

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Dovprela 200 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 200 mg pretomanida.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 294 mg laktoze (v obliki monohidrata) in 5 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tablete

Bela do belkasta ovalna tableta z vtisom M na eni strani in P200 na drugi strani.
Mere tablete: 18 × 9 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Dovprela je indicirano v kombinaciji z bedakilinom, linezolidom in moksifloksacinom za zdravljenje

- odraslih s pljučno tuberkulozo (TB), povzročeno z *Mycobacterium tuberculosis*, odporno proti rifampicinu, z ali brez odpornosti proti izoniazidu.

Zdravilo Dovprela je indicirano v kombinaciji z bedakilinom in linezolidom za zdravljenje

- odraslih s pljučno TB, povzročeno z *M. tuberculosis*, odporno proti rifampicinu in fluorokinolonu, z ali brez odpornosti proti izoniazidu (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1).

Pri tem je treba upoštevati uradne smernice o primerni uporabi antibakterijskih učinkovin.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje s pretomanidom mora uvesti in spremljati zdravnik z izkušnjami pri obravnavi tuberkuloze, povzročene z *M. tuberculosis*.

Pretomanid se daje v okviru neposredno nadzorovanega zdravljenja (DOT, directly observed therapy) ali v skladu z lokalno prakso.

Odmerjanje

Priporočeno odmerjanje je 200 mg (ena tableta) pretomanida enkrat na dan, za 26 tednov.

Pretomanid se lahko daje le v kombinaciji z bedakilinom (400 mg enkrat na dan za 2 tedna, čemur sledi 200 mg trikrat na teden [z vsaj 48 urami med odmerki] peroralno za skupaj 26 tednov) in linezolidom (600 mg na dan peroralno za do 26 tednov), skupaj z moksifloksacinom (400 mg enkrat na dan 26 tednov) ali brez njega. Glejte tudi informacije o trajanju zdravljenja spodaj.

V primeru potrjene pljučne TB, odporne proti rifampicinu in fluorokinolonu, z ali brez odpornosti proti izoniazidu, je treba pretomanid uporabiti v kombinaciji z bedakilinom in linezolidom, moksifloksacin pa je treba izpustiti.

Za dodatne informacije o uporabi teh zdravil je treba upoštevati informacije o zdravilu za bedakilin, linezolid in moksifloksacin.

Glejte tudi poglavje 4.4 za informacije glede spreminjanja odmerka linezolida, ki je bil uporabljen v klinični študiji ZeNix, in glejte poglavje 5.1 za podrobnosti študije.

Prekinitev zdravljenja z režimom pretomanid-bedakilin-linezolid v kombinaciji z moksifloksacinom ali brez njega (glejte tudi poglavja 4.4, 4.8 in 5.1)

- Če se zaradi katerega koli razloga ukine uporaba bedakilina ali pretomanida, je treba prekiniti uporabo celotnega režima te kombinacije.
- Če se v začetnih štirih zaporednih tednih zdravljenja trajno ukine uporaba linezolida, je treba prekiniti uporabo celotnega režima te kombinacije.
- Če se v začetnih štirih zaporednih tednih zdravljenja ukine uporaba linezolida, je režim dovoljeno nadaljevati le z bedakilinom, pretomanidom in moksifloksacinom ali brez njega.

Izpuščeni odmerki

Vse izpuščene odmerke pretomanida, bedakilina in moksifloksacina je treba nadomestiti ob koncu zdravljenja. Odmerki linezolida, izpuščene zaradi neželenih učinkov linezolida, se ob koncu zdravljenja ne nadomestijo.

Glejte informacije o zdravilu za bedakilin, linezolid in moksifloksacin za dodatne informacije o teh zdravilih.

Trajanje zdravljenja

Skupno trajanje zdravljenja s pretomanidom v kombinaciji z bedakilinom, linezolidom in moksifloksacinom ali brez njega je 26 tednov. Zdravljenje s pretomanidom v kombinaciji z bedakilinom in linezolidom se lahko podaljša na skupno 39 tednov. Takšno podaljšanje je utemeljeno, če kultura po 4 do 6 mesecih zdravljenja še vedno ni negativna, in lahko temelji na klinični presoji lečečega zdravnika (glejte poglavje 5.1).

Starejša populacija (starost ≥ 65 let)

Klinični podatki o uporabi pretomanida pri starejših bolnikih so omejeni. Zato varnost in učinkovitost pretomanida pri starejših bolnikih nista bili dokazani.

Jetrna okvara

Varnost in učinkovitost pretomanida pri populaciji z okvaro jeter nista bili dokazani (glejte poglavje 4.4).

Ledvična okvara

Varnost in učinkovitost pretomanida pri populaciji z okvaro ledvic nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo. Uporaba pri bolnikih z ledvično okvaro se ne priporoča.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost pretomanida pri otrocih in mladostnikih še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

peroralna uporaba

Pretomanid je treba jemati s hrano (glejte poglavje 5.2).

