

**ANNESS I**  
**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversa.

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Dovprela 200 mg pillola

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 200 mg pretomanid.

Eċċipjent(i) b'effett magħruf

Kull pillola fiha 294 mg lactose (bħala monohydrate) u 5 mg sodium.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pilloli.

Pillola ovali ta' lewn abjad sa abjad maħmuġ imnaqqxa b'M fuq naħa waħda u P200 fuq in-naħa l-oħra.

Dimensjonijiet tal-pillola: 18 × 9 mm.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Dovprela huwa indikat flimkien ma' bedaquiline u linezolid għat-trattament ta'

- adulti b'tuberkulosi (TB, *tuberculosis*) pulmonari minhabba *Mycobacterium tuberculosis* reżistenti għal kull waħda minn isoniazid, rifampicin, fluoroquinolone u medicina antibatterika injettabbli tat-tieni linja u
- adulti b'TB pulmonari minhabba *M. tuberculosis* reżistenti għal kemm isoniazid kif ukoll rifampicin, li huma intolleranti għat-trattament jew li ma jirrispondux għal terapija standard (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.1).

Għandha tiġi kkunsidrata l-gwida uffiċjali dwar l-użu xieraq ta' sustanzi antibatterici.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament bi pretomanid għandu jinbada u jiġi mmonitorjat minn tabib b'esperjenza fl-immanigġjar ta' TB minhabba *M. tuberculosis* reżistenti għall-medicina.

Pretomanid għandu jingħata permezz ta' terapija osservata b'mod dirett (DOT, *directly observed therapy*) jew skont il-prattika lokali.

## Požoloġija

Id-dożaġġ rakkomandat huwa ta' 200 mg (pillola waħda) pretomanid darba kuljum, għal 26 ġimgħa.

Tul ta' żmien ta' terapija itwal jista' jiġi kkunsidrat f'pazjenti li ma rrispondewx b'mod adegwat għat-trattament wara 26 ġimgħa abbażi ta' każ b'każ (ara sezzjoni 5.1).

Pretomanid għandu jingħata biss flimkien ma' bedaquiline (400 mg darba kuljum għal ġimgħtejn segwit minn 200 mg 3 darbiet fil-ġimgħa [b'mill-inqas 48 siegħa bejn id-dożi] mill-ħalq għal total ta' 26 ġimgħa) u linezolid (600 mg kuljum mill-ħalq għal mhux aktar minn 26 ġimgħa).

L-informazzjoni dwar il-prodott għal bedaquiline u linezolid għandha tiġi kkonsultata għal informazzjoni addizzjonali dwar l-użu ta' dawn il-prodotti mediċinali.

Barra dan, ara s-sezzjoni 4.4 għal informazzjoni dwar il-modifikazzjoni fid-doża ta' linezolid li giet applikata matul l-istudju kliniku ZeNix u ara s-sezzjoni 5.1 għad-dettalji tal-istudju.

*Twaqqif tal-kors ta' trattament ta' pretomanid-bedaquiline-linezolid (ara wkoll sezzjonijiet 4.4, 4.8 u 5.1)*

- Jekk bedaquiline jew pretomanid jitwaqqaf għal kwalunkwe raġuni, għandu jitwaqqaf il-kors ikkombinat kollu.
- Jekk linezolid jitwaqqaf b'mod permanenti matul l-ewwel erba' ġimgħat konsekuttivi ta' trattament, għandu jitwaqqaf il-kors ikkombinat kollu.
- Jekk linezolid jitwaqqaf matul l-ewwel erba' ġimgħat ta' trattament konsekuttiv, il-kors jista' jtkompla bi bedaquiline u pretomanid biss.

### *Doži maqbuża*

Kull doża maqbuża ta' pretomanid u bedaquiline għandha titpatta fl-aħħar tat-trattament. Doži ta' linezolid li nqabżu minħabba reazzjonijiet avversi ta' linezolid m'għandhomx jitpattew fl-aħħar tat-trattament.

Irreferi għall-informazzjoni dwar il-prodott ta' bedaquiline u linezolid għal aktar informazzjoni dwar dawn il-prodotti mediċinali.

### *Tul tat-trattament*

It-tul totali tat-trattament bi pretomanid flimkien ma' bedaquiline u linezolid huwa ta' 26 ġimgħa.

Data dwar tul ta' trattament itwal hi limitata. Tul ta' żmien ta' terapija itwal jista' jiġi kkunsidrat f'pazjenti li ma rrispondewx b'mod adegwat għat-trattament wara 26 ġimgħa abbażi ta' każ b'każ (ara sezzjoni 5.1).

### *Popolazzjoni anzjana (≥ 65 sena)*

Hemm data klinika limitata dwar l-użu ta' pretomanid f'pazjenti anzjani. Għalhekk, is-sigurtà u l-effikaċja ta' pretomanid f'pazjenti anzjani ma ġewx determinati.

### *Indeboliment tal-fwied*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' pretomanid f'popolazzjonijiet b'indeboliment tal-fwied ma ġewx determinati (ara sezzjoni 4.4).

### *Indeboliment tal-kliwi*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' pretomanid f'popolazzjonijiet b'indeboliment tal-kliwi ma ġewx determinati. M'hemm l-ebda data disponibbli. Użu f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi mhux rakkomandat.

### *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' pretomanid fit-tfal u l-adolesxenti għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda data disponibbli.

## Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali.

Pretomanid għandu jittiehed mal-ikel (ara sezzjoni 5.2).

Il-pilloli għandhom jinbelgħu mal-ilma.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu**

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' pretomanid ma ġewx stabbiliti għall-użu tiegħu flimkien ma' prodotti mediċini ohra minbarra bedaquilina u linezolid bħala parti mill-kors ta' dożaġġ rakkomandat, u għalhekk pretomanid m'għandux jintuza bħala parti minn xi kors ieħor.

#### Epatotossicità

Epatotossicità tista' ssehh bl-użu tal-kors li jikkonsisti minn pretomanid, bedaquilina u linezolid. Testijiet tal-laboratorju relatati mal-fwied għandhom jiġu mmonitorjati. Alkoħol u prodotti mediċinali epatotossiċi (inklużi supplimenti mill-ħxejjex), minbarra daww speċifikati fid-dikjarazzjoni tal-indikazzjoni (ara sezzjoni 4.1), għandhom jiġu evitati waqt il-kors, speċjalment f'pazjenti b'funzjoni tal-fwied indebolita.

Sintomi u sinjali (bħal gheja, anoressija, dardir, suffeja, awrina skura, uġiġ fil-fwied u epatomegalija) għandhom jiġu indirizzati matul it-trattament. Testijiet tal-laboratorji (alanine aminotransferase [ALT], aspartate aminotransferase [AST], alkaline phosphatase, u bilirubina) għandhom jiġu mmonitorjati fil-bidu tat-trattament, u mill-inqas darba kull ġimgħa matul l-ewwel xahar ta' trattament, kull ġimgħtejn matul it-tieni xahar, u kull xahar minn hemm 'il quddiem, waqt it-trattament, u skont il-bżonn. Jekk ikun hemm evidenza ta' funzjoni hażina tal-fwied ġdida jew li tmur għall-aġar, għandu jsir test għall-epatite virali u prodotti mediċinali epatotossiċi ohra għandhom jitwaqqfu. It-trattament bil-kors kollu għandu jiġi interrott jekk:

- Żidiet ta' aminotransferase ikunu akkumpanjati minn żieda ta' bilirubina totali ta' aktar minn darbtejn il-limitu ta' fuq tan-normal.
- Żidiet ta' aminotransferase ikunu aktar minn 8 darbiet il-limitu ta' fuq tan-normal.
- Żidiet ta' aminotransferase ikunu aktar minn 5 darbiet il-limitu ta' fuq tan-normal u jippersistu għal aktar minn ġimgħtejn.

It-trattament jista' jerġa jinbeda mill-ġdid taħt sorveljanza mill-qrib meta l-enzimi tal-fwied u s-sintomi kliniċi jerġgħu lura għan-normal.

#### Modifikazzjoni/interruzzjoni minhabba reazzjonijiet avversi ta' linezolid

Modifikazzjoni jew interruzzjoni tad-dożaġġ ta' linezolid tista' tkun meħtieġa matul il-kors tat-terapija biex jiġu mmanigġjati t-tossicitajiet magħrufa ta' linezolid. Ir-rakkomandazzjonijiet t'hawn taħt jirriflettu l-proċeduri wżati fl-istudju ZeNix (sezzjoni 5.1).

#### *Majelosoppressjoni*

L-għadd shiħ tad-demem għandu jiġi mmonitorjat mill-inqas fil-bidu tat-trattament, wara ġimgħtejn, u mbagħad kull xahar f'pazjenti li jkunu qed jirċievu linezolid bħala parti mill-kors ta' kombinazzjoni. Il-parametri ematoloġiċi huma varjabbli minn kejl għall-kejl, u t-tnaqqis għandu jiġi evalwat fil-kuntest tal-kundizzjoni medika globali tal-pazjent. Il-linji gwida ta' hawn taħt jistgħu jiġu kkunsidrati meta jkun probabbli li linezolid ikun ikkawża t-tnaqqis fl-għadd tad-demem. Ikkunsidra li twaqqaf għal ftit jew tnaqqas id-doża ta' linezolid għal 300 mg fis-sitwazzjonijiet li ġejjin.

- Anemija - jekk l-emoglobina tinżel taħt 80 g/l jew aktar minn 25% taħt il-livell tal-bidu tat-trattament.
- Lewkopenija - jekk l-Għadd Assolut ta' Newtrofili (ANC, *Absolute Neutrophil Count*) jinżel taħt  $0.75 \times 10^9/l$  jew b'mod sinifikanti taħt il-linja bażi. Ikkonferma b'test ripetut qabel ma tiegħu

aktar deċiżjonijiet peress li l-ANCs jista' jkollhom varjabilità matul il-jum u varjabilitajiet oħrajn.

- Tromboċitopenija - jekk il-plejtlits jinżlu taht  $550 \times 10^9/l$  jew b'mod sinifikanti taht il-linja bażi. Idealment ikkonferma b'test ripetut qabel ma tiehu aktar deċiżjonijiet.

