

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Dovprela 200 mg tabletki

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda tabletki zawiera 200 mg pretomanidu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki zawiera 294 mg laktozy (w postaci jednowodnej) i 5 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletki.

Biała lub biaława, owalna tabletki z wytłoczoną literą M po jednej stronie i symbolem P200 po drugiej stronie.

Wymiary tabletki: 18 × 9 mm.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Produkt leczniczy Dovprela jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z bedakiliną i linezolidem u dorosłych w leczeniu gruźlicy płuc o rozszerzonej oporności na leki (ang. extensively drug resistant, XDR) lub wielolekoopornej (ang. multidrug-resistant, MDR) nietolerującej leczenia lub niereagującej na leczenie, patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1.

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania antybakteryjnych produktów leczniczych.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Leczenie pretomanidem powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz doświadczony w leczeniu gruźlicy wielolekoopornej.

Pretomanid należy podawać stosując leczenie bezpośrednio nadzorowane (ang. directly observed therapy, DOT) lub zgodnie z lokalną praktyką.

Dawkowanie

Zalecana dawka to 200 mg (jedna tabletki) pretomanidu raz na dobę przez 26 tygodni.

U pacjentów, u których po 26 tygodniach nie wystąpiła odpowiednia odpowiedź na leczenie można rozważyć wydłużenie czasu trwania leczenia. Każdy przypadek należy rozważyć indywidualnie (patrz punkt 5.1).

Pretomanid należy podawać wyłącznie w skojarzeniu z bedakiliną (400 mg raz na dobę przez 2 tygodnie, a następnie 200 mg 3 razy na tydzień [z co najmniej 48-godzinnym odstępem między dawkami] doustnie przez łącznie 26 tygodni) i linezolidem (600 mg na dobę doustnie przez maksymalnie 26 tygodni).

Należy zapoznać się z treścią druków informacyjnych bedakiliny i linezolidu, aby uzyskać dodatkowe informacje o stosowaniu tych produktów leczniczych.

Ponadto informacje dotyczące modyfikacji dawki linezolidu, wprowadzone podczas badania klinicznego ZeNix, patrz punkt 4.4, a szczegóły badania punkt 5.1.

*Przerywanie schematu leczenia pretomanidem, bedakiliną i linezolidem (patrz również punkty 4.4, 4.8 i 5.1)*

- W razie przerwania stosowania bedakiliny lub pretomanidu z jakiegokolwiek powodu, należy przerwać stosowanie całego skojarzonego schematu leczenia.
- W razie zaprzestania stosowania linezolidu podczas pierwszych czterech kolejnych tygodni leczenia, należy przerwać stosowanie całego skojarzonego schematu leczenia.
- W razie przerwania stosowania linezolidu po upływie pierwszych czterech kolejnych tygodni leczenia, można kontynuować schemat leczenia stosując tylko bedakilinę i pretomanid.

#### *Pominięcie dawek*

Wszystkie pominięte dawki pretomanidu i bedakiliny należy przyjąć na koniec leczenia. Nie należy przyjmować na koniec leczenia dawek linezolidu pominiętych z powodu działań niepożądanych. Należy zapoznać się z treścią druków informacyjnych bedakiliny i linezolidu, aby uzyskać dodatkowe informacje o stosowaniu tych produktów leczniczych.

#### *Czas trwania leczenia*

Łączny czas trwania leczenia pretomanidem w skojarzeniu z bedakiliną i linezolidem wynosi 26 tygodni. Dane dotyczące dłuższego czasu trwania leczenia są ograniczone. U pacjentów, u których po 26 tygodniach nie wystąpiła odpowiednia odpowiedź na leczenie można rozważyć wydłużenie czasu trwania leczenia. Każdy przypadek należy rozważyć indywidualnie (patrz punkt 5.1).

#### *Pacjenci w podeszłym wieku ( $\geq 65$ lat)*

Istnieją ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania pretomanidu u pacjentów w podeszłym wieku. W związku z tym nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności pretomanidu u pacjentów w podeszłym wieku.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności pretomanidu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności pretomanidu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Dane nie są dostępne. Nie zaleca się stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności pretomanidu u dzieci i młodzieży.

Dane nie są dostępne.

## Sposób podawania

Podanie doustne.

Pretomanid należy przyjmować z jedzeniem (patrz punkt 5.2).

Tabletki należy połykać popijając wodą.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną, inne nitroimidazole lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności pretomanidu w skojarzeniu z produktami leczniczymi innymi niż bedakilina i linezolid w ramach zalecanego schematu dawkowania.

W związku z tym pretomanidu nie należy stosować w ramach żadnego innego schematu leczenia.

## Hepatotoksyczność

Podczas stosowania schematu leczenia składającego się z pretomanidu, bedakiliny i linezolidu może wystąpić hepatotoksyczność. Należy monitorować wyniki badań laboratoryjnych dotyczących czynności wątroby. Podczas stosowania schematu leczenia, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, należy unikać spożywania alkoholu i hepatotoksycznych produktów leczniczych (w tym suplementów ziołowych) innych niż określone we wskazaniu (patrz punkt 4.1).

W razie wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych (takich jak zmęczenie, jadłowstręt, nudności, żółtaczka, ciemne zabarwienie moczu, tkliwość wątroby i powiększenie wątroby) należy zastosować odpowiednie leczenie. Wyniki badań laboratoryjnych (aminotransferaza alaninowa [AlAT], aminotransferaza asparaginowa [AspAT], fosfataza zasadowa i bilirubina) należy monitorować w momencie rozpoczęcia leczenia oraz co najmniej raz w tygodniu podczas pierwszego miesiąca leczenia, co drugi tydzień podczas 2. miesiąca, a następnie raz na miesiąc podczas leczenia oraz zgodnie z potrzebami. W razie wystąpienia objawów wskazujących na wystąpienie lub pogorszenie zaburzeń czynności wątroby, należy przeprowadzić badanie na obecność wirusowego zapalenia wątroby i przerwać stosowanie innych produktów leczniczych o toksycznym działaniu na wątrobę. Leczenie całym schematem należy przerwać w następujących przypadkach:

- Wzrost aktywności aminotransferaz ze zwiększeniem stężenia bilirubiny całkowitej większym niż 2 razy górna granica normy.
- Wzrost aktywności aminotransferazy większy niż 8 razy górna granica normy.
- Wzrost aktywności aminotransferazy większy niż 5 razy górna granica normy utrzymujący się dłużej niż 2 tygodnie.

Po unormowaniu aktywności enzymów wątrobowych i objawów klinicznych leczenie można ponownie rozpocząć prowadząc ściśle monitorowanie.

## Modyfikacja/przerwanie z powodu działań niepożądanych linezolidu

Konieczna może być modyfikacja lub przerwanie dawkowania linezolidu podczas terapii, aby wdrożyć leczenie znanych objawów toksyczności spowodowanych linezolidem. Poniższe zalecenia odzwierciedlają procedury zastosowane w badaniu ZeNix (punkt 5.1).

### *Mielosupresja*

U pacjentów otrzymujących linezolid w ramach skojarzonego schematu leczenia należy monitorować wyniki morfologii krwi co najmniej na początku leczenia, po dwóch tygodniach, a następnie co miesiąc. Wartości parametrów hematologicznych są zmienne podczas każdego oznaczenia, a obniżone wartości należy oceniać w kontekście ogólnego stanu zdrowia pacjenta. Można rozważyć zastosowanie się do poniższych wytycznych, jeśli zmniejszenie wartości parametrów krwi jest

prawdopodobnie spowodowane przez linezolid. W poniższych sytuacjach można rozważyć przerwanie stosowania lub zmniejszenie dawki linezolidu do 300 mg.

- Niedokrwistość - jeśli stężenie hemoglobiny spadnie poniżej 80 g/l lub stężenie odnotowane na początku leczenia zmniejszy się o więcej niż 25%.
- Leukopenia - jeśli bezwzględna liczba neutrofilów (ANC) spadnie poniżej  $0,75 \times 10^9/l$  lub istotnie poniżej liczby odnotowanej w punkcie wyjściowym. Przed podjęciem dalszych decyzji należy potwierdzić wynik ponownie oznaczając liczbę ANC, ponieważ bezwzględna liczba neutrofilów może wykazywać wahania dobowe i inne.
- Małopłytkowość - jeśli liczba płytek krwi spadnie poniżej  $50 \times 10^9/l$  lub istotnie poniżej liczby w punkcie wyjściowym. Najlepsze postępowanie to powtórzenie badania przed podjęciem dalszych decyzji.

