

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dovprela 200 mg comprimat

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține pretomanid 200 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză (sub formă de monohidrat) 294 mg și sodiu 5 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate.

Comprimat oval, de culoare albă până la albicioasă, gravat cu M pe o parte și cu P200 pe cealaltă parte.

Dimensiunile comprimatului: 18 × 9 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Dovprela este indicat în asociere cu bedaquilină, linezolid și moxifloxacină pentru tratamentul

- adulților cu tuberculoză (TB) pulmonară cauzată de *Mycobacterium tuberculosis* rezistentă la rifampicină, cu sau fără rezistență la izoniazidă.

Dovprela este indicat în asociere cu bedaquilină și linezolid pentru tratamentul

- adulților cu TB pulmonară cauzată de *M. tuberculosis* rezistentă la izoniazidă, rifampicină și o fluorochinolonă, cu sau fără rezistență la izoniazidă (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.1).

Trebuie să se ia în considerare ghidurile oficiale cu privire la utilizarea corespunzătoare a agenților antibacterieni.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu pretomanid trebuie inițiat de un medic cu experiență în gestionarea TB cauzate de *M. tuberculosis* drog-rezistentă.

Pretomanid trebuie administrat prin terapie observată direct (TOD) sau în conformitate cu practicile locale.

Doze

Doza recomandată este de 200 mg (un comprimat) de pretomanid, o dată pe zi, timp de 26 săptămâni.

Pretomanid trebuie administrat doar în asociere cu bedaquilină (400 mg o dată pe zi timp de 2 săptămâni, urmat de 200 mg de 3 ori pe săptămână [cu un interval de cel puțin 48 ore între doze], pe cale orală, timp de 26 săptămâni în total) și linezolid (600 mg pe zi, pe cale orală, timp de până la 26 săptămâni), cu sau fără moxifloxacină (400 mg o dată pe zi timp de 26 săptămâni). Vezi și informațiile de mai jos, cu privire la durata tratamentului.

În caz de TB pulmonară cu rezistență confirmată la rifampicină și o fluorochinolonă, cu sau fără rezistență la izoniazidă, pretomanid trebuie să fie utilizat în asociere cu bedaquilină și linezolid, iar administrarea de moxifloxacină trebuie omisă.

Pentru informații suplimentare privind utilizarea acestor medicamente, trebuie consultate informațiile referitoare la medicament pentru bedaquilină, linezolid și moxifloxacină.

În plus, vezi pct. 4.4 pentru informații referitoare la modificarea dozei de linezolid, care a fost aplicată în timpul studiului clinic ZeNix, și vezi pct. 5.1 pentru detalii cu privire la studiu.

Încetarea schemei de tratament cu pretomanid-bedaquilină-linezolid +/- moxifloxacină (vezi și pct. 4.4, 4.8 și 5.1)

- Dacă se încetează, din orice motiv, tratamentul cu bedaquilină sau pretomanid, trebuie încetată întreaga schemă de tratament asociat.
- Dacă linezolidul este încetat definitiv în timpul celor patru săptămâni consecutive inițiale de tratament, trebuie încetată întreaga schemă de tratament asociat.
- Dacă linezolidul este încetat după cele patru săptămâni consecutive inițiale de tratament, schema poate fi continuată doar cu bedaquilină, pretomanid și cu sau fără moxifloxacină.

Doze omise

Orice doză omisă de pretomanid, bedaquilină și moxifloxacină trebuie recuperată la finalul tratamentului. Dozele de linezolid care sunt omise din cauza reacțiilor adverse ale linezolidului nu trebuie recuperate la finalul tratamentului.

Se vor consulta informațiile referitoare la medicament pentru bedaquilină, linezolid și moxifloxacină pentru informații suplimentare despre aceste medicamente.

Durata tratamentului

Durata totală a tratamentului cu pretomanid în asociere cu bedaquilină, linezolid și cu sau fără moxifloxacină este de 26 săptămâni. Tratamentul cu pretomanid, în asociere cu bedaquilină și linezolid, poate fi prelungit până la 39 de săptămâni în total. Această prelungire este justificată în cazul în care nu se efectuează conversia culturii, între lunile 4 și 6, în timpul tratamentului, și se poate stabili pe baza raționamentului clinic al medicului curant (vezi pct. 5.1).

Pacienți vârstnici (≥ 65 ani)

Datele clinice provenite din utilizarea pretomanidului la pacienții vârstnici sunt limitate. Prin urmare, siguranța și eficacitatea pretomanidului la pacienții vârstnici nu au fost stabilite.

Insuficiență hepatică

Siguranța și eficacitatea pretomanidului la grupele de pacienți cu insuficiență hepatică nu au fost stabilite (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

Siguranța și eficacitatea pretomanidului la grupele de pacienți cu insuficiență renală nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date. Utilizarea la pacienți cu insuficiență renală nu este recomandată.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea pretomanidului la copii și adolescenți nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Pentru administrare orală.

Pretomanidul trebuie administrat cu alimente (vezi pct. 5.2).

Comprimatele trebuie înghițite cu apă. Dacă pacientul are probleme în a înghiți comprimatul întreg, sfărâmarea comprimatelor și amestecarea cu apă pentru administrare pot fi o alternativă acceptabilă. Comprimatul trebuie administrat imediat după sfărâmare și amestecarea cu apă.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, la alți nitroimidazoli sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Siguranța și eficacitatea pretomanidului nu au fost stabilite pentru utilizarea acestuia în asociere cu alte medicamente în afară de bedaquilină, linezolid și cu sau fără moxifloxacină ca parte a schemei de administrare recomandate și, prin urmare, pretomanidul nu trebuie utilizat ca parte a niciunei alte scheme terapeutice.

Hepatotoxicitate

Hepatotoxicitatea poate apărea la utilizarea schemei terapeutice formate din pretomanid, bedaquilină, linezolid și cu sau fără moxifloxacină. Trebuie monitorizate testele de laborator hepatice. Alcoolul și medicamentele hepatotoxice (inclusiv suplimentele din plante), altele decât cele specificate în declarația indicațiilor (vezi pct. 4.1), trebuie evitate în timpul administrării schemei terapeutice, în special la pacienții cu funcție hepatică alterată.

Simptomele și semnele (cum sunt fatigabilitatea, anorexia, greața, icterul, urina de culoare închisă, sensibilitatea hepatică și hepatomegalia) trebuie soluționate pe parcursul tratamentului. Analizele de laborator (alanin-aminotransferaza [ALT], aspartat-aminotransferaza [AST], fosfataza alcalină și bilirubina) trebuie monitorizate la inițierea tratamentului și cel puțin o dată pe săptămână în timpul primei luni de tratament, o dată la două săptămâni în timpul celei de-a doua luni și ulterior lunar, în timpul tratamentului și la nevoie. Dacă apar dovezi de disfuncție hepatică nou instalată sau agravată, trebuie efectuat un test pentru hepatita virală și alte medicamente hepatotoxice trebuie încetate.

Tratamentul cu întreaga schemă terapeutică trebuie întrerupt dacă:

- Creșterile aminotransferazei sunt însoțite de o creștere a bilirubinei totale mai mare de 2 ori limita superioară a normalului.
- Creșterile aminotransferazei sunt mai mari de 8 ori limita superioară a normalului.
- Creșterile aminotransferazei sunt mai mari de 5 ori limita superioară a normalului și persistă mai mult de 2 săptămâni.

Tratamentul poate fi reinițiat sub supraveghere atentă atunci când enzimele hepatice și simptomele clinice se normalizează.

Modificarea/întreruperea din cauza reacțiilor adverse ale linezolidului

Modificarea sau întreruperea administrării linezolidului poate fi necesară în timpul administrării terapiei, pentru a gestiona toxicitățile cunoscute ale linezolidului. Recomandările de mai jos reflectă procedurile utilizate în cadrul studiului ZeNix (pct. 5.1).

Mielosupresie

Hemoleucograma completă trebuie monitorizată cel puțin la începutul tratamentului, la două săptămâni și apoi lunar, la pacienții cărora li se administrează linezolid ca parte a schemei terapeutice asociate. Parametrii hematologici sunt variabili de la o măsurătoare la alta, iar scăderile trebuie

evaluate în contextul afecțiunii medicale generale a pacientului. Ghidurile de mai jos pot fi avute în vedere atunci când este foarte probabil ca linezolidul să fie cauza unei scăderi a numărului de celule sanguine. Se va avea în vedere întreruperea administrării sau reducerea dozei de linezolid la 300 mg în următoarele situații.

- Anemie – dacă valorile hemoglobinei scad sub 80 g/l sau cu 25% sub valorile de la începutul tratamentului.
- Leucopenie – dacă numărul absolut de neutrofile (ANC) scade sub $0,75 \times 10^9/l$ sau semnificativ sub valoarea inițială. Se va confirma cu repetarea analizei înainte de a lua decizii ulterioare, deoarece ANC poate avea variații diurne sau alte variații.
- Trombocitopenie – dacă numărul de trombocite scade sub $50 \times 10^9/l$ sau semnificativ sub valoarea inițială. Este ideal să se confirme prin repetarea analizei înainte de a lua decizii ulterioare.