Meta jiġi osservat titjib fil-majelosoppressjoni, għandu jiġi kkunsidrat li jerga' jinbeda linezolid bid-doża inizzjali jew b'nofs id-doża inizzjali

#### *Newropatija periferali u newropatija ottika*

Newropatija periferali assoċjata ma' linezolid ġeneralment hija reversibbli jew titjeb b'interruzzjoni, tnaqqis fid-doża jew twaqqif għal kollox tad-dożaġġ ta' linezolid. Meta jiġi osservat titjib fin-newropatija periferali, ikkunsidra li terġa' tibda linezolid b'doża ta' 300 mg (nofs id-doża inizzjali). Fl-istudji kliniċi (sezzjoni 5.1), l-inċidenza ta' interruzzjoni/tnaqqis/waqfien ta' linezolid minhabba newropatija periferali żdiedet b'rata stabbli minn madwar xahrejn ta' terapija sat-tmiem tat-terapija. Immonitorja s-sintomi viżivi fil-pazjenti kollha li jkunu qed jirċievu l-kors ta' kombinazzjoni ta' pretomanid, bedaquiline, u linezolid. Jekk pazjent ikollu sintomi ta' indeboliment fil-vista, interrompi d-dożaġġ ta' linezolid u ikseb eżami oftalmologiku fil-pront biex tevalwa għal sinjali ta' newropatija ottika.

#### *Aċidożi lattika*

Aċidożi lattika hija reazzjoni avversa magħrufa ta' linezolid. Pazjenti li jiżviluppaw dardir jew remettar rikorrenti għandhom jirċievu evalwazzjoni medika immedjata, inkluża evalwazzjoni tal-livelli ta' bicarbonate u ta' lactic acid, u għandha tiġi kkunsidrata interruzzjoni ta' linezolid. Meta s-sinjali u s-sintomi ta' aċidożi lattika jgħaddu linezolid jista' jinbeda mill-ġdid b'doża aktar baxxa b'monitoraġġ mill-qrib.

#### Titwil ta' QT

Titwil ta' QT kien irrappurtat bil-kors ta' kombinazzjoni ta' pretomanid, bedaquiline, u linezolid. Titwil ta' QT hija reazzjoni avversa magħrufa ta' bedaquiline. Bedaquiline flimkien ma' pretomanid jidher li jwassal għal titwil ta' QT aktar minn dak mistenni bi bedaquiline waħdu. Madankollu, l-impatt ta' pretomanid ma ġiex ikkaratterizzat kompletament.

Għandu jinkiseb ECG qabel il-bidu tat-trattament, u tal-inqas kull xahar waqt it-trattament bil-kors ta' kombinazzjoni ta' pretomanid, bedaquiline, u linezolid. Il-potassium, il-calcium, u l-magnesium fis-serum għandhom jinkisbu fil-linja bażi u jekk anormali għandhom jiġu kkoreġuti. Għandu jitwettaq segwitu b'monitoraġġ tal-elettroliti jekk jiġi osservat titwil ta' QT.

Dan li ġej jista' jżid ir-riskju ta' titwil ta' QT:

- passat ta' Torsade de Pointes,
- passat personali jew fil-familja ta' sindrome kongenitali ta' QT twil,
- passat jew preżenza ta' ipotirojdiżmu,
- preżenza ta' bradiaritmija,
- insuffiċjenza tal-qalb jew mard strutturali tal-qalb,
- Intervall ta' QT kif ikkoreġut bil-metodu Fridericia ( $QTcF$ , *QT-interval as corrected by the Fridericia method*) ta'  $> 450$  ms (ikkonfermat permezz ta' elettrokardjogramm ripetut) jew
- livelli ta' calcium, magnesium, jew potassium fis-serum taht il-limiti l-aktar baxxi tan-normal.

Il-kors kollu ta' pretomanid, bedaquiline u linezolid għandu jitwaqqaf jekk il-pazjent jiżviluppa aritmija ventrikulari klinikament sinifikanti jew intervall  $QTcF$  ta' aktar minn 500 ms (ikkonfermat permezz ta' ECG ripetut). Jekk ikun hemm sinkope, għandu jinkiseb ECG biex jiġi osservat titwil ta' QT.

Ir-riskju ta' titwil ta' QT għall-kors ta' kombinazzjoni ma ġiex stabbilit f'esponimenti oghla mil-livelli terapewtiċi. Ir-riskju jista' jiżdied jekk l-esponiment sistemiku għal pretomanid jiżdied (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.2).

## Eċċipjenti

Dovprela fih lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari bħal intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jiehdu din il-medicina.

Dovprela fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment "ħieles mis-sodium".

## **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

### Effetti ta' prodotti mediċinali oħra fuq pretomanid

#### *Indutturi ta' CYP3A4*

Pretomanid jiġi metabolizzat parzjalment minn CYP3A4. B'konsegwenza ta' dan, l-esponiment għal pretomanid jista' jiġi naqqas matul l-ġorġ flimkien ma' indutturi ta' CYP3A4. Fi studji ta' interazzjoni ta' dożi multipli ta' pretomanid ma' dożi multipli ta' rifampicin jew efavirenz, l-AUC<sub>0-24siegħa</sub> ta' pretomanid tnaqqset b'66% jew 35%, rispettivament. Minhabba l-possibbiltà ta' tnaqqis tal-effett terapewtiku ta' pretomanid minhabba tnaqqis fl-esponiment sistemiku, l-ġorġ ta' pretomanid flimkien ma' indutturi moderati jew qawwija ta' CYP3A4 (eż. efavirenz, etravirine, rifamycins inkluż rifampicin, rifapentine u rifabutin, carbamazepine, phenytoin, St. John's wort (*Hypericum perforatum*)) użati sistemikament għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.4).

Fi studju ta' interazzjoni ta' dożi multipli ta' pretomanid ma' dożi multipli ta' lopinavir imsaħħa b'ritonavir, l-AUC<sub>0-24siegħa</sub> ta' pretomanid tnaqqset bi 17%.

### Effetti ta' pretomanid fuq prodotti mediċinali oħra

#### *Effett fuq substrati ta' CYP2C8, 2C9 u 2C19*

Studji *in vitro* juru li pretomanid huwa induttur ta' CYP2C8 filwaqt li l-istudji fir-rigward tal-potenzjal ta' pretomanid li jinibixxi CYP2C9 u 2C19 mhumiex konklużivi. L-induzzjoni *in vivo* ma tistax tiġi eskluża peress li ma twettaq l-ebda studju kliniku. Jekk pretomanid jingħata flimkien ma' substrati ta' CYP2C8, 2C9 u 2C19, eż., paclitaxel, warfarin, mephenytoin, daww li jippreskrivu u l-pazjenti tagħhom għandhom joqogħdu attenti għal effikaċja potenzjalment imnaqqa ta' dawn is-substrati.

#### *Effett fuq substrati ta' OAT3, OATP1B3, P-gp u BCRP*

Pretomanid huwa inibitur tat-trasportaturi OAT3 *in vitro*, u klinikament dan jista' jwassal għal konċentrazzjonijiet miżjuda ta' prodotti mediċinali li huma substrati ta' OAT3 u jista' jżid ir-riskju ta' reazzjonijiet avversi ta' dawn il-medicini.

Jekk pretomanid jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali li huma substrati ta' OAT3 (eż., methotrexate, benzyloxyphenylpenicillin, indomethacin, ciprofloxacin), għandu jsir monitoraġġ għal reazzjonijiet avversi relatati mal-medicina ta' substrati ta' OAT3 u jekk meħtieġ għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-dożaġġ ta' prodott mediċinali substrati ta' OAT3 (ara sezzjoni 4.4).

L-istudji *in vitro* jindikaw li pretomanid huwa inibitur ta' BCRP, OATP1B3 u P-gp. Ma twettaq l-ebda studju kliniku biex jiġi investigati dawn l-interazzjonijiet. Għalhekk, ma jistax jiġi eskluż li l-ġorġ flimkien ta' pretomanid ma' substrati sensittivi ta' OATP1B3 (eż., valsartan, statins), substrati ta' BCRP (eż., rosuvastatin, prazosin, glyburide, sulfasalazine) u substrati ta' P-gp (eż., digoxin, dabigatran etexilate, verapamil) jista' jżid l-esponiment tagħhom. Jekk pretomanid jingħata flimkien ma' substrati ta' OATP1B3, BCRP jew P-gp, għandu jsir monitoraġġ għal reazzjonijiet avversi relatati mal-medicina għall-prodott mediċinali mogħti fl-istess hin.

## **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

### Tqala

Hemm *data* limitata ħafna dwar l-użu ta' pretomanid f'nisa tqal. Studji f'annimali ma jurux effetti ħżiena diretti jew indiretti fir-rigward tal-iżvilupp tal-embriju u l-fetu (ara sezzjoni 5.3).

Pretomanid għandu jintuża waqt it-tqala biss jekk il-benefiċċju għall-pazjenta huwa meqjus akbar mir-riskju potenzjali għall-fetu.

### Treddigh

Mhux magħruf jekk pretomanid/metaboliti jiġux eliminati fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. *Data* farmakodinamika/tossikoloġika disponibbli fl-annimali uriet tneħħija ta' pretomanid fil-ħalib tas-sider (ara sezzjoni 5.3) Ir-riskju għat-tarbija li qed tiġi mreddgħa ma jistax jiġi eskluż. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk jitwaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-terapija bi pretomanid, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju tat-treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-terapija għall-mara.

### Fertilità

M'hemmx *data* disponibbli dwar l-effett ta' pretomanid fuq il-fertilità tal-bniedem. L-ghoti orali ta' pretomanid ikkawża tnaqqis sinifikanti tal-fertilità f'firien irġiel (ara sezzjoni 5.3).

## **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Pretomanid jista' jkollu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Ġie rrapportat sturdament f'xi pazjenti li jiehdu pretomanid u xi pazjenti kellhom indeboliment fil-vista. Dan għandu jiġi kkunsidrat meta tiġi evalwata l-kapaċità tal-pazjent li jsuq jew ihaddem magni (ara sezzjoni 4.8).

