

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Dovprela 200 mg tableta

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 200 mg pretomanidu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 294 mg laktózy (ako monohydrát) a 5 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tablety.

Biela až sivobiela oválna tableta s vytlačeným označením M na jednej strane a P200 na druhej strane. Rozmery tablety: 18 × 9 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Dovprela je v kombinácii s bedachilínom a linezolidom indikovaný na liečbu

- dospelých s pľúcnou tuberkulózou (TB) spôsobenou baktériou *Mycobacterium tuberculosis* rezistentnou na izoniazid, rifampicín, fluórchinolón a injekčný antibakteriálny liek druhej línie, a
- dospelých s pľúcnou TB spôsobenou baktériou *M. tuberculosis* rezistentnou na izoniazid aj rifampicín, ktorí netolerujú liečbu alebo nereagujú na štandardnú liečbu (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.1).

Treba zohľadniť oficiálne pokyny o náležitom používaní antibakteriálnych látok.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu pretomanidom by mal nasadiť a monitorovať lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou TB spôsobenou liekovo rezistentnou baktériou *M. tuberculosis*.

Pretomanid sa má podávať priamo sledovanou liečbou (directly observed therapy, DOT) alebo v súlade s miestnymi zvyklosťami.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 200 mg (jedna tableta) pretomanidu raz denne, po dobu 26 týždňov.

Dlhšie trvanie terapie sa môže individuálne zväžiť u pacientov, ktorí adekvátne nereagovali na liečbu v 26. týždni (pozri časť 5.1).

Pretomanid sa má podávať len v kombinácii s bedachilínom (400 mg raz denne po dobu 2 týždňov, po ktorých nasleduje 200 mg 3-krát týždenne [s odstupom medzi dávkami aspoň 48 hodín] perorálne po dobu celkovo 26 týždňov) a linezolidom (600 mg denne perorálne po dobu do 26 týždňov).

Ďalšie informácie o používaní bedachilínu a linezolidu si treba pozrieť v písomnej informácii k týmto liekom.

Okrem toho, v časti 4.4 pozri informácie o úprave dávky linezolidu, ktorá bola aplikovaná počas klinickej štúdie ZeNix a podrobné informácie o štúdiu pozri v časti 5.1.

Režim vysadenia liečby pretomanidom-bedachilínom-linezolidom (pozri tiež časti 4.4, 4.8 a 5.1)

- Ak z nejakého dôvodu dôjde k vysadeniu bedachilínu alebo pretomanidu, majú sa vysadiť všetky lieky kombinovaného režimu.
- Pokiaľ bude počas prvých štyroch po sebe idúcich týždňov liečby linezolid trvale vysadený, majú sa vysadiť všetky lieky kombinovaného režimu.
- Ak sa linezolid vysadí po uplynutí prvých štyroch týždňov priebežnej liečby, môže sa pokračovať v režime len s bedachilínom a pretomanidom.

Vynechané dávky

Akkoľvek vynechané dávky pretomanidu a bedachilínu sa majú nahradiť na konci liečby. Dávky linezolidu, ktoré boli vynechané z dôvodu nežiaducich reakcií, sa nemajú na konci liečby nahradiť. Pozrite si písomnú informáciu bedachilínu a linezolidu, v ktorej nájdete ďalšie informácie o týchto liekoch.

Trvanie liečby

Celkové trvanie liečby pretomanidom v kombinácii s bedachilínom a linezolidom je 26 týždňov. Údaje o dlhšom trvaní liečby sú obmedzené. Dlhšie trvanie terapie sa môže individuálne zväžiť u pacientov, ktorí adekvátne nereagovali na liečbu v 26. týždni (pozri časť 5.1).

Staršia populácia (vo veku ≥ 65 rokov)

O používaní pretomanidu u starších pacientov existujú iba obmedzené klinické údaje. Z tohto dôvodu nebola bezpečnosť a účinnosť pretomanidu u starších pacientov stanovená.

Porucha funkcie pečene

Bezpečnosť a účinnosť pretomanidu v populácii s poruchou funkcie pečene nebola stanovená (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek

Bezpečnosť a účinnosť pretomanidu u populácií s poruchou funkcie obličiek nebola stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje. Použitie u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa neodporúča.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť pretomanidu u detí a dospievajúcich nebola doteraz stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Pretomanid sa má užívať s jedlom (pozri časť 5.2).

Tablety sa majú prehĺtať s vodou.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo, iné nitroimidazoly alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Bezpečnosť a účinnosť pretomanidu nebola stanovená pre jeho používanie v kombinácii s inými liekmi ako bedachilín a linezolid ako súčasť odporúčaného dávkovacieho režimu, a tým sa pretomanid nemá používať ako súčasť akéhokoľvek iného režimu.

Hepatotoxicita

Pri používaní režimu pozostávajúceho z pretomanidu, bedachilínu a linezolidu sa môže vyskytnúť hepatotoxicita. Majú sa sledovať laboratórne testy súvisiace s pečeňou. Počas režimu sa treba vyhýbať alkoholu a hepatotoxickým liekom (vrátane rastlinných doplnkov), ktoré sa odlišujú od tých, ktoré sú uvedené vo vyhlásení s indikáciami (pozri časť 4.1), hlavne u pacientov s poruchou funkcie pečene. Počas liečby treba liečiť príznaky a prejavy (ako únava, anorexia, nevoľnosť, žltacka, tmavý moč, citlivosť pečene a hepatomegália). Výsledky laboratórnych testov (alanínaminotransferáza [ALT], aspartátaminotransferáza [AST], alkalická fosfatáza a bilirubín) treba sledovať na začiatku liečby a minimálne raz za týždeň počas prvého mesiaca liečby, každý druhý týždeň počas druhého mesiaca a následne počas liečby raz mesačne a podľa potreby. V prípade nového výskytu poruchy funkcie pečene alebo jej zhoršenia treba vykonať test na vírusovú hepatitídu a iné hepatotoxické lieky sa majú vysadiť. Liečbu celým režimom treba prerušiť, ak:

- Sú zvýšenia aminotransferázy sprevádzané celkovým zvýšením bilirubínu, ktoré je väčšie ako 2-násobok horného limitu normálneho rozsahu.
- Sú zvýšenia aminotransferázy vyššie ako 8-násobok horného limitu normálneho rozsahu.
- Sú zvýšenia aminotransferázy vyššie ako 5-násobok horného limitu normálneho rozsahu a pretrvávajú dlhšie ako 2 týždne.

Liečbu je možné opätovne zahájiť pri intenzívnom sledovaní, keď sa pečeňové enzýmy a klinické symptómy vrátia do normálu.

Úpravy/prerušenie zapríčinené nežiaducimi reakciami na linezolid

V priebehu liečby môžu byť potrebné úpravy dávkovania linezolidu alebo prerušenie dávkovania tohto lieku s cieľom vyriešiť neznáme toxicity linezolidu. Nižšie uvedené odporúčania odrážajú postupy používané v štúdií ZeNix (časť 5.1).

Myelosupresia

U pacientov užívajúcich linezolid ako súčasť kombinovaného režimu by mali byť sledované hodnoty veľkého krvného obrazu minimálne na začiatku liečby, po dvoch týždňoch a potom mesačne.

Hematologické parametre sú od merania k meraniu variabilné a ich zníženia sa majú vyhodnotiť v kontexte celkového zdravotného stavu pacienta. Keď je pravdepodobné, že linezolid spôsobil daný pokles v rámci krvného obrazu, môžu sa zvážiť pokyny uvedené nižšie. V nasledujúcich situáciách zvážte prestávku v užívaní linezolidu alebo zníženie dávky na 300 mg.

- Anémia - ak úroveň hemoglobínu klesne pod 80 g/l alebo o viac ako 25 % úrovne zo začiatku liečby.
- Leukopénia - ak absolútny počet neutrofilov (ANC) klesne pod úroveň $0,75 \times 10^9/l$ alebo výrazne pod východiskovú úroveň. Vykonajte opakovaný test na overenie predtým, ako urobíte ďalšie rozhodnutia, pretože ANC môžu mať dennú alebo inú variabilitu.
- Trombocytopénia - ak počet krvných doštičiek klesne pod úroveň $50 \times 10^9/l$ alebo výrazne pod východiskovú úroveň. V ideálnom prípade pred ďalšími rozhodnutiami overte hodnoty opakovaným testom.