Când se observă ameliorarea mielosupresiei, se va avea în vedere reluarea linezolidului la doza inițială sau la jumătate din doza inițială.

Neuropatie periferică și neuropatie optică

Neuropatia periferică asociată cu linezolid este în general reversibilă sau se ameliorează la întreruperea administrării, reducerea dozei sau încetarea definitivă a administrării linezolidului. Când se observă ameliorarea neuropatiei periferice, se va avea în vedere reluarea linezolidului la 300 mg (jumătate din doza inițială). În studiile clinice (pct. 5.1), incidența întreruperii/reducerii/încetării definitive a linezolidului din cauza neuropatiei periferice a crescut în mod constant, începând de la aproximativ 2 luni de terapie pe tot parcursul efectuării terapiei. Se vor monitoriza simptomele vizuale la toți pacienții la care se administrează schema terapeutică asociată cu pretomanid, bedaquilină, linezolid și cu sau fără moxifloxacină. Dacă un pacient manifestă simptome de afectare vizuală, se va întrerupe administrarea de linezolid și se va obține rapid o examinare oftalmologică, pentru a se evalua semnele neuropatiei optice.

Acidoză lactică

Acidoza lactică reprezintă o reacție adversă cunoscută a linezolidului. Pacienții care dezvoltă greață sau vărsături recurente trebuie să primească o evaluare medicală imediată, incluzând evaluarea concentrațiilor de bicarbonat și acid lactic, și trebuie avută în vedere întreruperea linezolidului. Linezolidul poate fi reinițiat într-o doză mai scăzută, cu monitorizare atentă, atunci când semnele și simptomele de acidoză lactică se remit.

Prelungirea intervalului QT

Prelungirea intervalului QT a fost raportată în cadrul schemei asociate de pretomanid, bedaquilină, linezolid și cu sau fără moxifloxacină. Prelungirea intervalului QT reprezintă o reacție adversă cunoscută a bedaquilinei și a moxifloxacinei. Asocierea bedaquilinei cu pretomanid pare să aibă ca rezultat o prelungire mai mare a intervalului QT, decât cea preconizată pentru monoterapia cu bedaquilină. Cu toate acestea, impactul pretomanidului nu a fost caracterizat în totalitate.

Trebuie obținută o ECG înainte de inițierea tratamentului și cel puțin lunar în timpul tratamentului cu schema asociată de pretomanid, bedaquilină, linezolid și cu sau fără moxifloxacină. Concentrațiile serice de potasiu, calciu și magneziu trebuie obținute la momentul inițial și corectate dacă sunt anormale. Dacă se detectează prelungirea intervalului QT, trebuie efectuată monitorizarea ulterioară a electroliților.

Următoarele elemente pot crește riscul de prelungire a intervalului QT:

- antecedente de torsada vârfurilor,
- antecedente personale sau familiale de sindrom QT lung congenital,
- antecedente de hipotiroidism sau hipotiroidism actual,
- bradiaritmie actuală,
- insuficiență cardiacă sau boală cardiacă structurală cunoscută,
- interval QT corectat prin metoda Fridericia (QTcF) > 450 ms (confirmat prin electrocardiogramă repetată) sau
- concentrații serice de calciu, magneziu sau potasiu sub limitele inferioare ale normalului.

Întreaga schemă de pretomanid, bedaquilină, linezolid și cu sau fără moxifloxacină trebuie încetată dacă pacientul dezvoltă aritmie ventriculară semnificativă clinic sau un interval QTcF mai mare de 500 ms (confirmat prin ECG repetate). În cazul apariției sincopei, trebuie obținută o ECG pentru a detecta prelungirea intervalului QT.

Riscul de prelungire a intervalului QT pentru schema asociată nu a fost stabilit la expuneri mai mari decât valorile terapeutice. Riscul poate fi crescut dacă expunerea sistemică la pretomanid este crescută (vezi pct. 4.5 și 5.2).

Excipienți

Dovprela conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament. Dovprela conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele altor medicamente asupra pretomanidului

Inductori ai CYP3A4

Pretomanid este metabolizat parțial de CYP3A4. În consecință, expunerea la pretomanid poate fi redusă în timpul administrării concomitente a inductorilor ai CYP3A4. În studiile privind interacțiunea pretomanidului în doze multiple cu rifampicină sau efavirenz în doze multiple, ASC_{0-24 ore} a pretomanidului a fost redusă cu 66% sau respectiv 35%. Din cauza posibilității de reducere a efectului terapeutic al pretomanidului din cauza unei scăderi a expunerii sistemice, administrarea concomitentă a pretomanidului și a inductorilor moderați sau puternici ai CYP3A4 (de ex. efavirenz, etravirină, rifamicine, inclusiv rifampicina, rifapentina și rifabutina, carbamazepină, fenitoină, sunătoare (*Hypericum perforatum*)) utilizați sistemic, trebuie evitată (vezi pct. 4.4).

Într-un studiu privind interacțiunea pretomanidului în doze multiple cu ritonavir suplimentat cu lopinavir în doze multiple, ASC_{0-24 ore} a pretomanidului a fost redusă cu 17%.

Efectele pretomanidului asupra altor medicamente

Efecte asupra substraturilor CYP2C8, 2C9 și 2C19

Studiile *in vitro* arată că pretomanid este un inductor al CYP2C8, în timp ce studiile sunt neconcludente în ceea ce privește potențialul pretomanidului de a induce CYP2C9 și 2C19. Inducția *in vivo* nu poate fi exclusă, deoarece nu au fost efectuate studii clinice. Dacă pretomanid este administrat concomitent cu substraturi ale CYP2C8, 2C9 și 2C19, de exemplu paclitaxel, warfarină, mefenitoină, medicii care prescriu și pacienții lor trebuie să fie atenți la o potențială scădere a eficacității acestor substraturi.

Efecte asupra substraturilor OAT3, OATP1B3, P-gp și BCRP

Pretomanidul este un inhibitor al transportorului OAT3 *in vitro*, ceea ce poate avea ca rezultat concentrații clinice crescute ale medicamentelor care sunt substraturi ale OAT3 și poate crește riscul de reacții adverse ale acestor medicamente.

Dacă pretomanidul este administrat concomitent cu medicamente care sunt substraturi ale OAT3 (de ex. metotrexat, benzilpenicilină, indometacin, ciprofloxacina), trebuie efectuată monitorizarea reacțiilor adverse legate de medicamentele care sunt substraturi ale OAT3 și trebuie avută în vedere reducerea dozelor medicamentului substrat al OAT3, dacă este necesar (vezi pct. 4.4).

Studiile *in vitro* indică faptul că pretomanid este un inhibitor al BCRP, OATP1B3 și P-gp. Nu au fost efectuate studii clinice pentru a investiga aceste interacțiuni. Prin urmare, nu se poate exclude posibilitatea ca administrarea concomitentă de pretomanid cu substraturi sensibile ale OATP1B3 (de exemplu valsartan, statine), substraturi ale BCRP (de exemplu, rosuvastatină, prazosină, gliburidă, sulfasalazină) și substraturi ale P-gp (de exemplu digoxină, dabigatran etexilat, verapamil) să crească

expunerea la acestea. Dacă pretomanid este administrat concomitent cu substraturi ale OATP1B3, BCRP sau P-gp, trebuie efectuată monitorizarea reacțiilor adverse legate de medicamentul administrat concomitent.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea pretomanidului la femeile gravide sunt foarte limitate. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra dezvoltării embriofetale (vezi pct. 5.3).

Pretomanidul trebuie utilizat în timpul sarcinii doar dacă beneficiul pentru pacient este considerat a depăși riscul posibil asupra fătului.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă pretomanidul/metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Datele farmacodinamice/toxicologice la animale au evidențiat excreția pretomanidului în lapte (vezi pct. 5.3). Nu se poate exclude un risc pentru copilul alăptat. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu pretomanid, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectul pretomanidului asupra fertilității la om. Administrarea pe cale orală a pretomanidului a cauzat reducerea marcată a fertilității la șobolanii masculi (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pretomanidul poate avea influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. A fost raportată amețeală la unii pacienți la care s-a administrat pretomanid și unii pacienți au manifestat afectarea vederii. Acest lucru trebuie avut în vedere atunci când se evaluează capacitatea pacientului de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Cele mai frecvente reacții adverse (RA) la medicament în timpul tratamentului cu pretomanid în asociere cu bedaquilină și linezolid au fost greața, vărsăturile și valori crescute ale transaminazelor. Pacienții au manifestat neuropatie periferică și anemie, care sunt reacții adverse cunoscute ale linezolidului. Greața, vărsăturile și creșterea transaminazelor reprezintă reacții adverse posibile ale tuturor celor trei medicamente din schema terapeutică. Cele mai frecvente RA în timpul tratamentului cu pretomanid în asociere cu bedaquilină, linezolid și moxifloxacină, au fost creșterea valorilor serice ale transaminazelor și prelungirea intervalului QTc.

Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru bedaquilină, linezolid și moxifloxacină pentru mai multe informații despre reacțiile adverse cauzate de aceste medicamente.