## **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

L-aktar reazzjonijiet avversi tal-medicina frekwenti waqt it-trattament bi pretomanid flimkien ma' bedaquine u linezolid kienu dardir, rimettar u zieda ta' transaminases. Pazjenti kellhom newropatija periferali u anemija, li huma reazzjonijiet avversi magħrufa għal linezolid, rispettivament. Dardir, rimettar u zieda ta' transaminases huma reazzjonijiet avversi possibbli għat-tliet prodotti mediċinali kollha fil-kors. Irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' bedaquine u linezolid għal aktar informazzjoni dwar reazzjonijiet avversi kkawżati minn dawn iż-żewġ prodotti mediċinali.

### Lista ta' reazzjonijiet avversi ta' pretomanid f' tabella

Reazzjonijiet avversi għall-medicina (ADRs, *adverse drug reactions*) irrappurtati f' 109 pazjenti ttrattati bi pretomanid flimkien ma' bedaquine u linezolid (1 200 mg kuljum) għal 26 ġimgha mill-prova mhux ikkontrollata ta' fażi 3 Nix-TB, flimkien ma' ADRs irrappurtati f' 45 pazjent ittrattati bi pretomanid flimkien ma' bedaquine u linezolid (1 200 mg kuljum) għal 26 ġimgha u f' 45 pazjent ittrattati bi pretomanid flimkien ma' bedaquine u linezolid (600 mg kuljum) għal 26 ġimgha fil-prova ta' fażi 3 ZeNix, huma miġbura fil-qosor fit-tabella hawn taht skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi u l-frekwenza. Il-lista tar-reazzjonijiet avversi għall-medicina hawn taht tirrifletti parzjalment il-profil tas-sigurtà tal-kors tal-istudju BPAL peress li huwa diffiċli li tissepura l-kawżalità ta' medicina waħda minn ohra. L-ADRs meqjusa bħala attribwiti għal linezolid huma mmarkati bi Δ.

**Tabella 1: Reazzjonijiet Avversi għall-Medicina ta' Pretomanid minn Studji Kliniċi**

| Klassi tas-Sistemi u tal-Organi            | Komuni hafna<br>≥1/10 | Komuni<br>≥1/100 sa <1/10                                 | Mhux komuni<br>≥1/1,000 sa <1/100                |
|--------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Infezzjonijiet u infestazzjonijiet         |                       | Kandidjażi orali*                                         |                                                  |
| Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika | Anemija* Δ            | Lewkopenija Δ,<br>newtropenija* Δ,<br>tromboċitopenija* Δ | Limfopenija Δ<br>panċitopenija Δ                 |
| Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni   | Tnaqqis fl-aptit      | Ipoglicemija, aċidożi<br>lattika* Δ, ipomagnesimja        | Deidratazzjoni,<br>ipokalcemija,<br>ipovolemija, |
| Disturbi psikjatriċi                       |                       | Insomnja                                                  | Ansjetà, depressjoni                             |

| <b>Klassi tas-Sistemi u tal-Organ</b>                  | <b>Komuni hafna <math>\geq 1/10</math></b> | <b>Komuni <math>\geq 1/100</math> sa <math>&lt; 1/10</math></b>                                                                                                                                                                                                 | <b>Mhux komuni <math>\geq 1/1,000</math> sa <math>&lt; 1/100</math></b>                                                                                   |
|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Disturbi fis-sistema nervuża                           | Newropatija periferali* $\Delta$ ,         | Bidla fit-togħma, sturdament, uġiġ ta' ras                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                           |
| Disturbi fl-ġhajnejn                                   |                                            | Indeboliment fil-vista*, irritazzjoni fl-ġhajnejn, uġiġ fl-ġhajnejn, newropatija ottika* $\Delta$ , ġhajnejn xotti                                                                                                                                              | Disturb tal-lenti tal-ġhajn, ħakk fl-ġhajnejn, nefħa fl-ġhajnejn, papilloedima, presbitopja                                                               |
| Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika         |                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                 | Truxija                                                                                                                                                   |
| Disturbi fil-qalb                                      |                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                 | Palpitazzjonijiet, takikardija tas-sinus                                                                                                                  |
| Disturbi vaskulari                                     |                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                 | Pressjoni baxxa                                                                                                                                           |
| Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali         |                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                 | Sogħla, fsada mill-imnieher                                                                                                                               |
| Disturbi gastrointestinali                             | Dardir, rimettar, dispepsja,               | Gastrite*, dijarea, stitikezza, marda ta' rifluss gastroesofagali, pankreatite*, uġiġ addominali*                                                                                                                                                               | Nefħa addominali, uġiġ fl-ilsien, rimettar ta' demm                                                                                                       |
| Disturbi fil-fwied u fil-marrara                       | Żieda ta' transaminase*                    | Iperbilirubinimja*                                                                                                                                                                                                                                              | Epatomegalija, suffeġra                                                                                                                                   |
| Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda     | Akne*                                      | Ġilda xotta, alopeċja, ħakk*, raxx*                                                                                                                                                                                                                             | Dermatite allergika, iperpigmentazzjoni tal-ġilda                                                                                                         |
| Disturbi muskuluskelettriċi u tat-tessuti konnettivi   |                                            | Uġiġ muskuluskelettriku*, spażmi fil-muskoli*                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                           |
| Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider          |                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                 | Disfunzjoni erettili, fsada mestrwali rregolari                                                                                                           |
| Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata |                                            | Gheja*                                                                                                                                                                                                                                                          | Telqa tal-ġisem mingħajr sinjali ta' mard                                                                                                                 |
| Investigazzjonijiet                                    |                                            | Żieda ta' gamma-glutamyltransferase, Titwil ta' QT fuq l-elettrokardjogram, żieda ta' alkaline phosphatase fid-demm, żieda ta' creatine phosphokinase fid-demm, żieda ta' urea fid-demm, żieda ta' lipase*, żieda ta' amylase*, żieda tal-kreatininina fid-demm | Albumina preżenti fl-awrina, żieda ta' creatine phosphokinase MB fid-demm, żieda ta' uric acid fid-demm, tnaqqis tat-tneħħija tal-kreatininina mill-kliwi |

\*It-termini magħżula huma mqassra kif ġej: **newropatija periferali** (sensazzjoni ta' hruq, ipoestesija, iporiflexja, newropatija periferali, parasteżija, newropatija motorja periferali, newropatija sensorimotorja periferali, newropatija sensorja periferali, polinewropatija); **gastrite** (gastrite, gastrite kronika); **akne** (akne, dermatite akneiform); uġiġ muskuluskelettriku (artralġja, uġiġ fid-dahar, kostokondrite, majalġija, uġiġ fl-estremajiet, uġiġ muskuluskelettriku); **żieda ta' transaminases** (żieda ta' alanine aminotransferase (ALT), żieda ta' aspartate aminotransferase (AST), ħsara fil-fwied ikkawżata mill-medicina, żieda fl-enzima tal-fwied, funzjoni tal-fwied mhux normali, żieda fit-test tal-funzjoni tal-fwied, żieda ta' transaminases); **raxx** (raxx, raxx

eritematiku, raxx makulo-papulari, raxx bil-ponot, raxx vesikulari, raxx nodulari); **ħakk** (ħakk, ħakk ġeneralizzat, raxx bil-ħakk); **uġiġħ addominali** (uġiġħ addominali, uġiġħ fil-parti t'isfel tal-addome, uġiġħ fil-parti ta' fuq tal-addome, sensittività addominali); indeboliment fil-vista (vista mċajpra, tnaqqis fl-akutezza tal-vista, indeboliment fil-vista); **żieda ta' amylase** (żieda ta' amylase, iperamilejsimja); **żieda ta' lipase** (iperlipejsimja, żieda ta' lipase); **newropatija ottika** (newropatija ottika, newrite ottika); **pankreatite** (pankreatite, pankreatite emorraġika); **anemija** (anemija, tnaqqis fl-emoglobina); **tromboċitopenija** (tromboċitopenija, tnaqqis fl-ġhadd tal-plejtlits); **newtropenija** (newtropenija, tnaqqis fl-ġhadd tan-newtrofili); **iperbilirubinimja** (iperbilirubinimja, żieda tal-bilirubina fid-demmi); **aċidożi lattika** (aċidożi lattika, aċidożi); **spażmi fil-muskoli** (spażmi fil-muskoli, ebusija muskoluskeletrika); **għeja** (għeja, astenja); **kandidjażi orali** (kandidjażi orali, infezzjoni fungali fil-ħalq, kejlite angulari).

Δ: ADRs li huma attribwiti għal linezolid

### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

#### *Żieda ta' transaminases*

Fil-prova Nix-TB li fiha 109 pazjenti ġew ittrattati bi pretomanid flimkien ma' bedaquiline u linezolid, flimkien mal-pazjenti ZeNix ittrattati fil-fergħat li ngħataw dozi ta' linezolid għal 26 ġimgħa, 19% tal-pazjenti kellhom l-ADR żieda ta' transaminases (komuni ħafna). Hlief għal pazjent wiehed li miet minħabba pulmonite u sepsis, il-pazjenti kollha li kellhom żieda ta' transaminases setgħu jkomplu jew jerggħu jibdwew it-terapija wara interruzzjoni, u jtemmu l-kors shiħ ta' trattament.

#### *Titwil tal-intervall QT fuq l-ECG*

Titwil ta' QT hija reazzjoni avversa magħrufa ta' bedaquiline. Bedaquiline flimkien ma' pretomanid jidher li jwassal għal titwil ta' QT aktar minn dak mistenni bi bedaquiline waħdu. Madankollu, l-impatt ta' pretomanid ma ġiex ikkaratterizzat kompletament. Fil-prova Nix-TB, 6 pazjenti (5.5%, komuni) kellhom avvenimenti avversi li tfaċċaw mit-trattament (TEAEs, *treatment-emergent adverse events*) temporanji ta' titwil ta' QT fuq l-elettrokardjogramma. Fil-prova Nix-TB shiħa, l-ebda pazjent ma kien irrappurtat li kellu QTcF li tfaċċa mat-trattament ta' aktar minn 480 ms. Pazjent wiehed kien irrappurtat li kellu bidla ta' QTcF mil-linja bażi ta' aktar minn 60 ms. Fil-prova ZeNix, l-ebda titwil ta' QT fuq l-elettrokardjogramma ma ġie osservat fil-pazjenti mill-fergħa tat-trattament ta' 26 ġimgħa.