Po zaobserwowaniu poprawy mielosupresji należy rozważyć ponowne włączenie linezolidu stosując początkową dawkę lub połowę początkowej dawki.

#### *Neuropatia obwodowa i neuropatia nerwu wzrokowego*

Neuropatia obwodowa związana z linezolidem jest zwykle odwracalna lub ustępuje po przerwaniu stosowania, zmniejszeniu dawki lub zaprzestaniu stosowania linezolidu. Po zaobserwowaniu poprawy neuropatii obwodowej można rozważyć ponowne włączenie linezolidu, stosując 300 mg (połowę początkowej dawki). W badaniach klinicznych (punkt 5.1) częstość przerywania/zmniejszania dawki/zaprzestania stosowania linezolidu ze względu na neuropatię obwodową stale wzrastała po upływie około 2 miesięcy leczenia do zakończenia leczenia. Wszystkich pacjentów otrzymujących skojarzony schemat pretomanidu, bedakiliny i linezolidu należy monitorować pod kątem objawów dotyczących wzroku. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy zaburzeń wzroku należy przerwać stosowanie linezolidu i niezwłocznie przeprowadzić badanie okulistyczne, aby ocenić czy występują objawy przedmiotowe neuropatii nerwu wzrokowego.

#### *Kwasica mleczanowa*

Kwasica mleczanowa jest znanym działaniem niepożądanym linezolidu. U pacjentów, u których występują nawracające nudności lub wymioty należy niezwłocznie przeprowadzić ocenę medyczną, w tym ocenę stężenia wodorowęglanu i kwasu mlekowego, oraz rozważyć przerwanie stosowania linezolidu. Po ustąpieniu objawów przedmiotowych i podmiotowych kwasicy mleczanowej można ponownie rozpocząć leczenie linezolidem stosując mniejszą dawkę i prowadząc ściśle monitorowanie.

#### Wydłużenie odstępu QT

Podczas stosowania skojarzonego schematu pretomanidu, bedakiliny i linezolidu zgłaszano występowanie wydłużenia odstępu QT. Wydłużenie odstępu QT jest znanym działaniem niepożądanym bedakiliny. Wydaje się, że bedakilina w skojarzeniu z pretomanidem powoduje większe, niż przewidywane podczas stosowania samej bedakiliny, wydłużenie odstępu QT. Nie określono jednak w pełni wpływu pretomanidu.

Należy przeprowadzić badanie EKG przed rozpoczęciem leczenia i co najmniej raz na miesiąc podczas leczenia skojarzonym schematem pretomanidu, bedakiliny i linezolidu. Należy oznaczyć stężenie potasu, wapnia i magnezu w surowicy w punkcie wyjściowym, a w razie uzyskania nieprawidłowych wartości, przywrócić je do normy. W razie wykrycia wydłużenia odstępu QT należy monitorować stężenie elektrolitów.

Ryzyko wydłużenia odstępu QT jest większe w poniższych przypadkach:

- częstoskurcz komorowy typu torsade de pointes w wywiadzie,
- wrodzony zespół długiego odstępu QT w wywiadzie pacjenta lub rodzinnym,
- niedoczynność tarczycy w wywiadzie lub obecnie,
- występowanie bradyarytmii,
- niewydolność serca lub znana strukturalna choroba serca,
- odstęp QT skorygowany metodą Fridericia (QTcF)  $> 450$  ms (potwierdzony powtórным badaniem elektrokardiograficznym) lub
- stężenie wapnia, magnezu lub potasu w surowicy poniżej dolnej granicy normy.

W razie wystąpienia u pacjenta klinicznie istotnych, komorowych zaburzeń rytmu serca lub odstępu QTcF większego niż 500 ms (potwierzonego powtórным badaniem EKG) należy zaprzestać stosowania całego schematu pretomanidu, bedakiliny i linezolidu. W razie wystąpienia omdlenia należy przeprowadzić badanie EKG w celu wykrycia wydłużenia odstępu QT.

Nie określono ryzyka wydłużenia odstępu QT związanego ze skojarzonym schematem w dawkach większych niż terapeutyczne. Ryzyko może być większe w razie zwiększenia ekspozycji ogólnoustrojowej na pretomanid (patrz punkty 4.5 i 5.2).

#### Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy Dovprela zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującymi problemami dziedzicznymi, takimi jak nietolerancja galaktozy, brak laktazy lub zespół złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Produkt leczniczy Dovprela zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### Wpływ innych produktów leczniczych na pretomanid

##### *Induktory CYP3A4*

Pretomanid jest częściowo metabolizowany przez CYP3A4. W związku z tym ekspozycja na pretomanid może być mniejsza podczas jednoczesnego stosowania z induktorami CYP3A4. W badaniach interakcji dawek wielokrotnych pretomanidu z dawkami wielokrotnymi ryfampicyny lub efawirenu,  $AUC_{0-24h}$  pretomanidu zmniejszyło się o odpowiednio 66% lub 35%. Należy unikać skojarzonego, regularnego stosowania pretomanidu z umiarkowanymi lub silnymi induktorami CYP3A4 (np. efawirenz, etrawiryna, ryfamycyny, w tym ryfampicyna, ryfapentyna i ryfabutyna, karbamazepina, fenytoina, zioło dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*)) ze względu na możliwość zmniejszenia działania terapeutycznego pretomanidu w wyniku zmniejszonej ekspozycji ogólnoustrojowej (patrz punkt 4.4).

W badaniu interakcji dawek wielokrotnych pretomanidu z dawkami wielokrotnymi lopinawiru wzmocnionego rytonawirem,  $AUC_{0-24h}$  pretomanidu zmniejszyło się o 17%.

#### Wpływ pretomanidu na inne produkty lecznicze

##### *Wpływ na substraty CYP2C8, 2C9 i 2C19*

Wykazano, że pretomanid jest induktorem CYP2C8 w warunkach *in vitro*, nie wykazano natomiast jednoznacznie indukowania aktywności CYP2C9 i 2C19 przez pretomanid. Nie można wykluczyć indukcji w warunkach *in vivo*, ponieważ nie przeprowadzono badań klinicznych. W razie jednoczesnego podawania pretomanidu z substratami CYP2C8, 2C9 i 2C19, np. paklitaksem, warfaryną, mefenytoiną, lekarze przepisujący lek i pacjenci powinni zwracać uwagę na potencjalnie zmniejszoną skuteczność tych substratów.

##### *Wpływ na substraty OAT3, OATP1B3, P-gp i BCRP*

Pretomanid jest inhibitorem transportera OAT3 w warunkach *in vitro*, co może prowadzić do zwiększonego stężenia produktów leczniczych, które są substratami OAT3 i może zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych tych produktów leczniczych.

W razie jednoczesnego stosowania pretomanidu z produktami leczniczymi, które są substratami OAT3 (np. metotreksat, benzylopenicylina, indometacyna, cyprofloksacyna) należy prowadzić obserwację w celu wykrycia działań niepożądanych produktów leczniczych będących substratami OAT3 oraz jeśli zajdzie taka potrzeba, rozważyć zmniejszenie dawki produktów leczniczych będących substratami OAT3 (patrz punkt 4.4).

Wykazano, że pretomanid jest inhibitorem BCRP, OATP1B3 i P-gp w warunkach *in vitro*. Nie przeprowadzono badań klinicznych w celu zbadania tych interakcji. W związku z tym nie można

wykluczyć, że jednoczesne podawanie pretomanidu z wrażliwymi substratami OATP1B3 (np. walsartan, statyny), substratami BCRP (np. rozuwastatyna, prazosyna, gliburyd, sulfasalazyna) i substratami P-gp (np. digoksyna, eteksylan dabigatranu, werapamil) może zwiększyć ich ekspozycję. Jeśli pretomanid jest podawany jednocześnie z substratami OATP1B3, BCRP lub P-gp, należy prowadzić obserwację w celu wykrycia działań niepożądanych leku związanych z jednocześnie podawanym produktem leczniczym.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Istnieją bardzo ograniczone dane dotyczące stosowania pretomanidu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na rozwój zarodka i płodu (patrz punkt 5.3).

