos un anaerobos apstākļos (skatīt arī rezistencies mehānismu tālāk) ir nepieciešama reduktīva pretomanīda aktivizēšana ar nitroreduktāzi, kas ir atkarīga no mikobakteriālā deazaflavīna (F420).

Rezistence

Pretomanīda aktivācija, kas notiek baktērijas šūnā, ir atkarīga no enzīmiem, kurus kodē 5 gēni: no kofaktora F420 atkarīga nitroreduktāze, kuras nosaukums ir Ddn; glikozes-6-fosfātdehidrogenāze,

kuras nosaukums ir Fgd1; un F420 biosintētisko ceļu enzīmi (FbiA, FbiB un FbiC). Mutācijas šajos enzīmos kodējošajos 5 gēnos (*ddn*, *fgd1*, *fbiA*, *fbiB*, *fbiC*), ir saistītas ar augsta līmeņa pretomanīdu rezistenci *in vitro*.

Ne visiem izolātiem ar paaugstinātu minimālo inhibējošo koncentrāciju (MICs) šajos gēnos ir mutācijas, kas norāda uz vismaz viena cita rezistences mehānisma pastāvēšanu.

Pretomanīds neuzrāda krustenisku rezistenci ar nevienām patlaban lietotām prettuberkulozes zālēm, izņemot dalamanīdu, kura gadījumā krusteniskā rezistence ir demonstrēta *in vitro*. Iespējams, ka tas saistīts ar to, ka pretomanīdu un delamanīdu aktivizē vienā un tajā pašā veidā, skatīt iepriekš. TB Alliance sponsorētos pētījumos līdz šim ir novērots tikai viens pretomanīda rezistences iegūšanas gadījums.

Jutības pārbaudes robežkoncentrācijas

MIC (minimālā inhibējošā koncentrācija) interpretācijas kritērijus uzņēmības testēšanai ir noteikusi Eiropas Antimikrobu uzņēmības testēšanas komiteja (EUCAST) attiecībā uz pretomanīdu, un tie ir uzskaitīti šeit: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Nix-TB pētījums

Pretomanīds tika novērtēts atklātā daudzcentru pētījumā, kuru veica pacientiem ar

- *M. tuberculosis* izraisītu plaušu tuberkulozi, kas rezistenta pret izoniazīdu, rifampicīnu, fluorhinolonu un otrās līnijas injicējamām antibakteriālām zālēm (plaši zāļu rezistenta tuberkuloze (XDR-TB), Pasaules Veselības organizācijas (PVO) definīcija pirms 2021. gada),
- vai pacientiem ar *M. tuberculosis* izraisītu plaušu tuberkulozi, kas rezistenta pret izoniazīdu un rifampicīnu, un kuri nepanesa ārstēšanu vai neuzrādīja atbildes reakciju uz standarta terapiju (TI/NR MDR-TB).

Pacienti ievēroja norādīto pretomanīda-bedahilīna-linezolidā terapijas režīmu 6 mēnešus (termiņš ir pagarināms līdz 9 mēnešiem) ar 24 mēnešu novērošanas periodu; linezolidā sākumdeva bija 600 mg divas reizes dienā vai 1200 mg vienu reizi dienā. Pētījuma laikā kopumā terapiju saņēma 109 pacienti.

Pētījuma primārais efektivitātes kritērijs bija terapijas neveiksme, kas definēta kā bakterioloģiska neveiksme, bakterioloģisks recidīvs (kultūras pāreja uz pozitīvu stāvokli pēc terapijas pabeigšanas ar to pašu *Mycobacterium tuberculosis* celmu, pēc pārejas uz negatīvu stāvokli terapijas laikā), vai klīniska neveiksme līdz 6 mēnešos ilgā novērošanā pēc terapijas beigām. Pacienti, kuru gadījumi tika uzskatīti par terapijas neveiksmēm, tika kategorizēti kā gadījumi, kuros ir nelabvēlīgs iznākums.

Vidējais pacientu vecums bija 35,6 gadi, 48% bija sievietes un 52% bija vīrieši. Vidējais laiks kopš sākotnējās tuberkulozes diagnozes bija 24 mēneši. 47%/38% pacientu bija vienpusējas/divpusējas kavitātes, un 51% pacientu bija HIV pozitīvi (ar vidējo CD4 šūnu skaitu 396 šūnas/μl).

Primārās efektivitātes analīzes rezultāti ir norādīti tabulā.

2. tabula. Primārās efektivitātes rādītāju analīze Nix-TB pētījumā

	Kopā	XDR	TI/NR MDR
N	109	71 (65%)	38 (35%)
Nevērtējamie	2	1	1
Vērtējamo kopskaits	107	70	37
Labvēlīgs	98 (92%)	63 (90%)	35 (95%)

	Kopā	XDR	TI/NR MDR
Nelabvēlīgs	9 (8%)	7 (10%)	2 (5%)

XDR (PVO definīcija pirms 2021. gada): plaši zāļu rezistents (rezistence pret izoniazīdu, rifampicīnu, fluorhinolonu un otrās līnijas injicējamām antibakteriālām zālēm)

TI/NR MDR: terapiju nepanesošs vai uz terapiju nereaģējošs, multi-zāļu rezistents (rezistence gan pret izoniazīdu, gan rifampicīnu un ar ārstēšanas nepanesību vai nav atbildes reakcijas uz standarta terapiju)

Rezultāti bija līdzīgi gan HIV negatīviem, gan HIV pozitīviem pacientiem. No 9 nelabvēlīgajiem rezultātiem 6 bija terapijas saņemšanas laikā notikuši nāves gadījumi. Vēl diviem pacientiem pēc ārstēšanas beigām novēroja recidīvu; viens no šiem pacientiem vēlāk nomira.