#### *Majelosoppressjoni*

Majelosoppressjoni hija reazzjoni avversa magħrufa ta' linezolid. Fil-prova Nix-TB, 37% (komuni ħafna) tal-pazjenti kellhom anemija, bħala l-aktar ADR komuni ta' ċitopenija ematopoetika attribwita għal linezolid. Il-biċċa l-kbira taċ-ċitopeniji bdew wara ġimgħtejn ta' trattament. B'mod globali, tliet pazjenti kellhom ċitopeniji li kienu kkunsidrati serji: newtropenija f'pazjent wiehed u anemija f'2 pazjenti. It-3 avvenimenti avversi serji kollha wasslu għal interruzzjoni ta' linezolid jew għal interruzzjoni ta' pretomanid, bedaquiline, u linezolid, u kollha għaddew.

Fil-prova ZeNix, kien hemm incidenza akbar ta' avvenimenti ta' majelosoppressjoni, 28.9% kontra 13.3%, għall-grupp tat-trattament ta' 26 ġimgħa b'1 200 mg ta' linezolid meta mqabbel mal-grupp tat-trattament ta' 26 ġimgħa b'600 mg ta' linezolid. Il-biċċa l-kbira tat-TEAEs ta' majelosoppressjoni kienu ta' severità ta' grad 1 jew ta' grad 2. B'mod globali, il-maġġoranza tal-ewwel TEAEs ta' majelosoppressjoni sehhew fl-ewwel 9 ġimgħat tat-trattament, hlief fil-grupp tat-trattament ta' 26 ġimgħa b'1 200 mg li wera madwar nofs l-avvenimenti li sehhew wara Ġimgħa 9.

Fid-data kkombinata tal-istudju, żewġ pazjenti rrappurtaw avvenimenti serji ta' anemija b'linezolid 1 200 mg, u l-ebda avveniment ma ġie rrappurtat fil-grupp ta' 600 mg.

#### *Newropatija periferali*

Newropatija periferali hija ADR magħrufa ta' linezolid. Fil-prova Nix-TB, 81% (komuni ħafna) tal-pazjenti kellhom newropatija periferali. Fil-prova ZeNix, 17 (37.8%)-il-pazjent irrappurtaw avveniment li tfaċċa mit-trattament ta' newropatija periferali fil-grupp tat-trattament ta' 26 ġimgħa b'1 200 mg; wiehed minn dawn l-avvenimenti wassal għal waqfien tat-trattament. Fil-grupp tat-trattament ta' 26 ġimgħa b'600 mg, għadd aktar baxx ta' pazjenti rrappurtaw newropatija periferali, 11 (24.4%), u l-ebda pazjent ma kien jehtieg interruzzjoni jew waqfien tat-trattament b'linezolid.

Il-biċċa l-kbira ta' dawn ir-reazzjonijiet avversi kienu ta' grad 1 u sehhew wara 8 ġimghat.

#### *Newropatija ottika*

Newropatija ottika hija reazzjoni avversa magħrufa ta' linezolid. Żewġ pazjenti (2%, komuni) fil-prova Nix-TB żviluppaw newropatija ottika, it-tnejn wara 16-il ġimgha ta' trattament. It-tnejn kienu serji, ikkonfermati permezz ta' eżami tar-retina bħala newropatija/newrite ottika, u wasslu għall-waqfien ta' linezolid; iż-żewġ reazzjonijiet avversi għaddew.

B'mod globali, fil-prova ZeNix, 4 (2.2%) pazjenti rrapportaw avveniment li tfaċċa mit-trattament ta' newropatija ottika. Dawn l-4 pazjenti kienu fil-grupp tat-trattament ta' 26 ġimgha b'1 200 mg ta' linezolid (8.9%). Is-severità massima kienet ta' grad 1 (hafifa) għal pazjenti wiehed, ta' grad 2 (moderata) għal żewġ pazjenti, u ta' grad 3 (severa) għal pazjent wiehed. Linezolid twaqqaf b'mod permanenti għall-pazjenti kollha ħlief għal pazjent wiehed li kien diġà lesta t-trattament meta sehh l-avveniment. Il-bidu tal-avveniment sehh 3 xhur wara t-trattament, u l-avvenimenti avversi kollha għaddew. L-ebda avveniment ta' newropatija ottika ma ġie rrapportat meta linezolid ingħata b'doża ta' 600 mg fil-prova ZeNix.

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#).

### **4.9 Doża eċċessiva**

M'hemm l-ebda esperjenza ta' doża eċċessiva akuta bi pretomanid. Għandhom jittiehdu miżuri ġenerali biex jappoġġjaw il-funzjonijiet vitali baziċi inkluż il-monitoraġġ ta' sinjali vitali u tal-ECG f'każ ta' doża eċċessiva apposta jew aċċidentali.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Antimikobatteriċi, mediċini għat-trattament tat-tuberkulożi, Kodiċi ATC: J04AK08.

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Il-mekkaniżmu ta' azzjoni ta' pretomanid huwa maħsub li jnvolvi inibizzjoni tas-sintesi tal-lipidi tal-ħajt taċ-ċelluli taħt kondizzjonijiet aerobiċi u l-ġenerazzjoni ta' *reactive nitrogen species* taħt kondizzjonijiet anaerobiċi. Aktivazzjoni riduttiva ta' pretomanid minn nitro-reductase dipendenti minn deazaflavin (F420) ta' mikobatterja hija meħtieġa għall-attività kemm taħt kondizzjonijiet aerobiċi kif ukoll daww anaerobiċi (ara wkoll mekkaniżmu ta' reżistenza, hawn taħt).

#### Reżistenza

L-attivazzjoni ta' pretomanid, li sseħħ fiċ-ċelluli tal-batterja, tiddependi fuq enzimi ikkodifikati minn 5 ġeni: ko-fattur ta' nitroreductase dipendenti fuq F420 imsejjah Ddn; glucose-6-phosphate dehydrogenase imsejjah Fgd1; u l-enzimi tar-rota bijosintetika F420 (FbiA, FbiB, u FbiC). Mutazzjonijiet fil-5 ġeni li jikkodifikaw dawn l-enzimi (*ddn*, *fgd1*, *fbiA*, *fbiB*, *fbiC*) ġew assoċjati ma' livelli għolja ta' reżistenza għal pretomanid *in vitro*. Mhux l-iżolati kollha b'żieda fil-koncentrazzjonijiet inibitorji minimi (MICs, *minimum inhibitory concentrations*) għandhom mutazzjonijiet f'dawn il-ġeni, li jissuġġerixxi li hemm mill-inqas mekkaniżmu ta' reżistenza ieħor.

Pretomanid ma jurix rezistenza inkroċjata mal-ebda mediċina kontra t-tuberkulożi użata bħalissa, hlief għal delamanid fejn intweriet rezistenza inkroċjata *in vitro*. Dan x'aktar isehh minhabba li pretomanid u delamanid jigu attivati permezz tal-istess passaġġ, ara hawn fuq. S'issa ġie osservat każ wiehed biss ta' akkwist ta' rezistenza għal pretomanid fi provi sponsorjati minn TB Alliance.

#### Valuri kritiċi għall-ittestjar tas-suxxettibbiltà

Kriterji interpretattivi għall-ittestjar tas-suxxettibbiltà fl-MIC (koncentrazzjoni minima inibitorja) ġew stabbiliti mill-Kumitat Ewropew dwar it-Testijiet tas-Suxxettibbiltà Antimikrobika (EUCAST) għal pretomanid u huma elenkati hawn: [https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx).

#### Effikaċja klinika u sigurtà

##### **Prova Nix-TB:**

Pretomanid ġie evalwat fi studju *open-label*, b'aktar minn ċentru wiehed li sar f'pazjenti

- b'TB pulmonari minhabba *M. tuberculosis* rezistenti għal isoniazid, rifampicin, fluoroquinolone u mediċina antibatterika injettabbli tat-tieni linja (TB rezistenti b'mod estensiv għall-mediċini (XDR-TB), definizzjoni tal-Organizzazzjoni Dinjija tas-Saħħa (WHO) ta' qabel l-2021),
- jew pazjenti b'TB pulmonari minhabba *M. tuberculosis* rezistenti għal isoniazid u rifampicin, li kienu intolleranti għat-trattament jew li ma rrispondewx għal terapija standard (TI/NR MDR-TB).

Il-pazjenti rċevew il-kors indikat ta' pretomanid-bedaquiline-linezolid għal 6 xhur (li seta' jiġi estiż sa 9 xhur) b'24 xahar ta' segwitu; id-doża tal-bidu ta' linezolid kienet ta' 600 mg darbtejn kuljum jew 1 200 mg darba kuljum. Total ta' 109 pazjenti ġew ittrattati matul l-istudju.

Il-punt finali primarja tal-effikaċja għall-istudju kien il-falliment tat-trattament, definit bħala l-inċidenza ta' falliment batterjologiku, rikaduta batterjologika (bidla tal-kultura għal stat pożittiv wara t-tmiem tat-terapija bl-istess razza ta' *Mycobacterium tuberculosis*, wara bidla għan-negattiv waqt it-terapija), jew falliment kliniku waqt segwitu sa 6 xhur wara t-Tmiem tat-Trattament. Pazjenti kkunsidrati bħala li ma ħadimx fuqhom it-trattament kienu kklassifikati bħala li għandhom riżultat mhux favorevoli.

L-età medja tal-pazjenti kienet ta' 35.6 snin bi 48% kienu nisa u 52% irġiel. It-tul medju wara d-dijanjożi inizjali ta' TB kien ta' 24 xahar. 47%/38% tal-pazjenti kellhom kavitajiet unilaterali/bilaterali u 51% tal-pazjenti kienu pożittivi għall-HIV (b'għadd medju ta' ċelluli CD4 ta' 396 ċellula/ $\mu$ l). Ir-riżultat tal-analiżi primarja tal-effikaċja huwa ppreżentat fit-tabella hawn taht.