Pretomanid należy stosować w okresie ciąży tylko, jeśli uważa się, że korzyści dla pacjentki przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

##### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy pretomanid/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie pretomanidu do mleka (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie pretomanidu biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

##### Płodność

Nie ma dostępnych danych u ludzi dotyczących wpływu pretomanidu na płodność. Podanie doustne pretomanidu powodowało istotnie zmniejszoną płodność u samców szczurów (patrz punkt 5.3).

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Pretomanid może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U niektórych pacjentów przyjmujących pretomanid zgłaszano zawroty głowy. Zgłaszano również przypadki zaburzeń wzroku. Należy wziąć to pod uwagę oceniając zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

#### **4.8 Działania niepożądane**

Działania niepożądane, które najczęściej występowały podczas leczenia pretomanidem w skojarzeniu z bedakiliną i linezolidem, są następujące: nudności, wymioty i zwiększenie aktywności aminotransferaz. U pacjentów wystąpiły neuropatia obwodowa i niedokrwistość, które są znanymi działaniami niepożądanymi linezolidu. Nudności, wymioty i zwiększenie aktywności aminotransferaz są możliwymi działaniami niepożądanymi wszystkich trzech produktów leczniczych wchodzących w skład schematu. Należy zapoznać się z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego bedakiliny i linezolidu, aby uzyskać więcej informacji o działaniach niepożądanych tych produktów leczniczych.

##### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych pretomanidu

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane produktów leczniczych zgłaszane u 109 pacjentów leczonych pretomanidem w skojarzeniu z bedakiliną i linezolidem (1200 mg na dobę) przez 26 tygodni w niekontrolowanym badaniu fazy III Nix-TB wraz z działaniami niepożądanymi zgłoszonymi u 45 pacjentów leczonych pretomanidem w skojarzeniu z bedakiliną i linezolidem (1200 mg na dobę) przez 26 tygodni oraz u 45 pacjentów leczonych pretomanidem w skojarzeniu z bedakiliną i linezolidem (600 mg na dobę) przez 26 tygodni w badaniu fazy III ZeNix. Działania podzielono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Poniższa lista

działań niepożądanych produktów leczniczych odzwierciedla częściowo profil bezpieczeństwa schematu badania BPaL, ponieważ trudno jest oddzielić związek przyczynowy jednego produktu leczniczego od drugiego. Działania niepożądane przypisywane linezolidowi oznaczono symbolem: Δ.

**Tabela 1: Działania niepożądane pretomanidu w badaniach klinicznych**

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Bardzo często ≥ 1/10</b>	<b>Często ≥ 1/100 do &lt; 1/10</b>	<b>Niezbyt często ≥ 1/1 000 do &lt; 1/100</b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Kandydoza jamy ustnej*	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość* Δ	Leukopenia Δ, neutropenia* Δ, małopłytkowość* Δ	Limfopenia Δ, pancytopenia Δ
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszony apetyt	Hipoglikemia, kwasica mleczanowa* Δ, hipomagnezemia	Odwodnienie, hipokalcemia, hipowolemia
Zaburzenia psychiczne		Bezsenna	Lęk, depresja
Zaburzenia układu nerwowego	Neuropatia obwodowa* Δ	Zaburzenia smaku, zawroty głowy, ból głowy	
Zaburzenia oka		Zaburzenia wzroku*, podrażnienie oka, ból oka, neuropatia nerwu wzrokowego*Δ, suche oko	Zaburzenia soczewki oka, świąd oka, obrzęk oka, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, starczowzroczność
Zaburzenia ucha i błędnika			Głuchota
Zaburzenia serca			Kołatanie serca, tachykardia zatokowa
Zaburzenia naczyniowe			Niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Kaszel, krwawienie z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, wymioty, niestrawność	Zapalenie błony śluzowej żołądka*, biegunka, zaparcie, choroba refluksowa przełyku, zapalenie trzustki*, ból brzucha*	Wzdęcie brzucha, zespół pieczenia jamy ustnej, wymioty krwawe
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności aminotransferaz*	Hiperbilirubinemia*	Powiększenie wątroby, żółtaczka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Trądzik*	Suchość skóry, łysienie, świąd*, wysypka*	Alergiczne zapalenie skóry, hiperpigmentacja skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból mięśniowo-szkieletowy*, skurcze mięśni*	



Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ≥ 1/10	Często ≥ 1/100 do < 1/10	Niezbyt często ≥ 1/1 000 do < 1/100
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Zaburzenia erekcji, metrorrhagia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zmęczenie*	Złe samopoczucie ogólne
Badania diagnostyczne		Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, wydłużenie odstępu QT w badaniu elektrokardiograficznym, zwiększenie stężenia fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia fosfokinazy kreatynowej we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia lipazy*, zwiększenie stężenia amylazy*, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Obecność albuminy w moczu, zwiększenie stężenia izoenzymu MB kinazy kreatynowej we krwi, zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi, zmniejszenie klirensu nerkowego kreatyniny

\*Wybrane terminy są zgrupowane w następujący sposób: **neuropatia obwodowa** (uczucie pieczenia, niedoczulica, hiporefleksja, neuropatia obwodowa, parastezje, obwodowa neuropatia ruchowa, obwodowa neuropatia czuciowo-ruchowa, obwodowa neuropatia czuciowa, polineuropatia); zapalenie błony śluzowej żołądka (zapalenie błony śluzowej żołądka, przewlekłe zapalenie błony śluzowej żołądka); **trądzik** (trądzik, trądzikopodobne zapalenie skóry); **ból mięśniowo-szkieletowy** (artralgia, ból pleców, zapalenie chrząstek żebrowych, mialgia, ból kończyny, ból mięśniowo-szkieletowy); **zwiększenie aktywności aminotransferaz** (zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej (AspAT), polekowe uszkodzenie wątroby, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, nieprawidłowa czynność wątroby, zwiększenie wartości wyników czynności wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferaz); **wysypka** (wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka grudkowa, wysypka pęcherzykowa, wysypka guzkowata); **świąd** (świąd, uogólniony świąd, wysypka świądowa); **ból brzucha** (ból brzucha, ból w dolnej części brzucha, ból w górnej części brzucha, tkliwość brzucha); **zaburzenia wzroku** (niewyraźne widzenie, zmniejszona ostrości widzenia, zaburzenia wzroku); **zwiększenie aktywności amylazy** (zwiększenie aktywności amylazy, hiperamylazemia); **zwiększenie aktywności lipazy** (hiperlipazemia, zwiększenie aktywności lipazy); neuropatia nerwu wzrokowego (neuropatia nerwu wzrokowego, zapalenie nerwu wzrokowego); **zapalenie trzustki** (zapalenie trzustki, krwotoczne zapalenie trzustki); **niedokrwistość** (niedokrwistość, zmniejszenie stężenia hemoglobiny); **małopłytkowość** (trombocytopenia, zmniejszenie liczby płytek krwi); **neutropenia** (neutropenia, zmniejszenie liczby neutrofilii); **hiperbilirubinemia** (hiperbilirubinemia, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi); **kwasicca mleczanowa** (kwasicca mleczanowa, kwasicca); **skurcze mięśni** (skurcze mięśni, sztywność mięśniowo-szkieletowa); **zmęczenie** (zmęczenie, astenia); **kandydoza jamy ustnej** (kandydoza jamy ustnej, zakażenie grzybicze jamy ustnej, zapalenie kątów warg).

Δ: Działania niepożądane przypisywane linezolidowi

## Opis wybranych działań niepożądanych

### *Zwiększenie aktywności aminotransferaz*

W badaniu Nix-TB, w którym 109 pacjentów leczono pretomanidem w skojarzeniu z bedakiliną i linezolidem razem z pacjentami z badania ZeNix leczonymi w grupach otrzymujących dawki linezolidu przez 26 tygodni, u 19% pacjentów wystąpiło działanie niepożądane w postaci zwiększonej aktywności aminotransferaz (bardzo często). Z wyjątkiem jednego pacjenta, który zmarł w wyniku zapalenia płuc i posocznicy, u wszystkich pacjentów, u których wystąpiło zwiększenie aktywności aminotransferaz, można było kontynuować lub ponownie rozpocząć leczenie po jego przerwaniu oraz ukończyć cały cykl leczenia.