ZeNix pētījums

Pretomanīds tiks vērtēts 3. fāzes, daļēji maskētā, randomizētā pētījumā, kurā tika novērtēts dažādu linezolidā plus bedahilīna un pretomanīda (BPAL) devu un terapijas ilgumu drošums un efektivitāte pacientiem ar

- *M. tuberculosis* izraisītu plaušu tuberkulozi, kas rezistenta pret izoniazīdu, rifampicīnu, fluorhinolonu un otrās līnijas injicējamām antibakteriālām zālēm (plaši zāļu rezistenta tuberkuloze (XDR-TB), PVO definīcija pirms 2021. gada),
- vai *M. tuberculosis* izraisītu plaušu tuberkulozi, kas rezistenta pret rifampicīnu un fluorhinolonu vai otrās līnijas injicējamām antibakteriālām zālēm (pirms XDR-TB, PVO definīcija pirms 2021. gada),
- vai *M. tuberculosis* izraisītu plaušu tuberkulozi, kas rezistenta gan pret izoniazīdu, gan rifampicīnu, un kuri nepanesa ārstēšanu vai neuzrādīja atbildes reakciju uz standarta terapiju (TI/NR MDR-TB).

Kopā tika randomizēti 181 pacients, lai saņemtu vienu no 4 terapijas režīmiem; no tiem 45 pacienti katrā grupā saņēma 1200 mg vai 600 mg linezolidā pēc BPAL shēmas 26 nedēļas, bet 46 un 45 pacienti saņēma attiecīgi 1200 mg vai 600 mg linezolidā pēc BPAL shēmas 9 nedēļas. Vidējais pacientu vecums bija 37,1 gads, un 67,4 % bija vīrieši. Lielākā daļa pacientu bija baltās rases pārstāvji (63,5 %), un pārējie pacienti bija melnās rases pārstāvji (36,5 %). Lielākai daļai pacientu bija esošā tuberkulozes diagnoze (stratifikācijas faktors) – *M. tuberculosis* izraisīta plaušu tuberkuloze, kas rezistenta pret rifampicīnu un vai nu fluorhinolonu, vai otrās līnijas injicējamām antibakteriālām zālēm (47,0 %), vai *M. tuberculosis* izraisīta plaušu tuberkuloze, kas rezistenta pret izoniazīdu, rifampicīnu, fluorhinolonu un otrās līnijas injicējamām antibakteriālām zālēm (41,4 %), bet pārējiem dalībniekiem bija *M. tuberculosis* izraisīta plaušu tuberkuloze, kas rezistenta pret izoniazīdu un rifampicīnu, un kuri nepanesa ārstēšanu vai neuzrādīja atbildes reakciju uz standarta terapiju (attiecīgi, 5,0 % un 6,6 %).

Primārās efektivitātes rādītāji bija neveiksmīgas terapijas (nelabvēlīga iznākuma) sastopamība, ko definē ar bakterioloģisku neveiksmi vai recidīvu, vai klīnisku neveiksmi 6 mēnešus (26 nedēļas) pēc terapijas beigām. Dalībniekus klasificēja pēc labvēlīga, nelabvēlīga un nevērtējama iznākuma 6 mēnešus (26 nedēļas) pēc ārstēšanas beigām.

Primārās efektivitātes rādītāju analīzes rezultāti ir tabulā zemāk.

3. tabula. Primārās efektivitātes rādītāju analīze ZeNix pētījumā

	Linezolid 1 200 mg 26 nedēļas (N = 45) n (%)	Linezolid 1 200 mg 9 nedēļas (N = 46) n (%)	Linezolid 600 mg 26 nedēļas (N = 45) n (%)	Linezolid 600 mg 9 nedēļas (N = 45) n (%)	Kopā (N = 181) n (%)
Nevērtējamie	1	1	0	1	3
Vērtējamo kopskaits	44	45	45	44	178
Labvēlīgs	41 (93,2 %)	40 (88,9 %)	41 (91,1 %)	37 (84,1 %)	159 (89,3 %)
Nelabvēlīgs	3 (6,8 %)	5 (11,1 %)	4 (8,9 %)	7 (15,9 %)	19 (10,7 %)
95 % TI labvēlīgiem	81,3 % līdz 98,6 %	75,9 % līdz 96,3 %	78,8 % līdz 97,5 %	69,9 % līdz 93,4 %	83,8 % līdz 93,4 %

TI = ticamības intervāls; N = kopējais dalībnieku skaits atbilstošajā analīzes populācijā; n = dalībnieku skaits katrā kategorijā.

Labvēlīgs un nelabvēlīgs iznākums tika definēts pēc statistikas analīzes plāna modificētā terapijas nozīmēšanas principa populācijā.

TB-PRACTECAL pētījums

Pretomanīds tika novērtēts atklātā, 2.–3. fāzes, daudzcentru, randomizētā, kontrolētā līdzvērtības pētījumā pacientiem ar tuberkulozi, kas ir rezistenta pret rifampicīnu. Pacientu vecums pētījumā bija no 15 līdz 72 gadiem. 40,4 % no kopējā pacientu skaita bija sievietes. 28 % no kopējā pacientu skaita bija diagnosticēti HIV.