**Tabella 2: Analizi Primarja tal-Effikaċja għal Nix-TB**

|                               | <b>Total</b> | <b>XDR</b> | <b>TI/NR MDR</b> |
|-------------------------------|--------------|------------|------------------|
| N                             | 109          | 71 (65%)   | 38 (35%)         |
| Ma jistgħux jiġu evalwati     | 2            | 1          | 1                |
| Total li Setgħu jiġu Evalwati | 107          | 70         | 37               |
| Favorevoli                    | 98 (92%)     | 63 (90%)   | 35 (95%)         |
| Mhux favorevoli               | 9 (8%)       | 7 (10%)    | 2 (5%)           |

XDR (definizzjoni tad-WHO ta' qabel l-2021): *extensively drug resistant* (rezistenti għall-mediċini b'mod estensiv) (rezistenza għal isoniazid, rifampicin, fluoroquinolone u mediċina antibatterika injettabbli tat-tieni linja)

TI/NR MDR: *treatment-intolerant or nonresponsive multidrug-resistant* (intolleranti għat-trattament jew mhux tirrispondi u rezistenti għal ħafna mediċini) (rezistenza għal kemm isoniazid kif ukoll rifampicin u b'intolleranza għat-trattament jew mhux tirrispondi għal terapija standard)

Ir-riżultati kienu simili kemm f'pazjenti negattivi għall-HIV kif ukoll f'pazjenti pożittivi għall-HIV. Mid-9 riżultati mhux favorevoli, 6 kienu imwiet waqt li kienu qed jiehdu t-trattament. Żewġ pazjenti addizzjonali rkadew waqt segwitu wara t-Tmien tat-Trattament; wiehed minn dawn il-pazjenti miet aktar tard.

### Prova ZeNix

Pretomanid gie evalwat fi prova ta' fażi 3 randomised, parzjalment *blinded*, li tevalwa s-sigurtà u l-effikaċja ta' diversi dożi u t-tulijiet ta' trattament ta' linezolid flimkien ma' bedaquiline u pretomanid (BPaL) f'pazjenti

- b'TB pulmonari minhabba *M. tuberculosis* reżistenti għal isoniazid, rifampicin, fluoroquinolone u mediċina antibatterika injettabbli tat-tieni linja (TB reżistenti b'mod estensiv għall-mediċini (XDR-TB, *extensively drug-resistant tuberculosis*), definizzjoni tad-WHO ta' qabel l-2021),
- jew TB pulmonari minhabba *M. tuberculosis* reżistenti għal rifampicin u jew fluoroquinolone jew mediċina antibatterika injettabbli tat-tieni linja (pre-XDR-TB, definizzjoni tad-WHO ta' qabel l-2021),
- jew TB pulmonari minhabba *M. tuberculosis* reżistenti għal kemm isoniazid kif ukoll rifampicin li kienu intolleranti għat-trattament jew li ma rrispondewx għal terapija standard (TI/NR MDR-TB).

Total ta' 181 pazjent ġew randomizzati biex jirċievu waħda mill-4 ferġat tat-trattament, li minnhom kull wiehed minn 45 individwu rċevew 1 200 mg jew 600 mg linezolid fil-kors BPaL għal 26 ġimgha, u 46 u 45 pazjent irċevew 1 200 mg jew 600 mg linezolid fil-kors BPaL għal 9 ġimghat, rispettivament. L-età medja tal-pazjenti kienet ta' 37.1 sena fejn 67.4% kienu rġiel. Il-maġġoranza tal-parteciċpanti kienu bojod (63.5%), u l-bqija tal-parteciċpanti kienu suwed (36.5%). Il-biċċa l-kbira tal-parteciċpanti kellhom dijanjożi attwali ta' TB (fattur ta' stratifikazzjoni) ta' TB pulmonari minhabba *M. tuberculosis* reżistenti għal rifampicin u jew fluoroquinolone jew mediċina antibatterika injettabbli tat-tieni linja (47.0%) jew TB pulmonari minhabba *M. tuberculosis* reżistenti għal isoniazid, rifampicin, fluoroquinolone u mediċina antibatterika injettabbli tat-tieni linja (41.4%), u l-bqija tal-parteciċpanti kellhom TB pulmonari minhabba *M. tuberculosis* reżistenti għal isoniazid u rifampicin li kienu intolleranti għat-trattament jew li ma rrispondewx għal terapija standard (6.6% u 5.0%, rispettivament).

Il-punt finali primarju tal-effikaċja kien l-inċidenza tal-falliment tat-trattament (riżultat mhux favorevoli) definit bħala falliment batterjologiku jew rikaduta batterjologika jew falliment kliniku 6 xhur (26 ġimgha) wara t-tmien tat-terapija. Il-parteciċpanti kienu kklassifikati bħala li għandhom status favorevoli, mhux favorevoli, jew li ma jistax jiġi evalwat 6 xhur (26 ġimgha) wara t-tmien tat-trattament.

Ir-riżultat tal-analiżi primarja tal-effikaċja huwa ppreżentat fit-tabella hawn taht.

**Tabella 3: Analizi Primarja tal-Effikaċja għal ZeNix**

|                               | Linezolid<br>1 200 mg<br>26 ġimgha<br>(N = 45)<br>n (%) | Linezolid<br>1 200 mg<br>9 ġimghat<br>(N = 46)<br>n (%) | Linezolid<br>600 mg<br>26 ġimgha<br>(N = 45)<br>n (%) | Linezolid<br>600 mg<br>9 ġimghat<br>(N = 45)<br>n (%) | Total<br>(N = 181)<br>n (%) |
|-------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------|
| Ma jistghux jiġu evalwati     | 1                                                       | 1                                                       | 0                                                     | 1                                                     | 3                           |
| Total li Setghu jiġu Evalwati | 44                                                      | 45                                                      | 45                                                    | 44                                                    | 178                         |
| Favorevoli                    | 41 (93.2%)                                              | 40 (88.9%)                                              | 41 (91.1%)                                            | 37 (84.1%)                                            | 159 (89.3%)                 |
| Mhux Favorevoli               | 3 (6.8%)                                                | 5 (11.1%)                                               | 4 (8.9%)                                              | 7 (15.9%)                                             | 19 (10.7%)                  |
| 95% CI għall-Favorevoli       | 81.3% sa<br>98.6%                                       | 75.9% sa<br>96.3%                                       | 78.8% sa<br>97.5%                                     | 69.9% sa<br>93.4%                                     | 83.8% sa<br>93.4%           |

CI = intervall ta' kunfidenza; N = għadd totali ta' parteciċpanti fil-popolazzjoni tal-analiżi rilevanti; n = għadd ta' parteciċpanti f'kull kategorija.

Status favorevoli u mhux favorevoli kif definit fil-pjan ta' analiżi statistika għall-popolazzjoni modifikata b'intenzjoni li tiġi trattata.

### Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'pretomanid f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' tuberkułożi reżistenti għal hafna mediċini (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

Il-kwalitajiet farmakokinetiċi ta' pretomanid huma simili f'pazjenti adulti f'saħħithom u f'pazjenti adulti infettati bit-tuberkułożi.

### Assorbiment

Il-bijodisponibilità assoluta ta' pretomanid ma ġietx determinata. Żewġ studji tal-bilanċ tal-massa indikaw li l-bijodisponibilità assoluta hija akbar minn 53% u 64%.

Il-valuri medjana ta'  $t_{max}$  iwarjaw minn 4 sa 5 sigħat.

L-għoti ta' 200 mg pretomanid ma' ikla b'hafna xaham u b'hafna kaloriji żied is- $C_{max}$  medja b'76% u l-AUC<sub>0-inf</sub> medja bi 88% meta mqabbel ma' għoti fi stat sajjem.

### Distribuzzjoni

L-irbit ta' pretomanid mal-proteini tal-plażma tal-bniedem huwa ta' 86.4%, għalhekk il-frazzjoni mhux marbuta ( $f_u$ , *fraction unbound*) hija ta' 13.6%. L-irbit mal-albumina tas-serum tal-bniedem kien simili (82.7%), li jindika li l-irbit mal-albumina huwa responsabbli għall-irbit ta' pretomanid mal-proteini tal-plażma tal-bniedem.

Il-volum ta' distribuzzjoni medju evidenti ( $V_d/F$ ) wara doża waħda ta' 200 mg fi stat mitmugħ kien ta' 97 L meta l-piż medju kien ta' 72 kg.

### Bijotrasformazzjoni

Il-profil metaboliku ta' pretomanid ma ġiex spjegat b'mod komplut. Pretomanid huwa metabolizzat b'mod estensiv b'aktar minn 19-il metabolit identifikati b'bosta rotot metabolici. Fl-istudju tal-bilanċ tal-massa, pretomanid kellu *half-life* ta' 16-il siegħa, filwaqt li dak tar-radjuattività totali kien ta' 18-il ġurnata, li jindika l-preżenza ta' metaboliti parzjalment mhux identifikati li jdumu.

*In vitro*, pretomanid kien metabolizzat b'mod moderat minn CYP3A4. Ir-rwol ta' CYP3A4 kien appoġġjat aktar minn studju kliniku dwar l-interazzjoni tal-mediċina ma' indutturi ta' CYP3A4. It-tnaqqis tan-nitro f'*Mycobacterium tuberculosis* u potenzjalment fil-mikroflora gastrointestinali wkoll huwa involut fil-metaboliżmu ta' pretomanid.

Pretomanid mhux substrat taċ-ċitokroma P450 (CYP) 2C9, 2C19 jew 2D6 *in vitro*.

### Eliminazzjoni

L-irkupru tar-radjuattività totali wara doża waħda ta'  $^{14}C$ -pretomanid kien madwar 90% b'madwar 53-65% imneħħi fl-awrina u 26-38% fl-ippurgar.

