

**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 u dospelých na liečbu pľúcnej nadmerne liekovo rezistentnej (XDR) alebo liečbu netolerujúcej alebo na liečbu nereagujúcej multiliekovo rezistentnej (MDR) tuberkulózy (TB), 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 multiliekovo rezistentnej tuberkulózy.

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 zvážiť 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*

Akékoľvek 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 zväziť u pacientov, ktorí adekvátne nereagovali na liečbu v 26. týždni (pozri časť 5.1).

*Staršia populácia (vo veku  $\geq 65$  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 dospelých 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**

Precitlivosť 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 laboratórných 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 zväziť pokyny uvedené nižšie. V nasledujúcich situáciách zväzte 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 zväzte obnovenie podávania linezolidu na úrovni počiatkovej dávky alebo na úrovni polovice počiatkovej dávky.

##### *Periférna neuropatia a optická neuropatia*

Periférna neuropatia súvisiaca s linezolidom je všeobecne reverzibilná alebo sa zlepšuje pri prerušení, znížení dávky alebo vysadení dávok linezolidu. Pri pozorovaní zlepšenia periférnej neuropatie zväzte obnovenie liečby linezolidom na úrovni dávky 300 mg (polovica počiatkovej 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 zrkové 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 očného 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 úrovňam. 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 CP3A4*

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

rifampicínu 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, rifamycínu vrátane rifampicínu, rifapentínu a rifabutínu, karbamazepínu, fenytoínu, ľubovníka bodkovaného (*hypericum perforatum*)) (pozri časť 4.4).

V interakčnej štúdií viacdávkového pretomanidu s viacdávkovým lopinavirom zosilneným ritonavirovom sa AUC<sub>0-24h</sub> 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 Oplynenie 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**

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Veľmi časté ≥1/10</b>	<b>Časté ≥1/100 až &lt;1/10</b>	<b>Menej časté ≥1/1 000 až &lt;1/100</b>
Infekcie a nákazy		Ústna kandidóza*	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Anémia* Δ	Leukopénia Δ, neutropénia* Δ, trombocytopénia* Δ	Lymfopénia Δ, pancytopénia 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

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Veľmi časté ≥1/10</b>	<b>Časté ≥1/100 až &lt;1/10</b>	<b>Menej časté ≥1/1 000 až &lt;1/100</b>
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			Palpitácie, sínusová tachykardia
Poruchy ciev			Hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			Kašeľ, epistaxia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nevolnosť, zvracanie, dyspepsia	Gastritída*, diareja, konstipácia, gastroezofageálny reflux, pankreatitída*, bolesť brucha*	Abdominálna distenzia, glosodýnia hemateméza
Poruchy pečene a žlčových ciest	Zvýšenie transamináz*	Hyperbilirubinémia*	Hepatomegália, žltáčka
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 alkalickéj 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 zoskručené nasledovne: **periférna neuropatia** (pocit pálenia, hypoestézia, hyporeflexia, periférna neuropatia, parestézia, periférna motorická neuropatia, periférna senzomotorická neuropatia, periférna senzická 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 pečeneových enzýmov, abnormálna funkcia pečene,



zvýšené hodnoty pečeneých 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** (rozmmazané 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 účastník, ktorý by mal QTcF prekračujúci 480 ms v dôsledku liečby. Bol hlásený jeden účastník, ktorý mal zmenu od počiatočnej úrovne QTcF prekračujúcu 60 ms.

V skúšaní ZeNix nebolo u účastníkov 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 génni: 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, naznačujú 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.

#### Prelomový bod testovania náchylnosti

Na základe dostupných obmedzených informácií je kritická koncentrácia pre pretomanid provizórne určená na úrovni 1 µg/ml pre testovanie použitím systému MGIT. Viac ako 99 % skúmaných klinických izolátov ukázalo hodnoty MIC na úrovni 1 µg/ml alebo pod touto úrovňou. Naopak, všetky izoláty *Mycobacterium tuberculosis* so známymi mechanizmami rezistencie na pretomanid mali hodnoty MIC nad touto koncentráciou.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

##### **Skúšanie Nix-TB:**

Pretomanid bol hodnotený v multicentrickej, otvorenej štúdií vykonávanej u účastníkov s XDR, liečbu netolerujúcou MDR alebo na liečbu nereagujúcou MDR pľúcnou tuberkulózou. Účastníci 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 štúdií bolo zlyhanie liečby, definované ako incidencie 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 účastníci 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/µl).

Výsledky analýzy primárnej účinnosti sú uvedené v tabuľke nižšie.