Pri pozorovaní zlepšenia myelosupresie zvážte obnovenie podávania linezolidu na úrovni počiatočnej dávky alebo na úrovni polovice počiatočnej dávky.

Periférna neuropatia a optická neuropatia

Periférna neuropatia súvisiaca s linezolidom je všeobecne reverzibilná alebo sa zlepši pri prerušení, znížení dávky alebo vysadení dávok linezolidu. Pri pozorovaní zlepšenia periférnej neuropatie zvážte obnovenie liečby linezolidom na úrovni dávky 300 mg (polovica počiatočnej dávky). V klinických štúdiách (časť 5.1) sa incidencia prerušenia/zníženia/vysadenia liečby linezolidom z dôvodu periférnej neuropatie neustále zvyšovala od uplynutia 2 mesiacov terapie až do ukončenia terapie. Sledujte zrakové príznaky u všetkých pacientov, ktorí užívajú kombinovaný režim pretomanidu, bedachilínu a linezolidu. Pokiaľ pacient pociťuje príznaky zhoršenia zraku, prerušte dávkovanie linezolidu a urýchlene získajte výsledky očnému vyšetrenia, aby ste mohli posúdiť prejavy optickej neuropatie.

Laktátová acidóza

Laktátová acidóza je známou nežiaducou reakciou linezolidu. Pacienti, u ktorých sa rozvinie rekurentná nevoľnosť alebo vracanie by mali podstúpiť neodkladné zdravotné vyšetrenie, vrátane vyšetrenia hladiny bikarbonátov a kyseliny mliečnej a treba zvážiť prerušenie užívania linezolidu. Linezolid je možné znovu začať podávať po vymiznutí príznakov laktátovej acidózy pri nižšej dávke pri súčasnom intenzívnom sledovaní.

Predĺženie intervalu QT

Pri kombinovanom režime užívania pretomanidu, bedachilínu a linezolidu bolo hlásené predĺženie intervalu QT. Predĺženie intervalu QT je známou nežiaducou reakciou bedachilínu. Zdá sa, že bedachilín používaný v kombinácii s pretomanidom, spôsobuje väčšie predĺženie intervalu QT, ako sa očakáva pri užívaní samotného bedachilínu. Vplyv pretomanidu však nebol úplne popísaný.

Pred nasadením liečby a minimálne raz mesačne počas liečby kombinovaným režimom pretomanidu, bedachilínu a linezolidu treba urobiť EKG. Treba zistiť východiskovú sérovú hladinu draslíka, vápnika a horčíka a pokiaľ bude mimo normálu, upraviť ju. Pokiaľ sa zistí predĺženie intervalu QT, má sa vykonať následné monitorovanie elektrolytov.

Riziko predĺženia QT intervalu môžu zvyšovať nasledujúce stavy:

- Torsade de Pointes v anamnéze,
- syndróm vrodeného dlhého intervalu QT v osobnej alebo rodinnej anamnéze,
- prebiehajúca znížená funkcia štítnej žľazy alebo zníženia funkcia štítnej žľazy v anamnéze,
- prebiehajúca bradyarytmia,
- zlyhávanie srdca alebo známe štrukturálne ochorenie srdca,
- Interval QT s korekciou podľa metódy Fredericia (QTcF) >450 ms (potvrdený opakovaným elektrokardiogramom) alebo
- sérové hladiny vápnika, horčíka alebo draslíka pod hraničnou úrovňou normálneho rozsahu.

Celý režim pretomanidu, bedachilínu a linezolidu sa musí vysadiť, ak sa u pacienta rozvinie klinicky významná komorová arytmia alebo interval QTcF väčší ako 500 ms (potvrdený opakovaným EKG). Pokiaľ dôjde k výskytu synkopy, na zistenie predĺženia intervalu QT treba urobiť EKG.

Riziko predĺženia intervalu QT pre kombinovaný režim nebolo stanovené pri expozícii vyšším ako terapeutickým úrovňami. Ak je systémová expozícia pretomanidu zvýšená, môže byť riziko vyššie (pozri časti 4.5 a 5.2).

Pomocné látky

Dovprela obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami ako galaktózová intolerancia, celkový deficit laktázy alebo glukózo-galaktózová malabsorpcia nesmú užívať tento liek. Dovprela obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky iných liekov na pretomanid

Induktory CYP3A4

Pretomanid sa čiastočne metabolizuje CYP3A4. V dôsledku toho môže byť expozícia pretomanidu počas súbežného podávania s induktormi CYP3A4 znížená. V interakčných štúdiách viacdávkového pretomanidu s viacdávkovým rifampicínom alebo efavirenzom bola AUC_{0-24h} znížená o 66 % pri rifampicíne alebo o 35 % pri efavirenze. Z dôvodu možnosti zníženia terapeutického účinku pretomanidu spôsobeného znížením systémovej expozície sa treba vyhnúť súbežnému podávaniu pretomanidu a stredne silných alebo silných induktorov CYP3A4 (napr. efavirenzu, etravirínu, rifamycinu vrátane rifampicínu, rifapentínu a rifabutínu, karbamazepínu, fenytoínu, ľubovníka bodkovaného (*hypericum perforatum*)) (pozri časť 4.4).

V interakčnej štúdii viacdávkového pretomanidu s viacdávkovým lopinavirom zosilneným ritonavírom sa AUC_{0-24h} pretomanidu znížila o 17 %.

Účinky pretomanidu na iné lieky

Účinky na substráty CYP2C8, 2C9 a 2C19

Na základe štúdií *in vitro* sa preukázalo, že pretomanid indukuje CYP2C8. Tieto štúdie však presvedčivo nepreukazujú potenciál pretomanidu indukovať CYP2C9 a 2C19. Indukciu *in vivo* nemožno vylúčiť, nakoľko sa neuskutočnili žiadne príslušné klinické štúdie. Ak sa pretomanid podáva súbežne so substrátmi CYP2C8, 2C9 a 2C19, ako napr. paklitaxel, warfarín, mefenytoín, predpisujúci lekári a ich pacienti si majú všimnúť potenciálny znížený účinok týchto substrátov.

Účinky na substráty OAT3, OATP1B3, P-gp a BCRP

Pretomanid je *in vitro* inhibítorom transportéra OAT3, čo by mohlo spôsobiť zvýšené klinické koncentrácie liekov OAT3 substrátu a môže zvýšiť riziko nežiaducich reakcií týchto liekov.

Ak sa pretomanid podáva súbežne s liekmi substrátu OAT3 (napr. metotrexátom, benzylpenicilínom, indometacínom, ciprofloxacínom), malo by sa vykonať sledovanie nežiaducich reakcií súvisiacich s liekom substrátu OAT3 a v prípade potreby zvážiť zníženie dávky lieku OAT3 (pozri časť 4.4).

Štúdie *in vitro* uvádzajú, že pretomanid je inhibítorom BCRP, OATP1B3 a P-gp. Neuskutočnili sa žiadne klinické štúdie zamerané na preskúmanie týchto interakcií. Preto nemožno vylúčiť, že súbežné podávanie pretomanidu s citlivými substrátmi OATP1B3 (napr. valsartan, statíny), substrátmi BCRP (napr. rosuvastatín, prazosín, glyburid, sulfasalazín) a substrátmi P-gp (napr. digoxín, dabigatránetexilát, verapamil) môže zvýšiť ich expozíciu. Ak sa pretomanid podáva súbežne so substrátmi OATP1B3, BCRP alebo P-gp, je nevyhnutné sledovať nežiaduce účinky súbežne podávaného lieku.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii je iba obmedzené množstvo údajov o použití pretomanidu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska vývoja embrya/plodu (pozri časť 5.3).