Pretomanid, f'koncentrazzjonijiet klinikament rilevanti, mhuwiex substrat jew inibitur għat-trasportaturi, pompa tal-esportazzjoni tal-melħ tal-bili (BSEP, *bile salt export pump*), proteina ta' tfigħ 'il barra ta' hafna mediċini u tossini (MATE, *multidrug and toxin extrusion protein*)1, MATE2-K, trasportatur ta' enijins organiċi (OAT, *organic anion transporter*)1, OAT1B1, u trasportatur ta' ketajins organiċi (OCT, *organic cation transporter*)1. Pretomanid mhux substrat ta' OAT3, proteina ta' reżistenza għall-kanċer tas-sider (BCRP, *breast cancer resistance protein*), glikoproteina P (P gp,

*P-glycoprotein*), OCT2 u polipeptid li jittrasporta enijins organiċi (OATP, *organic anion-transporting polypeptide*)1B3. Il-potenzjal ta' pretomanid li jinibixxi P gp, OATP1B3, OCT2 u BCRP ma ġiex investigat f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti.

It-tneħħija apparenti (CL/F) wara doża waħda kienet ta' 7.6 u 3.9 l/siegha fi stat sajjem u mitmugħ, rispettivament. Il-*half life* tal-eliminazzjoni kienet ta' 17-il siegha.

#### Nuqqas ta' linearità

Fi stat sajjem, il-bijodisponibilità naqset b'zieda fid-doži (50 sa 1500 mg/jum), b'saturazzjoni tal-assorbiment 'il fuq minn 1000 mg. Fi stat mitmugħ, ma kien hemm l-ebda tibdil sinifikanti fil-bijodisponibilità matul doži ta' 50 mg sa 200 mg.

#### Popolazzjonijiet speċjali

##### *Indeboliment tal-fwied*

Il-farmakokinetika ta' pretomanid ma ġietx determinata f'pazjenti b'funzjoni tal-fwied indebolita.

##### *Indeboliment tal-kliewi*

Il-farmakokinetika ta' pretomanid ma ġietx determinata f'pazjenti b'funzjoni tal-kliewi indebolita.

##### *Popolazzjoni pedjatrika*

Il-farmakokinetika ta' pretomanid ma ġietx determinata fil-popolazzjoni pedjatrika.

##### *Anzjani*

Hemm *data* klinika limitata (n=5) dwar l-użu ta' pretomanid f'pazjenti anzjani ( $\geq 65$  sena).

##### *Razza*

Ma kien hemm l-ebda differenza klinikament sinifikanti fil-farmakokinetika ta' pretomanid bejn pazjenti Suwed u Kawkaži. Il-farmakokinetika ta' pretomanid ma ġietx determinata f'popolazzjonijiet ta' razez oħra.

### **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Żviluppaw katarretti f'firien mogħtija pretomanid b'doži ta' 300 mg/kg/jum għal 13-il ġimgħa b'esponiment 7 darbiet dak bid-doża massima rakkomandata fil-bniedem (MRHD, *maximum recommended human dose*) u b'100 mg/kg/jum għal 26 ġimgħa b'esponiment 3-4 darbiet dak b'MRHD. Il-katarretti ma kinux preżenti fl-aħħar tad-dożagġ f'xadini mogħtija pretomanid mill-ħalq b'doża ta' 450 mg/kg/jum (esponiment 10.5 darbiet dak b'MRHD) għal 4 ġimgħat u 300 mg/kg/jum (esponiment 5.4 darbiet dak b'MRHD) għal 12-il ġimgħa oħra, iżda kienu osservati fi 2 minn 12-il xadina matul il-perjodu ta' rkupru ta' 13-il ġimgħa ta' wara t-trattament. Fi studju sussegwenti fix-xadini, ma kinux osservati katarretti wara 13-il ġimgħa ta' trattament b'doża sa 300 mg/kg/jum ta' pretomanid mill-ħalq (esponiment 5 darbiet dak b'MRHD) jew matul il-perjodu ta' rkupru ta' 20 ġimgħa ta' wara t-trattament. Barra dan, ma kinux osservati katarretti fi studji dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti li damu sa' 9 xhur fix-xadini (esponiment madwar 2-3 darbiet dak b'MRHD). Barra minn hekk, fi studju dwar il-karċinogeneċità fuq perjodu ta' sentejn fil-firien, pretomanid irriżulta f'incidenza akbar ta' katarretti b'10 mg/kg/jum, u rriżulta f'esponiment fl-istess firxa bħal fl-MRHD. Ir-relevanza klinika ta' din is-sejba mhix magħrufa.

Fi studji b'doži ripetuti fil-firien, ġew osservati konvulżjonijiet b'esponimenti sistemiċi 4 sa 10 darbiet oghla mill-esponiment kliniku b'MRHD ta' 200 mg/jum ( $C_{max} = 3.1 \mu\text{g/ml}$  u  $AUC_{0-24} = 57 \text{ siegha} \times \mu\text{g/ml}$ ). Fi studji b'doži ripetuti fix-xadini, ġew osservati konvulżjonijiet b'esponimenti 2 sa 8 darbiet oghla mill-esponiment b'MRHD. Fiż-żewġ speċi, ġew osservati konvulżjonijiet b'esponimenti aktar baxxi matul l-istudji li damu aktar fit-tul (6 xhur fil-firien u 9 xhur fix-xadini). Il-mekkaniżmu ta' konvulżjonijiet fi studji mhux kliniċi bi pretomanid mhux magħruf. Ir-relevanza klinika ta' din is-sejba mhix magħrufa.

Pretomanid għandu l-potenzjal li jkollu effett fuq ir-ripolarizzazzjoni tal-qalb permezz ta' imblokk ta' kanali hERG tal-potassium u/jew kanali ohra tal-joni kardjaċi inklużi Nav1.5 u KCNQ1/minK.

Tossiċità testikulari giet osservata f'firien u grieden mingħajr margni ta' esponiment għall-MRHD. Tnaqqis fil-fertilità sa infertilità kompluta kienet osservata f'firien irġiel ittrattati bi pretomanid mill-ħalq. Ma kien hemm l-ebda effetti diretti ta' pretomanid fuq l-organi riproduttivi f'xadini li ngħataw pretomanid mill-ħalq għal 3 xhur u 9 xhur. Tnaqqis fil-motilità tal-isperma, fl-għadd totali tal-isperma u żieda fil-proporzjon ta' sperma mhux normali ġew osservati fix-xadini. Abbażi ta' *data* ta' qabel l-użu kliniku, annimali gerriema huma suxxettibbli għall-ħsara testikulari indotta minn pretomanid. Il-livelli fis-serum tal-ormoni riproduttivi maskili huma bijomarkaturi li huma mibdula f'assoċjazzjoni ma' din il-ħsara. Fl-istudju ta' qabel l-użu kliniku tal-primati, ma kinux osservati bidliet relatati ma' pretomanid fit-testikoli jew fl-ormoni riproduttivi maskili.

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali tal-iżvilupp tal-embriju u tal-fetu u l-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

It-trasferiment ta' pretomanid mill-omm għall-frieh permezz tal-ħalib tas-sider ġie studjat fil-firien. Wara dożaġġ ta' 14-il ġurnata b'20 mg/kg/jum, il-konċentrazzjoni medja fil-plażma tal-omm 6 sigħat wara d-doża kienet ta' 2.84 µg/ml, li hija simili għal  $C_{max}$  medja fi stat fiss għal 200 mg pretomanid fil-bniedem. Fl-istess hin, il-konċentrazzjoni medja fil-ħalib kienet ta' 4.07 µg/ml, u l-konċentrazzjoni medja fil-plażma fil-frieh tal-firien kienet ta' 0.119 µg/ml. Il-konċentrazzjoni ta' pretomanid fil-ħalib tal-firien mhux bilfors tbassar il-konċentrazzjoni ta' pretomanid fil-ħalib tas-sider tal-bniedem.

Ma kinux osservati effetti mutaġeniċi jew klastoġeniċi fi studji konvenzjonali tal-effett tossiku fuq il-ġeni bi pretomanid. Metabolit ta' pretomanid fiċ-ċirkolazzjoni, M50, kien mutaġeniku f'analizi ta' mutazzjoni inversa tal-batterja. Ma ntweraw l-ebda potenzjal karċinoġeniku fi studju ta' 6 xhur fi grieden transġeniċi fejn ġie magħmul dan il-metabolit. Fi studju ta' sentejn fil-firien, kienet osservata inċidenza akbar ta' adenomi taċ-ċelluli Leydig b'doża ta' 10 mg/kg/jum. L-osservazzjoni x'aktarx li hija ta' rilevanza limitata għall-bnedmin.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Lactose monohydrate  
Microcrystalline cellulose  
Sodium starch glycolate  
Magnesium stearate  
Silica, colloidal  
Sodium lauryl sulphate  
Povidone

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

4 snin

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.

## **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Fliexken tal-polyethylene ta' densità għolja (HDPE, *high-density polyethylene*) b'għatu bil-kamin tal-polypropylene b'inforra u qoton assorbenti jew mili tal-ullage.

Daqs tal-pakkett: 26 pillola.

Pakketti bil-folji magħmula minn PVC/PVdC-fojl tal-Aluminium.

Daqsijiet tal-pakkett: 14, 14 × 1 (doża waħda), 182, 182 × 1 (doża waħda) pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

## **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi**

L-ebda htigijiet speċjali għar-rimi.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-igijiet lokali.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Unit 35/36 Grange Parade  
Baldoyle Industrial Estate  
Dublin 13  
l-Irlanda

## **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 31 ta' Lulju 2020

Data tal-aħħar tiġdid: 23 ta' Ġunju 2023.