Lista reacțiilor adverse ale pretomanidului sub formă de tabel

Tabelul de mai jos prezintă RA conform clasificării pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență, care sunt considerate cel puțin posibil corelate cu schemele terapeutice cu BPaL și BPaLM (bedaquilină, pretomanid, linezolid și moxifloxacină) și care au fost observate în timpul următoarelor studii clinice:

- Nix-TB: 109 pacienți tratați cu pretomanid, în asociere cu bedaquilină și linezolid (1 200 mg zilnic) timp de 26 de săptămâni

- ZeNix: 45 de pacienți tratați cu pretomanid, în asociere cu bedaquilină și linezolid (1 200 mg zilnic) timp de 26 de săptămâni și 45 de pacienți tratați cu pretomanid, în asociere cu bedaquilină și linezolid (600 mg zilnic)
- TB-PRACTECAL: 273 de pacienți tratați cu pretomanid, în asociere cu bedaquilină, linezolid (600 mg) cu sau fără moxifloxacină (400 mg) timp de 24 de săptămâni (N = 151 de pacienți în brațul cu BPALM + N = 122 de pacienți în brațul cu BPAL)

Deoarece este dificil de separat cauzalitatea pentru fiecare medicament, lista de mai jos a RA reflectă parțial profilul de siguranță al schemei terapeutice de studiu. A fost inclusă o populație totală de 472 de pacienți la care s-a administrat schema cu BPAL cu sau fără moxifloxacină. RA considerate ca fiind atribuite linezolidului sunt marcate cu Δ. RA atribuite moxifloxacinei sunt marcate cu §.

Tabelul 1: Reacții adverse la medicament observate în studiile clinice

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente ≥ 1/10	Frecvente ≥ 1/100 și < 1/10	Mai puțin frecvente ≥ 1/1 000 și < 1/100
Infecții și infestări		Candidoză vulvovaginală §, candidoză orală*	
Tulburări hematologice și limfatice	Leucopenie* Δ, anaemie* Δ, limfopenie Δ	Neutropenie* Δ, eozinofilie, trombocitopenie* Δ	Pancitopenie Δ
Tulburări metabolice și de nutriție		Hiponatremie Δ, hipernatremie Δ, hipocalcemie, hipoalbuminemie Δ, hiperkaliemie § Δ, hipokaliemie Δ, inapetență, hiperglicemie § Δ, hipoglicemie § Δ, acidoză lactică* Δ, hipomagneziemie	Deshidratare, hipovolemie
Tulburări psihice		Depresie, insomnie	Anxietate
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee, neuropatie periferică* Δ	Disgeuzie, amețeală, tremor §	
Tulburări oculare		Afectare a vederii*	Tulburări ale cristalinului, prurit ocular, edem periorbital, edem papilar, presbiopie, iritație a ochilor, durere oculară*, neuropatie optică* Δ, cataractă
Tulburări acustice și vestibulare		Surditate*	
Tulburări cardiace		Palpitații	Brahicardie sinusală, tahicardie sinusală
Tulburări vasculare		Hipertensiune arterială*	Hipotensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Hemoptizie, epistaxis	Tuse*

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente ≥ 1/10	Frecvente ≥ 1/100 și < 1/10	Mai puțin frecvente ≥ 1/1 000 și < 1/100
Tulburări gastro-intestinale	Greață, vărsături	Gastrită*, diaree, constipație, pancreatită, durere abdominală*, dispepsie	Boală de reflux gastroesofagian, distensie abdominală, glosodinie, hematemeză, eructație
Tulburări hepatobiliare	Creștere a valorilor serice ale transaminazelor*	Hiperbilirubinemie	Hepatomegalie, icter
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie*	Acnee*, xerodermie, prurit*, urticarie	Alopecie, dermatită alergică, eritem, hiperpigmentare cutanată, angioedem
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Durere musculo-scheletică*	Spasme musculare*	Poliartrită*
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Durere toracică*, fatigabilitate*	
Investigații diagnostice	Prelungire a intervalului QT pe electrocardiogramă	Valori crescute ale gama-glutamyltransferazei, valori crescute ale fosfatazei alcaline sanguine, valori crescute ale ureei sanguine, valori crescute ale lipazei*, valori crescute ale amilazei*, valori crescute ale creatininei sanguine § Δ, scădere a clearance-ului renal al creatininei	Valori crescute ale creatin-fosfokinazei sanguine, prezența albuminei în urină, valori crescute ale creatin-fosfokinazei MB sanguine, valori crescute ale acidului uric sanguin

*Termenii selectați sunt defalcați după cum urmează: **leucopenie** (leucopenie, număr scăzut al globulelor albe); **limfopenie** (limfopenie, număr scăzut al limfocitelor); **neuropatie periferică** (senzație de arsură, hipoestezie, hiporeflexie, neuropatie periferică, parestezie, neuropatie motorie periferică, neuropatie senzorială periferică, polineuropatie); **gastrită** (gastrită, gastrită cronică); **acnee** (acnee, dermatită acneiformă); **durere musculo-scheletică** (artralgie, dorsalgie, costocondrită, mialgie, dureri ale extremităților, durere musculo-scheletică, întindere musculară); **valori serice crescute ale transaminazelor** (valori serice crescute ale alanin-aminotransferazei (ALT), valori serice crescute ale aspartat-aminotransferazei (AST), afecțiuni hepatice induse de medicament, valori crescute ale enzimelor hepatice, valori anormale ale funcției hepatice, valori crescute ale testelor funcționale hepatice, valori serice crescute ale transaminazelor); **erupție cutanată tranzitorie** (erupție cutanată tranzitorie, erupție cutanată eritematoasă, erupție cutanată maculo-papulară, erupție cutanată papulară, erupție cutanată veziculară, erupție cutanată pustulară, erupție cutanată tranzitorie nodulară); **prurit** (prurit, prurit generalizat, erupție cutanată pruriginoasă); **durere abdominală** (durere abdominală, durere la nivelul abdomenului inferior, durere la nivelul abdomenului superior, disconfort abdominal); **tulburări de vedere** (vedere încețoșată, acuitate vizuală redusă, tulburare de vedere); **valori crescute ale amilazei** (valori crescute ale amilazei, hiperamilazemie); **valori crescute ale lipazei** (hiperlipazemie, valori crescute ale lipazei); **neuropatie optică** (neuropatie optică, nevrită optică); **pancreatită** (pancreatită, pancreatită hemoragică); **anemie** (anemie, valori scăzute ale hemoglobinei); **trombocitopenie** (trombocitopenie, număr scăzut de trombocite); **neutropenie** (neutropenie, număr scăzut de neutrofile); **hiperbilirubinemie** (hiperbilirubinemie, valori crescute ale

bilirubinei); **acidoză lactică** (acidoză lactică, acidoză, valori crescute ale acidului lactic în sânge, valori crescute ale lactatului în sânge); **spasme musculare** (spasme musculare, rigiditate musculo-scheletică); **fatigabilitate** (fatigabilitate, astenie, stare generală de rău); **candidoză orală** (candidoză orală, infecție fungică orală, cheilită angulară); **eritem** (eritem, eritem palmar); **poliartrită** (poliartrită, artropatie); **durere toracică** (durere toracică, angină pectorală); **pancreatită** (pancreatită, pancreatită hemoragică); **durere oculară** (durere oculară, durere periorbitală); **tumefiere periferică** (edem periferic, tumefiere periferică); **surditate** (surditate, surditate unilaterală, surditate conductivă); **xerodermie** (piele uscată, xeroză); **dermatită alergică** (dermatită alergică, dermatită); **hiperglicemie** (hiperglicemie, valori crescute ale glucozei în sânge); **tuse** (tuse, tuse productivă); **hipertensiune arterială** (hipertensiune arterială, valori crescute ale tensiunii arteriale).

Δ: RA atribuite linezolidului.

§: RA atribuite moxifloxacinei

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Valori crescute ale transaminazelor

În studiul Nix-TB, în cadrul căruia 109 pacienți au fost tratați cu pretomanid în asociere cu bedaquilină și linezolid, combinat cu pacienții din studiul ZeNix tratați în cadrul brațelor de tratament cu linezolid timp de 26 de săptămâni, 19% dintre pacienți au manifestat RA privind valori crescute ale transaminazelor (foarte frecventă). Cu excepția unui pacient care a decedat din cauza pneumoniei și sepsisului, toți pacienții care au manifestat valori crescute ale transaminazelor au putut să continue sau să reia terapia după întrerupere și să finalizeze schema completă de tratament.

În studiul TB-PRACTECAL, în care moxifloxacina a fost administrată concomitent cu schema cu BPAL, au fost raportate RA constând în valori serice crescute ale transaminazelor la 58 de pacienți (38,4%) în brațul cu BPALM, fiind posibil ca un pacient să fi raportat mai mult de o reacție asociată unui TP, care a fost limitată la categoria valori serice crescute ale transaminazelor. Majoritatea evenimentelor au fost clasificate ca fiind de grad 1 sau grad 2, 6 pacienți au raportat evenimente cu o severitate de grad 3, la 5 pacienți reacțiile s-au remis, iar la un pacient evoluția nu a fost cunoscută.