Pretomanid sa má používať počas gravidity iba vtedy, ak sa prínos pre pacientku považuje za vyšší ako potenciálne riziko pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa pretomanid/metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie pretomanidu do mlieka (pozri časť 5.3). Riziko u dojčiat nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo

ukončiť liečbu pretomanidom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o účinkoch pretomanidu na fertilitu u ľudí. Perorálne podávanie pretomanidu spôsobilo výrazné zníženie fertility u samčích potkanov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pretomanid môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. U niektorých pacientov užívajúcich pretomanid boli hlásené závraty a niektorí pacienti pociťovali zhoršenie zraku. Pri posudzovaní pacientovej schopnosti viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje to treba zohľadniť (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie nežiaduce reakcie na liek počas liečby pretomanidom v kombinácii s bedachilínom a linezolidom boli nevoľnosť, zvracanie a zvýšené hladiny transamináz. Pacienti pociťovali periférnu neuropatiu a anémiu, ktoré sú známymi nežiaducimi reakciami na linezolid. Nevoľnosť, zvracanie a zvýšené hladiny transamináz sú možnými nežiaducimi reakciami na všetky tri lieky v režime. Ďalšie informácie o nežiaducich reakciách spôsobených bedachilínom a linezolidom si pozrite v Súhrne charakteristických vlastností lieku týchto dvoch liekov.

Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií pre pretomanid

Nežiaduce reakcie na liek (ADR) hlásené u 109 pacientov liečených pretomanidom v kombinácii s bedachilínom a linezolidom (1 200 mg denne) počas 26 týždňov z nekontrolovanej fázy 3 skúšania Nix-TB spolu s ADR hlásenými u 45 pacientov liečených pretomanidom v kombinácii s bedachilínom a linezolidom (1 200 mg denne) počas 26 týždňov a u 45 pacientov liečených pretomanidom v kombinácii s bedachilínom a linezolidom (600 mg denne) počas 26 týždňov v rámci fázy 3 skúšania ZeNix sú zhrnuté v tabuľke nižšie podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Zoznam nežiaducich reakcií na liek uvedený nižšie čiastočne reflektuje bezpečnostný profil režimu štúdie BPAL, nakoľko je náročné oddeliť kauzalitu jedného lieku od druhého. ADR, ktoré sa pripisujú linezolidu, sú označené značkou Δ.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie na liek pre pretomanid z klinických štúdií

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté ≥1/10	Časté ≥1/100 až <1/10	Menej časté ≥1/1 000 až <1/100
Infekcie a nákazy		Ústna kandidóza*	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Anémia* Δ	Leukopénia Δ, neutropénia* Δ, trombocytopenia* Δ	Lymfopénia Δ, pancytopenia Δ
Poruchy metabolizmu a výživy	Znížená chuť do jedla	Hypoglykémia, laktátová acidóza* Δ, hypomagneziémia	Dehydratácia, hypokalcémia, hypovolémia
Psychické poruchy		Nespavosť	Úzkosť, depresia
Poruchy nervového systému	Periférna neuropatia* Δ	Porucha chuti, závrat, bolesť hlavy	
Poruchy oka		Zhoršenie zraku*, podráždenie oka, bolesť oka, optická neuropatia*Δ, suchosť oka	Porucha šošovky, očný pruritus, opuch oka, papiloedém, presbyopia
Poruchy ucha a labyrintu			Hluchota

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté ≥1/10	Časté ≥1/100 až <1/10	Menej časté ≥1/1 000 až <1/100
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			Palpitácie, sínusová tachykardia
Poruchy ciev			Hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			Kašeľ, epistaxia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nevôľnosť, zvracanie, dyspepsia	Gastritída*, diareja, konstipácia, gastroezofageálny reflux, pankreatitída*, bolesť brucha*	Abdominálna distenzia, glosodýnia hemateméza
Poruchy pečene a žlčových ciest	Zvýšenie transamináz*	Hyperbilirubinémia*	Hepatomegália, žltacka
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Akné*	Suchosť kože, alopecia, pruritus*, vyrážka*	Alergická dermatitída, hyperpigmentácia kože
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Muskuloskeletálna bolesť*, svalový spazmus*	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			Erektálna dysfunkcia, metrorágia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Únava*	Pocit choroby
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšenie gamaglutamyltransferázy, predĺženie intervalu QT na elektrokardiograme, zvýšenie krvnej alkalickej fosfatázy, zvýšenie krvnej kreatínfosfokinázy, zvýšenie krvnej urey, zvýšenie lipázy*, zvýšenie amylázy*, zvýšenie kreatinínu v krvi	Prítomnosť albumínu v moči, zvýšenie kreatínfosfokinázy MB v krvi, zvýšenie kyseliny močovej v krvi, zvýšenie renálneho klírensu kreatinínu

*Vybrané termíny sú zostručené nasledovne: **periférna neuropatia** (pocit pálenia, hypoestézia, hyporeflexia, periférna neuropatia, parestézia, periférna motorická neuropatia, periférna senzomotorická neuropatia, periférna senzorická neuropatia, polyneuropatia); **gastritída** (gastritída, chronická gastritída); **akné** (akné, akneformná dermatitída); **muskuloskeletálna bolesť** (artralgia, bolesť chrbta, kostochondritída, myalgia, bolesť v končatine, muskuloskeletálna bolesť); **zvýšenie transamináz** (zvýšenie alanínaminotransferázy (ALT), zvýšenie aspartátaminotransferázy (AST), poranenie pečene indukované liekmi, zvýšenie pečenej enzýmov, abnormálna funkcia pečene, zvýšené hodnoty pečenej testov, zvýšenie transamináz); **vyrážka** (vyrážka, erytematózna vyrážka, makulopapulárna vyrážka, papulárna vyrážka, vezikulárna vyrážka, nodulárna vyrážka); **pruritus** (pruritus, generalizovaný pruritus, pruritózna vyrážka); **abdominálna bolesť** (bolesť brucha, bolesť podbrúška, bolesť horného brucha, citlivosť brucha); **porucha zraku** (rozmazané videnie, znížená ostrosť zraku, zhoršenie zraku); **zvýšenie amylázy** (zvýšenie amylázy, hyperamylazémia); **zvýšenie lipázy** (hyperlipazémia, zníženie lipázy); **optická neuropatia** (optická neuropatia, optická neuritída); **pankreatitída** (pankreatitída, hemoragická pankreatitída); **anémia** (anémia, znížená hladina hemoglobínu); **trombocytopénia** (trombocytopénia, znížený počet krvných doštičiek); **neutropénia** (neutropénia, znížený počet neutrofilov); **hyperbilirubinémia** (hyperbilirubinémia, zvýšená hladina bilirubínu v krvi); **laktátová acidóza** (laktátová acidóza, acidóza); **svalový spazmus** (svalový spazmus, muskuloskeletálna stuhnutosť); **únava** (únava, asténia); **ústna kandidóza** (ústna kandidóza, ústna hubovitá infekcia, angulárna cheilitída).

Δ: ADR, ktoré sa pripisujú linezolidu.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Zvýšenie transamináz

V skúšaní Nix-TB, v ktorom bolo 109 pacientov liečených pretomanidom v kombinácii s bedachilínom a linezolidom, v kombinácii s pacientmi zo skúšania ZeNix liečenými v skupinách s 26-týždňovým dávkovaním linezolidu, 19 % pacientov pociťovalo ADR zvýšenia transamináz (veľmi časté). Okrem jedného pacienta, ktorý zomrel v dôsledku pneumónie a sepsy, všetci pacienti, ktorí mali zvýšené transaminázy, boli schopní ďalej pokračovať v liečbe alebo liečbu po prerušení obnoviť a dokončiť celý priebeh liečby.