## **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

## **ANNESS II**

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-  
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD  
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-  
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-  
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT  
MEDIĊINALI**

## **A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Mylan Hungary Kft  
Mylan utca 1.  
Komarom  
2900  
L-Ungerija

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

## **C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

### **• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jippreżenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

### **• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

### **ANNESS III**

#### **TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA****KARTUNA (FOLJA)****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Dovprela 200 mg pilloli  
pretomanid

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola fiha 200 mg pretomanid

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih lactose.  
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola

*Folji:*

14-il pillola

182 pillola

*Folji perforati b' doża waħda:*

14 × 1 pillola

182 × 1 pillola

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA****8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

FGK Representative Service GmbH  
Heimeranstrasse 35  
80339 Munich  
Il-Ġermanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Dovprela 200 mg pilloli

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

|                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI</b><br><b>FOLJA</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------|

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI</b> |
|--------------------------------------|

Dovprela 200 mg pilloli  
pretomanid

|                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------|
| <b>2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ</b> |
|----------------------------------------------------------------------|

FGK Representative Services GmbH

|                             |
|-----------------------------|
| <b>3. DATA TA' SKADENZA</b> |
|-----------------------------|

JIS

|                          |
|--------------------------|
| <b>4. NUMRU TAL-LOTT</b> |
|--------------------------|

Lot

|                  |
|------------------|
| <b>5. OHRAJN</b> |
|------------------|

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA (FLIXKUN)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Dovprela 200 mg pilloli  
pretomanid

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola fiha 200 mg pretomanid

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih lactose.  
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

26 pillola.

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Unit 35/36 Grange Parade  
Baldoyle Industrial Estate  
Dublin 13  
I-Irlanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/20/1437/003

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Dovprela 200 mg pilloli

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**TIKKETTA TAL-FLIXKUN**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Dovprela 200 mg pilloli  
pretomanid

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola fiha 200 mg pretomanid.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih lactose.  
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

26 pillola.

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Unit 35/36 Grange Parade  
Baldoyle Industrial Estate  
Dublin 13  
I-Irlanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/20/1437/003

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## **Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent**

### **Dovprela 200 mg pilloli pretomanid**

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

#### **Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### **F'dan il-fuljett**

1. X'inhu Dovprela u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Dovprela
3. Kif għandek tiehu Dovprela
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Dovprela
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### **1. X'inhu Dovprela u għalxiex jintuża**

Dovprela fih is-sustanza attiva pretomanid, tip ta' antibijotiku. L-antibijotiċi huma mediċini użati biex joqtlu batterja li tikkawża l-mard.

Dovprela jintuża f'adulti (minn 18-il sena 'l fuq) flimkien ma' żewġ mediċini oħra imsejja linezolid u bedaquilina biex jittratta t-tuberkulożi li taffettwa l-pulmuni:

- li hija rezistenti għal klassijiet multipli oħra ta' antibijotiċi (isoniazid, rifampicin, kwalunkwe fluoroquinolone u kwalunkwe mediċina antimikobatterika injettabbli tat-tieni linja), jew
- li hija rezistenti għal isoniazid u rifampicin biss, meta inti ma tirrispondix jew ma tistax tittollera t-trattament standard.

#### **2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Dovprela**

##### **Tihux Dovprela**

- jekk inti allergiku għal pretomanid, antibijotiċi tal-grupp imsejjah nitroimidazoles, jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

Peress li pretomanid għandu jintuża flimkien ma' mediċini oħra kontra t-tuberkulożi – linezolid u bedaquilina – jekk jogħġbok kun ċert li taqra s-sezzjoni “Tihux” tal-fuljetti ta' tagħrif għal dawn il-mediċini wkoll. Jekk m'intix ċert dwar xi informazzjoni fil-fuljetti ta' tagħrif, jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

## Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tiehu Dovprela jekk:

- għandek funzjoni tal-fwied imnaqqsa
- tixrob l-alkoħol fuq bażi regolari
- għandek funzjoni tal-kliwi mnaqqsa
- għandek jew kellek disturbi fir-ritmu tal-qalb, jew jekk xi hadd fil-familja tiegħek għandu problema fir-ritmu tal-qalb
- għandek insuffiċjenza tal-qalb
- għandek jew kellek tirojde mhux attiva biżżejjed
- għandek livelli mnaqqsa ta' calcium, magnesium jew potassium fid-demmm

### *Hsara fil-fwied*

Hemm riskju ta' hsara fil-fwied meta tkun ittrattat bi Dovprela, linezolid u bedaquiline. Għalhekk it-tabib tiegħek se jimmonitorja għal sinjali ta' hsara fil-fwied u jiehhu kampjuni tad-demmm qabel il-bidu tat-trattament u b'mod regolari waqt il-trattament.

Għid lit-tabib tiegħek jekk ikollok sintomi bħal:

- għeja
- nuqqas jew telf t'apetit
- dardir
- sfurija tal-ġilda u tal-ġhajnejn
- awrina skura
- uġiġħ ta' żaqq

It-tabib se jaġġusta t-trattament tiegħek jekk il-fwied tiegħek ikun affettwat.

### *Numru mnaqqas ta' ċelluli tad-demmm*

It-trattament bi Dovprela, linezolid u bedaquiline jista' jnaqqas b'mod sever in-numru ta' ċelluli tad-demmm, bħal plejtlits tad-demmm, ċelluli ħomor tad-demmm u ċelluli bojod tad-demmm imsejja newtrofili. Ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih dwar kwalunkwe sinjali ta' tbengil, fsada jew infezzjonijiet. It-tabib tiegħek se jimmonitorja l-għadd shiħ tad-demmm qabel il-bidu tat-trattament u b'mod regolari waqt it-trattament. It-tabib se jaġġusta t-trattament tiegħek jekk l-għadd ta' ċelluli tad-demmm tiegħek jitnaqqas.

### *Disturbi fin-nervaturi fl-idejn, fis-saqajn jew fl-ġhajnejn*

Disturbi fin-nervaturi fl-idejn, fis-saqajn jew fl-ġhajnejn jistgħu jseħħu waqt it-trattament. Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jekk ikollok problemi fil-vista, jew tnemnim, tingiz jew hruq f'idejk jew f'saqajk waqt it-trattament. It-tabib tiegħek se jaġġusta t-trattament tiegħek f'dawn il-każijiet. Jekk isehħu problemi fil-vista ikkuntattja lit-tabib għal eżami immedjat tal-ġhajnejn.

### *Żieda fil-livell ta' lactic acid fid-demmm*

Waqt it-trattament jista' jseħħ disturb ta' aċidifikazzjoni żejda tad-demmm imsejja aċidożi lattika. Ikkuntattja lit-tabib jekk ikollok dardir jew rimettar rikorrenti. It-tabib tiegħek jista' jaġġusta t-trattament tiegħek f'dawn il-każijiet.

### *Problemi tal-qalb*

Waqt it-trattament tista' sseħħ ċerta anormalità fit-tahbit tal-qalb magħrufa bħala titwil ta' QT. Għalhekk it-tabib tiegħek se jwettaq ECG qabel il-bidu tat-trattament u b'mod regolari waqt it-trattament. It-trattament tiegħek se tiġi aġġustat jekk isehħu anormalitajiet fit-tahbit tal-qalb. Barra dan, il-livelli ta' potassium, calcium u magnesium se jiġu mmonitorjati u kkoreġuti jekk ma jkunux normali.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Dovprela ma ġewx studjati flimkien ma' mediċini oħra għajr linezolid u bedaquiline u għalhekk m'għandux jintuza bħala parti minn xi trattament ieħor ta' kombinazzjoni.

## Tfal u adolexxenti

Din il-medicina mhix rakkomandata għal tfal u adolexxenti taht it-18-il sena. Dan għax ma gietx studjata f'dan il-grupp ta' età.

## Mediċini oħra u Dovprela

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, haadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra, inklużi terapiji mill-ħxejjex. Dawn jista' jkollhom effett fuq il-mod kif jaħdem Dovprela jew iżidu r-riskju ta' effetti sekondarji.

**Evita trattament** bi Dovprela u kwalunkwe waħda mill-mediċini li ġejjin fl-istess hin. Dawn jistgħu jnaqqsu l-effett ta' Dovprela għalhekk t-trattament tiegħek jista' ma jaħdimx; għalhekk, għarraf lit-tabib tiegħek minnufih dwar dawn:

- rifampicin, rifamycin, rifapentine, rifabutin: mediċini oħra biex jittrattaw it-tuberkulożi jew ċerti infezzjonijiet oħra
- efavirenz, etravirine: mediċini biex jittrattaw infezzjoni bl-HIV
- carbamazepine, phenytoin: mediċini biex jittrattaw l-epilessija u ċerti kondizzjonijiet ta' uġiġħ
- St John's wort: medicina mill-ħxejjex biex jittratta d-depressjoni u l-ansjetà

Għandek **tevitax** wkoll l-użu ta' mediċini li jistgħu jagħmlu ħsara lill-fwied tiegħek (minbarra bedaquiline u linezolid). Kellek lit-tabib tiegħek li se jkun jista' jgħidlek għal liema mediċini japplika.

Għarraf lit-tabib tiegħek jekk qed tuża:

- methotrexate: medicina biex tittratta infjammazzjoni severa fil-ġogi, kanċer u l-marda tal-ġilda psorjasi
- benzylpenicillin, ciprofloxacin: mediċini biex jittrattaw infezzjonijiet ikkawżati minn batterja
- indomethacin: medicina biex tittratta uġiġħ u infjammazzjoni
- ritonavir: medicina biex tittratta infezzjoni bl-HIV

## Dovprela mal-alkohol

Evita li tixrob l-alkohol waqt li tkun qed tiġi ttrattat bi Dovprela peress li dan iżid ir-riskju ta' ħsara serja fil-fwied.

## Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-medicina.

- **Tqala**  
Hemm tagħrif limitat hafna dwar l-użu ta' Dovprela waqt it-tqala. Għalhekk, Dovprela jintuża waqt it-tqala biss jekk il-benefiċċju għall-pazjent ikun akbar mir-riskju potenzjali għall-fetu. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk għandekx tiġi ttrattata bi Dovprela.
- **Treddigh**  
Mhux magħruf jekk pretomanid jgħaddix fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. It-tabib tiegħek għandu jiddeċiedi jekk għandekx twaqqaf it-treddigh jew tevitax it-trattament bi Dovprela.

## Sewqan u thaddim ta' magni

Jista' jkun li thossok sturdut wara li tieħu Dovprela jew jista' jkollok problemi bil-vista tiegħek. Issuqx u thaddimx magni jekk jiġri dan.