Prelungirea intervalului QT la ECG

Prelungirea intervalului QT reprezintă o reacție adversă cunoscută a bedaquilinei. Asocierea bedaquilinei cu pretomanid, cu sau fără moxifloxacină, pare să aibă ca rezultat o prelungire mai mare a intervalului QT, decât cea preconizată pentru monoterapia cu bedaquilină. Cu toate acestea, impactul pretomanidului nu a fost caracterizat în totalitate. În studiul Nix-TB, 6 pacienți (5,5%, frecvent), au manifestat reacții adverse tranzitorii la tratament (RATT) cu interval QT prelungit pe electrocardiogramă. În întregul studiu Nix-TB, la niciun pacient nu s-a raportat QTcF cauzat de tratament peste 480 ms. La un singur pacient s-a raportat o modificare față de valoarea inițială a QTcF de peste 60 ms. În studiul ZeNix, nu a fost observată prelungirea intervalului QT la pacienții din brațul de tratament cu durată de 26 de săptămâni. În studiul TB-TRACTECAL, la 46 de pacienți (30,5%) s-a raportat prelungirea intervalului QT asociată cu medicamentele de studiu, dar doar la 1 pacient s-a raportat o prelungire a intervalului QT cu severitate de grad 3, iar evenimentul s-a remis.

Mielosupresie

Mielosupresia reprezintă o reacție adversă cunoscută a linezolidului. În studiul Nix-TB, 37% (foarte frecvent) dintre pacienți au manifestat anemie ca cea mai frecventă RA a citopeniei hematopoietice atribuite linezolidului. Majoritatea citopeniilor au debutat după 2 săptămâni de tratament. În ansamblu, trei pacienți au manifestat citopenii care au fost considerate grave: neutropenie la 1 pacient și anemie la 2 pacienți. Toate cele 3 evenimente adverse grave au avut ca rezultat fie întreruperea tratamentului cu linezolid, fie întreruperea tratamentului cu pretomanid, bedaquilină și linezolid și toate s-au remis.

În studiul ZeNix a existat o incidență mai mare a reacțiilor adverse de mielosupresie, respectiv 28,9% față de 13,3% pentru doza de 1200 mg comparativ cu grupul de tratament cu linezolid 600 mg timp de 26 de săptămâni. Majoritatea RATT de mielosupresie au avut severitate fie de grad 1, fie de grad 2. În ansamblu, majoritatea primelor RATT de mielosupresie au apărut în primele 9 săptămâni de tratament,

cu excepția grupului de tratament cu doza de 1200 mg timp de 26 de săptămâni, în care aproximativ jumătate dintre evenimente au apărut după Săptămâna 9.

Datele de studiu combinate au arătat că 2 pacienți au raportat reacții adverse grave de anemie sub tratament cu linezolid 1200 mg și că nici un eveniment nu a fost raportat în grupul de tratament cu doza de 600 mg.

În studiul TB-PRACTECAL, în brațul cu BPALM, la 52 de pacienți s-a raportat RA constând în mielosupresie, dintre care la 27 de pacienți (18%) s-a raportat leucopenie, la 26 de pacienți (17,2%) s-a raportat neutropenie iar la 21 de pacienți (14%) s-a raportat anemie, fiind posibil ca un pacient să fi raportat mai mult de o reacție asociată unui TP. O severitate de grad 3 sau mai mare a fost observată la 6 pacienți, iar reacțiile s-au remis la 4 pacienți. La 2 pacienți evoluția nu a fost cunoscută.

Neuropatie periferică

Neuropatia periferică reprezintă o RA cunoscută a linezolid. În studiul Nix-TB, 81% (foarte frecvent) dintre pacienți au manifestat neuropatie periferică. În studiul ZeNix, 17 (37,8%) dintre pacienți au raportat o reacție adversă apărută în urma tratamentului constând în neuropatie periferică în grupul de tratament cu doza de 1200 mg timp de 26 de săptămâni; una dintre aceste reacții adverse a condus la încetarea tratamentului. În grupul de tratament cu doza de 600 mg timp de 26 de săptămâni, un număr mai mic de pacienți au raportat neuropatie periferică, 11 (24,4%), și niciunul nu a necesitat întreruperea tratamentului cu linezolid sau încetarea tratamentului.

Majoritatea acestor reacții adverse au fost de gradul 1 și au avut loc după 8 săptămâni de tratament.

Când s-a administrat pretomanid în schema cu BPAL, concomitent cu moxifloxacină, în studiul TB-PRACTECAL, în brațul cu BPALM, la 13 pacienți (8,6%) s-au raportat reacții asociate unui TP limitate la neuropatie periferică, iar majoritatea evenimentelor au avut severitate de grad 1 sau grad 2, toate evenimentele fiind remise.

Neuropatie optică

Neuropatia optică reprezintă o reacție adversă cunoscută a linezolidului. Doi pacienți (2%, frecvent) din studiul Nix-TB au dezvoltat neuropatie optică, ambii după 16 săptămâni de tratament. Ambele cazuri au fost grave, confirmate la examinarea retinei ca neuropatie/nevrită optică, și au avut ca rezultat încetarea tratamentului cu linezolid; ambele reacții adverse s-au remis.

La nivel global în studiul ZeNix, 4 (2,2%) pacienți au raportat o reacție adversă apărută în urma tratamentului constând în neuropatie optică. Toți cei 4 pacienți făceau parte din grupul de tratament cu linezolid 1200 mg timp de 26 de săptămâni (8,9%). Severitatea maximă a fost de grad 1 (ușor) la un 1 pacient, grad 2 (moderat) la 2 pacienți și grad 3 (sever) la 1 pacient. Tratamentul cu linezolid a fost oprit definitiv la toți pacienții, cu excepția unui pacient care finalizase deja tratamentul la apariția reacției adverse. Reacțiile adverse au apărut după 3 luni de tratament și toate s-au remis. Nu au fost raportate reacții adverse de neuropatie optică când a fost administrat linezolid 600 mg în studiul ZeNix.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există experiență privind supradozajul acut cu pretomanid. Trebuie luate măsuri generale pentru susținerea funcțiilor vitale de bază, inclusiv monitorizarea semnelor vitale și ECG în caz de supradozaj intenționat sau accidental.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Antimicrobiene, medicamente pentru tratamentul tuberculozei, codul ATC: J04AK08.

Mecanism de acțiune

Se crede că mecanismul de acțiune al pretomanidului implică inhibarea sintezei lipidelor din peretele celular în condiții aerobe și generarea de specii reactive de azot în condiții anaerobe. Activarea prin reducere a pretomanidului de către nitroreductaza dependentă de dezaflavina micobacteriană (F420) este necesară pentru activitate în condiții atât aerobe, cât și anaerobe (vezi și mecanismul de rezistență, mai jos).

Rezistență

Activarea pretomanidului, care are loc în interiorul celulei bacteriene, este dependentă de enzime codificate de 5 gene: o nitroreductază dependentă de cofactorul F420, denumită Ddn; o glucoză-6-fosfat dehidrogenază, denumită Fgd1; și enzimele din calea de biosinteză a F420 (FbiA, FbiB și FbiC). Mutațiile la nivelul celor 5 gene care codifică aceste enzime (*ddn*, *fgd1*, *fbiA*, *fbiB*, *fbiC*) au fost asociate cu o rezistență de nivel înalt la pretomanid *in vitro*.

Nu toate izolatele cu concentrații minime inhibitorii (CMI) crescute prezintă mutații la nivelul acestor gene, ceea ce sugerează existența a cel puțin unui alt mecanism de rezistență.

Pretomanidul nu prezintă rezistență încrucișată cu niciunul dintre medicamentele antituberculoase utilizate în prezent, cu excepția delamanidului, pentru care rezistența încrucișată a fost demonstrată *in vitro*. Acest lucru este probabil datorat activării prin aceeași cale a pretomanidului și a delamanidului, vezi mai sus. Un singur caz de dobândire a rezistenței la pretomanid a fost observat până acum în studiile sponsorizate de TB Alliance.

Valori critice pentru testarea sensibilității

Criteriile de interpretare pentru testarea sensibilității CMI (concentrație inhibitoare minimă) au fost stabilite de Comitetul European privind Testarea Sensibilității la Antimicrobiene (EUCAST) pentru pretomanid și sunt enumerate aici: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

Eficacitate și siguranță clinică

Studiul Nix-TB

Pretomanidul a fost evaluat într-un studiu multicentric, în regim deschis, desfășurat la pacienți cu

- TB pulmonară cauzată de *M. tuberculosis* rezistentă la izoniazidă, rifampicină, o fluorochinolonă și un medicament antibacterian injectabil de linia a doua [TB cu drog-rezistență extinsă (XDR-TB), definiția Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) anterioară anului 2021]
- sau la pacienți cu TB pulmonară cauzată de *M. tuberculosis* rezistentă la izoniazidă și rifampicină, care erau intoleranți la tratament sau neresponsivi la terapia standard (TB MDR IT/NR).

Pacienților li s-a administrat schema terapeutică indicată cu pretomanid-bedaquilină-linezolid timp de 6 luni (cu posibilitate de prelungire până la 9 luni), cu 24 luni de urmărire; doza inițială de linezolid a fost fie de 600 mg de două ori pe zi, fie de 1200 mg o dată pe zi. În total, 109 pacienți au fost tratați pe parcursul studiului.