Predĺženie intervalu EKG QT

Predĺženie intervalu QT je známou nežiaducou reakciou bedachilínu. Zdá sa, že bedachilín používaný v kombinácii s pretomanidom, spôsobuje väčšie predĺženie intervalu QT, ako sa očakáva pri užívaní samotného bedachilínu. Vplyv pretomanidu však nebol úplne popísaný. V skúšaní Nix-TB pociťovali 6 pacienti (5,5 %, často) prechodné nežiaduce udalosti vyskytujúce sa počas liečby (*treatment-emergent adverse events*, TEAE) v súvislosti s predĺžením intervalu QT elektrokardiogramu. V celom skúšaní Nix-TB nebol hlásený žiadny pacient, ktorý by mal QTcF prekračujúci 480 ms v dôsledku liečby. Bol hlásený jeden pacient, ktorý mal zmenu od počiatkovej úrovne QTcF prekračujúcu 60 ms. V skúšaní ZeNix nebolo u pacientov z liečebnej skupiny s 26-týždňovým dávkovaním pozorované žiadne predĺženie intervalu QT elektrokardiogramu.

Myelosupresia

Myelosupresia je známou nežiaducou reakciou linezolidu. V skúšaní Nix-TB 37 % pacientov (veľmi často) pociťovalo anémiu, ako najčastejšiu ADR hematopoetickej cytopénie pripisovanej linezolidu. Väčšina cytopénií začala po 2 týždňoch liečby. Celkovo traja pacienti pociťovali cytopéniu, ktorá bola považovaná za závažnú: neutropénia u 1 pacienta a anémia u 2 pacientov. Všetky 3 závažné nežiaduce udalosti mali za následok buď prerušenie užívania linezolidu alebo prerušenie užívania pretomanidu, bedachilínu a linezolidu a všetky vymizli.

V skúšaní ZeNix došlo k častejšiemu výskytu udalostí myelosupresie – 28,9 % oproti 13,3 % – v skupine s 26-týždňovým dávkovaním 1 200 mg linezolidu oproti skupine s dávkovaním 600 mg. Väčšina udalostí TEAE v dôsledku myelosupresie mala závažnosť 1. alebo 2. stupňa. Z celkového hľadiska došlo k výskytu väčšiny prvých udalostí TEAE v dôsledku myelosupresie v prvých 9 týždňoch liečby s výnimkou liečebnej skupiny s dávkovaním 1 200 mg počas 26 týždňov, kde približne k polovici udalostí došlo až po 9. týždni.

V rámci skombinovaných dát zo štúdií boli u 2 pacientov hlásené závažné udalosti anémie pri liečbe linezolidom 1 200 mg, pričom žiadna udalosť nebola hlásená v skupine 600 mg.

Periférna neuropatia

Periférna neuropatia je známou ADR linezolidu. V skúšaní Nix-TB 81 % pacientov (veľmi často) pociťovalo periférnu neuropatiu. V skúšaní ZeNix hlásilo 17 (37,8 %) pacientov počas liečby výskyt udalosti periférnej neuropatie v liečebnej skupine s 26-týždňovým dávkovaním 1 200 mg; jedna z týchto udalostí viedla k ukončeniu liečby. V liečebnej skupine s 26-týždňovým dávkovaním 600 mg hlásilo periférnu neuropatiu menej (11) pacientov (24,4 %), pričom u žiadneho z nich sa nevyžadovalo prerušenie alebo ukončenie liečby.

Väčšina týchto nežiaducich reakcií bola kategorizovaná ako 1. stupňa a vyskytla sa po 8 týždňoch.

Optická neuropatia

Optická neuropatia je známou nežiaducou reakciou linezolidu. V skúšaní Nix-TB sa u dvoch pacientov (2 %, často) rozvinula optická neuropatia, u oboch po uplynutí 16 týždňov liečby. U oboch bola závažná, potvrdená vyšetrením retiny ako optická neuropatia/neuritída a mala za následok vysadenie linezolidu, u oboch tieto nežiaduce reakcie vymizli.

V skúšaní ZeNix celkovo 4 pacienti (2,2 %) hlásili počas liečby výskyt udalosti optickej neuropatie. Všetci 4 pacienti boli z liečebnej skupiny s 26-týždňovým dávkovaním 1 200 mg linezolidu (8,9 %).

Maximálna závažnosť bola 1. stupňa (menej závažné) u 1 pacienta, 2. stupňa (stredne závažné) u 2 pacientov a 3. stupňa (závažné) u 1 pacienta. U všetkých pacientov bol linezolid permanentne vysadený okrem 1 prípadu, kde sa liečba stihla dokončiť pred výskytom danej udalosti. K nástupu udalosti došlo po 3 mesiacoch od liečby a všetky prípady boli vyriešené. V skúšaní ZeNix s dávkovaním 600 mg linezolidu neboli hlásené žiadne udalosti optickej neuropatie.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Neexistujú žiadne skúsenosti s predávkovaním pretomanidom. V prípade úmyselného alebo náhodného predávkovania treba vykonať všeobecné opatrenia na podporu základných vitálnych funkcií, vrátane monitorovania vitálnych prejavov a EKG.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antimykobakteriálne lieky, antituberkulotiká, ATC kód: J04AK08.

Mechanizmus účinku

Predpokladá sa, že mechanizmus účinku pretomanidu zahŕňa inhibíciu syntézy lipidov bunkovej steny za aeróbnych podmienok a tvorbu reaktívnych dusíkových druhov za anaeróbnych podmienok. Na aktivitu za aeróbnych aj anaeróbnych podmienok (pozri tiež mechanizmus rezistencie nižšie) sa vyžaduje redukčná aktivácia pretomanidu nitroreduktázou závislou od mykobakteriálneho deazaflavínu (F420).

Rezistencia

Aktivácia pretomanidu, ktorá sa uskutočňuje vnútri bakteriálnej bunky, je závislá od enzýmov kódovaných 5 génmi: kofaktorom F420-závislej nitroreduktázy označenej Ddn; glukóza-6-fosfátdehydrogenázou označenou Fgd1 a enzýmami biosyntetickej cesty F420 (FbiA, FbiB a FbiC). Mutácie v 5 génoch kódujúcich tieto enzýmy (*ddn*, *fgd1*, *fbiA*, *fbiB*, *fbiC*) boli *in vitro* spojené s vysokoúrovňovou rezistenciou na pretomanid.

Nie všetky izoláty so zvýšenými minimálnymi inhibičnými koncentráciami (MIC) majú v týchto génoch mutácie, naznačujúc prítomnosť aspoň jedného iného mechanizmu rezistencie. Pretomanid nevykazuje krížovú rezistenciu so žiadnymi aktuálne používanými antituberkulotikami, okrem delamanidu, kde bola *in-vitro* preukázaná krížová rezistencia. Pravdepodobne to je z toho dôvodu, že pretomanid a delamanid sú aktivované rovnakou cestou, pozri vyššie. V skúšaníach sponzorovaných organizáciou TB Alliance bol doteraz pozorovaný iba jeden prípad nadobudnutia rezistencie na pretomanid.

Hraničné hodnoty testovania citlivosti

Európsky výbor pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti (EUCAST) stanovuje tieto interpretačné kritériá na testovanie citlivosti MIC (minimálnej inhibičnej koncentrácie) pre pretomanid:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Skúšanie Nix-TB:

Pretomanid bol hodnotený v multicentrickej, otvorenej štúdii vykonanej u pacientov s

- pľúcnou TB spôsobenou baktériou *M. tuberculosis* rezistentnou na izoniazid, rifampicín aj fluórchinolón, ako aj injekčný antibakteriálny liek druhej línie (extenzívne liekovo rezistentná TB (XDR-TB) podľa definície Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO) pred rokom 2021),
- alebo pacientov s pľúcnou TB spôsobenou baktériou *M. tuberculosis* rezistentnou na izoniazid a rifampicín, ktorí netolerovali liečbu alebo nereagovali na štandardnú liečbu (TI/NR MDR-TB)

Pacienti dostali indikovaný režim pretomanidu-bedachilínu-linezolidu na 6 mesiacov (s možnosťou predĺženia na 9 mesiacov) s kontrolami počas nasledujúcich 24 mesiacov; počiatočná dávka linezolidu bola buď 600 mg dvakrát denne alebo 1 200 mg raz denne. Celkovo bolo v priebehu štúdie liečených 109 pacientov.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti v štúdii bolo zlyhanie liečby, definované ako incidencia bakteriologického zlyhania, bakteriologického relapsu (konverzia kultúry na pozitívny stav po dokončení terapie s rovnakým kmeňom *Mycobacterium tuberculosis*, po konverzii na negatívny stav počas liečby) alebo klinické zlyhanie počas následného sledovania do 6 mesiacov po skončení liečby. Účastníci, u ktorých sa liečba považovala za zlyhanú, boli kategorizovaní ako pacienti s nepriaznivým výsledkom.