BPALM ārstēšanas grupa tika salīdzināta ar grupu, kura saņēma PVO noteikto standarta aprūpi. Standarta aprūpes grupas dalībnieki saņēma lokāli atzītu ārstēšanu, kas tika atjaunināta atbilstoši PVO vadlīnijām. Sākotnēji standarta aprūpes terapijas režīmi ietvēra gan īsākus, standartizētus (36 līdz 44 nedēļas) režīmus, gan ilgākus, individualizētus (72 līdz 80 nedēļas) režīmus. No 2017. līdz 2019. gadam šie režīmi parasti ietvēra otrās izvēles injicējamu līdzekli, un kritēriji bedahilīna iekļaušanai bija stingri. No 2019. gada dalībnieki saņēma tikai šo režīmu iekšķīgi lietojamās versijas, un lielākā daļa režīmu ietvēra bedahilīnu.

Primārais efektivitātes iznākums bija nelabvēlīgs statuss (nāves, ārstēšanas neveiksmes, ārstēšanas pārtraukšanas, pacienta zaudēšanas apsekošanai vai tuberkulozes atkārtošanās saliktais rādītājs) 72 nedēļas pēc randomizācijas. Modificētajā ārstēšanai paredzētajā–izslēgšanas–maiņas populācijā 56 no 137 pacientiem standarta aprūpes grupā (40,9 %) un 16 no 138 pacientiem BPALM grupā (11,7 %) bija nelabvēlīgs statuss. Sekundārie efektivitātes iznākumi, saliktā nelabvēlīgā iznākuma notikuma risks 24. un 108. nedēļā lielā mērā atbilda primārajam iznākumam.

Pētījuma ierobežojumi ietver atklāto dizainu, apsekošanas trūkumu pēc ārstēšanas pārtraukšanas un priekšlaicīgu pētījuma apturēšanu efektivitātes dēļ pēc neplānotas starpposma analīzes.

4. tabulā parādīti primārā iznākuma rezultāti pacientiem, kuri randomizēti BPALM vai SoC grupā pētījuma 2. vai 3. fāzes daļā.

4. tabula. Primārā iznākuma rezultāti TB-PRACTECAL pētījumā

	mITT-izslēgšanas-maiņas populācija*	
	Standarta aprūpe (n = 137) n (%)	BPALM (n = 138) n (%)
Nav nelabvēlīga iznākuma	81 (59,1 %)	121 (87,7 %)
Nelabvēlīgs iznākums	56 (40,9 %)	16 (11,6 %)
Nav novērtējams	0 (0 %)	1 (0,7 %)

	mITT-izslēgšanas-maiņas populācija*	
	Standarta aprūpe (n = 137) n (%)	BPaLM (n = 138) n (%)
Nevēlamā iznākuma iemesli		
Nāve	5 (3,7 %)	0 (0 %)
Priekšlaicīga pārtraukšana	50 (36,5 %)	11 (8,0 %)
Zaudēts apsekošanai 72. nedēļā	1 (0,7 %)	4 (2,9 %)
Atkārtotās	0 (0 %)	1 (0,7 %)

* **mITT- izslēgšanas-maiņas populācija:** modificēta ārstēšanai paredzēta populācija, izslēdzot pacientus standarta aprūpes grupā, kuri tika pārcelti uz Practecal 1. grupu (BPaLM) pēc 2021. gada 18. marta, kad tika pārtraukta iekļaušana pētījumā. Tā tika izmantota kā primārā populācija, ziņojot par mITT iznākumiem.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pretomanīda pētījumu rezultātus par daudzdzāļu rezistentas tuberkulozes terapiju vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pretomanīda farmakokinētiskās īpašības veseliem pieaugušiem pacientiem un pieaugušiem, ar tuberkulozi inficētiem pacientiem ir līdzīgas.

Uzsūkšanās

Pretomanīda absolūtā biopieejamība nav noteikta. Divi masas līdzsvara pētījumi liecina, ka absolūtā biopieejamība ir lielāka par 53% un 64%.

Mediānas t_{max} vērtības ir 4 līdz 5 stundas.

200 mg pretomanīda uzņemšana ar treknu kalorijām bagātu maltīti, salīdzinājumā ar uzņemšanu tukšā dūšā, vidējo C_{max} paaugstināja par 76%, un vidējo AUC_{0-inf} paaugstināja par 88%.

Izkliede

Pretomanīdu saistīšanās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām ir 86,4%, tātad nesaistītā frakcija (f_u) ir 13,6%. Saistīšanās ar cilvēka seruma albumīnu bija līdzīga (82,7%), kas liecina, ka sasaistīšanās ar albumīnu ir atbildīga par cilvēka plazmas olbaltumvielu saistīšanos ar pretomanīdu.

Vidējais šķietamais izkļiendes tilpums (V_d/F) pēc vienas 200 mg devas ievadīšanas pēc ēšanas bija 97 L, vidējai ķermeņa masai esot 72 kg.

Biotransformācija

Pretomanīda metabolisma profils nav pilnībā noskaidrots. Pretomanīds tiek plaši metabolizēts ar vairāk nekā 19 metabolītiem, kas identificēti daudzos metabolisma ceļos. Masas līdzsvara pētījumā pretomanīda eliminācijas pusperiods bija 16 stundas, bet kopējā radioaktivitāte bija 18 dienas, kas norāda uz daļēji neidentificētu ilgumžīgu metabolītu klātbūtni.