Criteriul primar de evaluare a eficacității pentru studiu a fost eșecul tratamentului, definit ca incidența eșecului bacteriologic, recăderea bacteriologică (conversie a culturii la starea pozitivă după finalizarea terapiei, cu aceeași tulpină de *Mycobacterium tuberculosis*, după conversia la starea negativă în timpul

terapii) sau eșec clinic pe parcursul urmăririi, până la 6 luni după finalul tratamentului. Pacienții considerați a prezenta eșec terapeutic au fost clasificați ca având un rezultat nefavorabil.

Vârsta medie a pacienților a fost de 35,6 ani, cu 48% de sex feminin și 52% de sex masculin. Durata medie de la diagnosticul inițial de TB a fost de 24 luni. 47%/38% dintre pacienți au prezentat cavități unilaterale/bilaterale și 51% dintre pacienți au fost HIV-pozitivi (cu un număr mediu de celule CD4 de 396 celule/ μ l).

Rezultatul analizei de eficacitate primară este prezentat în tabelul de mai jos.

Tabelul 2: Analiza de eficacitate primară pentru studiul Nix-TB

	Total	XDR	MDR IT/NR
N	109	71 (65%)	38 (35%)
Neevaluabil	2	1	1
Total evaluabil	107	70	37
Favorabil	98 (92%)	63 (90%)	35 (95%)
Nefavorabil	9 (8%)	7 (10%)	2 (5%)

XDR (definiția OMS anterioară anului 2021): cu drog-rezistență extinsă (rezistență la izoniazidă, rifampicină, o fluorochinolonă și un medicament antibacterian injectabil de linia a doua)

MDR IT/NR: multidrog-rezistență intolerantă sau neresponsivă la tratament (rezistență atât la izoniazidă, cât și la rifampicină și cu intoleranță la tratament sau neresponsivă la terapia standard)

Rezultatele au fost similare atât la pacienții HIV-negativi cât și la cei HIV-pozitivi. Dintre cele 9 rezultate nefavorabile, 6 au reprezentat decese în timpul administrării tratamentului. Doi pacienți suplimentari au prezentat recidivă în cadrul urmăririi după finalul tratamentului; unul dintre acești pacienți a decedat ulterior.

Studiul ZeNix

Pretomanid a fost evaluat într-un studiu de fază 3, în regim parțial orb, randomizat, pentru evaluarea siguranței și eficacității la doze diferite și durată de tratament variată cu linezolid în asociere cu bedaquilină și pretomanid (BPpL) la pacienți cu

- TB pulmonară cauzată de *M. tuberculosis* rezistentă la izoniazidă, rifampicină, o fluorochinolonă și un medicament antibacterian injectabil de linia a doua [TB rezistentă la tratament (XDR-TB), definiția OMS anterioară anului 2021],
- sau TB pulmonară cauzată de *M. tuberculosis* rezistentă la izoniazidă, rifampicină și fie o fluorochinolonă, fie un medicament antibacterian injectabil de linia a doua (pre-XDR-TB, definiția OMS anterioară anului 2021)
- sau TB pulmonară cauzată de *M. tuberculosis* rezistentă atât la izoniazidă, cât și la rifampicină, cu intoleranță la tratament sau neresponsivă la terapia standard (TB MDR IT/NR).

În total, 181 de pacienți au fost randomizați în unul dintre cele 4 brațe de tratament, astfel un număr de 45 de subiecți au primit linezolid 1200 mg sau 600 mg în cadrul schemei de administrare BPpL, timp de 26 de săptămâni, iar un număr de 46 și, respectiv, 45 de pacienți au primit linezolid 1200 mg sau 600 mg în cadrul schemei de administrare BPpL, timp de 9 săptămâni. Vârsta medie a pacienților a fost 37,1 ani, 67,4% fiind de sex masculin. Majoritatea participanților au fost caucazieni (63,5%), restul participanților fiind de rasă neagră (36,5%). Majoritatea participanților aveau diagnostic confirmat de TB (factor de stratificare) TB pulmonară cauzată de *M. tuberculosis* rezistentă la rifampicină și fie o fluorochinolonă, fie un medicament antibacterian injectabil de linia a doua (47,0%) sau TB pulmonară cauzată de *M. tuberculosis* rezistentă la izoniazidă, rifampicină, o fluorochinolonă și un medicament antibacterian injectabil de linia a doua (41,4%), iar restul participanților aveau TB pulmonară cauzată de *M. tuberculosis* rezistentă la izoniazidă și rifampicină și erau intoleranți la tratament sau neresponsivi la terapia standard (5,0% și, respectiv, 6,6%).

Criteriul primar de evaluare a eficacității a fost incidența eșecului tratamentului (rezultat nefavorabil), definit ca eșec bacteriologic sau recidivă sau eșec clinic la 6 luni (26 de săptămâni) de la finalul tratamentului. Participanții au fost clasificați ca având status favorabil, nefavorabil sau neevaluabil la 6 luni (26 de săptămâni) după finalul tratamentului.

Rezultatele analizei de eficacitate primară sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Tabelul 3: Analiza de eficacitate primară pentru ZeNix

	Linezolid 1200 mg 26 săptămâni (N = 45) n (%)	Linezolid 1200 mg 9 săptămâni (N = 46) n (%)	Linezolid 600 mg 26 săptămâni (N = 45) n (%)	Linezolid 600 mg 9 săptămâni (N = 45) n (%)	Total (N = 181) n (%)
Neevaluabil	1	1	0	1	3
Total evaluabil	44	45	45	44	178
Favorabil	41 (93,2%)	40 (88,9%)	41 (91,1%)	37 (84,1%)	159 (89,3%)
Nefavorabil	3 (6,8%)	5 (11,1%)	4 (8,9%)	7 (15,9%)	19 (10,7%)
ÎI 95% pentru Favorabil	81,3-98,6%	75,9-96,3%	78,8%-97,5%	69,9-93,4%	83,8-93,4%

ÎI = interval de încredere; N = număr total de participanți în populația de analiză relevantă; n = număr de participanți în fiecare categorie.

Status favorabil și nefavorabil așa cum este acesta definit în planul de analiză statistică pentru populația în intenție de tratament modificată.

Studiul TB-PRACTECAL

Pretomanid a fost evaluat în cadrul unui studiu deschis, de fază 2-3, multicentric, randomizat, controlat, de non-inferioritate, efectuat la pacienții cu tuberculoză cu rezistență la rifampicină. Vârsta pacienților din studiu a fost cuprinsă între 15 și 72 de ani. 40,4% din totalul pacienților erau femei. 28% din totalul pacienților fuseseră diagnosticați cu HIV.

Un braț de tratament cu BPaLM a fost comparat cu un braț în care s-a utilizat tratamentul standard de îngrijire conform OMS. Participanților din grupul cu tratament standard de îngrijire li s-au administrat tratamente acceptate la nivel local, actualizate conform recomandărilor OMS. Inițial, în schemele standard de îngrijire au fost incluse atât scheme standardizate, mai scurte (între 36 și 44 de săptămâni), precum și scheme individualizate, mai lungi (între 72 și 80 de săptămâni). Între 2017 și 2019, aceste scheme au inclus, în general, un medicament injectabil de linia a doua, iar criteriile pentru includerea bedaquilinei au fost stricte. Începând din anul 2019, participanților li s-au administrat tipurile de medicamente cu administrare integral pe cale orală din aceste scheme terapeutice, iar majoritatea schemelor au inclus bedaquilină.

Criteriul primar de evaluare a eficacității a fost un status nefavorabil (constând din deces, eșecul tratamentului, întreruperea tratamentului, pierderea în etapa de urmărire ulterioară sau recurența tuberculozei) la 72 de săptămâni de la randomizare. La populația cu intenție de tratament cu excluderea schimbării modificată, s-a înregistrat un status nefavorabil la 56 din 137 de pacienți din grupul cu îngrijire standard (40,9%) și la 16 din 138 de pacienți din grupul cu BPaLM (11,7%). Criteriul secundar de evaluare a eficacității, riscul de eveniment cu efect nefavorabil cumulativ în săptămânile 24 și 108, a concordat preponderent cu cel asociat criteriului primar de evaluare.

Limitările studiului includ conceptul de studiu deschis, lipsa urmăririi ulterioare după întreruperea tratamentului și oprirea timpurie din urmărirea pentru eficacitate după o analiză intermediară neplanificată.

Tabelul 4 prezintă rezultatele criteriului primar de evaluare la pacienții repartizați aleatoriu pentru BPaLM sau SoC în faza 2 sau în faza 3 a studiului.