Priemerný vek pacientov bol 35,6 rokov, z ktorých bolo 48 % ženského a 52 % mužského pohlavia. Priemerné trvanie od počiatočnej diagnózy TB bolo 24 mesiacov. 47 %/38 % pacientov malo unilaterálne/bilaterálne kavity a 51 % pacientov bolo HIV-pozitívnych (s priemerným CD4 počtom 396 buniek/ μ l).

Výsledky analýzy primárnej účinnosti sú uvedené v tabuľke nižšie.

Tabuľka 2: Analýza primárnej účinnosti pre Nix-TB

	Celkovo	XDR	TI/NR MDR
N	109	71 (65%)	38 (35%)
Neposúdiťelných	2	1	1
Celkovo posúdiťelných	107	70	37
Priaznivých	98 (92%)	63 (90%)	35 (95%)
Nepriaznivých	9 (8%)	7 (10%)	2 (5%)

XDR (definícia WHO pred rokom 2021): nadmerne liekovo rezistentná (rezistencia na izoniazid, rifampicín, fluórchinolón a injekčný antibakteriálny liek druhej línie)

TI/NR MDR: liečbu netolerujúca alebo na liečbu nereagujúca multiliekovo rezistentná (rezistencia na izoniazid a rifampicín, ako aj liečbu netolerovateľná alebo na štandardnú liečbu nereagujúca)

Výsledky boli podobné u oboch HIV negatívnych aj HIV pozitívnych pacientov. Počas liečby bolo z 9 nepriaznivých výsledkov 6 úmrtí. U dvoch ďalších pacientov došlo k relapsu v období následného sledovania po skončení liečby, jeden z týchto pacientov neskôr zomrel.

Skúšanie ZeNix

Pretomanid sa posudzoval v rámci fázy 3 čiastočne zaslepeného randomizovaného skúšania, v ktorom sa hodnotila bezpečnosť a účinnosť rôznych dávok a trvaní liečby linezolidom s bedachilínom a pretomanidom (BPAL) u pacientov s

- pľúcnou TB spôsobenou baktériou *M. tuberculosis* rezistentnou na izoniazid, rifampicín, fluórchinolón a injekčný antibakteriálny liek druhej línie (extenzívne liekovo rezistentná tuberkulóza (XDR-TB), definícia WHO pred rokom 2021)
- alebo pľúcnou TB spôsobenou baktériou *M. tuberculosis* rezistentnou na rifampicín a buď fluórchinolón, alebo injekčný antibakteriálny liek druhej línie (pre-XDR-TB, definícia WHO pred rokom 2021)
- alebo pľúcnou TB spôsobenou baktériou *M. tuberculosis* rezistentnou na izoniazid a rifampicín, ktorí netolerovali liečbu alebo nereagovali na štandardnú liečbu (TI/NR MDR-TB).

Celkovo bolo randomizovaných 181 pacientov, ktorí sa dostali do jedného zo 4 liečebných ramien, pričom 45 účastníkov dostávalo 1 200 mg a 45 účastníkov dostávalo 600 mg linezolidu v rámci režimu BPaL počas 26 týždňov a 46 pacientov dostávalo 1 200 mg a 45 účastníkov dostávalo 600 mg linezolidu v rámci režimu BPaL počas 9 týždňov. Priemerný vek pacientov bol 37,1 roka a 67,4 % tvorili muži. Väčšina účastníkov boli belosi (63,5 %) a zvyšní účastníci boli černosí (36,5 %). Väčšina účastníkov mala aktuálnu diagnózu TB (stratifikačný faktor) vo forme pľúcnej TB spôsobenej baktériou *M. tuberculosis* rezistentnej na rifampicín a buď fluórchinolón, alebo injekčný antibakteriálny liek druhej línie (47,0 %) alebo pľúcnej TB spôsobenej baktériou *M. tuberculosis* rezistentnej na izoniazid, rifampicín, fluórchinolón a injekčný antibakteriálny liek druhej línie (41,4 %) a zvyšok účastníkov malo pľúcnu TB spôsobenú baktériou *M. tuberculosis* rezistentnú na izoniazid a rifampicín, ktorí netolerovali liečbu alebo nereagovali na štandardnú liečbu (6,6 % a 5,0 %, v uvedenom poradí).

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bolo zlyhanie liečby (nepriaznivý výsledok), definované ako incidencia bakteriologického zlyhania alebo relapsu, alebo klinické zlyhanie po 6 mesiacoch (26 týždňoch) po skončení liečby. Účastníci boli po 6 mesiacoch (26 týždňoch) po skončení liečby klasifikovaní ako účastníci s priaznivým, nepriaznivým alebo neposúditelným stavom.

Výsledok analýzy primárnej účinnosti je uvedený v tabuľke nižšie.

Tabuľka 3: Analýza primárnej účinnosti pre ZeNix

	Linezolid 1 200 mg 26 týždňov (N = 45) n (%)	Linezolid 1 200 mg 9 týždňov (N = 46) n (%)	Linezolid 600 mg 26 týždňov (N = 45) n (%)	Linezolid 600 mg 9 týždňov (N = 45) n (%)	Celkom (N = 181) n (%)
Neposúditelný Celkom posúditelných	1 44	1 45	0 45	1 44	3 178
Priaznivý Nepriaznivý	41 (93,2 %) 3 (6,8 %)	40 (88,9 %) 5 (11,1 %)	41 (91,1 %) 4 (8,9 %)	37 (84,1 %) 7 (15,9 %)	159 (89,3 %) 19 (10,7 %)
95 % CI pre priaznivý	81,3 % až 98,6 %	75,9 % až 96,3 %	78,8 % až 97,5 %	69,9 % až 93,4 %	83,8 % až 93,4 %

CI = interval spoľahlivosti (*confidence interval*); N = celkový počet účastníkov v príslušnej populácii analýzy; n = počet účastníkov v každej kategórii.

Priaznivý a nepriaznivý stav sú definované v pláne štatistickej analýzy pre upravenú populáciu so zámerom liečiť.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s pretomanidom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe multiliekovo rezistentnej tuberkulózy (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti pretomanidu sú podobné u dospelých zdravých pacientov a u dospelých tuberkulózu infikovaných pacientov.

Absorpcia

Absolútna biodostupnosť pretomanidu nebola stanovená. V dvoch štúdiách týkajúcich sa hospodárenia s látkami sa zistila absolútna biodostupnosť vyššia ako 53 % a 64 %.

Priemerné hodnoty t_{max} sú v rozsahu od 4 do 5 hodín.

Podanie 200 mg pretomanidu s vysokokalorickým jedlom s vysokým obsahom tukov zvýšilo priemernú hodnotu C_{max} o 76% a priemernú hodnotu AUC_{0-inf} o 88 % v porovnaní s podaním nalačno.

Distribúcia

Viazanie pretomanidu na proteíny ľudskej plazmy je 86,4 %, takže neviazaná frakcia (f_u) je 13,6 %. Viazanie ľudského sérového albumínu bolo podobné (82,7 %) indikujúc, že viazanie na albumín je zodpovedné za viazanie pretomanidu ľudským plazmatickým proteínom.

Priemerný zrejmy distribučný objem (V_d/F) po podaní jednej dávky 200 mg v sýtom stave bol 97 l, keď priemerná hmotnosť bola 72 kg.

Biotransformácia

Metabolický profil pretomanidu nebol doposiaľ úplne objasnený. Pretomanid sa rozsiahle metabolizuje viac ako 19 metabolitmi identifikovanými prostredníctvom viacerých metabolických ciest. V štúdiu hospodárenia s látkami mal pretomanid polčas premeny 16 hodín, zatiaľ čo celková rádioaktivita bola 18 dní, čo naznačuje prítomnosť čiastočne neidentifikovaných metabolitov s dlhou životnosťou.