### *Wydłużenie odstępu QT w badaniu EKG*

Wydłużenie odstępu QT jest znanym działaniem niepożądanym bedakiliny. Wydaje się, że bedakilina w skojarzeniu z pretomanidem powoduje większe wydłużenie odstępu QT niż przewidywane podczas stosowania samej bedakiliny. Nie określono jednak w pełni wpływu pretomanidu. W badaniu Nix-TB przemijające działania niepożądane związane z leczeniem w postaci wydłużenia odstępu QT w elektrokardiogramie wystąpiły u 6 pacjentów (5,5%, często). Podczas całego badania Nix-TB u żadnego pacjenta nie odnotowano wynikającego z leczenia wydłużenia odstępu QTcF powyżej 480 ms. U jednego pacjenta odnotowano zmianę od punktu początkowego w QTcF powyżej 60 ms.

W badaniu ZeNix u pacjentów z grupy 26-tygodniowego leczenia nie zaobserwowano wydłużenia odstępu QT w elektrokardiogramie.

### *Mielosupresja*

Mielosupresja jest znanym działaniem niepożądanym linezolidu. W badaniu Nix-TB niedokrwistość, która była najczęstszym działaniem niepożądanym z zakresu cytopenii układu krwiotwórczego przypisywanym linezolidowi, wystąpiła u 37% (bardzo często) pacjentów. Większość cytopenii występowało po 2 tygodniach leczenia. Łącznie u trzech pacjentów wystąpiły cytopenie określone jako ciężkie: neutropenia u 1 pacjenta i niedokrwistość u 2 pacjentów. Wszystkie 3 ciężkie zdarzenia niepożądane prowadziły do przerwania stosowania linezolidu lub przerwania stosowania pretomanidu, bedakiliny i linezolidu oraz wszystkie ustąpiły.

W badaniu ZeNix zaobserwowano większą częstość występowania działań związanych z mielosupresją w grupie otrzymującej linezolid w dawce 1200 mg w porównaniu z grupą otrzymującą linezolid w dawce 600 mg przez 26 tygodni (28,9% w porównaniu z 13,3%). Większość przemijających, związanych z leczeniem działań niepożądanych w postaci mielosupresji miała nasilenie 1. lub 2. stopnia. Ogólnie rzecz biorąc, większość pierwszych, przemijających, związanych z leczeniem działań niepożądanych w postaci mielosupresji wystąpiła w ciągu pierwszych 9 tygodni leczenia, z wyjątkiem grupy leczonej dawką 1200 mg przez 26 tygodni, w której około połowa działań wystąpiła po 9. tygodniu.

W połączonych danych z badania dwóch pacjentów zgłosiło ciężkie działania niepożądane związane z niedokrwistością podczas stosowania linezolidu w dawce 1200 mg, a żadnych działań nie zgłoszono w grupie otrzymującej dawkę 600 mg.

### *Neuropatia obwodowa*

Neuropatia obwodowa jest znanym działaniem niepożądanym linezolidu. W badaniu Nix-TB neuropatia obwodowa wystąpiła u 81% pacjentów (bardzo często). W badaniu ZeNix 17 pacjentów (37,8%) zgłosiło związaną z leczeniem neuropatię obwodową w grupie leczonej dawką 1200 mg przez 26 tygodni; jedno z tych zdarzeń doprowadziło do przerwania leczenia. W grupie leczonej dawką 600 mg przez 26 tygodni mniej pacjentów zgłosiło neuropatię obwodową – 11 pacjentów (24,4%), a żaden z nich nie wymagał przerwania leczenia linezolidem lub przerwania leczenia.

Większość z tych działań niepożądanych miało nasilenie 1. stopnia i wystąpiło po 8 tygodniach.

### *Neuropatia nerwu wzrokowego*

Neuropatia nerwu wzrokowego jest znanym działaniem niepożądanym linezolidu. W badaniu Nix-TB neuropatia nerwu wzrokowego wystąpiła u dwóch pacjentów (2%, często); w obu przypadkach po 16 tygodniach leczenia. Oba przypadki były ciężkie z potwierdzoną badaniem siatkówki neuropatią nerwu wzrokowego/zapaleniem nerwu wzrokowego i prowadziły do przerwania stosowania linezolidu. Oba działania niepożądane ustąpiły.

Ogólnie w badaniu ZeNix 4 pacjentów (2,2%) zgłosiło neuropatię nerwu wzrokowego związaną z leczeniem. Wszyscy czterej pacjenci byli w grupie leczonej linezolidem w dawce 1200 mg przez 26 tygodni (8,9%). Maksymalne nasilenie działań niepożądanych było stopnia 1. (łagodne) u 1 pacjenta, stopnia 2. (umiarkowane) u 2 pacjentów i stopnia 3. (ciężkie) u 1 pacjenta. U wszystkich pacjentów trwale przerwano stosowanie linezolidu, z wyjątkiem jednego pacjenta, który zakończył już leczenie w momencie wystąpienia tego działania. Pierwsze działania niepożądane wystąpiły po 3 miesiącach leczenia i wszystkie ustąpiły. Nie zgłoszono żadnych przypadków neuropatii nerwu wzrokowego w badaniu ZeNix, gdy linezolid podawano w dawce 600 mg.

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

## **4.9 Przedawkowanie**

Nie ma żadnego doświadczenia dotyczącego ostrego przedawkowania pretomanidu. W razie celowego lub przypadkowego przedawkowania należy podjąć ogólne środki mające na celu podtrzymanie podstawowych czynności życiowych, w tym monitorowanie parametrów życiowych i EKG.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwprątkowe, leki stosowane w leczeniu gruźlicy, kod ATC: J04AK08.

#### Mechanizm działania

Uważa się, że mechanizm działania pretomanidu obejmuje hamowanie syntezy lipidów w ścianie komórkowej w warunkach tlenowych i generowanie reaktywnych form tlenu w warunkach beztlenowych. Redukcyjna aktywacja pretomanidu przez nitroreduktazę prątkową zależną od deazaflawiny (F420) jest niezbędna do aktywności w warunkach tlenowych i beztlenowych (patrz również mechanizm oporności poniżej).

#### Oporność

Aktywacja pretomanidu, która odbywa się w komórce bakteryjnej, jest zależna od enzymów kodowanych przez 5 genów, w tym nitroreduktaza zależna od kofaktora F420 nazywana Ddn, dehydrogenaza glukozy-6-fosforanowa nazywana Fgd1 oraz enzymy uczestniczące w biosyntezie F420 (FbiA, FbiB i FbiC). Mutacje w 5 genach kodujących te enzymy (*ddn*, *fgd1*, *fbiA*, *fbiB*, *fbiC*) wiązały się z dużym stopniem opornością na pretomanid w warunkach *in vitro*. Nie wszystkie izolaty ze zwiększonym minimalnym stężeniem hamującym (ang. MIC) posiadają mutacje w tych genach, co wskazuje na co najmniej jeden, inny mechanizm oporności. Pretomanid nie wykazuje oporności krzyżowej z żadnym innym, obecnie stosowanym lekiem przeciwgruźliczym, z wyjątkiem delamanidu, dla którego wykazano oporność krzyżową w warunkach

*in vitro*. Prawdopodobnie jest to spowodowane tym, że aktywacja pretomanidu i delamanidu odbywa się za pośrednictwem tego samego szlaku, patrz powyżej. W badaniach sponsorowanych przez TB Alliance dotychczas zaobserwowano tylko jeden przypadek nabytej oporności na pretomanid.

#### Wartość graniczna oznaczania wrażliwości

Na podstawie ograniczonych dostępnych informacji, krytyczne stężenie pretomanidu zostało tymczasowo ustalone na poziomie 1 µg/ml dla oznaczeń z wykorzystaniem systemu MGIT. Ponad 99% przebadanych izolatów klinicznych miało wartości MIC na poziomie lub poniżej 1 µg/ml. Natomiast wszystkie izolaty *Mycobacterium tuberculosis* z potwierdzonym mechanizmem oporności na pretomanid miały wartości MIC powyżej tego stężenia.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

##### **Badanie Nix-TB**

Pretomanid oceniano w wielośrodkowym badaniu prowadzonym metodą otwartej próby z pacjentami z gruźlicą płuc o rozszerzonej oporności na leki (ang. extensively drug resistant, XDR) lub wielolekoopornej (ang. multidrug-resistant, MDR) nietolerującej leczenia lub niereagującej na leczenie. Pacjenci otrzymywali wskazany schemat leczenia pretomanidem, bedakiliną i linezolidem przez 6 miesięcy (z możliwością przedłużenia do 9 miesięcy) z 24-miesięcznym okresem obserwacji. Dawka początkowa linezolidu wynosiła 600 mg dwa razy na dobę lub 1200 mg raz na dobę. Podczas badania leczenie stosowano łącznie u 109 pacjentów.

Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności badania było niepowodzenie leczenia definiowane jako częstość występowania niepowodzenia bakteriologicznego, nawrotu bakteriologicznego (zmiana wyniku posiewu na dodatni po zakończeniu leczenia z obecnością tego samego szczepu *Mycobacterium tuberculosis*, po uzyskaniu wyniku ujemnego podczas leczenia) lub niepowodzenie kliniczne podczas obserwacji do 6 miesięcy od zakończenia leczenia. Pacjentów, u których zaobserwowano niepowodzenie leczenia sklasyfikowano jako mających niekorzystny wynik leczenia.

Średni wiek pacjentów wynosił 35,6 lat. 48% stanowiły kobiety, a 52% mężczyźni. Średni czas od zdiagnozowania gruźlicy wynosił 24 miesiące. U 47%/38% pacjentów wystąpiły jednostronne/dwustronne zmiany jamiste, a 51% pacjentów miało dodatni wynik na obecność wirusa HIV (ze średnią liczbą komórek CD4 wynoszącą 396 komórek/µl).

Poniższa tabela zawiera wyniki pierwszorzędowej analizy skuteczności.

**Tabela 2: Pierwszorzędowa analiza skuteczności w badaniu Nix-TB**

	<b>Łącznie</b>	<b>XDR</b>	<b>TI/NR MDR</b>
N	109	71 (65%)	38 (35%)
Nie do oceny	2	1	1
Łącznie poddanych ocenie	107	70	37
Korzystny	98 (92%)	63 (90%)	35 (95%)
Niekorzystny	9 (8%)	7 (10%)	2 (5%)

XDR: o rozszerzonej oporności na leki

TI/NR MDR: wielolekooporna nietolerująca leczenia lub niereagująca na leczenie

Wyniki były podobne u pacjentów z ujemnym i dodatnim wynikiem na obecność wirusa HIV. Wśród 9 niekorzystnych wyników 6 stanowiły zgony podczas otrzymywania leczenia. Dodatkowo u dwóch pacjentów odnotowano nawrót po zakończeniu leczenia. Jeden z tych pacjentów następnie zmarł.

##### **Badanie ZeNix**

Pretomanid oceniano w częściowo zaślepionym, randomizowanym badaniu fazy III oceniającym bezpieczeństwo i skuteczność różnych dawek i czasu trwania leczenia linezolidem z bedakiliną i

pretomanidem (BPaL) u uczestników z zakażeniem płuc gruźlicą o dużej oporności na leki (XDR-TB), gruźlicą typu pre-XDR-TB lub nietolerującą leczenia, lub niereagującą na leczenie gruźlicą wielolekooporną (MDR-TB).

Łącznie 181 pacjentów przydzielono losowo do jednej z 4 grup leczenia, z których 45 otrzymywało 1200 mg lub 600 mg linezolidu w schemacie BPaL przez 26 tygodni, a 46 i 45 pacjentów otrzymywało odpowiednio 1200 mg lub 600 mg linezolidu w schemacie BPaL przez 9 tygodni. Średni wiek pacjentów wynosił 37,1 lat, a 67,4% stanowili mężczyźni. Większość uczestników była rasy białej (63,5%), a pozostali uczestnicy byli rasy czarnej (36,5%). Większość uczestników miała aktualnie zdiagnozowaną gruźlicę (czynnik stratyfikacyjny) typu pre-XDR-TB (47,0%) lub XDR-TB (41,4%), a pozostali uczestnicy mieli niereagującą na leczenie lub nietolerującą leczenia gruźlicę MDR-TB (odpowiednio 6,6% i 5,0%).

Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności badania była częstość występowania niepowodzenia leczenia (niekorzystny wynik) definiowanego jako niepowodzenie bakteriologiczne, nawrót lub niepowodzenie kliniczne po 6 miesiącach (26 tygodniach) od zakończenia leczenia. Pacjentów sklasyfikowano jako mających korzystny, niekorzystny lub niemożliwy do oceny wynik leczenia po 6 miesiącach (26 tygodniach) od zakończenia leczenia.

Wyniki pierwszorzędownej analizy skuteczności przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 3: Pierwszorzędowna analiza skuteczności w badaniu ZeNix**

	<b>Linezolid 1200 mg 26 tygodni (N = 45) n (%)</b>	<b>Linezolid 1200 mg 9 tygodni (N = 46) n (%)</b>	<b>Linezolid 600 mg 26 tygodni (N = 45) n (%)</b>	<b>Linezolid 600 mg 9 tygodni (N = 45) n (%)</b>	<b>Łącznie (N = 181) n (%)</b>
<b>Niemożliwy do oceny</b>	1	1	0	1	3
<b>Łącznie możliwy do oceny</b>	44	45	45	44	178
<b>Korzystny</b>	<b>41 (93,2%)</b>	<b>40 (88,9%)</b>	<b>41 (91,1%)</b>	<b>37 (84,1%)</b>	<b>159 (89,3%)</b>
<b>Niekorzystny</b>	<b>3 (6,8%)</b>	<b>5 (11,1%)</b>	<b>4 (8,9%)</b>	<b>7 (15,9%)</b>	<b>19 (10,7%)</b>
95% CI dla wyniku korzystnego	81,3% do 98,6%	75,9% do 96,3%	78,8% do 97,5%	69,9% to 93,4%	83,8% do 93,4%

CI = przedział ufności; N = łączna liczba uczestników w odpowiedniej analizowanej populacji; n = liczba uczestników w każdej kategorii.

Wynik korzystny i niekorzystny zgodnie z definicją w planie analizy statystycznej dla zmodyfikowanej populacji zgodnie z zaplanowanym leczeniem.

## Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań pretomanidu w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu wielolekoopornej gruźlicy (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Właściwości farmakokinetyczne pretomanidu są podobne u zdrowych dorosłych i u dorosłych pacjentów zakażonych gruźlicą.

### Wełnianie

Nie określono względnej biodostępności pretomanidu. Z dwóch badań bilansu masy wynika, że biodostępność względna jest większa niż 53% i 64%.

Mediana wartości  $t_{max}$  mieści się w zakresie od 4 do 5 godzin.

Podanie 200 mg z wysokokalorycznym posiłkiem z dużą zawartością tłuszczu prowadziło do średniego wzrostu  $C_{max}$  o 76% i średniego wzrostu  $AUC_{0-inf}$  o 88% w porównaniu z podaniem na czczo.

### Dystrybucja

Stopień wiązania pretomanidu z białkami osocza ludzkiego wynosi 86,4%, zatem niezwiązana frakcja ( $f_u$ ) stanowi 13,6%. Stopień wiązania z albuminą surowicy ludzkiej był podobny (82,7%) sugerując, że wiązanie z albuminą jest odpowiedzialne za wiązanie pretomanidu z białkami osocza ludzkiego. Średnia pozorna objętość dystrybucji ( $V_d/F$ ) po podaniu pojedynczej dawki 200 mg na pełny żołądek wynosiła 97 l, natomiast średnia masa ciała wynosiła 72 kg.

### Metabolizm

Profil metaboliczny pretomanidu nie jest jeszcze w pełni określony. Pretomanid jest w znacznym stopniu metabolizowany oraz zidentyfikowano ponad 19 metabolitów za pośrednictwem kilku szlaków metabolicznych. W badaniu bilansu masy okres półtrwania pretomanidu wynosił 16 godzin, a radioaktywności całkowitej 18 dni, co wskazuje na obecność częściowo niezidentyfikowanych długotrwałych metabolitów.

W warunkach *in vitro* pretomanid był umiarkowanie metabolizowany przez CYP3A4. Rolę CYP3A4 potwierdzono również na podstawie badania klinicznego interakcji leku z induktorami CYP3A4. Redukcja grupy nitrowej w *Mycobacterium tuberculosis* i potencjalnie w mikroflorze przewodu pokarmowego również bierze udział w metabolizmie pretomanidu.

Pretomanid nie jest substratem cytochromu P450 (CYP) 2C9, 2C19 ani 2D6 w warunkach *in vitro*.

### Eliminacja

Odzysk całkowitej radioaktywności po podaniu pojedynczej dawki  $^{14}C$ -pretomanidu wynosił około 90%, gdzie około 53-65% było wydalane z moczem i 26-38% z kałem.