Tabelul 4: Rezultatele criteriului primar de evaluare în studiul TB-PRACTECAL

	Populația cu excludere a schimbării mITT*	
	Îngrijire standard (n = 137) n (%)	BPaLM (n = 138) n (%)
Fără efecte nefavorabile	81 (59,1%)	121 (87,7%)
Efecte nefavorabile	56 (40,9%)	16 (11,6%)
Efecte care nu pot fi apreciate	0 (0%)	1 (0,7%)
Motivele efectului nefavorabil		
Decese	5 (3,7%)	0 (0%)
Întrerupere timpurie	50 (36,5%)	11 (8,0%)
Pierdere în faza de urmărire ulterioară la 72 de săptămâni	1 (0,7%)	4 (2,9%)
Recurență	0 (0%)	1 (0,7%)

* **Populația cu excludere a schimbării mITT:** populația cu intenție de tratament modificată, excluzând pacienții din brațul cu îngrijire standard, care au trecut în brațul 1 Practecal (BPaLM) după data de 18 martie 2021, când s-a oprit acțiunea de înrolare în studiu. Aceasta a fost folosită ca populație primară la raportarea efectelor mITT.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu pretomanid la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul tuberculozei multidrog-rezistente (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Proprietățile farmacocinetice ale pretomanidului sunt similare la pacienții adulți sănătoși și la pacienții adulți cu infecție tuberculoasă.

Absorbție

Biodisponibilitatea absolută a pretomanidului nu a fost stabilită. Două studii asupra echilibrului de masă au indicat faptul că biodisponibilitatea absolută este mai mare de 53% și 64%.

Valorile mediane ale t_{max} sunt cuprinse între 4 și 5 ore.

Administrarea a 200 mg de pretomanid împreună cu o masă cu conținut lipidic și caloric ridicat a crescut C_{max} medie cu 76% și ASC_{0-inf} medie cu 88%, comparativ cu administrarea în stare de repaus alimentar.

Distribuție

Legarea pretomanidului de proteinele plasmatiche umane este de 86,4%, astfel încât fracția nelegată (f_u) este de 13,6%. Legarea de albumina serică umană a fost similară (82,7%), ceea ce indică faptul că legarea de albumină este responsabilă de legarea de proteinele plasmatiche umane a pretomanidului. Volumul de distribuție mediu aparent (V_d/F) după o doză unică de 200 mg în condiții de consum de alimente a fost de 97 l, în timp ce greutatea medie a fost de 72 kg.

Metabolizare

Profilul metabolic al pretomanidului nu a fost complet elucidat. Pretomanidul este metabolizat în proporție mare, având peste 19 metaboliți identificați prin intermediul mai multor căi metabolice. În studiul asupra echilibrului de masă, pretomanidul a avut un timp de înjumătățire plasmatică prin

eliminare de 16 ore, în timp ce pentru radioactivitatea totală, acesta a fost de 18 zile, ceea ce indică prezența unor metaboliți cu timp de eliminare lung, parțial neidentificați.

In vitro, pretomanidul a fost metabolizat în măsură moderată de CYP3A4. Un rol al CYP3A4 a fost ulterior susținut de un studiu clinic privind interacțiunile medicamentoase cu inductorii CYP3A4. Nitroreducerea în interiorul *Mycobacterium tuberculosis* și posibil în microflora gastro-intestinală este de asemenea implicată în metabolizarea pretomanidului.

Pretomanidul nu este un substrat al citocromului P450 (CYP) 2C9, 2C19 sau 2D6 *in vitro*.

Eliminare

Recuperarea radioactivității totale după o doză unică de ^{14}C -pretomanid a fost de aproximativ 90%, cu o proporție de aproximativ 53-65% excretată în urină și 26-38% în fecale.

Pretomanid, în concentrații relevante clinic, nu este un substrat sau un inhibitor pentru transportori, pompa de export a sărurilor biliare (BSEP), proteina de extruziune multi-drog și pentru toxine (MATE)1, MATE2-K, transportorul anionic organic (OAT) 1, OAT1B1 și transportorul cationic organic (OCT)1. Pretomanidul nu este un substrat al OAT3, proteinei de rezistență împotriva cancerului mamar (BCRP), glicoproteinei P (gp-P), OCT2 și polipeptidului transportor anionic organic (OATP)1B3. Potențialul inhibitor al pretomanidului asupra gp-P, OATP1B3, OCT2 și BCRP nu a fost investigat la concentrații relevante din punct de vedere clinic.

Clearance-ul aparent (CL/F) după o doză unică a fost de 7,6 și 3,9 l/oră în condiții de repaus alimentar și respectiv de consum alimentar. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost de 17 ore.

Non-liniaritate

În condiții de repaus alimentar, biodisponibilitatea a scăzut odată cu creșterea dozelor (de la 50 până la 1500 mg/zi), cu saturația de absorbție peste 1000 mg. În condiții de consum alimentar, nu au existat modificări semnificative privind biodisponibilitatea în intervalul de doze de 50 până la 200 mg.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Farmacocinetica pretomanidului nu a fost stabilită la pacienții cu insuficiență hepatică.

Insuficiență renală

Farmacocinetica pretomanidului nu a fost stabilită la pacienții cu insuficiență renală.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica pretomanidului nu a fost stabilită la copii și adolescenți.

Vârstnici

Datele clinice (n = 5) provenite din utilizarea pretomanidului la pacienții vârstnici (≥ 65 ani) sunt limitate.

Rasă

Nu au existat diferențe semnificative clinic privind farmacocinetica pretomanidului în rândul pacienților de rasă neagră și caucazieni. Farmacocinetica pretomanidului nu a fost stabilită la alte grupe rasiale de pacienți.

5.3 Date preclinice de siguranță

A fost dezvoltată cataractă la șobolanii la care s-a administrat pretomanid în doze de 300 mg/kg și zi timp de 13 săptămâni, de 7 ori expunerea la doza maximă recomandată la om (DMRO), și la 100 mg/kg și zi timp de 26 săptămâni, de 3-4 ori expunerea la DMRO. Cataracta nu a fost prezentă la finalul administrării la maimuțele la care s-a administrat pretomanid pe cale orală în doză de

450 mg/kg și zi (de 10,5 ori expunerea la DMRO) timp de 4 săptămâni și 300 mg/kg și zi (de 5,4 ori expunerea la DMRO) timp de încă 12 săptămâni, însă a fost observată la 2 din 12 maimuțe în timpul perioadei de recuperare posttratament de 13 săptămâni. În cadrul unui studiu ulterior efectuat la maimuță, cataracta nu a fost observată în urma tratamentului cu durată de 13 săptămâni, cu pretomanid până la 300 mg/kg și zi, administrat pe cale orală (de 5 ori expunerea la DMRO) sau în timpul perioadei de recuperare posttratament de 20 săptămâni. În plus, nu a fost observată cataractă în studiile de toxicitate după doze repetate cu durată de până la 9 luni la maimuță (aproximativ de 2-3 ori expunerea la DMRO). De asemenea, într-un studiu referitor la carcinogenitate efectuat la șobolani, cu durată de 2 ani, tratamentul cu pretomanid a dus la creșterea incidenței cazurilor de cataractă la doza de 10 mg/kg/zi, având ca rezultat o expunere situată în același interval ca DMRO. Nu este cunoscută relevanța clinică a acestui rezultat.

În studiile cu doze repetate la șobolan, au fost observate convulsii la expuneri sistemice de 4 până la de 10 ori mai mari decât expunerea clinică la DMRO de 200 mg/zi ($C_{\max} = 3,1 \mu\text{g/ml}$ și $ASC_{0-24 \text{ ore}} = 57 \text{ ore} \times \mu\text{g/ml}$). În studiile cu doze repetate la maimuță, convulsiile au fost observate la expuneri de 2 până la de 8 ori mai mari decât expunerea la DMRO. La ambele specii, convulsiile au fost observate la expuneri mai scăzute în timpul studiilor cu durată mai lungă (6 luni la șobolan și 9 luni la maimuță). Mecanismul convulsiilor din studiile non-clinice cu pretomanid este necunoscut. Relevanța clinică a acestei descoperiri nu este cunoscută.

Pretomanid are potențialul de a afecta repolarizarea cardiacă prin intermediul blocării canalelor de potasiu hERG și/sau altor canale ionice cardiace, inclusiv Nav1,5 și KCNQ1/minK.

A fost observată toxicitate testiculară la șobolan și șoarece, fără marjă de expunere față de DMRO. A fost observată scăderea fertilității până la infertilitate completă la șobolanii masculi tratați cu pretomanid pe cale orală. Nu au existat efecte directe ale pretomanidului asupra organelor de reproducere la maimuțele la care s-a administrat pretomanid pe cale orală timp de 3 luni și timp de 9 luni. Scăderea motilității spermatozoizilor, a numărului total de spermatozoizi și creșterea raportului de spermatozoizi anormali au fost observate la maimuțe. Pe baza datelor preclinice, rozătoarele sunt predispuse la leziuni testiculare induse de pretomanid. Concentrațiile serice de hormoni reproducători masculini reprezintă markerii biologici care sunt alterați odată cu aceste leziuni. În studiul preclinic la primate, nu a fost observată nicio modificare a testiculelor sau a hormonilor reproducători masculini, în relație cu pretomanid.

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind dezvoltarea embriofetală și dezvoltarea peri-postnatală.