In vitro pretomanīdu mēreni metabolizēja CYP3A4. CYP3A4 lomu pamatoja arī klīniskas zāļu mijiedarbības pētījums ar CYP3A4 inducētājiem. Pretomanīda metabolismā ir iesaistīta arī slāpekļa reducēšana, ko izraisa *Mycobacterium tuberculosis* un, iespējams, kuņģa-zarnu trakta mikroflora.

Pretomanīds nav citohroma P450 (CYP) 2C9, 2C19 vai 2D6 substrāts *in vitro*.

Eliminācija

Atkopšanās no kopējās radioaktivitātes pēc vienreizējas ^{14}C -pretomanīda devas bija aptuveni 90%; apmēram 53-65% izdaloties ar urīnu un 26-38% izdaloties ar fecēm.

Pretomanīds klīniski nozīmīgā koncentrācijā nav substrāts vai inhibitors transportieriem žults sāļu eksporta sūknim (BSEP), daudzāžu un toksīnu ekstrūzijas proteīnam (MATE)1, MATE2-K, organisko anjonu transportierim (OAT)1, OAT1B1 neorganiskajam katjonu transportierim (OCT)1. Pretomanīds nav OAT3, krūts vēža rezistences proteīna (BCRP), P-glikoproteīna (P gp), OCT2 un organisko anjonu transportējošā polipeptīda (OATP)1B3 substrāts. Pretomanīda spēja inhibēt P gp, OATP1B3, OCT2 un BCRP nav pētīta klīniski nozīmīgās koncentrācijās. Šķietamais klīrenss (CL/F) pēc vienas devas bija attiecīgi 7,6 un 3,9 l/h tukšā dūšā un pēc ēšanas. Eliminācijas pusperiods bija 17 stundas.

Nelinearitāte

Tukšā dūšā biopieejamība samazinājās, palielinot devas (50 līdz 1500 mg dienā), ar absorbcijas piesātinājumu, kas ir lielāks par 1000 mg. Pēc ēšanas, devām esot no 50 mg līdz 200 mg, nozīmīgas biopieejamības izmaiņas netika konstatētas.

Īpašas populācijas

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem pretomanīda farmakokinētika nav noteikta.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem pretomanīda farmakokinētika nav noteikta.

Pediatriskā populācija

Pediatriskā populācijā pretomanīda farmakokinētika nav noteikta.

Gados veci cilvēki

Par pretomanīda lietošanu gados vecākiem (≥ 65 gadi) pacientiem klīniskie dati ir ierobežoti (n=5).

Rase

Starp negroīdās un eiropēdās rases pacientiem klīniski nozīmīgas pretomanīdu farmakokinētikas atšķirības nav noteiktas. Citu rasu populācijām pretomanīda farmakokinētika nav noteikta.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Žurkām, kurām pretomanīdu iebaroja 13 nedēļas, devai esot 300 mg/kg dienā, 7 reizes pārsniedzot maksimālo cilvēkam ieteicamās devas (MRHD, *maximum recommended human dose*) iedarbību, un 26 nedēļas, devai esot 100 mg/kg dienā, 3-4 reizes pārsniedzot MRHD iedarbību, veidojās kataraktas. Pērtiķiem, kuriem pretomanīdu preorāli iebaroja 4 nedēļas, devai esot 450 mg/kg dienā (10,5 reizes pārsniedzot MRHD iedarbību) un vēl 12 nedēļas, devai esot 300 mg/kg dienā (5,4 reizes pārsniedzot MRHD iedarbību), dozēšanas beigās kataraktas nekonstatēja, taču tādas konstatēja 2 no 12 pērtiķiem 13 nedēļu ilgā pēcterapijas atlabšanas laikā. Tālākā pētījumā ar pērtiķiem pēc terapijas, kurā tiem pretomanīdu perorāli iebaroja 13 nedēļas, devai esot 300 mg/kg dienā (5 reizes pārsniedzot MRHD iedarbību), vai 20 nedēļu ilgā pēcterapijas atlabšanas periodā, kataraktas nekonstatēja. Turklāt pērtiķiem atkārtotu devu toksicitātes pētījumos, kas ilga līdz 9 mēnešiem (aptuveni 2-3 reizes pārsniegta MRHD iedarbību) kataraktas nekonstatēja. Turklāt 2 gadus ilgā kancerogenitātes pētījumā ar žurkām palielinājās kataraktas sastopamība, lietojot pretomanīda devu 10 mg/kg dienā, kas atbilst MRHD kopējās iedarbības diapazonam. Šo novērojumu klīniskā nozīme nav zināma.

Atkārtotu devu pētījumos ar žurkām konvulsijas novēroja pie sistēmiskām iedarbībām, kas bija 4 līdz 10 reizes lielākas par klīnisko iedarbību, kuru rada 200 mg/dienā liela MHRD ($C_{\max} = 3,1 \mu\text{g/ml}$ un $\text{AUC}_{0-24} = 57 \text{ h} \times \mu\text{g/ml}$). Atkārtotu devu pētījumos ar pērtiķiem konvulsijas novēroja pie iedarbības,

kas bija 2 līdz 8 reizes lielākas par MHRD iedarbību. Abām sugām konvulsijas novēroja pie mazākām iedarbībām garākos pētījumos (6 mēneši žurkām un 9 mēneši pētiķiem). Neklīniskos pētījumos ar pretomanīdu konvulsiju mehānisms nav zināms. Šīs atrades klīniskā nozīme nav zināma.

Pretomanīds var ietekmēt sirds repolarizāciju, bloķējot hERG kālija kanālus un/vai citus sirds jonu kanālus, tostarp Nav1,5 un KCNQ1/minK.