Pretomanid, w klinicznie istotnych stężeniach, nie jest substratem ani inhibitorem transporterów pompy eksportowej soli żółciowej (BSEP), białka odpowiedzialnego za usuwanie wielu leków i toksyn (MATE)1, MATE2-K, transportera anionów organicznych (OAT)1, OAT1B1 i transportera kationów organicznych (OCT)1i. Pretomanid nie jest substratem OAT3, białka oporności raka piersi (BCRP), glikoproteiny P (P-gp), OCT2 i polipeptydów transportujących aniony organiczne (OATP)1B3. Potencjał hamowania P-gp, OATP1B3, OCT2 i BCRP przez pretomanid nie był badany w klinicznie istotnych stężeniach.

Pozorny klirens ( $CL/F$ ) po podaniu pojedynczej dawki wynosił odpowiednio 7,6 i 3,9 l/h na czczo i po posiłku. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił 17 godzin.

### Nieliniowość

Po podaniu na czczo biodostępność zmniejszała się wraz ze zwiększaniem dawek (50 do 1500 mg na dobę) z saturacją wchłaniania powyżej 1000 mg. Po podaniu na pełny żołądek nie obserwowano żadnych istotnych różnic w biodostępności w przedziale dawek od 50 mg do 200 mg.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie określono farmakokinetyki pretomanidu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie określono farmakokinetyki pretomanidu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

### *Dzieci i młodzież*

Nie określono farmakokinetyki pretomanidu u dzieci i młodzieży.

### *Osoby w podeszłym wieku*

Istnieją ograniczone dane kliniczne (n = 5) dotyczące stosowania pretomanidu u pacjentów w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat).

### *Rasa*

Nie zaobserwowano żadnych klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce pretomanidu między pacjentami rasy czarnej i kaukaskiej. Nie określono farmakokinetyki pretomanidu u innych ras.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

U szczurów otrzymujących pretomanid w dawce 300 mg/kg na dobę przez 13 tygodni z ekspozycją na 7-krotność maksymalnej dawki zalecanej u ludzi (ang. maximum recommended human dose, MRHD) i w dawce 100 mg/kg na dobę przez 26 tygodni z ekspozycją na 3-4-krotność MRHD występowała zaćma. Zaćmy nie obserwowano pod koniec dawkowania u małąp otrzymujących pretomanid doustnie w dawce 450 mg/kg na dobę (ekspozycja na 10,5-krotność MRHD) przez 4 tygodnie i 300 mg/kg na dobę (ekspozycja na 5,4-krotność MRHD) przez 12 tygodni, ale obserwowano u 2 z 12 małąp podczas 13 tygodniowego okresu powrotu do zdrowia po leczeniu. W kolejnym badaniu na małąpach zaćmy nie obserwowano po 13 tygodniach leczenia z zastosowaniem doustnej dawki pretomanidu do 300 mg/kg na dobę (ekspozycja na 5-krotność MRHD) ani podczas 20-tygodniowego okresu powrotu do zdrowia po leczeniu. Ponadto zaćmy nie obserwowano w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u małąp trwających do 9 miesięcy (ekspozycja na około 2-3-krotność MRHD). Ponadto w 2-letnim badaniu rakotwórczości u szczurów pretomanid powodował zwiększoną częstość występowania zaćmy po zastosowaniu dawki 10 mg/kg/dobę, powodując ekspozycję w tym samym zakresie, co w przypadku MRHD. Znaczenie kliniczne tej obserwacji nie jest znane.

W badaniach po podaniu wielokrotnym u szczurów drgawki obserwowano przy ekspozycji ogólnoustrojowej 4 do 10-krotnie większej niż ekspozycja kliniczna na MRHD 200 mg na dobę ( $C_{\max} = 3,1 \mu\text{g/ml}$  i  $\text{AUC}_{0-24} = 57 \text{ h} \times \mu\text{g/ml}$ ). W badaniach po podaniu wielokrotnym u małąp drgawki obserwowano przy ekspozycji 2 do 8-krotnie większej niż ekspozycja na MRHD. Drgawki obserwowano w obu gatunkach przy mniejszej ekspozycji w badaniach z dłuższym okresem trwania (6 miesięcy u szczurów i 9 miesięcy u małąp). Mechanizm drgawek w badaniach nieklinicznych pretomanidu jest nieznan. Istotność kliniczna tych ustaleń jest nieznaną.

Pretomanid może potencjalnie wpływać na repolaryzację serca za pośrednictwem blokady kanałów potasowych hERG i (lub) innych kanałów jonowych serca, w tym Nav1.5 i KCNQ1/minK.

U szczurów i myszy obserwowano toksyczne działanie na jądra bez marginesu narażenia w odniesieniu do MRHD. U samców szczurów leczonych doustnym pretomanidem obserwowano zmniejszoną płodność lub całkowitą niepłodność. Nie wykazano żadnego bezpośredniego wpływu pretomanidu na organy rozrodcze małąp otrzymujących pretomanid doustnie przez 3-miesiące i 9-miesiące. U małąp obserwowano zmniejszoną ruchliwość plemników, zmniejszoną całkowitą liczbę plemników i zwiększony odsetek nieprawidłowych plemników. Z przedklinicznych danych wynika, że gryzonie są podatne na uszkodzenie jąder spowodowane pretomanidem. Biomarkerami tego uszkodzenia są nieprawidłowe wyniki stężenia męskich hormonów rozrodczych w surowicy. W badaniach przedklinicznych na ssakach naczelnych nie obserwowano zmian w jądrach lub męskich hormonach rozrodczych związanych z pretomanidem.

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań wpływu na rozwój zarodka i płodu oraz rozwój około- i pourodzeniowy, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

U szczurów badano przenikanie pretomanidu z mlekiem matki do młodych. Po 14 dniach podawania dawki 20 mg/kg na dobę, średnie stężenie w osoczu matki 6 godzin po podaniu dawki wynosiło  $2,84 \mu\text{g/ml}$ . Wartość ta jest zbliżona do średniego  $C_{\max}$  w stanie stacjonarnym dla 200 mg pretomanidu

u ludzi. Równocześnie średnie stężenie w mleku wynosiło 4,07 µg/ml, a średnie stężenie w osoczu u młodych szczurów było równe 0,119 µg/ml. Stężenie pretomanidu w mleku szczurów niekoniecznie przewiduje stężenie pretomanidu w mleku ludzkim.

W badaniach genotoksyczności pretomanidu nie wykryto żadnego działania mutagennego ani klastrogeznego. Krążący metabolit pretomanidu tj. M50 był mutagenny w badaniu mutacji powrotnych w komórkach bakteryjnych. Nie wykazano żadnego potencjału rakotwórczego w 6-miesięcznym badaniu na transgenicznym szczurze, u którego metabolit ten jest wytwarzany. W 2-letnim badaniu u szczurów zaobserwowano zwiększoną częstość występowania gruczolaków z komórek Leydiga po zastosowaniu dawki 10 mg/kg/dobę. Obserwacja ta ma prawdopodobnie ograniczone znaczenie dla ludzi.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Laktoza jednowodna  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Skrobi glikolan sodowy  
Magnezu stearynian  
Krzemionka koloidalna  
Sodu laurylosiarczan  
Powidon

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

4 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Butelki z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z polipropylenową zakrętką z wkładką z masy celulozowej i watą higroskopijną lub wypełniaczem.

Wielkość opakowania: 26 tabletek.

Blistry z folii PVC/PVdC-Aluminium.

Wielkości opakowań: 14, 14 × 1 (dawka pojedyncza), 182, 182 × 1 (dawka pojedyncza) tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.