Transferul pretomanidului de la femelă la pui prin intermediul laptelui matern a fost studiat la șobolan. După 14 zile de administrare a 20 mg/kg și zi, concentrația plasmatică maternă medie la 6 ore după administrare a fost de $2,84 \mu\text{g/ml}$, ceea ce este similar cu $C_{\max}$ medie la starea de echilibru pentru 200 mg de pretomanid la om. În același timp, concentrația medie în lapte a fost de $4,07 \mu\text{g/ml}$ și concentrația plasmatică medie la puii de șobolan a fost de $0,119 \mu\text{g/ml}$. Concentrația de pretomanid în laptele de șobolan nu prezice neapărat concentrația de pretomanid în laptele uman.

Nu au fost detectate efecte mutagene sau clastogene în cadrul studiilor convenționale de genotoxicitate cu pretomanid. Un metabolit circulant al pretomanidului, M50, a fost mutagen în cadrul unei evaluări a mutațiilor inverse bacteriene. Nu a fost evidențiat niciun potențial carcinogen în cadrul unui studiu cu durată de 6 luni la șoarecii transgenici la care este produs acest metabolit. Într-un studiu cu durată de 2 ani efectuat la șobolani a fost observată o incidență crescută a cazurilor de adenom cu celule Leydig la doza de 10 mg/kg/zi. Observația are probabil o relevanță limitată pentru om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat
Celuloză microcristalină
Amidonglicolat de sodiu
Stearat de magneziu
Siliciu coloidal
Laurilsulfat de sodiu
Povidonă

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) cu capac cu filet din polipropilenă, cu căptușeală din celuloză și un tampon absorbant de vată sau un material de umplutură.
Mărime de ambalaj: 26 comprimate.

Ambalaje de tip blister din PVC/PVdC – folie de aluminiu.
Mărimi de ambalaj: 14, 14 × 1 (unități dozate), 182, 182 × 1 (unități dozate) comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale la eliminare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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 PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 31 iulie 2020

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 23 iunie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1.
Komarom
2900
Ungaria

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

Viartis Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Germania

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;

- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE (BLISTER)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Dovprela 200 mg comprimate
pretomanid

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține pretomanid 200 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.
A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat

Blister:

14 comprimate
182 comprimate

Blister perforate pentru eliberarea unei unități dozate:

14 × 1 comprimat
182 × 1 comprimat

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Dovprela 200 mg comprimate

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER**BLISTER****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Dovprela 200 mg comprimate
pretomanid

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Mylan IRE Healthcare Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE SECUNDARĂ (FLACON)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Dovprela 200 mg comprimate
pretomanid

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține pretomanid 200 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.
A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

26 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1437/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Dovprela 200 mg comprimate

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETA FLACONULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Dovprela 200 mg comprimate
pretomanid

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține pretomanid 200 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.
A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

26 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1437/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Dovprela 200 mg comprimate pretomanid

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Dovprela și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Dovprela
3. Cum să luați Dovprela
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Dovprela
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Dovprela și pentru ce se utilizează

Dovprela conține substanța activă pretomanid, un tip de antibiotic. Antibioticele sunt medicamente utilizate pentru a distruge bacteriile care cauzează boli.

Dovprela se utilizează la adulți (cu vârsta de 18 ani și peste) în asociere cu alte trei medicamente, denumite linezolid, bedaquilină și moxifloxacină pentru tratamentul tuberculozei care afectează plămânii, care este rezistentă la un alt antibiotic numit rifampicină și care poate fi rezistentă și la izoniazidă.

Dovprela se utilizează, de asemenea, la adulți în asociere cu alte două medicamente, denumite linezolid și bedaquilină, pentru tratamentul tuberculozei care afectează plămânii, care este rezistentă la multe alte clase de antibiotice (rifampicină, orice fluorochinolonă) și care poate fi rezistentă și la izoniazidă.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Dovprela

Nu luați Dovprela

- dacă sunteți alergic la pretomanid, la antibioticele din grupul denumit nitroimidazoli sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Deoarece pretomanidul trebuie utilizat în asociere cu alte medicamente împotriva tuberculozei, vă rugăm să aveți grijă să citiți și secțiunea „Nu luați...” a prospectelor acestor medicamente. Dacă nu

sunteți sigur cu privire la orice informații din prospecte, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Dovprela, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă:

- aveți funcție redusă a ficatului
- consumați alcool cu regularitate
- aveți funcție redusă a rinichilor
- aveți sau ați avut tulburări ale ritmului bătăilor inimii sau dacă o persoană din familia dumneavoastră are o afecțiune a ritmului bătăilor inimii
- aveți insuficiență cardiacă
- aveți sau ați avut glandă tiroidă cu activitate scăzută
- aveți concentrații scăzute de calciu, magneziu sau potasiu în sânge

Leziuni ale ficatului

Există un risc de leziuni ale ficatului atunci când primiți tratament cu Dovprela în asociere cu alte medicamente împotriva tuberculozei. Prin urmare, medicul dumneavoastră vă va monitoriza pentru semne de leziuni ale ficatului și va recolta probe de sânge înainte de începerea tratamentului și periodic în timpul tratamentului.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă manifestați simptome cum sunt:

- oboseală
- absența sau pierderea poftei de mâncare
- greață
- îngălbenire a pielii și a ochilor
- urină de culoare închisă
- durere abdominală

Medicul vă va ajusta tratamentul dacă ficatul dumneavoastră este afectat.

Număr scăzut de celule sanguine

Tratamentul cu Dovprela, în asociere cu alte medicamente împotriva tuberculozei, poate reduce sever numărul de celule sanguine, cum ar fi trombocitele sanguine, globulele roșii sanguine și globulele albe sanguine denumite neutrofile. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră cu privire la orice semne de învinețire, sângerare sau infecții.

Medicul dumneavoastră vă va monitoriza hemoleucograma completă înainte de începerea tratamentului și periodic în timpul tratamentului. Medicul dumneavoastră vă va ajusta tratamentul dacă numărul de celule sanguine este redus.

Tulburări ale nervilor de la nivelul mâinilor, picioarelor sau ochilor

În timpul tratamentului cu Dovprela, linezolid și bedaquilină pot apărea tulburări ale nervilor de la nivelul mâinilor, picioarelor sau ochilor. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți probleme vizuale sau amețală, furnicături sau senzație de arsură la nivelul mâinilor sau picioarelor în timpul tratamentului. Medicul dumneavoastră vă va ajusta tratamentul în aceste cazuri. Dacă apar probleme vizuale, adresați-vă unui medic pentru a vi se efectua o examinare oftalmologică promptă.

Concentrații crescute de acid lactic în sânge

O tulburare de acidifiere excesivă a sângelui, denumită acidoză lactică, poate avea loc în timpul tratamentului. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă prezentați greață sau vărsături recurente. Medicul dumneavoastră vă poate ajusta tratamentul în aceste cazuri.

Probleme ale inimii

În timpul tratamentului poate apărea o anumită anomalie a ritmului bătăilor inimii, denumită prelungire a intervalului QT. Prin urmare, medicul dumneavoastră va efectua o ECG înainte de începerea tratamentului și periodic în timpul tratamentului. Tratamentul dumneavoastră va fi ajustat

dacă apar anomalii ale ritmului bătăilor inimii. În plus, concentrațiile de potasiu, calciu și magneziu vor fi monitorizate și corectate dacă sunt anormale.

Siguranța și eficacitatea Dovprela nu au fost studiate în asociere cu alte medicamente în afară de linezolid, bedaquilină și moxifloxacină, prin urmare, nu trebuie utilizat ca parte a niciunei alte combinații de tratament.

Copii și adolescenți

Acest medicament nu este recomandat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Motivul este acela că nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

Dovprela împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv remedii pe bază de plante. Acestea pot afecta modul în care acționează Dovprela sau crește riscul de apariție a reacțiilor adverse.

Evitați tratamentul cu Dovprela în același timp cu oricare dintre următoarele medicamente. Acestea pot scădea efectul Dovprela, astfel încât tratamentul dumneavoastră ar putea să nu funcționeze; prin urmare, informați imediat medicul dumneavoastră cu privire la următoarele:

- rifampicină, rifamicină, rifapentină, rifabutină: alte medicamente utilizate pentru tratamentul tuberculozei sau al anumitor altor infecții
- efavirenz, etravirină: medicamente pentru tratamentul infecției cu HIV
- carbamazepină, fenitoină: medicamente pentru tratamentul epilepsiei și anumitor afecțiuni dureroase
- sunătoare: un remediu pe bază de plante pentru tratamentul depresiei și anxietății

De asemenea, trebuie să **evitați** utilizarea medicamentelor care pot avea ca efect provocarea de leziuni ale ficatului (altele decât bedaquilina, linezolidul și moxifloxacina). Discutați cu medicul dumneavoastră, care vă va putea spune pentru ce medicamente este valabil acest aspect.

Informați medicul dumneavoastră dacă utilizați:

- metotrexat: un medicament pentru tratamentul inflamației articulare, cancerului și bolii de piele psoriazis
- benzilpenicilină, ciprofloxacină: medicamente pentru tratamentul infecțiilor bacteriene
- indometacin: un medicament pentru tratamentul durerii și inflamației
- ritonavir: un medicament pentru tratamentul infecției cu HIV

Dovprela împreună cu alcool

Evitați consumul de alcool în timpul tratamentului cu Dovprela, întrucât acesta crește riscul de leziuni grave ale ficatului.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

- **Sarcina**
Cunoștințele privind utilizarea Dovprela în timpul sarcinii sunt foarte limitate. Prin urmare, Dovprela poate fi utilizat în timpul sarcinii numai dacă beneficiul pentru pacientă depășește riscul posibil pentru făt. Medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să primiți tratament cu Dovprela.