In vitro bol pretomanid primerane metabolizovaný CYP3A4. Úloha CYP3A4 bola ďalej podporená klinickou štúdiou interakcie liečiv s induktormi CYP3A4. Nitrátová redukcia vnútri *Mycobacterium tuberculosis* a potenciálne v gastrointestinálnej mikroflóre sa tiež zapája do metabolizmu pretomanidu.

Pretomanid nie je substrátom cytochrómu P450 (CYP) 2C9, 2C19 alebo 2D6 *in vitro*.

Eliminácia

Ústup celkovej rádioaktivity po jednej dávke ^{14}C -pretomanidu bol približne 90 %, pričom približne 53-65 % bolo vylúčené močom a 26-38 % stolicou.

Pretomanid v klinicky relevantných koncentráciách nie je substrátom ani inhibítorom transportérov, transportéra žlčových solí do pečene (BSEP), proteínu extrúzie viacerých liekov a toxínov (MATE)1, MATE2-K, transportéra organických aniónov (OAT)1, OAT1B1 a transportéra organických kationov (OCT)1. Pretomanid nie je substrátom OAT3, proteínu zodpovedného za rezistenciu pri karcinóme prsníka (BCRP), P-glykoproteínu (P gp), OCT2 a organického polypeptidu transportujúceho organické anióny (OATP)1B3. Potenciál pretomanidu inhibovať P gp, OATP1B3, OCT2 a BCRP nebol skúmaný v klinicky relevantných koncentráciách.

Zrejmy klírens (CL/F) po jednej dávke bol 7,6 v stave sýtosti a 3,9 l/h v stave nalačno. Polčas eliminácie bol 17 hodín.

Nelinearita

V stave nalačno sa biodostupnosť znižovala so zvyšujúcimi sa dávkami (50 až 1500 mg/deň) s nasýtením absorpcie vyšším ako 1000 mg. V stave sýtosti neboli pri biodostupnosti naprieč dávkami 50 mg až 200 mg žiadne výrazné zmeny.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene nebola farmakokinetika pretomanidu stanovená.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nebola farmakokinetika pretomanidu stanovená.

Pediatrická populácia

U pediatrickej populácie nebola farmakokinetika pretomanidu stanovená.

Staršie osoby

O používaní pretomanidu u starších pacientov (≥ 65 rokov) existujú iba obmedzené klinické údaje ($n=5$).

Rasa

Vo farmakokinetike pretomanidu neexistovali medzi pacientmi černošskej a belošskej rasy žiadne klinicky významné rozdiely. U populácií iných rás nebola farmakokinetika pretomanidu stanovená.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

U potkanov, ktorým bol podávaný pretomanid v dávke 300 mg/kg/deň po dobu 13 týždňov pri 7-násobnej expozícii maximálnej odporúčanej dávky pre ľudí (MRHD) a pri 100 mg/kg/deň po dobu 26 týždňov pri 3-4-násobnej expozícii MRHD, sa rozvinuli katarakty. Katarakty neboli prítomné na konci podávania perorálneho pretomanidu u opíc pri dávke 450 mg/kg/deň (10,5-násobnej expozícii MRHD) po dobu 4 týždňov a 300 mg/kg/deň (5,4-násobnej expozícii MRHD) po dobu 12 týždňov, alebo pozorovali sa u 2 z 12 opíc počas 13-týždňového obdobia zotavovania po liečbe. V následnej štúdii na opiciach neboli katarakty pozorované po 13 týždňoch liečby pri perorálne podávanom pretomanide v sile do 300 mg/kg/deň (5-násobnej expozícii MRHD) alebo počas 20 týždňového obdobia zotavovania po liečbe. Okrem toho v štúdiách toxicity s opakovanou dávkou neboli u opíc pozorované žiadne katarakty až do 9 mesiacov (približne 2-3 násobok expozície MRHD). V 2-ročnej štúdii karcinogenity na potkanoch okrem toho viedlo podávanie pretomanidu v dávke 10 mg/kg/deň k zvýšenému výskytu katarákt, výsledkom čoho je expozícia v rovnakej miere ako pri MRHD. Klinická relevancia tohto zistenia nie je známa.

V štúdiách s opakovanou dávkou u potkanov boli pozorované kŕče pri systémovej expozícii na úrovni 4- až 10-násobne vyššej, ako je klinická expozícia pri MHRD 200 mg/deň ($C_{\max} = 3,1 \mu\text{g/ml}$ a $\text{AUC}_{0-24} = 57 \text{ h} \times \mu\text{g/ml}$). V štúdiách s opakovanou dávkou u opíc boli pozorované kŕče pri expozícii na úrovni 2- až 8-násobne vyššej, ako je expozícia pri MHRD. U oboch druhov boli kŕče pozorované pri nižších expozíciách počas štúdií s dlhším trvaním (6-mesiacov u potkanov a 9-mesiacov u opíc). Mechanizmus kŕčov v neklinických štúdiách s pretomanidom nie je známy. Klinická relevancia tohto zistenia nie je známa.

Pretomanid má potenciál ovplyvniť repolarizáciu srdca prostredníctvom blokády hERG draslíkových kanálov a/alebo iných iónových kanálov srdca, vrátane Nav1.5 a KCNQ1/minK.

U potkanov a myší bola pozorovaná testikulárna toxicita bez expozičného okraja k MRHD. U samčích potkanov bola pozorovaná znížená fertilita až úplná infertilita pri perorálnom pretomanide. U opíc, ktorým bol perorálne podávaný pretomanid po dobu 3 a 9 mesiacov, neexistovali žiadne priame účinky pretomanidu na reprodukčné orgány. U opíc bola pozorovaná znížená motilita spermií, celkový počet spermií a zvýšený pomer abnormálnych spermií. Na základe predklinických údajov sú hlodavce náchylné na pretomanidom indukované poranenie semenníkov. Sérové hladiny samčích reprodukčných hormónov sú biomarkermi, ktoré sa menia v súvislosti s týmto poranением. V predklinickej štúdii na primátoch neboli pozorované žiadne zmeny testes ani zmeny samčích reprodukčných hormónov, ktoré by súviseli s pretomanidom.

Na základe konvenčných štúdií embryonálneho/fetálneho vývoja a peri-/postnatálneho vývoja neodhalili neklinické údaje žiadne osobitné riziko pre ľudí.

U potkanov bol skúmaný prenos pretomanidu z matky na mláďa cez materské mlieko. Po 14 dňoch podávania 20 mg/kg/deň bola priemerná plazmatická koncentrácia u matky 6 hodín po podaní dávky

2,84 µg/ml, čo je podobné priemernej hodnote $C_{\max}$ v ustálenom stave pri dávke 200 mg pretomanidu u ľudí. Priemerná koncentrácia v mlieku bola súčasne 4,07 µg/ml a priemerná plazmatická koncentrácia u potkanieho mláďaťa bola 0,119 µg/ml. Koncentrácia pretomanidu v mlieku potkanov nemusí predpovedať koncentráciu pretomanidu v ľudskom mlieku.

V konvenčných štúdiách genotoxicity s pretomanidom neboli zistené žiadne mutagénne alebo klastogénne účinky. Cirkulujúci metabolit pretomanidu, M50, bol mutagénny v teste bakteriálnej reverznej mutácie. V 6-mesačnej štúdii na transgénnych myšiach, kde sa produkuje tento metabolit, nebol odhalený žiadny karcinogénny potenciál. V 2-ročnej štúdii na potkanoch bol pri dávke 10 mg/kg/deň pozorovaný zvýšený výskyt adenómov Leydigových buniek. Je pravdepodobné, že pre ľudí má toto pozorovanie obmedzený význam.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

monohydrát laktózy
mikrokryštalická celulóza
škrobový glykolát sodný
stearát horečnatý
oxid kremičitý, koloidný
laurylsulfát sodný
povidón

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaše z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylénovým skrutkovacím uzáverom s buničinovou výstelkou a absorpčnou vatou alebo výplňou voľného priestoru.
Veľkosť balenia: 26 tabliet.