**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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 WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31 lipca 2020 r  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 czerwca 2023 r

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Mylan Hungary Kft  
Mylan utca 1.  
Komarom  
2900  
Węgry

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

## **D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO TEKTUROWE (BLISTER)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Dovprela 200 mg tabletki  
pretomanid

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletką zawiera 200 mg pretomanidu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę.  
Patrz ulotka, aby uzyskać więcej informacji.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka

*Blistry:*

14 tabletek

182 tabletki

*Perforowane blistry podzielne na dawki pojedyncze:*

14 × 1 tabletką

182 × 1 tabletką

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Dovprela 200 mg tabletki

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH**

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Dovprela 200 mg tabletki  
pretomanid

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Mylan IRE Healthcare Limited

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**



**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH  
ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE (BUTELKA)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Dovprela 200 mg tabletki  
pretomanid

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletkę zawiera 200 mg pretomanidu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę.  
Patrz ulotka, aby uzyskać więcej informacji.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

26 tabletek

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/20/1437/003

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Dovprela 200 mg tabletki

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA BUTELKI**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Dovprela 200 mg tabletki  
pretomanid

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki zawiera 200 mg pretomanidu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę.  
Patrz ulotka, aby uzyskać więcej informacji.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

26 tabletek

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/20/1437/003

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

### Dovprela 200 mg tabletki pretomanid

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki

1. Co to jest Dovprela i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Dovprela
3. Jak przyjmować Dovprela
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Dovprela
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest Dovprela i w jakim celu się go stosuje

Dovprela zawiera substancję czynną pretomanid, która jest antybiotykiem. Antybiotyki to leki, które zabijają bakterie powodujące choroby.

Dovprela jest stosowany w skojarzeniu z dwoma innymi lekami tj. z linezolidem i bedakiliną w leczeniu gruźlicy płuc w sytuacjach gdy choroba stała się oporna na wiele innych antybiotyków:

- gruźlica o rozszerzonej oporności na leki lub
- gruźlica wielolekooporna nietolerująca leczenia lub niereagująca na leczenie.

Lek jest stosowany u dorosłych w wieku co najmniej 18 lat.

#### 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Dovprela

##### Kiedy nie przyjmować leku Dovprela

- jeśli pacjent ma uczulenie na pretomanid, antybiotyki z grupy nitroimidazoli lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ponieważ pretomanid musi być stosowany w skojarzeniu z innymi lekami przeciwgruźliczym, tj. z linezolidem i bedakiliną, należy również zapoznać się z treścią punktu „Kiedy nie przyjmować leku” ulotek dołączonych do opakowań tych leków. W razie wątpliwości dotyczących informacji zawartych w ulotkach dołączonych do opakowań należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

## Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Dovprela należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką, jeśli:

- u pacjenta występuje zmniejszona czynność wątroby,
- pacjent regularnie spożywa alkohol,
- u pacjenta występuje zmniejszona czynność nerek,
- u pacjenta występują lub występowały zaburzenia rytmu serca lub jeśli u kogoś z jego rodziny występują zaburzenia rytmu serca,
- pacjent ma niewydolność serca,
- pacjent ma niedoczynność tarczycy,
- u pacjenta występuje zmniejszone stężenie wapnia, magnezu lub potasu.

### *Uszkodzenie wątroby*

Podczas stosowania leku Dovprela, linezolidu i bedakiliny istnieje ryzyko uszkodzenia wątroby. W związku z tym lekarz będzie monitorował pacjenta pod kątem obecności objawów przedmiotowych uszkodzenia wątroby oraz będzie pobierał próbki krwi przed rozpoczęciem leczenia i regularnie podczas leczenia.

Należy poinformować lekarza w razie wystąpienia poniższych objawów:

- zmęczenie,
- brak lub utrata apetytu,
- nudności,
- zażółcenie skóry i oczu,
- ciemne zabarwienie moczu,
- ból brzucha.

Lekarz dostosuje leczenie w razie wystąpienia uszkodzenia wątroby.

### *Zmniejszenie liczby komórek krwi*

Stosowanie leku Dovprela, linezolidu i bedakiliny może prowadzić do istotnego zmniejszenia liczby komórek krwi, takich jak płytki krwi, czerwone krwinki i białe krwinki nazywane neutrofilami. Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem w razie wystąpienia jakichkolwiek objawów w postaci siniaków, krwawienia lub zakażeń.

Lekarz będzie monitorował morfologię krwi przed rozpoczęciem leczenia i regularnie podczas leczenia. Lekarz dostosuje leczenie w razie spadku liczby komórek krwi.

### *Zaburzenia nerwów rąk, stóp lub oczu*

Podczas leczenia mogą wystąpić zaburzenia nerwów rąk, stóp lub oczu. Należy skontaktować się z lekarzem, jeśli podczas leczenia wystąpią problemy ze wzrokiem lub drętwienie, mrowienie lub pieczenie rąk, lub stóp. Lekarz dostosuje leczenie w takich przypadkach. W razie wystąpienia problemów ze wzrokiem należy skontaktować się z lekarzem w celu niezwłocznego przeprowadzenia badania wzroku.

### *Zwiększone stężenie kwasu mlekowego we krwi*

Podczas leczenia może wystąpić zaburzenie w postaci nadmiernego zakwaszenia krwi nazywane kwasica mleczanową. W razie wystąpienia nawracających nudności lub wymiotów należy skontaktować się z lekarzem. Lekarz może dostosować leczenie w takich przypadkach.

### *Problemy z sercem*

Podczas leczenia może wystąpić określona nieprawidłowość rytmu serca nazywana wydłużeniem odstępu QT. W związku z tym lekarz będzie wykonywał badanie EKG przed rozpoczęciem leczenia i regularnie podczas leczenia. Leczenie zostanie dostosowane w razie wystąpienia nieprawidłowości rytmu serca. Ponadto lekarz będzie monitorował stężenie potasu, wapnia i magnezu, a w razie nieprawidłowych wartości, przywrócić je do normy.

Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności leku Dovprela w skojarzeniu z lekami innymi niż linezolid i bedakilina, i w związku z tym nie należy go stosować w ramach żadnego innego leczenia skojarzonego.

### **Dzieci i młodzież**

Lek nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Jest to spowodowane tym, że lek nie był badany w tej grupie wiekowej.

### **Lek Dovprela a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, w tym o terapiach ziołowych. Leki te mogą wpłynąć na sposób działania leku Dovprela lub zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

**Należy unikać stosowania** leku Dovprela jednocześnie z którymkolwiek z poniższych leków. Mogą one zmniejszać działanie leku Dovprela, więc leczenie może być nieskuteczne. W związku z tym należy niezwłocznie poinformować o nich lekarza:

- ryfampicyna, ryfamycyna, ryfapentyna, ryfabutyna: inne leki stosowane w leczeniu gruźlicy lub określonych, innych zakażeń,
- efawirenz, etrawiryra: leki stosowane w leczeniu zakażenia wirusem HIV,
- karbamazepina, fenytoina: leki stosowane w leczeniu padaczki i określonych stanów bólowych,
- ziele dziurawca zwyczajnego: lek ziołowy stosowany w leczeniu depresji i lęku.

Należy również **unikać** stosowania leków, które mogą uszkadzać wątrobę (innych niż bedakilina i linezolid). Należy zwrócić się do lekarza, który poinformuje, których leków to dotyczy.

Należy poinformować lekarza o stosowaniu poniższych leków:

- metotreksat: lek stosowany w leczeniu ciężkiego zapalenia stawów, raka i choroby skóry - łuszczycy,
- benzylopenicylina, cyprofloksacyna: leki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych,
- indometacyna: lek stosowany w leczeniu bólu i stanu zapalnego,
- rytonawir: lek stosowany w leczeniu zakażenia wirusem HIV.

### **Stosowanie leku Dovprela z alkoholem**

Podczas stosowania leku Dovprela należy unikać spożywania alkoholu, ponieważ może to zwiększać ryzyko ciężkiego uszkodzenia wątroby.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

- **Ciąża**  
Istnieją bardzo ograniczone dane dotyczące stosowania leku Dovprela w okresie ciąży. W związku z tym Dovprela można stosować w okresie ciąży tylko jeśli korzyści dla pacjentki przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu. Lekarz zdecyduje czy pacjentka powinna otrzymywać leczenie lekiem Dovprela.
- **Karmienie piersią**  
Nie wiadomo, czy pretomanid przenika do mleka ludzkiego. Lekarz zdecyduje czy pacjentka powinna przerwać karmienie piersią lub unikać stosowania leku Dovprela.



## **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Po przyjęciu leku Dovprela u pacjenta mogą wystąpić zawroty głowy lub problemy ze wzrokiem. W takim przypadku nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

## **Dovprela zawiera laktozę i sól**

Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

## **3. Jak przyjmować Dovprela**

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Dovprela stosuje się w skojarzeniu z linezolidem i bedakiliną. Należy również przeczytać ulotki dołączone do opakowań tych leków. W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

### **Zalecana dawka to**

- Dovprela: 1 tabletkę raz na dobę
- linezolid: 600 mg na dobę
- bedakilina: 400 mg raz na dobę przez 2 tygodnie, a następnie 200 mg 3 razy na tydzień (z co najmniej 48-godzinnym odstępem między dawkami). Na przykład pacjent może przyjmować bedakilinę co tydzień w poniedziałek, środę i piątek rozpoczynając od 3. tygodnia.