- **Alăptarea**

Nu se cunoaște dacă pretomanidul trece în laptele matern la om. Medicul dumneavoastră trebuie să decidă dacă trebuie să întrerupeți alăptarea sau să evitați tratamentul cu Dovprela.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este posibil să aveți o senzație de amețeală după ce luați Dovprela sau puteți prezenta probleme de vedere. Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje dacă se întâmplă acest lucru.

Dovprela conține lactoză și sodiu

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Dovprela

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Dovprela este utilizat în asociere cu linezolid, bedaquilină și moxifloxacină. Vă rugăm să citiți, de asemenea, prospectele acestor medicamente. Dacă aveți orice întrebări, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Doza recomandată este de

- Dovprela: 1 comprimat o dată pe zi
- linezolid: 600 mg pe zi
- bedaquilină: 400 mg o dată pe zi timp de 2 săptămâni, urmat de 200 mg de 3 ori pe săptămână (cu un interval de cel puțin 48 ore între doze). De exemplu, puteți lua bedaquilină luni, miercuri și vineri, în fiecare săptămână începând cu săptămâna 3.

Dacă vi s-a spus de către medicul dumneavoastră că veți lua moxifloxacină împreună cu Dovprela, linezolid și bedaquilină, doza recomandată este

- moxifloxacină: 400 mg o dată pe zi.

Mod de utilizare

Luați Dovprela în același timp cu linezolid, bedaquilină și moxifloxacină. Înghițiți comprimatele împreună cu un pahar cu apă și luați-le împreună cu alimente. Dacă aveți probleme în a înghiți un comprimat întreg, sfărâmarea comprimatelor și amestecarea cu apă pentru administrare pot fi o alternativă acceptabilă. Trebuie să luați comprimatele imediat după sfărâmare și amestecarea cu apă. Comprimatele sunt administrate sub observația directă a unui profesionist din domeniul sănătății sau în conformitate cu practicile locale.

Durata utilizării

Durata tratamentului cu Dovprela, în asociere cu alte medicamente împotriva tuberculozei, este de 26 săptămâni. Medicul dumneavoastră poate decide să prelungească această perioadă sau să întrerupă administrarea pentru a se asigura că tratamentul este sigur și eficace pentru dumneavoastră.

Dacă luați mai mult Dovprela decât trebuie

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră și luați ambalajul medicamentelor cu dumneavoastră.

Dacă uitați să luați Dovprela

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Se recomandă ca orice doză omisă de pretomanid, bedaquilină sau moxifloxacină să fie recuperată la finalul tratamentului. Nu se recomandă recuperarea dozelor de linezolid omise din cauza reacțiilor adverse ale linezolidului. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă ați omis o doză și nu sunteți sigur cum trebuie să procedați.

Dacă încetați să luați Dovprela

Nu încetați să luați Dovprela sau medicațiile asociate, linezolid, bedaquilină sau moxifloxacină, fără permisiunea medicului dumneavoastră. Omiterea dozelor sau nefinalizarea schemei complete de terapie poate face ca tratamentul să fie ineficace și tuberculoza dumneavoastră se poate agrava. În plus, acest lucru poate crește șansele ca bacteria să devină rezistentă la aceste medicamente.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Atunci când Dovprela a fost utilizat împreună cu alte medicamente împotriva tuberculozei, au fost raportate următoarele reacții adverse:

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă manifestați oricare dintre următoarele:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- număr scăzut de globule roșii în sânge
Semne posibile precum senzația de oboseală, slăbiciune, senzație de lipsă de aer, pierderea stării de conștiență și senzație crescută de sete.
- număr scăzut de globule albe în sânge
Semnele posibile sunt infecțiile.
- nivel crescut în sânge al enzimelor hepatice denumite transaminaze, precum ALT și ALT
Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți simptome precum oboseală, lipsa sau pierderea poftei de mâncare, greață, îngălbenire a pielii și a ochilor, urină de culoare închisă sau durere abdominală.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- număr scăzut de globule albe sanguine sau trombocite
Semnele posibile sunt apariția de vânătăi, sângerarea sau infecțiile.
- nivel crescut în sânge al enzimei hepatice numite gama GT (un indicator al funcționării bune a ficatului)
- nivel crescut în sânge al acidului lactic
Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă aveți greață sau vărsături repetate.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- umflare a feței, a buzelor, a limbii sau a ochilor (angioedem)

Alte reacții adverse pot apărea cu următoarele frecvențe:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- greață, vărsături
- erupție trecătoare pe piele,

- durere de cap
- dureri musculare și dureri osoase, precum dureri ale articulațiilor, dureri ale spatelui, dureri ale mușchilor
- probleme ale nervilor de la nivelul mâinilor sau picioarelor, cum sunt durere, senzație de arsură, senzație anormală sau amorțeală
- activitate electrică anormală a inimii (interval QT prelungit la electrocardiogramă)

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- infecție cu fungi (include candida, un tip de ciuperci) la nivelul gurii sau gâtului, de forma unor pete albicioase
- infecție cu fungi (include candida, un tip de ciuperci) la nivelul vaginului, care poate provoca mâncărime, senzație de uscăciune, senzație de arsură și roșeață
- dificultăți de somn, depresie
- oboseală
- scăderea poftei de mâncare
- modificare a gustului
- amețeală
- tremor
- spasme musculare
- diaree, constipație, indigestie
- inflamație a mucoasei stomacului, inflamație a pancreasului
- durere abdominală
- piele uscată, mâncărime a pielii, urticarie, acnee
- probleme de vedere
- surditate
- senzație de frecvență crescută a bătăilor inimii, durere în piept
- tensiune arterială mare
- tuse cu sânge, sângerare nazală
- creștere a numărului de globule albe în sânge
- niveluri crescute în sânge:
 - amilază pancreatică
 - bilirubină, substanța de descompunere de culoare galbenă a pigmentului sanguin
 - lipază
 - fosfatază alcalină
 - creatinină
 - glucoză
 - uree
 - sodiu
 - potasiu
- niveluri scăzute de zahăr în sânge:
 - glucoză
 - sodiu
 - calciu
 - albumină
 - potasiu
 - magneziu
- eliminare scăzută a produsului de descompunere a țesutului muscular, creatinină, prin intermediul rinichilor

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- pierdere crescută de lichide, volum lichidian scăzut al corpului
- anxietate
- ficat crescut în dimensiuni
- îngălbenire a pielii, a organelor interne și/sau a albului ochilor (icter)
- afecțiune a cristalinului ochiului

- agravare a capacității de focalizare clară a obiectelor aflate în apropiere
- mâncărimi oculare, umflare a ochilor, iritare sau durere a ochilor
- leziuni și/sau inflamație a nervului optic, cu umflare și tulburări de vedere
- umflare a discului optic (care duce la pierderea vederii)
- încețoșare a cristalinului (cataractă)
- frecvență crescută sau scăzută a bătăilor inimii
- tensiune arterială mică
- tuse
- senzație de balonare, eructații
- senzație de arsură la nivelul limbii, mărirea în volum a structurilor de mici dimensiuni, reliefate, aflate pe suprafața superioară a limbii
- reflux al sucului gastric în esofag
- umflături și durere (artrită) la nivelul mai multor articulații
- reacție alergică
- eczemă, pigmentare excesivă a pielii, înroșire a pielii, cădere a părului
- prezență anormală a proteinei albumină în urină
- vărsături cu sânge
- deficit al globulelor albe sanguine și al trombocitelor sanguine
- nivel crescut în sânge pentru:
 - creatin-fosfokinază izoenzima MB
 - acid uric
 - creatin-fosfokinază

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Dovprela

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie, pe flacon sau pe blister după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Dovprela

- Substanța activă este pretomanid. Fiecare comprimat conține pretomanid 200 mg.
- Celelalte componente sunt lactoză monohidrat, celuloză microcristalină, amidon glicolat de sodiu, stearat de magneziu, siliciu coloidal, laurilsulfat de sodiu, povidonă.

Cum arată Dovprela și conținutul ambalajului

Dovprela este un comprimat oval, de culoare albă până la albicioasă, gravat cu „M” pe o parte și cu „P200” pe cealaltă parte. Dimensiunile comprimatului: 18 × 9 mm.

Comprimatele sunt furnizate în:

Ambalaje de tip blister conținând 14, 14 × 1, 182 sau 182 × 1 comprimate

Flacoane de plastic conținând 26 comprimate

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

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

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Viatis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatis UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Виатрис 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

Viatriis ApS
Tlf.: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti

Viatriis OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatriis Hellas Ltd
Τηλ: +30 210 100 002

España

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

France

Viatriis Santé
Tél: +33 1 40 80 15 55

Hrvatska

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

Ireland

Viatriis Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatriis 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

Viatriis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Viatriis Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska

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

Portugal

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

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatriis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>