Blistrové balenia s PVC/PVdC hliníkovou fóliou.

Veľkosti balenia: 14, 14 × 1 (jednotlivá dávka), 182, 182 × 1 (jednotlivá dávka) tabliet.

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 31. júla 2020
Dátum posledného predĺženia: 23. júna 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1.
Komarom
2900
Maďarsko

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekárske predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvý PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA (BLISTER)

1. NÁZOV LIEKU

Dovprela 200 mg tablety
pretomanid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 200 mg pretomanidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.

Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tableta

Blistre:

14 tabliet

182 tabliet

Perforované blistre s jednotlivými dávkami:

14 × 1 tableta

182 × 1 tableta

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Dovprela 200 mg tablety

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Dovprela 200 mg tablety
pretomanid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

Mylan IRE Healthcare Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA (FĽAŠA)

1. NÁZOV LIEKU

Dovprela 200 mg tablety
pretomanid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 200 mg pretomanidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.
Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

26 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Mylan IRE Healthcare Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublín 13
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/20/1437/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Dovprela 200 mg tablety

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
OZNAČENIE FIAŠE**

1. NÁZOV LIEKU

Dovprela 200 mg tablety
pretomanid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 200 mg pretomanidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.
Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

26 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Mylan IRE Healthcare Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublín 13
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/20/1437/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME****17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD****18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Dovprela 200 mg tablety pretomanid

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Dovprela a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Dovprelu
3. Ako užívať Dovprelu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Dovprelu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Dovprela a na čo sa používa

Dovprela obsahuje liečivo pretomanid, typ antibiotika. Antibiotiká sú lieky, ktoré sa používajú na zabíjanie baktérií spôsobujúcich ochorenia.

Dovprela sa používa u dospelých (vo veku 18 rokov a starších) v kombinácii s dvomi ďalšími liekmi nazývanými linezolid a bedachilín na liečbu tuberkulózy, ktorá napáda pľúca:

- a je rezistentná na viacero ďalších tried antibiotík (izoniazid, rifampicín, akýkoľvek fluorchinolón a akýkoľvek injekčný antimykobakteriálny liek druhej línie), alebo
- je rezistentná iba na izoniazid a rifampicín, keď neodpovedáte na štandardnú liečbu alebo ju nedokážete tolerovať.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Dovprelu

Neužívajte Dovprelu

- ak ste alergický na pretomanid, antibiotiká skupiny nazývanej nitroimidazoly, alebo ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6)

Keďže pretomanid sa musí používať v kombinácii s ostatnými liekmi proti tuberkulóze – linezolidom a bedachilínom – prečítajte si tiež časť písomnej informácie s názvom „Neužívať“ týchto liekov. Ak máte nejasnosti ohľadom akýchkoľvek informácií v písomnej informácii, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Dovprelu, obráťte sa na svojho lekára, ak:

- máte zníženú funkciu pečene
- pijete pravidelne alkohol
- máte zníženú funkciu obličiek
- máte alebo ste mali poruchy srdcového rytmu alebo niekto vo vašej rodine má problémy so srdcovým rytmom
- máte zlyhávanie srdca
- máte alebo ste mali zníženú funkciu štítnej žľazy
- máte znížené hodnoty vápnika, horčíka alebo draslíka v krvi

Poškodenie pečene

Pri liečbe Dovprelou, linezolidom a bedachilínom existuje riziko poškodenia pečene. Váš lekár vás preto bude sledovať z hľadiska príznakov poškodenia pečene a pred začatím liečby a pravidelne počas liečby vám bude robiť odbery krvi.

Obráťte sa na svojho lekára, ak budete pociťovať príznaky ako napríklad:

- únava
- nechúť do jedla
- nevoľnosť
- žltá koža a oči
- tmavý moč
- bolesť brucha

Lekár vám upraví liečbu, ak má vplyv na vašu pečeň.

Zníženie počtu krvných buniek

Liečba Dovprelou, linezolidom a bedachilínom môže výrazne znížiť počet krvných buniek ako krvných doštičiek, červených a bielych krviniek nazývaných tiež neutrofily. Okamžite kontaktujte svojho lekára ohľadom akýchkoľvek príznakov podliatin, krvácania alebo infekcií.

Váš lekár vám preto urobí a bude sledovať hodnoty veľkého krvného obrazu pred začatím liečby a pravidelne počas liečby. Lekár vám upraví liečbu, ak sa zníži počet krvných buniek.

Nervové poruchy v rukách, nohách alebo očiach

Počas liečby sa môžu vyskytnúť nervové poruchy v rukách, nohách alebo očiach. Ak budete mať počas liečby problémy s videním alebo s trpnutím, brnením alebo pálením v rukách alebo nohách, kontaktujte svojho lekára. V týchto prípadoch vám lekár upraví liečbu. Ak sa vyskytnú problémy s videním, kontaktujte urýchlene svojho lekára ohľadom vyšetrenia zraku.

Zvýšenie hladiny kyseliny mliečnej v krvi

Počas liečby sa môže vyskytnúť porucha prekyslenia krvi nazývaná laktátová acidóza. Ak opakovane trpíte nevoľnosťou alebo zvracaním, kontaktujte svojho lekára. V týchto prípadoch vám lekár môže upraviť liečbu.

Srdcové problémy

Počas liečby sa môže vyskytnúť určitá abnormalita srdcového rytmu nazývaná predĺženie intervalu QT. Váš lekár vám preto urobí vyšetrenie EKG pred začatím liečby a pravidelne počas liečby. Ak sa vyskytnú abnormality srdcového rytmu, liečba vám bude upravená. Okrem toho budú monitorované hladiny draslíka, vápnika a horčíka a pokiaľ budú mimo normy, budú korigované.

Bezpečnosť a účinnosť Dovprely nebola skúmaná v kombinácii s liekmi inými ako linezolid a bedachilín, a preto sa nemá používať ako súčasť žiadnej inej liečebnej kombinácie.

Deti a dospievajúci

Tento liek sa neodporúča u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov. Je to z toho dôvodu, že nebol v tejto skupine skúmaný.

Iné lieky a Dovprela

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, vrátane liečby bylinkami, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Môžu ovplyvňovať spôsob, akým Dovprela funguje, alebo zvýšiť riziko vedľajších účinkov.

Vyhňte sa liečbe Dovprelou a akýmkoľvek z nasledujúcich liekov súčasne. Môžu znižovať účinok Dovprely, takže vaša liečba nebude účinná, a preto informujte okamžite svojho lekára o týchto liekoch:

- rifampicín, rifamycín, rifapentín, rifabutín: ďalšie lieky na liečbu tuberkulózy alebo určitých ďalších infekcií
- efavirenz, etravirín: lieky na liečbu infekcie HIV
- karbamazepín, fenytoín: lieky na liečbu epilepsie a určitých stavov bolesti
- ľubovník bodkovaný: bylinný liek na liečbu depresie a úzkosti

Mali by ste sa tiež **vyhýbať** používaniu liekov, ktoré môžu mať poškodzujúci účinok na vašu pečeň (okrem bedachilínu a linezolidu). Obráťte sa na svojho lekára, ktorý vám bude vedieť povedať, na ktoré lieky sa to vzťahuje.

Informujte svojho lekára, ak používate:

- metotrexát: liek na liečbu silného zápalu kĺbov, rakoviny a kožnej psoriázy
- benzylpenicilín, ciproflaxacín: lieky na liečbu bakteriálnych infekcií
- indometacín: liek na liečbu bolesti a zápalu
- ritonavir: liek na liečbu infekcie HIV

Dovprela a alkohol

Pri liečbe Dovprelou sa vyhýbajte pitiu alkoholu, pretože to zvyšuje riziko vážneho poškodenia pečene.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

- **Tehotenstvo**
O používaní Dovprely počas tehotenstva je veľmi obmedzené množstvo vedomostí. Preto sa Dovprela používa počas tehotenstva iba vtedy, ak prínos pre pacientku prevažuje nad možnými rizikami pre plod. Váš lekár rozhodne, či máte byť liečená Dovprelou.
- **Dojčenie**
Nie je známe, či sa pretomanid vylučuje do ľudského mlieka. Váš lekár musí rozhodnúť, či musíte prestať dojčiť alebo nepodstupovať liečbu Dovprelou.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Po užití Dovprely môžete pociťovať závraty alebo môžete pociťovať problémy so zrakom. Ak k tomu dôjde, neved'te vozidlá ani neobsluhujte stroje.