## Dovprela fih lactose u sodium

Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tieħu din il-medicina.

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

### **3. Kif ghandek tiehu Dovprela**

Dejjem ghandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Dovprela jintuża flimkien ma' linezolid u bedaquiline. Jekk jogħġbok aqra wkoll il-fuljetti ta' tagħrif ta' dawn il-medicini. Jekk ghandek xi mistoqsijiet staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

#### **Id-doża rakkomandata hija**

- Dovprela: pillola waħda darba kuljum
- linezolid: 600 mg kuljum
- bedaquiline: 400 mg darba kuljum għal ġimagħtejn, segwit minn 200 mg 3 darbiet fil-ġimgħa (b'mill-inqas 48 siegħa bejn id-doži). Eżempju tista' tiehu bedaquiline it-Tnejn, l-Erbgħa u l-Ġimgħa kull ġimgħa minn ġimgħa 3 'il quddiem.

#### **Metodu ta' kif ghandu jintuża**

Hu Dovprela fl-istess hin bħal linezolid u bedaquiline. Ibla' l-pilloli ma' tazza ilma u hudson mal-ikel.

Il-pilloli jittiehdu taht osservazzjoni diretta ta' professjonist tal-kura tas-saħħa jew skont il-prattika lokali.

#### **Tul tal-użu**

It-tul tat-trattament bil-kombinazzjoni ta' Dovprela, linezolid u bedaquiline huwa ta' 26 ġimgħa. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jespandi dan il-perjodu jew li jinterrompi d-dożaġġ biex jiżgura li t-trattament ikun sikur u effettiv għalik.

#### **Jekk tiehu Dovprela aktar milli suppost**

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih u hu l-pakkett tal-medicina miegħek.

#### **Jekk tinsa tiehu Dovprela**

M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Kull doża maqbuża ta' pretomanid u bedaquiline huwa rakkomandat li titpatta fl-ahħar tat-trattament. Doži maqbuża ta' linezolid minhabba reazzjonijiet avversi ta' linezolid mhux rakkomandat li jitpattew. Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qbiżt doża u mhux ċert x'għandek tagħmel.

#### **Jekk tieqaf tiehu Dovprela**

Tieqafx tiehu Dovprela jew il-medicini kkombinati miegħu linezolid jew bedaquiline mingħajr il-permess tat-tabib tiegħek. Jekk taqbez doži jew ma tlestix il-kors kollu tat-terapija tista' tagħmel it-trattament ineffettiv u t-tuberkulozi tiegħek tista' tmur għall-agħar. Barra minn hekk, dan iżid iċ-ċans li l-batterja ssir rezistenti għal dawn il-medicini.

Jekk ghandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

#### 4. Effetti sekundarji possibbli

Bhal kull medicina ohra, din il-medicina tista' tikkawza effetti sekundarji, ghalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Meta Dovprela jintuza flimkien ma' linezolid u bedaquiline kienu rrappurtati l-effetti sekundarji li gejjin:

**Ikkuntattja lit-tabib tieghek immedjatament** jekk ikollok xi wiehed minn dawn li gejjin:

**Komuni hafna** (jistghu jaffettwaw aktar minn persuna wahda minn kull 10)

- numru mnaqqas ta' cellulul homor tad-demmm  
Is-sinjali possibbli huma thossok ghajjen, dghjufija, qtugħ ta' nifs, tintilef minn sensik u zieda fl-ghatx.
- zieda fil-livelli fid-demmm ta' enzimi tal-fwied imsejha transaminase bhal ALT, AST  
Ghid lit-tabib tieghek jekk ikollok sintomi bhal gheja, nuqqas jew telf t'aptit, dardir, sfurija tal-gilda u tal-ghajnejn, awrina skura jew ugigh ta' zaqq.

**Komuni** (jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 10)

- numru mnaqqas ta' cellulul bojod tad-demmm jew ta' plejtlits  
Sinjali possibbli huma tbengil, fsada jew infezzjonijiet.
- zieda fid-demmm ta' enzima tal-fwied imsejha gamma GT (li tindika kemm qed jahdem tajjeb il-fwied tieghek)
- zieda fil-livell ta' acidu lattiku fid-demmm  
Ikkuntattja lit-tabib tieghek jekk ikollok dardir jew rimettar rikorrenti.

Effetti sekundarji ohra jistghu jsehhu bil-frekwenzi li gejjin:

**Komuni hafna** (jistghu jaffettwaw aktar minn persuna wahda minn kull 10)

- dardir, rimettar, indigestjoni
- akne,
- tnaqqis fl-aptit
- problemi tan-nervituri fl-idejn jew fis-saqajn, bhal ugigh, hruq, sensazzjoni anormali jew tnmnim

**Komuni** (jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 10)

- infezzjoni fungali (inkluzi kandida, hmira, fungi) fil-halq jew fil-grizmejn, li tidher bhala rqajja bojod
- diffikultajiet fl-irqad
- gheja
- disturb fit-toghma
- sturdament
- ugigh ta' ras
- spażmu fil-muskoli, ugigh fil-muskoli u fl-iskelettru, bhal ugigh fil-gogi, ugigh fid-dahar, ugigh fil-muskoli
- dijarea, stitikezza
- infjammazzjoni tal-kisja tal-istonku, infjammazzjoni tal-frixa
- rifluss tal-meraq tal-istonku fl-esofagu
- ugigh ta' zaqq
- telf ta' xagħar, gilda xotta, hakk fil-gilda, raxx
- irritazzjoni jew ugigh fl-ghajn, ghajnejn xotti, problemi fil-vista
- hsara fin-nerv ottiku u/jew infjammazzjoni b'nefha u disturbi fil-vista
- Attività elettrica tal-qalb anormali (intervall QT fuq l-elettrokardjogramm imtawwal)
- livelli mizjuda fid-demmm:
  - amylase
  - bilirubina, li hija s-sustanza safra tat-tkissir tal-pigment tad-demmm
  - lipase
  - alkaline phosphatase
  - creatinine

- creatine phosphokinase
- urea
- tnaqqis fil-livell ta' zokkor fid-demm
- tnaqqis fil-livell ta' magnesium fid-demm

**Mhux komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 100)

- infezzjoni fungali
- telf żejjed ta' fluwidu, volum imnaqqas ta' fluwidu fil-ġisem
- ansjetà, depressjoni
- fwied imkabbar
- sfurija tal-ġilda, tal-organi interni u/jew tal-abjad tal-ġhajnejn (suffejra)
- disturb fil-lenti tal-ġhajn
- ħila li tmur għal-aġar li tiffoka b'mod ċar fuq oġġetti fil-viċin
- ħakk fl-ġhajnejn, nefha fl-ġhajnejn
- nefha tad-diska ottika (li twassal għal telf tal-vista)
- telf ta' smigh
- sensazzjoni ta' taħbit tal-qalb aktar mgħaġġel
- taħbit tal-qalb aktar mgħaġġel
- pressjoni baxxa
- sogħla, fsada mill-imnieher
- thossok minfuħ
- ħruq fl-ilsien, tkabbir tal-istrutturi żgħar, qishom ponot fis-superfiċje ta' fuq tal-ilsien
- ekżema, pigmentazzjoni eċċessiva tal-ġilda
- nuqqas ta' abilità li jkollok jew iżżomm erezzjoni
- fsada mill-ġuf f'intervalli irregolari, b'mod partikolari bejn il-pirjids mestrwali tas-soltu
- thossok ma tiflaħx
- preżenza anormali tal-proteina albumina fl-awrina
- rimettar ta' demm
- eliminazzjoni mnaqqsa tal-kreatinina l-prodott tat-tkissir tat-tessut tal-muskoli mill-kliewi
- nuqqas ta' ċelluli tad-demmi bojod u ħomor, u tal-plejtlits tad-demmi
- livell imnaqqas ta' calcium fid-demmi
- livelli miżjuda fid-demmi:
  - iżoenżima tal-creatine phosphokinase (MB)
  - aċidu uriku

## Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## 5. Kif taħzen Dovprela

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna, il-flixxkun jew il-folja wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.

Kull fdal tal-prodott medicinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

### X'fih Dovprela

- Is-sustanza attiva hi pretomanid. Kull pillola fiha 200 mg pretomanid.
- Is-sustanzi mhux attivi l-ohra huma lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate, magnesium stearate, silica colloidal, sodium lauryl sulphate, povidone.

### Kif jidher Dovprela u l-kontenut tal-pakkett

Dovprela huwa pillola ovali ta' lewn abjad sa abjad mahmuġ b'“M” imnaqqa fuq naħa waħda u “P200” fuq in-naħa l-ohra. Dimensjonijiet tal-pillola: 18 × 9 mm.

Il-pilloli huma pprovduti f':

Pakketti bil-folji li fihom 14, 14 × 1, 182 or 182 × 1 pillola

Fliexken tal-plastik li fihom 26 pillola

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

### Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Mylan IRE Healthcare Limited  
Unit 35/36 Grange Parade  
Baldoyle Industrial Estate  
Dublin 13  
l-Irlanda

### Il-Manifattur

Mylan Hungary Kft.  
H-2900, Komárom  
Mylan utca 1  
L-Ungerija

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

#### **België/Belgique/Belgien**

Viatis  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

#### **Lietuva**

Viatis UAB  
Tel: +370 5 205 1288

#### **България**

Майлан ЕООД  
Тел.: +359 2 44 55 400

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

**Danmark**

Viartis ApS  
Tlf: +45 28 11 69 32

**Deutschland**

Viartis Healthcare GmbH  
Tel: +49 800 0700 800

**Eesti**

Viartis OÜ  
Tel: + 372 6363 052

**Ελλάδα**

Viartis Hellas Ltd  
Τηλ: +30 2100 100 002

**España**

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

**France**

Viartis Santé  
Tél: +33 1 40 80 15 55

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Viartis Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

GPA Pharmaceuticals Ltd  
Τηλ: +357 22863100

**Latvija**

Viartis SIA  
Tel: +371 676 055 80

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Viartis AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

**Österreich**

Viartis Austria GmbH  
Tel: +43 1 86390

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Viartis Oy  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}**

**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>