Tablete je treba pogoltniti z vodo. Če bolnik ne more pogoltniti cele tablete, je dovoljeno pred dajanjem tablete le to zdrobiti in zmešati z vodo. Zdravilo je treba zaužiti nemudoma po zdrobljenju in mešanju z vodo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino, druge nitroimidazole ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Varnost in učinkovitost pretomanida ni bila dokazana za uporabo v kombinaciji z drugimi zdravili, razen z bedakilinom in linezolidom v kombinaciji z moksifloksacinom ali brez njega kot del priporočenega režima odmerjanja, zato se pretomanid ne sme uporabljati kot del kakšnega drugega režima.

Hepatotoksičnost

Z uporabo režima, ki ga sestavljajo pretomanid, bedakilin in linezolid v kombinaciji z moksifloksacinom ali brez njega, se lahko pojavi hepatotoksičnost. Spremljati je treba jetrne laboratorijske teste. Alkohol in hepatotoksičnim zdravilom (vključno s pripravki zeliščnega izvora), razen tistim, ki so navedena med indikacijami (glejte poglavje 4.1), se je treba v času trajanja režima izogniti, kar velja zlasti za bolnike z okvarjenim delovanjem jeter.

Simptome in znake (kot so utrujenost, anoreksija, navzea, zlatenica, temen urin, občutljivost jeter in hepatomegalija) je treba obravnavati med zdravljenjem. Ob uvedbi zdravljenja in najmanj enkrat na teden v prvem mesecu zdravljenja, vsak drugi teden v drugem mesecu, in nato mesečno v času zdravljenja, kot je potrebno, je treba spremljati laboratorijske teste (alanin aminotransferaza [ALT], aspartat aminotransferaza [AST], alkalna fosfataza in bilirubin). Če se pojavijo dokazi o novi ali poslabšani jetrni disfunkciji, je treba opraviti test za virusni hepatitis in ukiniti druga hepatotoksična zdravila. Zdravljenje s celotnim režimom je treba prekiniti, če:

- Zvišanje aminotransferaze spremlja zvišanje skupnega bilirubina, ki je več kot 2-krat večje od zgornje normalne meje.
- Zvišanja vrednosti aminotransferaze so več kot 8-krat večja od zgornje normalne meje.
- Zvišanja aminotransferaze so več kot 5-krat večja od zgornje normalne meje in trajajo več kot 2 tedna.

Zdravljenje je dovoljeno nadaljevati z natančnim spremljanjem, ko se jetrni encimi in klinični simptomi normalizirajo.

Spreminjanje/prekinjanje zaradi neželenih učinkov linezolida

V času terapije bo morda potrebno spreminjanje ali prekinjanje odmerjanja linezolida za obravnavo znanih toksičnosti linezolida. Spodnja priporočila odražajo postopke, uporabljene v študiji ZeNix (glejte poglavje 5.1).

Mielosupresija

Celotno krvno sliko je treba spremljati najmanj na začetku zdravljenja, pri dveh tednih in nato mesečno pri bolnikih, ki prejemajo linezolid kot del kombiniranega režima. Hematološki parametri med posamičnimi merjenji razlikujejo, zmanjšanja pa je treba oceniti glede na bolnikovo splošno zdravstveno stanje. Spodnje smernice se lahko upoštevajo, kadar je verjetno, da je linezolid povzročil zmanjšanje števila krvnih celic. V naslednjih situacijah razmislite o premoru ali zmanjšanju odmerka linezolida na 300 mg.

- Anemija - če hemoglobin pade pod 80 g/l ali za več kot 25 % glede na vrednost ob začetku zdravljenja.
- Levkopenija - če absolutno število nevtrofilcev (ANC, Absolute Neutrophil Count) pade pod $0,75 \times 10^9/l$ ali močno pod izhodiščno vrednost. Preden sprejmete nadaljnje odločitve, potrdite s ponovnim testom, saj se lahko vrednosti ANC spreminjajo med dnevi ali drugače.

- Trombocitopenija - če vrednosti trombocitov padejo pod $50 \times 10^9/l$ ali znatno pod izhodiščno vrednost. Idealno potrdite s ponovnim testom, preden sprejmete nadaljnje odločitve.

Ko opazite izboljšanje mielosupresije, razmislite o nadaljevanju linezolida z začetnim odmerkom ali polovico začetnega odmerka.

Periferna nevropatija in optična nevropatija

Periferna nevropatija, povezana z linezolidom, je na splošno reverzibilna ali se izboljša s prekinitvijo, zmanjšanjem odmerka ali prekinitvijo odmerjanja linezolida. Ko je opazno izboljšanje periferne nevropatije, je treba razmisliti o nadaljevanju uporabe linezolida z odmerkom 300 mg (polovica začetnega odmerka). V kliničnih študijah (glejte poglavje 5.1) se je incidenca prekinitev/zmanjšanja/ukinitve uporabe linezolida zaradi periferne nevropatije stalno povečevala od približno 2 mesecev terapije do konca terapije. Spremljajte vizualne simptome pri vseh bolnikih, ki prejemajo kombinirani režim pretomanida, bedakilina in linezolida v kombinaciji z moksifloksacinom ali brez njega. Če ima bolnik simptome okvare vida, prekinite odmerjanje linezolida in bolnika takoj napotite na oftalmološki pregled za oceno znakov optične nevropatije.