Sēklinieku toksicitāte tika novērota žurkām un pelēm bez MRHD iedarbības robežas. Žurku tēviņiem, kas tika ārstēti ar perorāli uzņemamu pretomanīdu, novēroja auglības izmaiņas, no samazinātas auglības līdz pilnai neauglībai. Pētiķiem, kas preorāli lietoja pretomanīdu 3 mēnešus un 9 mēnešus, tieša pretomanīda iedarbība uz reproduktīvajiem orgāniem netika novērota. Pētiķiem novēroja samazinātu spermatozoīdu kustīgumu, kopējo spermatozoīdu skaitu un palielinātu abnormālu spermatozoīdu attiecību. Pamatojoties uz pirmsklīniskajiem datiem, grauzēji ir uzņēmīgi pret pretomanīda inducētu sēklinieku bojājumu. Vīrišķo reproduktīvo hormonu līmenis serumā ir biomarkieri, kas saistībā ar šo bojājumu mainās. Primātu pirmsklīniskajā pētījumā netika novērotas ar pretomanīdu saistītas izmaiņas sēkliniekos vai vīriešu reproduktīvajos hormonos.

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par embrija-augļa attīstību un perinatālo attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Žurkām tika pētīta pretomanīda pārnese no mātes uz mazuli ar mātes pienu. Pēc 14 dienām, devai esot 20 mg/kg dienā vidējā mātes plazmas koncentrācija 6 stundas pēc devas ieņemšanas bija 2,84 µg/ml, kas ir līdzīgs vidējam līdzsvara stāvoklim C_{max} 200 mg pretomanīda cilvēkiem. Tajā pašā laikā vidējā koncentrācija pienā bija 4,07 µg/ml, un vidējā koncentrācija žurku mazuļos bija 0,119 µg/ml. Pretomanīda koncentrācija žurku pienā nav rādītājs, uz kura pamata var prognozēt pretomanīda koncentrāciju cilvēka pienā.

Tradicionālajos pretomanīda genotoksicitātes pētījumos netika konstatēta mutagēna vai klastogēna iedarbība. Cirkulējošais pretomanīda metabolīts, M50, bija mutagēns bakteriālā reversās mutācijas pārbaudes metodē. 6 mēnešu ilgā pētījumā ar transgēnām pelēm, kurās šis metabolīts rodas, netika atklāts kancerogēns potenciāls. 2 gadus ilgā pētījumā ar žurkām tika novērota biežāka Leidiga šūnu adenomu sastopamība, lietojot devu 10 mg/kg dienā. Domājams, ka šī novērojuma nozīme cilvēkiem ir ierobežota.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Laktozes monohidrāts
Mikrokristāliskā celuloze
Nātrija cietes glikolāts
Magnija stearāts
Silīcija dioksīds, koloidālais
Nātrija laurilsulfāts
Povidons

6.2. Nesaderība

Nav piemērojams.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudeles ar uzskrūvējamu polipropilēna vāciņu ar celulozes ieliktni un absorbējošu kokvilnu vai tukšo vietu aizpildītājs.

Iepakojuma lielums: 26 tabletes.

PVH/PVdH alumīnija folijas blisteriepakojums.

Iepakojuma lielumi: 14, 14 × 1 (vienības deva), 182, 182 × 1 (vienības deva) tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2020. gada 31. jūlijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2023. gada 23. jūnijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1.
Komarom
2900
Ungārija

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

Viatis Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Vācija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;

- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE (BLISTERIS)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dovprela 200 mg tabletes
pretomanidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 200 mg pretomanīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.
Plašākas informācijas saņemšanai skatīt lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Tablete

Blisteri:

14 tabletes

182 tabletes

Perforēti devas vienību blisteri:

14 × 1 tablete

182 × 1 tablete

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Perorālai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Dovprela 200 mg tabletes

17. UNIKĀLAIS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES BLISTERIS
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dovprela 200 mg tabletes
pretomanidum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Mylan IRE Healthcare Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**ĀRĒJĀ KASTE (PUDELE)****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Dovprela 200 mg tabletes
pretomanidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELĀS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 200 mg pretomanīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.
Plašākas informācijas saņemšanai skatīt lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

26 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Perorālai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1437/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Dovprela 200 mg tabletes

17. UNIKĀLAIS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLAIS IDENTIFIKATORS – CILVĒKLAŠĀMI DATI

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**PUDELES MARKĒJUMS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Dovprela 200 mg tabletes
pretomanidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 200 mg pretomanīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.
Plašākas informācijas saņemšanai skatīt lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

26 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Perorālai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1437/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLAIS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLAIS IDENTIFIKATORS – CILVĒKLAŠĀMI DATI

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Dovprela 200 mg tabletes pretomanidum

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Dovprela un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Dovprela lietošanas
3. Kā lietot Dovprela
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Dovprela
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Dovprela un kādam nolūkam to lieto

Dovprela sastāvā ir aktīvā viela pretomanīds, kas ir antibiotikas paveids. Antibiotikas ir zāles, kuras izmanto slimību izraisīto baktēriju iznīcināšanai.

Dovprela lieto pieaugušajiem (vecumā no 18 gadiem) kombinācijā ar trim citām zālēm, ko sauc par linezolidu, bedahilīnu un moksifloksacīnu, lai ārstētu plaušu tuberkulozi, kas ir rezistenta pret citu antibiotiku, rifampicīnu, un var būt rezistenta arī pret izoniazīdu.