Dovprela obsahuje laktózu a sodík

Ak vám váš lekár povedal, že trpíte neznášanlivosťou niektorých cukrov, obráťte sa na svojho lekára predtým, ako užijete tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Dovprelu

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám to povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Dovprela sa používa v kombinácii s linezolidom a bedachilínom. Prečítajte si tiež písomnú informáciu týchto liekov. Ak máte nejaké otázky, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka je

- Dovprely: 1 tableta raz denne
- linezolid: 600 mg denne
- bedachilín: 400 mg raz denne po dobu 2 týždňov, po ktorých nasleduje dávka 200 mg 3-krát týždenne (s odstupom medzi dávkami aspoň 48 hodín). Napríklad môžete bedachilín užívať v pondelok, stredu a piatok každý týždeň od 3. týždňa ďalej.

Spôsob používania

Užívajte Dovprelu v rovnaký čas ako linezolid a bedachilín. Tablety prehltajte zapité pohárom vody a užite ich s jedlom.

Tablety sa užívajú pri priamom pozorovaní zdravotníckeho pracovníka alebo v súlade s miestnou praxou.

Trvanie používania

Trvanie liečby kombináciou Dovprely, linezolidu a bedachilínu je 26 týždňov. váš lekár môže rozhodnúť o predĺžení tohto obdobia alebo o prerušení podávania lieku, aby sa zaručilo, že liečba bude pre vás bezpečná a účinná.

Ak užijete viac Dovprely, ako máte

Okamžite sa obráťte na svojho lekára a vezmite si balenie lieku so sebou.

Ak zabudnete užiť Dovprelu

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Akakoľvek vynechaná dávka pretomanidu a bedachilínu sa má nahradiť na konci liečby. Dávky linezolidu, ktoré boli vynechané z dôvodu nežiaducich reakcií, sa neodporúčajú nahradiť na konci liečby. Ak ste vynechali nejakú dávku a nie ste si istý, čo robiť, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Ak prestanete užívať Dovprelu

Neprestaňte s užívaním Dovprely alebo liekov v kombinácii s ním, linezolidu a bedachilínu, bez povolenia lekára. Pri vynechaní dávok alebo nedokončení celého priebehu liečby môže byť liečba neúčinná a vaša tuberkulóza sa môže zhoršiť. Okrem toho sa tým zvyšuje riziko, že baktéria sa stane odolnou na tieto lieky.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky o používaní tohto lieku, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Keď sa Dovprela používa spolu s linezolidom a bedachilínom, boli hlásené nasledujúce vedľajšie účinky:

Okamžite kontaktujte svojho lekára, ak budete pociťovať niektoré z nasledujúcich stavov:

Veľmi časté (môžu postihnúť viac ako 1 osobu z 10)

- znížený počet červených krviniek
Možné prejavy sú pocity únavy, slabosť, dýchavičnosť, strata vedomia a zvýšený smäd.
- zvýšenie krvných hladín pečeňových enzýmov nazývaných transaminázy ako ALT, AST
Povedzte svojmu lekárovi, ak budete pociťovať príznaky ako únava, strata chuti do jedla, nevoľnosť, žltnutie kože a očí, tmavý moč a bolesť brucha.

Časté (môžu postihnúť až 1 osobu z 10)

- znížený počet bielych krviniek alebo krvných doštičiek
Možnými prejavmi sú podliatiny, krvácanie alebo infekcie.
- zvýšenie krvných hladín pečeňových enzýmov nazývaných gama GT (indikuje, ako dobre pracuje vaša pečeň)
- zvýšená hladina kyseliny mliečnej v krvi
Ak máte opakovanú nevoľnosť alebo vraciate, obráťte sa na svojho lekára.

Ostatné vedľajšie účinky sa môžu vyskytovať s nasledujúcou frekvenciou:

Veľmi časté (môžu postihnúť viac ako 1 osobu z 10)

- nevoľnosť, zvracanie, zlé trávenie
- akné
- znížená chuť do jedla
- problémy s nervami v rukách a nohách ako bolesť, pálenie, abnormálne pocity alebo necitlivosť

Časté (môžu postihnúť až 1 osobu z 10)

- hubovité (vrátane candidy albicans) infekcie v ústach alebo hrdle, ktoré sa vyskytujú ako biele plochy
- ťažkosti so spaním
- únava
- porucha chuti
- závrat
- bolesť hlavy
- svalové kŕče, bolesť svalov a kostí, ako napríklad bolesť kĺbov, bolesť chrbta, bolesť svalov
- hnačka, zápcha
- zápal žalúdočnej výstelky, zápal pankreasu
- reflux tekutín žalúdka do pažeráka
- bolesť brucha
- strata vlasov, suchosť kože, svrbenie kože, vyrážka
- podráždenie alebo bolesť oka, suchosť oka, problémy s videním
- poškodenie očného nervu a/alebo zápal s opuchom a zrakovými poruchami
- abnormálna elektrická aktivita srdca (predĺženie intervalu QT na elektrokardiograme)
- zvýšené krvné hladiny:
 - amylázy
 - bilirubínu, ktorý je žltou zložkou rozkladu krvného pigmentu
 - lipázy
 - alkalické fosfatázy
 - kreatinínu
 - kreatínfosfokinázy
 - močoviny
- znížená hladina cukru v krvi
- znížená hladina horčíka v krvi

Menej časté (môžu postihovať až 1 zo 100 osôb)

- hubovitá infekcia
- príliš veľká strata tekutín, znížený objem telesných tekutín

- úzkosť, depresia
- zväčšená pečeň
- zožltnutie kože, vnútorných orgánov a/alebo očných bielok (žltacka)
- porucha očných šošoviek
- zhoršená schopnosť zaostrenia na blízke predmety
- svrbenie oka, opuch oka
- opuch disku zrakového nervu (vedúci k strate zraku)
- hluchota
- pocit zrýchlenia srdcového rytmu
- zrýchlenie srdcového rytmu
- nízky tlak krvi
- kašeľ, krvácanie z nosa
- pocit nafúknutosti
- pálenie jazyka, zväčšenie malých bradavičkovitých štruktúr na hornom povrchu jazyka
- ekzém, nadmerná pigmentácia kože
- neschopnosť mať alebo udržať erekciu
- krvácanie z maternice v nepravidelných intervaloch, hlavne medzi očakávanými obdobiami menštruácie
- pocit choroby
- abnormálna prítomnosť proteínu albumín v moči
- zvracanie krvi
- znížené vylučovanie rozkladového produktu srdcového tkaniva kreatinínu prostredníctvom obličiek
- nedostatok bielych a červených krviniek a krvných doštičiek
- znížená krvná hladina vápnika
- zvýšené krvné hladiny:
 - izoenzýmu (MB) kreatínfosfokinázy
 - kyseliny močovej

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Dovprelu

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Dovprela obsahuje

- Liečivo je pretomanid. Každá tableta obsahuje 200 mg pretomanidu.
- Ďalšie zložky sú monohydrát laktózy, mikrokryštalická celulóza, škrobový glykolát sodný, stearát horečnatý, oxid kremičitý koloidný, laurylsulfát sodný, povidón.

Ako vyzerá Dovprela a obsah balenia

Dovprela je biela až sivobiela oválna tableta s vytlačeným označením „M“ na jednej strane a „P200“ na druhej strane. Rozmery tablety: 18 × 9 mm.

Tablety sa dodávajú v:
blistrových baleniach obsahujúcich 14, 14 × 1, 182 alebo 182 × 1 tablet
plastových fľašiach obsahujúcich 26 tablet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Viatis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatis UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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 2100 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

GPA Pharmaceuticals Ltd
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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<https://www.ema.europa.eu>