Laktacidoza

Laktacidoza je znan neželeni učinek linezolida. Pri bolnikih, pri katerih se razvije ponavljajoča se navzea ali bruhanje, je potrebna takojšnja zdravniška ocena, vključno z oceno ravni bikarbonata in mlečne kisline, in razmisliti je treba o prekinitvi linezolida. Ko znaki in simptomi laktacidoze izzvenijo, se lahko linezolid z manjšim odmerkom in ob natančnem spremljanju ponovno uvede.

Podaljšanje intervala QT

O podaljšanju intervala QT so poročali s kombinacijo režima pretomanida, bedakilina in linezolida v kombinaciji z moksifloksacinom ali brez njega. Podaljšanje intervala QT je znani neželeni učinek bedakilina in moksifloksacina. Kaže, da povzroča bedakilin v kombinaciji s pretomanidom večje podaljšanje intervala QT, kot se ga pričakuje s samo bedakilinom. Vendar pa vpliva pretomanida niso povsem opredelili.

Pred začetkom zdravljenja in vsaj mesečno med kombinacijo režima pretomanida, bedakilina in linezolida v kombinaciji z moksifloksacinom ali brez njega je treba pridobiti EKG. Ob izhodišču je treba pridobiti vrednosti kalija, kalcija in magnezija v serumu in jih popraviti, če so nenormalne. Če se odkrije podaljšanje intervala QT, je treba nadaljnje spremljati elektrolite.

Naslednje lahko poveča tveganje podaljšanja intervala QT:

- Torsade de Pointes v anamnezi,
- družinska anamneza ali prirojen sindrom podaljšanja intervala QT,
- anamneza hipotiroidizem ali obstoječ hipotiroidizem,
- obstoječa braditrija,
- srčno popuščanje ali znana strukturna bolezen srca,
- QT-interval, korigiran z metodo Fridericia (QTcF) > 450 ms (potrjeno s ponovljenim elektrokardiogramom) ali
- serumske ravni kalcija, magnezija ali kalija pod spodnjimi mejami normale.

Celoten režim pretomanida, bedakilina in linezolida v kombinaciji z moksifloksacinom ali brez njega je treba ukiniti, če se pri bolniku razvije klinično pomembna ventrikularna aritmija ali interval QTcF, večji od 500 ms (potrjen s ponovljenim EKG). Če se pojavi sinkopa, je treba pridobiti EKG za odkrivanje podaljšanja intervala QT.

Tveganje podaljšanja intervala QT za kombinirani režim ni bilo ugotovljeno pri izpostavljenosti, višji od terapevtskih ravni. Tveganje se lahko poveča, če se sistemska izpostavljenost pretomanidu poviša (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

Pomožne snovi

Zdravilo Dovprela vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Zdravilo Dovprela vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinki drugih zdravil na pretomanid

Induktorji CYP3A4

Pretomanid deloma presnavlja CYP3A4. Posledično se lahko med sočasno uporabo z induktorji CYP3A4 zmanjša izpostavljenost pretomanidu. V študijah medsebojnega delovanja pretomanida z več odmerki rifampicina ali efavirenza se je vrednost AUC_{0-24h} pretomanida zmanjšala za 66 % oziroma 35 %. Zaradi možnosti zmanjšanja terapevtskega učinka pretomanida kot posledica zmanjšanja sistemske izpostavljenosti, se je treba sočasni uporabi pretomanidnih in zmernih ali močnih, sistemsko uporabljenih induktorjev CYP3A4 (npr. efavirenza, etravirina, rifamicina, vključno z rifampicinom, rifapentinom in rifabutinom, karbamazepinom, fenitoinom, šentjanževke (*Hypericum perforatum*)) izogibati (glejte poglavje 4.4).

V študiji medsebojnega delovanja pretomanida z več odmerki lopinavirja, okrepljenega z ritonavirjem, se je vrednost AUC_{0-24h} pretomanida zmanjšala za 17 %.

Učinki pretomanida na druga zdravila

Učinek na substrate CYP2C8, CYP2C9 in CYP2C19

Študije *in vitro* kažejo, da je pretomanid induktor CYP2C8, medtem ko rezultati študij glede potenciala pretomanida za indukcijo CYP2C9 in 2C19 niso dokončni. Indukcije *in vivo* ni mogoče izključiti, ker kliničnih študij niso izvedli. Če se pretomanid uporablja sočasno s substrati CYP2C8, 2C9 in 2C19, npr. paklitakselom, varfarinom, mefenitoinom, morajo biti vsi, ki predpišejo substrate, in njihovi bolniki pozorni na morebitno zmanjšano učinkovitost teh substratov.

Učinek na substrate OAT3, OATP1B3, P-gp in BCRP

Pretomanid je *in vitro* zaviralec transporterja OAT3, kar lahko klinično povzroči povečane koncentracije substrata OAT3 in lahko poveča tveganje za neželene učinke teh zdravil. Če se pretomanid daje sočasno s substrati zdravila OAT3 (npr. metotreksat, benzilpenicilin, indometacin, ciprofloksacin), je treba spremljati neželene učinke substrata OAT3 in razmisliti o zmanjšanju odmerka substrata zdravila OAT3, če je potrebno (glejte poglavje 4.4).