Dovprela izmanto arī pieaugušajiem kombinācijā ar divām citām zālēm – linezolidu un bedahilīnu, lai ārstētu plaušas skārušu tuberkulozi, kas ir rezistenta pret vairāku citu grupu antibiotikām (rifampicīnu, jebkuru fluorhinolonu) un var būt arī rezistenta pret izoniazīdu.

2. Kas Jums jāzina pirms Dovprela lietošanas

Nelietojiet Dovprela

- ja Jums ir alerģija pret pretomanīdu, nitroimidazolu grupas antibiotikām, vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Tā kā, ārstējot tuberkulozi, pretomanīds ir jālieto kopā ar citām zālēm, lūdzu, izlasīt arī šo zāļu iepakojumiem pievienotās lietošanas instrukcijas punktu “Nelietot”. Ja par jebkādu iepakojumā pievienotajā lietošanas instrukcijā sniegtu informāciju rodas šaubas, sazināties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Dovprela lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja:

- Jums ir pavājināta aknu darbība
- Jūs regulāri lietojat alkoholu
- Jums ir pavājināta nieru darbība
- Jums ir vai ir bijuši sirds ritma traucējumi, vai kādam Jūsu ģimenē ir sirds ritma traucējumi
- Jums ir sirds mazspēja
- Jums ir vai ir bijusi pavājināta vairogdziedzera darbība
- Jums ir pazemināts kalcija, magnija un kālija līmenis asinīs

Aknu bojājumi

Ārstēšanās ar Dovprela kombinācijā ar citām zālēm pret tuberkulozi rada aknu bojājumu risku. Šī iemesla dēļ ārsts Jums veiks aknu bojājumu simptomu uzraudzību, un pirms ārstēšanas uzsākšanas un regulāri ārstēšanās laikā Jums noņems asins paraugus.

Paziņojiet ārstam, ja izjūtat šādus simptomus:

- nogurums
- slikta ēstgriba vai tās zudums
- slikta dūša
- ādas un acu dzelte
- tumšs urīns
- sāpes vēderā

Ja būs skartas Jūsu aknas, ārsts korigēs ārstēšanu.

Pazemināts asins šūnu skaits

Ārstēšana ar Dovprela kombinācijā ar citām zālēm pret tuberkulozi var ievērojami samazināt asins šūnu skaitu, piemēram, asins trombocītu, sarkano asins šūnu un par neitrofīliem saukto balto asins šūnu skaitu. Nekavējoties sazinieties ar ārstu par jebkādam zilumu, asiņošanas vai infekcijas pazīmēm. Šī iemesla dēļ ārsts veiks pilnās asinsainas kontroli pirms ārstēšanas uzsākšanas un regulāri ārstēšanās laikā. Samazināta asins šūnu skaita gadījumā ārsts korigēs Jūsu ārstēšanu.

Nervu sistēmas traucējumi rokās, pēdās vai acīs

Terapijas laikā rokās, pēdās vai acīs var rasties nervu traucējumi. Ja terapijas laikā rodas redzes problēmas vai nejutīgums, tirpšana vai dedzināšana rokās vai pēdās, sazinieties ar ārstu. Šādos gadījumos ārsts korigēs Jūsu terapiju. Ja rodas redzes problēmas, sazinieties ar ārstu, lai veiktu tūlītēju acu pārbaudi.

Paaugstināts pienskābes līmenis asinīs

Terapijas laikā var rasties asins pārskābināšanās, ko sauc par laktacidozi. Sazinieties ar ārstu, ja Jums atkārtojas slikta dūša vai vemšana. Šādos gadījumos ārsts var korigēt terapiju.

Sirds problēmas

Terapijas laikā var rasties zināma sirdsdarbības patoloģija, kuru pazīst kā QT intervāla pagarināšanos. Šī iemesla dēļ ārsts veiks EKG izmeklējumus pirms ārstēšanas uzsākšanas un regulāri ārstēšanās laikā. Ja radīsies sirdsdarbības traucējumi, terapija tiks korigēta. Turklāt tiks veikts kālija, kalcija un magnija līmeņu uzraudzība, un, ja tie neatbilst normām, tie tiks korigēti.

Dovprela drošums un efektivitāte tā lietošanai kombinācijā ar citām zālēm, izņemot linezolidu, bedahilīnu un moksifloksacīnu, nav izpētīta, un tādēļ to nevajadzētu lietot kā nevienas citas terapijas kombinācijas daļu.

Bērni un pusaudži

Šo zāļu lietošana nav ieteicama bērniem un par 18 gadiem jaunākiem pusaudžiem. Tas ir tādēļ, ka šo zāļu iedarbība uz šo vecuma grupu nav izpētīta.

Citas zāles un Dovprela

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, tai skaitā augu izcelsmes zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tās var ietekmēt Dovprela darbību vai palielināt blakusparādību risku.

Izvairieties no terapijas, kurā Dovprela lieto vienlaicīgi ar jebkuru no turpmāk minētajām zālēm. Šīs zāles var mazināt Dovprela iedarbību, tādēļ Jūsu terapija var nedarboties; tādēļ nekavējoties informējiet ārstu par šīm zālēm:

- rifampicīns, rifamicīns, rifapentīns, rifabutīns: citas zāles tuberkulozes vai dažu citu noteiktu infekciju ārstēšanai
- efavirenzs, etravirīns: zāles HIV infekcijas ārstēšanai
- karbamazepīns, fenitoīns: zāles epilepsijas un noteiktu sāpju ārstēšanai
- Divšķautņu asinszāle: augu izcelsmes zāles depresijas un trauksmes ārstēšanai

Jums ir **jāizvairās** arī no tādu zāļu lietošanas, kuras var radīt aknu bojājumu (izņemot bedahilīnu, linezolidu un moksifloksacīnu). Konsultējieties ar ārstu, kurš varēs Jums pateikt, uz kādām zālēm tas attiecas.