**Tabuľka 2: Analýza primárnej účinnosti pre Nix-TB**

	<b>Celkovo</b>	<b>XDR</b>	<b>TI/NR MDR</b>
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: nadmerne liekovo rezistentný

TI/MDR: liečbu netolerujúci alebo na liečbu nereagujúci multiliekovo rezistentný

Výsledky boli podobné u oboch HIV negatívnych aj HIV pozitívnych účastníkov. Počas liečby bolo z 9 nepriaznivých výsledkov 6 úmrtí. U dvoch ďalších účastníkov došlo k relapsu v období následného sledovania po skončení liečby, jeden z týchto účastníkov 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 účastníkov s pľúcnou infekciou buď extenzívne liekovo rezistentnej tuberkulózy (XDR-TB), pre-XDR-TB, alebo liečbu netolerujúcej či na liečbu nereagujúcej multiliekovo rezistentnej tuberkulózy (MDR-TB).

Celkovo bolo randomizovaných 181 účastníkov, 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 účastníkov 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 černosi (36,5 %). Väčšina účastníkov mala aktuálnu diagnózu TB (stratifikačný faktor) vo forme pre-XDR-TB (47,0 %) alebo XDR-TB (41,4 %) a zvyšok účastníkov mal liečbu netolerujúcu alebo na liečbu nereagujúcu MDR-TB (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**

	<b>Linezolid 1 200 mg 26 týždňov (N = 45) n (%)</b>	<b>Linezolid 1 200 mg 9 týždňov (N = 46) n (%)</b>	<b>Linezolid 600 mg 26 týždňov (N = 45) n (%)</b>	<b>Linezolid 600 mg 9 týždňov (N = 45) n (%)</b>	<b>Celkom (N = 181) n (%)</b>
<b>Neposúditelný Celkom posúditelných</b>	1 44	1 45	0 45	1 44	3 178
<b>Priaznivý Nepriaznivý</b>	<b>41 (93,2 %) 3 (6,8 %)</b>	<b>40 (88,9 %) 5 (11,1 %)</b>	<b>41 (91,1 %) 4 (8,9 %)</b>	<b>37 (84,1 %) 7 (15,9 %)</b>	<b>159 (89,3 %) 19 (10,7 %)</b>
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 účastníkov 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 katiónov (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.

### Osobné 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 osôb ( $\geq 65$  rokov) existujú iba obmedzené klinické údaje ( $n=5$ ).

### *Rasa*

Vo farmakokinetike pretomanidu neexistovali medzi účastníkmi 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 štúdií 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 štúdií 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  $AUC_{0-24} = 57 \text{ h} \times \mu\text{g/ml}$ ). 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 spermíí, celkový počet spermíí a zvýšený pomer abnormálnych spermíí. 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 poranením. V predklinickej štúdií 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  $\mu\text{g/ml}$ , 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  $\mu\text{g/ml}$  a priemerná plazmatická koncentrácia u potkanieho mláďaťa bola 0,119  $\mu\text{g/ml}$ . 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 nemusia 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/PREDĽŽENIA 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  
<http://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 lekársky 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 prvú 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 LÁTKO**

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 PODEĽA 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 (FLAŠA)**

**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 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  
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 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 MALOM VNÚTORNOM OBALE  
OZNAČENIE FLAŠE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Dovprela 200 mg tablety  
pretomanid

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tableta obsahuje 200 mg pretomanidu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK**

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 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 VZNIKNUÝCH, 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 IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – 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 v kombinácii s dvomi ďalšími liekmi nazývanými linezolid a bedachilín na liečbu tuberkulózy, ktorá napáda pľúca, keď sa ochorenie stalo rezistentným voči mnohým ďalším antibiotikám:

- nadmerne liekovo rezistentnej tuberkulózy alebo
- na liečbu nereagujúcej alebo multiliekovo rezistentnej tuberkulózy

Používa sa u dospelých vo veku 18 a viac rokov.

#### **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 dospelávajúci

Tento liek sa neodporúča u detí a dospelávajúcich 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. Väš 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 kostry, 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
  - alkalickej 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 uchovávajte 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 tabliet  
plastových fľašiach obsahujúcich 26 tabliet

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**

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

#### **Lietuva**

Mylan Healthcare UAB  
Tel: +370 5 205 1288

#### **България**

Майлан ЕООД  
Тел.: +359 2 44 55 400

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

Viatris ApS  
Tlf: +45 28 11 69 32

**Deutschland**

Viatris Healthcare GmbH  
Tel: +49 800 0700 800

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Viatris Hellas Ltd  
Τηλ: +30 2100 100 002

**España**

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

**France**

Viatris Santé  
Tél: +33 1 40 80 15 55

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Ísland**

Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd  
Τηλ: +357 2220 7700

**Magyarország**

Mylan EPD Kft  
Tel.: + 36 1 465 2100

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Viatris AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 2418

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Viatris OY  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

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

**Latvija**

Mylan Healthcare SIA  
Tel: +371 676 055 80

**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:  
<http://www.ema.europa.eu>