Študije *in vitro* kažejo, da pretomanid zavira BCRP, OATP1B3 in P-gp. Kliničnih študij, ki bi preučile te interakcije, niso izvedli. Zato ni mogoče izključiti, da sočasna uporaba pretomanida z občutljivimi substrati OATP1B3 (npr. valsartanom, statini), substrati BCRP (npr. rosuvastatinom, prazosinom, gliburidom, sulfasalazinom) in substrati P-gp (npr. digoksinom, dabigatran eteksilatom, verapamilom) lahko poveča njihovo izpostavljenost. Če se pretomanid uporablja sočasno s substrati OATP1B3, BCRP ali P-gp, je treba spremljati z zdravilom povezane neželene učinke sočasno uporabljenega zdravila.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi pretomanida pri nosečnicah je zelo malo. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na razvoj zarodka in ploda (glejte poglavje 5.3).

Pretomanid se lahko med nosečnostjo uporablja le, če so ocenjene koristi za bolnika večje od morebitnih tveganj za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se pretomanid/presnovki izločajo v materino mleko. Razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki pri živalih kažejo na izločanje pretomanida v mleko (za podrobnosti glejte poglavje 5.3). Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja s pretomanidom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Podatkov o učinku pretomanida na plodnost pri ljudeh ni. Peroralna uporaba pretomanida je povzročila izrazito zmanjšano plodnost pri samcih podgan (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Pretomanid ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali pretomanid, so poročali o omotici, pri nekaterih bolnikih pa je prišlo do okvare vida. To je treba upoštevati pri ocenjevanju bolnikove sposobnosti vožnje ali upravljanja strojev (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Najpogostejši neželeni učinki med zdravljenjem s pretomanidom v kombinaciji z bedakilinom in linezolidom so bili navzea, bruhanje in povečanje vrednosti transaminaz. Bolniki so imeli periferno nevropatijo in anemijo, ki sta znana neželena učinka linezolida. Navzea, bruhanje in zvišana raven transaminaz so možni neželeni učinki na vsa tri zdravila v režimu. Najpogostejša neželena učinka med zdravljenjem s pretomanidom v kombinaciji z bedakilinom, linezolidom in moksifloksacinom sta bila zvišane vrednosti transaminaz in podaljšanje intervala QTc.

Glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za bedakilin, linezolid in moksifloksacin za več informacij o neželenih učinkih, ki jih povzročajo ta zdravila.

Seznam neželenih učinkov pretomanida v obliki preglednice

V spodnji preglednici so prikazani neželeni učinki zdravila, razvrščeni glede na organski sistem in pogostnost, za katere se ocenjuje, da obstaja vsaj možna povezava z režimoma zdravljenja BPaL (bedakilin, pretomanid, linezolid) in BPaLM (bedakilin, pretomanid, linezolid in moksifloksacin), in so jih opazili med naslednjimi kliničnimi preskušnji:

- Nix-TB: 109 bolnikov, zdravljenih s pretomanidom v kombinaciji z bedakilinom in linezolidom (1200 mg na dan) v obdobju 26 tednov;
- ZeNix: 45 bolnikov, zdravljenih s pretomanidom v kombinaciji z bedakilinom in linezolidom (1200 mg na dan) v obdobju 26 tednov, in 45 bolnikov, zdravljenih s pretomanidom v kombinaciji z bedakilinom in linezolidom (600 mg na dan);
- TB-PRACTECAL: 273 bolnikov, zdravljenih s pretomanidom v kombinaciji z bedakilinom in linezolidom (600 mg) skupaj z moksifloksacinom (400 mg) ali brez njega v obdobju 24 tednov (n = 151 bolnikov v skupini z režimom BPaLM + n = 122 bolnikov v skupini z režimom BPaL).

Spodnji seznam neželenih učinkov zdravila deloma odraža varnostni profil režimov študije, saj je težko ločiti med vzročnimi povezavami med enim in drugim zdravilom. Vključena je bila populacija skupno 472 bolnikov, ki so prejeli režim BPaL v kombinaciji z moksifloksacinom ali brez njega. Neželeni učinki zdravila, za katere se meni, da jih je mogoče pripisati linezolidu, so označeni z Δ. Neželeni učinki zdravila, ki jih je mogoče pripisati moksifloksacinu, so označeni z §.