Informējiet ārstu, ja lietojat:

- metotreksātu: zāles smaga locītavu iekaisuma, vēža un ādas slimības psoriāzes ārstēšanai
- benzilpenicilīnu, ciprofloksacīnu: zāles bakteriālu infekciju ārstēšanai
- indometacīnu: zāles sāpju un iekaisuma ārstēšanai
- ritonavīru: zāles HIV infekcijas ārstēšanai

Dovprela kopā ar alkoholu

Izvairieties lietot alkoholu, kamēr saņemat Dovprela terapiju, jo tas palielina nopietnu aknu bojājumu risku.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

- **Grūtniecība**
Zināšanas par Dovprela lietošanu grūtniecības laikā ir ļoti ierobežotas. Tādēļ Dovprela grūtniecības laikā lieto tikai tad, ja pacienta ieguvums ir lielāks par iespējamo risku auglim. To, vai Jūs vajadzētu ārstēt ar Dovprela, izlems ārsts.
- **Barošana ar krūti**
Nav zināms, vai pretomanīds nonāk mātes pienā. Jūsu ārstam jāizlemj, vai Jums vajadzētu pārtraukt bērna barošanu ar krūti vai izvarīties no Dovprela terapijas.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Pēc Dovprela lietošanas Jums var rasties reibonis vai arī redzes traucējumi. Ja tas notiek, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpoiet mehānismus.

Dovprela satur laktozi un nātriju

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Dovprela

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāriet ārstam vai farmaceitam.

Dovprela lieto kombinācijā ar linezolīdu, bedahilīnu un moksifloksacīnu. Lūdzu, izlasiet arī šo zāļu iepakojumā pievienotās lietošanas instrukcijas. Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāriet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva ir

- Dovprela: 1 tablete dienā
- linezolīds: 600 mg dienā
- bedahilīns: 400 mg vienreiz dienā 2 nedēļas, pēc tam 200 mg 3 reizes nedēļā (starp devām vismaz 48 stundas). Piemēram, sākot ar 3 nedēļu, Jūs bedahilīnu varat lietot katru nedēļu pirmdien, trešdien un piektdien.

Ja ārsts Jums ir teicis, ka Jums būs jālieto moksifloksacīns kopā ar Dovprela, linezolīdu un bedahilīnu, ieteicamā deva ir

- moksifloksacīns: 400 mg vienu reizi dienā.

Lietošanas veids

Lietoiet Dovprela vienlaicīgi ar linezolīdu, bedahilīnu un moksifloksacīnu. Norijiet tabletes, uzdzerot glāzi ūdens, un lietojiet tās kopā ar ēdienu. Ja Jums ir grūtības norīt veselu tableti, to var sasmalcināt un sajaukt ar ūdeni kā alternatīvu uzņemšanas veidu. Jums jāizdzer pagatavotais šķīdums uzreiz pēc tabletes sasmalcināšanas un sajaukšanas ar ūdeni.

Tabletes lieto tiešā veselības aprūpes speciālista uzraudzībā vai saskaņā ar vietējo praksi.

Lietošanas ilgums

Terapijas ilgums, Dovprela lietojot kombinācijā ar citām zālēm pret tuberkulozi, ir 26 nedēļas. Jūsu ārsts var pieņemt lēmumu pagarināt šo periodu vai pārtraukt zāļu lietošanu, lai nodrošinātu, ka terapija Jums ir droša un efektīva.

Ja esat lietojis Dovprela vairāk nekā noteikts

Nekavējoties sazinieties ar savu ārstu un paņemiet līdzi zāļu iepakojumu.

Ja esat aizmirsis lietot Dovprela

Nelietoiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Visas izlaistās pretomanīda, bedahilīna un moksifloksacīna devas ir ieteicams izmantot terapijas beigās. Linezolīda devas, kuras ir izlaistas linezolīda nevēlamo blakusparādību dēļ, terapijas beigās nav ieteicams izmantot. Ja esat izlaidis devu un neesat pārliecināts, ko darīt, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja pārtraucat lietot Dovprela

Bez ārsta atļaujas nepārtrauciet lietot Dovprela vai kombinācijā ar to lietojamās zāles – linezolīdu, bedahilīnu vai moksifloksacīnu. Devu ieņemšanas izlaišanas vai terapijas kursa nepabeigšanas dēļ terapija var kļūt neefektīva un tuberkuloze var pasliktināties. Turklāt tas palielinātu iespēju, ka baktērijas kļūst rezistentas pret šīm zālēm.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Gadījumos, kad Dovprela lieto kombinācijā ar citām zālēm pret tuberkulozi, ir ziņots par šādām nevēlamām blakusparādībām:

Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja Jums rodas jebkas no sekojošā:

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- samazināts sarkano asins šūnu skaits
Iespējamās pazīmes ir nogurums, nespēks, elpas trūkums, sāpīga zudums un pastiprinātas slāpes.
- samazināts leikocītu skaits
Iespējamās pazīmes ir infekcijas.
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis asinīs, ko sauc par transamināzēm, piemēram, ALAT, ASAT
Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas tādi simptomi kā nogurums, ēstgribas trūkums vai zudums, slikta dūša, ādas un acu dzelte, tumšs urīns vai sāpīga vēdera.