### **Sposób przyjmowania**

Dovprela należy przyjmować w tym samym czasie co linezolid i bedakilinę. Tabletki należy połykać popijając je wodą i przyjmować je z jedzeniem.

Tabletki należy przyjmować pod bezpośrednim nadzorem fachowego personelu medycznego lub zgodnie z lokalną praktyką.

### **Okres stosowania**

Czas trwania leczenia z zastosowaniem skojarzenia leku Dovprela z linezolidem i bedakiliną wynosi 26 tygodni. Lekarz może zdecydować o przedłużeniu tego okresu lub przerwaniu dawkowania, aby zapewnić, że leczenie jest bezpieczne i skuteczne dla pacjenta.

### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Dovprela**

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem i zabrać ze sobą opakowanie leku.

### **Pominięcie przyjęcia leku Dovprela**

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Zaleca się przyjęcie wszystkich pominiętych dawek pretomanidu i bedakiliny na koniec leczenia. Nie zaleca się przyjmowania na koniec leczenia dawek linezolidu pominiętych z powodu działań niepożądanych. W razie wątpliwości co należy zrobić w przypadku pominięcia dawki należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

### **Przerwanie przyjmowania leku Dovprela**

Nie należy przerywać przyjmowania leku Dovprela ani leków przyjmowanych w skojarzeniu z nim tj. linezolidu lub bedakiliny bez zgody lekarza. Pomijanie dawek i nieukończenie pełnego cyklu leczenia

może prowadzić do nieskuteczności leczenia oraz do pogorszenia gruźlicy. Ponadto zwiększy to szanse, że bakterie staną się odporne na te leki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

#### 4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Podczas stosowania leku Dovprela w skojarzeniu z linezolidem i bedakiliną zgłaszano następujące działania niepożądane:

W przypadku wystąpienia któregoś z poniższych działań niepożądanych, **należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem:**

**Bardzo często** (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- Zmniejszenie liczby czerwonych krwinek.  
Możliwe objawy to: uczucie zmęczenia, osłabienie, duszności, utrata przytomności i zwiększone pragnienie.  
Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych zwanych aminotransferazami, takich jak AlAT, AspAT, we krwi.  
W razie wystąpienia objawów, takich jak zmęczenie, brak lub utrata apetytu, nudności, zażółcenie skóry i oczu, ciemne zabarwienie moczu lub ból brzucha, należy poinformować o tym lekarza.

**Często** (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 10 osób)

- Zmniejszenie liczby białych krwinek lub płytek krwi.  
Możliwe objawy to: siniaki, krwawienie lub zakażenia.
- Zwiększona aktywność enzymu wątrobowego o nazwie gamma GT (określającego czynność wątroby) we krwi.
- Zwiększone stężenie kwasu mlekowego we krwi.  
W razie nawracających nudności lub wymiotów, należy skontaktować się z lekarzem.

Inne działania niepożądane mogą wystąpić z poniższymi częstościami:

**Bardzo często** (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- nudności, wymioty, niestrawność,
- trądzik
- zmniejszony apetyt,
- problemy z nerwami rąk lub stóp, takie jak ból, pieczenie, nieprawidłowe odczuwanie lub drętwienie.

**Często** (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 10 osób)

- zakażenie grzybicze (w tym grzybami, drożdżakami z rodzaju Candida) jamy ustnej lub gardła, którego objawem są białe plamy,
- trudności w zasypianiu,
- zmęczenie,
- zaburzenia smaku,
- zawroty głowy,
- ból głowy,
- skurcze mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy, np. ból stawów, ból pleców, ból mięśni,
- biegunka, zaparcie,
- stan zapalny błony śluzowej żołądka, stan zapalny trzustki,
- refluks soków żołądkowych do przełyku,
- ból brzucha,

- utrata włosów, sucha skóra, świąd skóry, wysypka,
- podrażnienie lub ból oka, suche oko, problemy ze wzrokiem,
- uszkodzenie i (lub) stan zapalny z obrzękiem nerwu wzrokowego oraz zaburzenia wzroku,
- nieprawidłowa aktywność elektryczna serca (wydłużony odstęp QT w badaniu elektrokardiograficznym),
- zwiększenie we krwi:
  - aktywności amylazy,
  - stężenia bilirubiny, która jest żółtą substancją rozpadu pigmentu krwi,
  - aktywności lipazy,
  - aktywności fosfatazy zasadowej,
  - stężenia kreatyniny
  - aktywności fosfokinazy kreatynowej,
  - stężenia mocznika,
- zmniejszenie stężenia cukru we krwi,
- zmniejszenie stężenia magnezu we krwi.

**Niezbyt często** (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 100 osób)

- zakażenie grzybicze,
- zbyt duża utrata płynów, zmniejszona objętość płynów w organizmie,
- lęk, depresja,
- powiększenie wątroby,
- zażółcenie skóry, narządów wewnętrznych i (lub) białek oczu (żółtaczka),
- zaburzenia soczewki oka,
- pogorszenie zdolności wyraźnego widzenia skupiając wzroku na przedmiotach znajdujących się blisko,
- świąd oka, obrzęk oka,
- obrzęk tarczy nerwu wzrokowego (prowadzący do utraty wzroku),
- głuchota,
- uczucie przyspieszonego bicia serca,
- przyspieszone bicie serca,
- niskie ciśnienie krwi,
- kaszel, krwawienie z nosa,
- uczucie wzdęcia,
- pieczenie języka, powiększenie niewielkich, sutkowatych struktur znajdujących się na górnej powierzchni języka,
- egzema, nadmierna pigmentacja skóry,
- niezdolność do erekcji lub utrzymania erekcji,
- nieregularne krwawienia z pochwy, zwłaszcza między spodziewanymi krwawieniami menstruacyjnymi,
- złe samopoczucie ogólne,
- nieprawidłowa obecność albuminy w moczu,
- wymioty z krwią,
- zmniejszona eliminacja kreatyniny (produkt rozpadu w tkance mięśniowej) przez nerki,
- niedobór krwinek białych i czerwonych oraz płytek krwi,
- zmniejszenie stężenia wapnia we krwi,
- zwiększenie stężenia we krwi:
  - izoenzymu (MB) fosfokinazy kreatynowej,
  - kwasu moczowego.

## **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać Dovprela**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku, butelce lub blistrze po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania leku.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera Dovprela**

- Substancją czynną leku jest pretomanid. Każda tabletką zawiera 200 mg pretomanidu.
- Pozostałe składniki to: laktoza jednowodna, celuloza mikrokrystaliczna, skrobi glikolan sodowy, magnezu stearynian, krzemionka koloidalna, sodu laurylosiarczan, powidon.

### **Jak wygląda Dovprela i co zawiera opakowanie**

Dovprela to biała lub biaława, owalna tabletką z wytłoczoną literą „M” po jednej stronie i symbolem „P200” po drugiej stronie. Wymiary tabletki: 18 × 9 mm.

Tabletki są dostępne w:  
Blistrach zawierających 14, 14 × 1, 182 lub 182 × 1 tabletek  
Butelkach plastikowych zawierających 26 tabletek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **Podmiot odpowiedzialny**

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

### **Wytwórca**

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Майлан ЕООД  
Тел.: +359 2 44 55 400

**Česká republika**

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

**Danmark**

Viatris ApS  
Tlf: +45 28 11 69 32

**Deutschland**

Viatris Healthcare GmbH  
Tel: +49 800 0700 800

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Viatris Hellas Ltd  
Τηλ: +30 2100 100 002

**España**

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

**France**

Viatris Santé  
Tél: +33 1 40 80 15 55

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Lietuva**

Mylan Healthcare UAB  
Tel: +370 5 205 1288

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Mylan EPD Kft  
Tel.: + 36 1 465 2100

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

ViatrisAS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 2418

**Polska**

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

**Portugal**

Viatris Healthcare, Lda.  
Tel: + 351 21 412 72 00

**România**

BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**

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

**Ísland**

Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd  
Τηλ: +357 2220 7700

**Latvija**

Mylan Healthcare SIA  
Tel: +371 676 055 80

**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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}**

**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<https://www.ema.europa.eu>