Preglednica 1: Neželeni učinki zdravila iz kliničnih študij

Organski sistem	Zelo pogosti ≥ 1/10	Pogosti ≥ 1/100 do < 1/10	Občasni ≥ 1/1.000 do < 1/100
Infekcijske in parazitske bolezni		vulvovaginalna kandidiaza§, ustna kandidiaza*	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	levkopenija* Δ, anemija* Δ, limfopenija Δ	nevtropenija* Δ, eozinofilija, trombocitopenija* Δ	pancitopenija Δ
Presnovne in prehranske motnje		hiponatriemija Δ, hipernatriemija Δ, hipokalcemija, hipoalbuminemija Δ, hiperkaliemija § Δ, hipokaliemija Δ, zmanjšan apetit, hiperglikemija § Δ, hipoglikemija, laktacidoza* Δ, hipomagneziemija	dehidracija, hipovolemija
Psihiatrične motnje		depresija, insomnija	tesnoba
Bolezni živčevja	glavobol, periferna nevropatija* Δ	disgevizija, omotičnost, tremor §	
Očesne bolezni		okvara vida*	motnje leč, očesni pruritis, oteklost očesa, papiloedem, presbiopija, draženje oči, bolečina v očesu*, optična nevropatija*Δ, katarakta
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		gluhost*	
Srčne bolezni		palpitacije	sinusna bradikardija, sinusna tahikardija
Žilne bolezni		hipertenzija*	hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		hemoptiza, epistaksa	kašelj*
Bolezni prebavil	navzea, bruhanje	gastritis*, driska, konstipacija, pankreatitis, bolečina v trebuhu*, dispepsija	gastroezofagealna refluksna bolezen, abdominalna distenzija, glosodinija, hematemeza, eruktacija
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvišana vrednost transaminaz*	Hiperbilirubinemija	hepatomegalija, zlatenica
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj*	akne*, suha koža, pruritus*, urtikarija	alopecija, alergijski dermatitis, eritem, hiperpigmentacija kože, angioedem

Organski sistem	Zelo pogosti ≥ 1/10	Pogosti ≥ 1/100 do < 1/10	Občasni ≥ 1/1.000 do < 1/100
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišično-skeletna bolečina*	mišični spazmi*	poliartritis*
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		bolečina v prsnem košu*, utrujenost*	
Preiskave	podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu	zvišana vrednost gama-glutamyltransferaze, zvišana vrednost alkalne fosfataze v krvi, zvišana vrednost sečnine v krvi, zvišana vrednost lipaze*, zvišana vrednost amilaze*, zvišana vrednost kreatinina v krvi § Δ, znižana vrednost renalnega očistka kreatinina	zvišana vrednost kreatin fosfokinaze v krvi, prisotnost albumina v urinu, zvišana vrednost kreatin fosfokinaze MB v krvi, zvišana vrednost sečne kisline v krvi

* Izbrani izrazi so strnjeni na naslednji način: **levkopenija** (levkopenija, zmanjšano število belih krvnih celic); **limfopenija** (limfopenija, zmanjšano število limfocitov); **periferna nevropatija** (pekoč občutek, hipoestezija, hiporefleksija, periferna nevropatija, parestezija, periferna motorična nevropatija, periferna senzorična nevropatija, polineuropatija); **gastritis** (gastritis, kronični gastritis); **akne** (akne, akneformni dermatitis); **mišično-skeletne bolečine** (artralgija, bolečine v hrbtu, kostohondritis, mialgija, bolečine v okončinah, mišično-skeletna bolečina, mišična napetost); **zvišane vrednosti transaminaz** (zvišane vrednosti alanin aminotransferaze (ALT), zvišane vrednosti aspartat aminotransferaze (AST), poškodba jeter zaradi zdravila, zvišane vrednosti jetrnih encimov, nenormalno delovanje jeter, zvišane vrednosti jetrnih testov, zvišane vrednosti transaminaze); **izpuščaj** (izpuščaj, eritematozni izpuščaj, makulo-papularni izpuščaj, papularni izpuščaj, vezikularni izpuščaj, pustulozni izpuščaj, nodularni izpuščaj); **srbenje** (pruritus, generalizirani pruritus, pruristični izpuščaj); **bolečine v trebuhu** (bolečine v trebuhu, bolečine v spodnjem delu trebuha, bolečine v zgornjem delu trebuha, nelagodje v trebuhu); **okvara vida** (zamegljen vid, zmanjšana ostrina vida, okvara vida); **zvišane vrednosti amilaze** (zvišane vrednosti amilaze, hiperamilazemija); **zvišane vrednosti lipaze** (hiperlipazemija, zvišane vrednosti lipaze); **optična nevropatija** (optična nevropatija, optični nevritis); **pankreatitis** (pankreatitis, hemoragični pankreatitis); **anemija** (anemija, znižane vrednosti hemoglobina); **trombocitopenija** (trombocitopenija, zmanjšano število trombocitov); **nevtropenija** (nevtropenija, zmanjšano število nevtrofilcev); **hiperbilirubinemija** (hiperbilirubinemija, zvišan bilirubin v krvi); **laktacidoza** (laktacidoza, acidoza, zvišane vrednosti mlečne kisline v krvi, zvišane vrednosti laktata v krvi); **mišični spazmi** (mišični spazmi, mišično-skeletna togost); **utrujenost** (utrujenost, astenija, splošno slabo počutje); **ustna kandidiaza** (ustna kandidiaza, glivična okužba v ustih, angularni heilitis); **eritem** (eritem, palmarni eritem); **poliartritis** (poliartritis, artropatija); **bolečina v prsnem košu** (bolečina v prsnem košu, angina pectoris); **pankreatitis** (pankreatitis, hemoragični pankreatitis); **bolečina v očesu** (bolečina v očesu, periorbitalna bolečina); **periferno otekanje** (periferni edem, periferno otekanje); **gluhost** (gluhost, enostranska gluhost, prevodna gluhost); **suha koža** (suha koža, kseroza); **alergijski dermatitis** (alergijski dermatitis, dermatitis); **hiperglikemija** (hiperglikemija, zvišane vrednosti glukoze v krvi); **kašelj** (kašelj, produktivni kašelj); **hipertenzija** (hipertenzija, zvišan krvni tlak).