Bieži (var skart 1 no 10 cilvēkiem)

- samazināts balto asins šūnu vai trombocītu skaits
Iespējamās pazīmes ir zilumi, asiņošana vai infekcijas.
- paaugstināts aknu enzīma gamma GT līmenis asinīs (norāda, cik labi darbojas aknas)
- paaugstināts pienskābes līmenis asinīs
Sazinieties ar ārstu, ja Jums atkārtoti rodas slikta dūša vai vemšana.

Retāk (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- sejas, lūpu, mēles vai acu pietūkums (angioedēma)

Citas blakusparādības var rasties ar sekojošu biežumu:

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- slikta dūša, vemšana
- izsitumi
- galvassāpes
- muskuļu un skeleta sāpes, kā, piemēram, locītavu sāpes, muguras sāpes, muskuļu sāpes
- nervu problēmas rokās vai pēdās, piemēram, sāpes, dedzināšana, neparastas sajūtas vai nejutīgums
- patoloģiska sirds elektriskā aktivitāte (pagarināts QT intervāls elektrokardiogrammā)

Bieži (var skart 1 no 10 cilvēkiem)

- sēnīšu (tai skaitā *candida*, tostarp rauga sēnīšu) infekcija mutē vai rīklē, kas izpaužas kā balti plankumi
- sēnīšu (tai skaitā *candida*, tostarp rauga sēnīšu) infekcija makstī, kas var izraisīt niezi, sāpīgumu, dedzināšanu un apsārtumu
- miega traucējumi, depresija
- nogurums
- samazināta ēstgriba
- garšas sajūtas traucējumi
- reibonis
- trīce
- muskuļu spazmas
- caureja, aizcietējums, gremošanas traucējumi
- kuņģa gļotādas iekaisums, aizkuņģa dziedzera iekaisums
- sāpīga vēdera
- sausa āda, ādas nieze, nātrene, akne
- redzes traucējumi

- kurlums
- paātrinātas sirdsdarbības sajūta, sāpes krūškurvī
- paaugstināts asinsspiediens
- asiņu atklepošana, deguna asiņošana
- paaugstināts leukocītu skaits
- paaugstināts līmenis asinīs:
 - amilāze
 - bilirubīns, kas ir dzeltena asins pigmenta noārdīšanās viela
 - lipāze
 - sārmainā fosfatāze
 - kreatinīns
 - cukura līmenis asinīs
 - urīnviela
 - nātrijs
 - kālijs
- pazemināts līmenis asinīs
 - cukura līmenis asinīs
 - nātrijs
 - kalcījs
 - albumīns
 - kālijs
 - magnijs
- muskuļu audu noārdīšanās produkta kreatinīna samazināta eliminācija nierēs

Retāk (var skart ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem)

- pārāk liels šķidruma zudums, samazināts ķermeņa šķidruma tilpums
- trauksme
- aknu palielināšanās
- ādas, iekšējo orgānu un/vai acu baltumu dzelte
- acs lēcu bojājumi
- pieaugoša nespēja fokusēt skatienu uz tuvu novietotiem priekšmetiem
- acu nieze, acu pietūkums, kairinājums vai sāpes acī
- redzes nerva bojājumi un/vai iekaisums ar pietūkumu un redzes traucējumiem
- redzes nerva diska pietūkums (izraisa redzes zudumu)
- acs lēcas apduļķošanās (katarakta)
- paātrināta vai palēnināta sirdsdarbība
- zems asinsspiediens
- klepus
- uzpūšanās sajūta, atraugas
- mēles dedzināšana, mēles augšējās virsmas mazo struktūru palielināšanās
- kuņģa sulu reflukss barības vadā
- pietūkums un sāpes (artrīts) vairākās locītavās
- alerģiska reakcija
- ekzēma, pārmērīga ādas pigmentācija, ādas apsārtums, matu izkrišana
- patoloģiska olbaltumvielu albumīna klātbūtne urīnā
- asins vemšana
- balto un sarkano asins šūnu un trombocītu nepietiekamība
- paaugstināts līmenis asinīs:
 - kreatīnfosfokināzes izoenzīms (MB)
 - urīnskābe
 - kreatīnfosfokināze

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Dovprela

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes, pudeles vai blistera pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Dovprela satur

- Aktīvā viela ir pretomanīds. Katra tablete satur 200 mg pretomanīda.
- Citas sastāvdaļas ir laktozes monohidrāts, mikrokristāliskā celuloze, nātrijs cietes glikolāts, magnija stearāts, koloidālais silīcijs dioksīds, nātrijs laurilsulfāts, povidons.

Dovprela ārējais izskats un iepakojums

Dovprela ir balta vai bālgana ovāla tablete, kurai vienā pusē iespiests "M", bet otrā pusē "P200".
Tabletes izmēri: 18 × 9 mm.

Tabletes ir ievietotas:

Blisteriekpakojumos, kuros ir 14, 14 × 1, 182 vai 182 × 1 tabletes.

Plastmasas pudelēs ir 26 tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

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

Viatri Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

Belgiē/Belgique/Belgien

Viatri
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatri UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Виатрис ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Viatri 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

Nederland

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

Eesti

Viatri OÜ
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatri AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatri Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viatri Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

España

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

Polska

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

France

Viatri Santé
Tél: +33 1 40 80 15 55

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

Viatri Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatri SIA
Tel: +371 676 055 80

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

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