Δ: Neželeni učinki zdravila, ki jih je mogoče pripisati linezolidu.

§: Neželeni učinki zdravila, ki jih je mogoče pripisati moksifloksacinu.

Opis izbranih neželenih učinkov

Zvišane vrednosti transaminaz

V preskušanju Nix-TB, v katerem je bilo s pretomanidom v kombinaciji z bedakilinom in linezolidom zdravljenih 109 bolnikov, skupaj z bolniki ZeNix, ki so bili zdravljeni v skupinah z odmerki linezolida 26 tednov, je imelo 19 % bolnikov neželeni učinek zvišane vrednosti transaminaz (zelo pogosti). Razen enega bolnika, ki je umrl zaradi pljučnice in sepse, so lahko vsi bolniki, ki so imeli zvišane vrednosti transaminaz, po prekinitvi zdravljenja nadaljevali in končali poln cikel zdravljenja.

V preskušanju TB-PRACTECAL, v katerem so skupaj z režimom BPAL dajali moksifloksacin, so o zvišanih vrednostih transaminaz kot neželenem učinku zdravila poročali pri 58 (38,4 %) bolnikih v skupini z režimom BPALM, pri čemer je en bolnik lahko poročal o več kot enem priporočenem izrazu,

ki so jih nato strnili v kategorijo »zvišane vrednosti transaminaz«. Resnost dogodkov je bila večinoma 1. ali 2. stopnje, 6 bolnikov pa je poročalo o 3. stopnji; pri 5 bolnikih je neželeni učinek izzvenel, izid pri enem bolniku pa ni znan.

Podaljšanje intervala QT na EKG

Podaljšanje intervala QT je znani neželeni učinek bedakilina. Kaže, da povzroča bedakilin v kombinaciji s pretomanidom in moksifloksacinom ali brez njega večje podaljšanje intervala QT, kot se ga pričakuje s samo bedakilinom. Vendar pa vpliva pretomanida niso povsem opredelili. V preskušanju Nix-TB se je pri 6 bolnikih (5,5 %, pogosti) kot neželeni učinek, povezan z zdravljenjem, pojavilo podaljšanje QT v elektrokardiogramu. V celotnem preskušanju Nix-TB ni bilo za nobenega bolnika poročan QTcF zaradi zdravljenja več kot 480 ms. Za enega bolnika je bila poročana sprememba QTcF od izhodišča več kot 60 ms. V preskušanju ZeNix pri bolnikih v skupini, zdravljeni 26 tednov, podaljšanje QT v elektrokardiogramu ni bilo opaženo. V preskušanju TB-PRACTECAL je o podaljšanju intervala QT, povezanem s preučevanimi zdravili, poročalo 46 (30,5 %) bolnikov, pri čemer je samo 1 bolnik poročal o resnosti podaljšanja intervala QT 3. stopnje, neželeni učinek pa je izzvenel.

Mielosupresija

Mielosupresija je znani neželeni učinek linezolida. V preskušanju Nix-TB je imelo 37 % (zelo pogosti) bolnikov anemijo, kot najbolj pogosti neželeni učinek hematopoetske citopenije, ki se pripisuje linezolidu. Večina citopenij se je začela po 2 tednih zdravljenja. Celokupno so imeli trije bolniki citopenije, ki so bile obravnavane kot resne: nevtropenija pri 1 bolniku in anemija pri 2 bolnikih. Vsi 3 resni neželeni učinki so povzročili bodisi začasno prekinitev zdravljenja z linezolidom ali začasno prekinitev zdravljenja s pretomanidom, bedakilinom in linezolidom; in vsi so izzveneli.

V preskušanju ZeNix je bila večja incidenca neželenih učinkov mielosupresije v skupinah, zdravljenih 26 tednov, 28,9 % v skupini s 1200 mg linezolida v primerjavi s 13,3 % v skupini s 600 mg linezolida. Večina primerov prehodnih neželenih učinkov mielosupresije, povezanih z zdravljenjem, je bila po resnosti 1. ali 2. stopnje. Celokupno se je večina prvih neželenih učinkov mielosupresije povezanih z zdravljenjem pojavila v prvih 9 tednih zdravljenja, razen v skupini zdravljenja, ki je prejemale odmerke 1200 mg 26 tednov; v tej skupini se je približno pol neželenih učinkov pojavilo po 9. tednu.

V združenih podatkih študij so o resnih neželenih učinkih anemije poročali pri 2 bolnikih v skupini z 1200 mg linezolida, v skupini s 600 mg linezolida pa pri nobenem.

V preskušanju TB-PRACTECAL je o mielosupresiji kot neželenem učinku zdravila poročalo 52 bolnikov v skupini z režimom BPALM, od tega je 27 (18 %) bolnikov poročalo o levkopeniji, 26 (17,2 %) bolnikov o nevtropeniji in 21 (14 %) bolnikov o anemiji, pri čemer je en bolnik lahko poročal o več kot enem priporočenem izrazu. Resnost 3. stopnje ali višje so opazili pri 6 bolnikih, pri čemer je pri 4 bolnikih neželeni učinek izzvenel, izid pri 2 bolnikih pa ni znan.

Periferna nevropatija

Periferna nevropatija je znani neželeni učinek linezolida. V preskušanju Nix-TB je imelo periferno nevropatijo 81 % (zelo pogosti) bolnikov. V preskušanju ZeNix so v skupini zdravljenja, ki je 26 tednov prejemale odmerke 1200 mg, poročali o periferni nevropatiji, ki se je pojavila kot neželeni učinek, povezan z zdravljenjem, pri 17 bolnikih (37,8 %); v enem od primerov je neželeni učinek privedel do ukinitve zdravljenja. V skupini zdravljenja, ki je 26 tednov prejemale odmerke 600 mg, so o periferni nevropatiji poročali pri manjšem številu bolnikov, 11 (24,4 %), in pri nobenem od teh bolnikov ni bilo treba prekiniti ali ukiniti zdravljenja z linezolidom.

Večina teh neželenih učinkov je bila 1. stopnje in se je pojavila po 8 tednih.

Ko so v preskušanju TB-PRACTECAL v skupini z režimom BPALM pretomanid v okviru režima BPAL dajali skupaj z moksifloksacinom, je 13 (8,6 %) bolnikov poročalo o priporočenih izrazih, strnjenih v periferno nevropatijo, pri čemer je bila resnost dogodkov večinoma 1. stopnje ali 2. stopnje, vsi dogodki pa so izzveneli.

Optična nevropatija

Optična nevropatija je znani neželeni učinek linezolida. Dva bolnika (2 %, pogosti) v preskušanju Nix-TB sta imela optično nevropatijo, oba po 16 tednih zdravljenja. Oba sta bila resna in potrjena v preiskavi retine kot optična nevropatija/nevritis, povzročila pa sta prekinitev zdravljenja z linezolidom; oba neželena učinka sta izzvenela.

Celokupno so v preskušanju ZeNix o optični nevropatiji kot neželenem učinku, povezanim z zdravljenjem, poročali pri 4 bolnikih (2,2 %). Vsi 4 bolniki so bili v skupini zdravljenja, ki je 26 tednov prejela odmerek 1200 mg linezolida (8,9 %). Najhujša stopnja resnosti je bila 1. stopnja (blago) pri 1 bolniku, 2. stopnja (zmerno) pri 2 bolnikih in 3. stopnja (hudo) pri 1 bolniku. Za vse bolnike je bil linezolid trajno ukinjen, razen za 1, pri katerem se je neželeni učinek pojavil že po končanem zdravljenju. Neželeni učinek je nastopil po 3 mesecih zdravljenja in je izzvenel. Pri prejetanju odmerka 600 mg linezolida v preskušanju ZeNix niso poročali o nobenem primeru neželenega učinka optične nevropatije.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušanj z akutnim prevelikim odmerjanjem pretomanida ni. V primeru namernega ali nenamernega prevelikega odmerjanja je treba sprejeti splošne ukrepe za podporo osnovnih vitalnih funkcij, vključno s spremljanjem vitalnih znakov in EKG.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antimikobakterijske učinkovine, zdravila za zdravljenje tuberkuloze, oznaka ATC: J04AK08.

Mehanizem delovanja

Mehanizem delovanja pretomanida naj bi vključeval zaviranje sinteze celične stene lipidov v aerobnih pogojih in nastajanje reaktivnih vrst dušika v anaerobnih pogojih. Za delovanje pod aerobnimi in anaerobnimi pogoji je potrebna reduktivna aktivacija pretomanida z mikobakterijsko nitro-reduktazo, odvisno od deazaflavina (F420), (glej tudi mehanizem odpornosti spodaj).

Odpornost

Aktivacija pretomanida, ki poteka v bakterijski celici, je odvisna od encimov, ki jih kodira 5 genov: ko-faktor od F420-odvisne nitroreduktaze po imenu Ddn; glukoza-6-fosfat dehidrogenaza po imenu Fgd1 in encimi biosintetične poti F420 (FbiA, FbiB in FbiC). Mutacije v teh 5 genih, ki kodirajo te encime (*ddn*, *fgd1*, *fbiA*, *fbiB*, *fbiC*), je bila *in vitro* povezana z visoko ravnijo odpornosti pretomanida.

Vsi izolati z zvišanimi vrednostmi minimalnih inhibicijskih koncentracij (MIC, minimum inhibitory concentration) nimajo mutacij teh genov, kar kaže na obstoj še vsaj enega drugega mehanizma odpornosti.

Pretomanid ne kaže navzkrižne odpornosti z nobenim od zdravil, ki se trenutno uporabljajo proti tuberkulozi, razen za delamanid, kjer je bila navzkrižna odpornost dokazana *in vitro*. To je verjetno zato, ker se pretomanid in delamanid aktivirata prek enake poti, glejte zgoraj. Do sedaj so v

preskušanjih, ki jih je sponzorirala družba TB Alliance, opazili le en primer pridobljene odpornosti na pretomanid.

Mejne koncentracije testiranja občutljivosti

Merila za razlago MIK (minimalne inhibicijske koncentracije) za testiranje občutljivosti za pretomanid je določil Evropski odbor za preskušanje protimikrobne občutljivosti (EUCAST) in so navedena tukaj: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

Klinična učinkovitost in varnost

Preskušanje Nix-TB

Pretomanid so ocenili v multicentrični, odprti študiji, ki se je izvajala pri bolnikih, ki so imeli:

- pljučno tuberkulozo, povzročeno z *M. tuberculosis*, odporno proti izoniazidu, rifampicinu, fluorokinolonu in proti antibiotiku za injiciranje drugega izbora (multirezistentna tuberkuloza (XDR-TB - extensively drug-resistant TB), opredelitev Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) pred letom 2021),
- pljučno tuberkulozo, povzročeno z *M. tuberculosis*, odporno proti izoniazidu in rifampicinu, ki zdravljenja ne prenašajo ali se ne odzivajo na standardno zdravljenje (TI/NR MDR-TB - treatment-intolerant or nonresponsive multidrug-resistant TB).

Bolniki so navedeni režim pretomanid-bedakilin-linezolid prejeli 6 mesecev (z možnostjo podaljšanja na 9 mesecev) s 24-mesečnim spremljanjem; z začetnim odmerkom linezolida 600 mg dvakrat na dan ali 1200 mg enkrat na dan. V teku študije je bil zdravljenih skupaj 109 bolnikov.

Primarni opazovani dogodek v študiji je bil neuspeh zdravljenja, opredeljen kot incidenca bakteriološkega neuspeha, bakteriološki recidiv (konverzija kulture na pozitiven status po končanju terapije z istim sevom *Mycobacterium tuberculosis*, po konverziji v negativno med terapijo) ali klinični neuspeh do konca spremljanja do 6 mesecev po koncu zdravljenja. Bolniki, obravnavani kot neuspeh zdravljenja, so bili kategorizirani kot da imajo neugoden izid.

Povprečna starost bolnikov je bila 35,6 let; 48 % je bilo žensk in 52 % je bilo moških. Povprečno trajanje od začetne diagnoze TB je bilo 24 mesecev. 47 %/38 % bolnikov je imelo enostranske/dvostranske kavitete in 51 % bolnikov je bilo HIV-pozitivnih (s povprečnim številom celic CD4 396 celic/ μ l).

Rezultat primarne analize učinkovitosti je predstavljen v spodnji preglednici.

Preglednica 2: Primarna analiza učinkovitosti za Nix-TB

	Skupaj	XDR	TI/NR MDR
N	109	71 (65 %)	38 (35 %)
Ni možno oceniti	2	1	1
Vsi z možnostjo ocene	107	70	37
Ugodni	98 (92 %)	63 (90 %)	35 (95 %)
Neugodni	9 (8 %)	7 (10 %)	2 (5 %)

XDR (opredelitev SZO pred letom 2021): ekstenzivno odporna na zdravilo (odpornost proti izoniazidu, rifampicinu, fluorokinolonu in proti antibiotiku za injiciranje drugega izbora)

TI/NR MDR: zdravljenja ne prenašajo ali neodzivna, odporna na več zdravil (odpornost proti izoniazidu in rifampicinu, bolnik pa ne prenaša zdravljenja ali se ne odziva na standardno zdravljenje)

Izidi so bili pri bolnikih, negativnih za HIV in pozitivnih za HIV, podobni. Med 9 neugodnimi izidi je bilo med zdravljenjem 6 smrti. Dva dodatna bolnika sta imela v času spremljanja po koncu zdravljenja recidiv; en od bolnikov je kasneje umrl.

Preskušanje ZeNix

Pretomanid so ocenili v delno slepem, randomiziranem preskušanju 3. faze, v katerem so ocenjevali varnost in učinkovitost različnih odmerkov in trajanj zdravljenja s kombinacijo linezolida z bedakilonom in pretomanidom (BPaL) pri bolnikih, ki so imeli:

- pljučno tuberkulozo, povzročeno z *M. tuberculosis*, odporno proti izoniazidu, rifampicinu, fluorokinolonu in proti antibiotiku za injiciranje drugega izbora (multirezistentna tuberkuloza (XDR-TB), opredelitev SZO pred letom 2021),
- ali pljučno tuberkulozo, povzročeno z *M. tuberculosis*, odporno proti rifampicinu in še fluorokinolonu ali antibiotiku za injiciranje drugega izbora (pre-XDR-TB, opredelitev SZO pred letom 2021),
- ali pljučno tuberkulozo, povzročeno z *M. tuberculosis*, odporno proti izoniazidu in rifampicinu, ki zdravljenja ne prenašajo ali se ne odzivajo na standardno zdravljenje (TI/NR MDR-TB).

Za prejemanje enega od 4 terapevtskih krakov je bilo skupno randomiziranih 181 bolnikov, pri čemer je 45 bolnikov prejelo 1200 mg in 45 bolnikov 600 mg linezolida v režimu BPaL v obdobju 26 tednov, 46 bolnikov pa je prejelo 1200 mg in 45 bolnikov 600 mg linezolida v režimu BPaL v obdobju 9 tednov. Povprečna starost bolnikov je bila 37,1 leta; 67,4 % je bilo moških. Večina udeležencev je bila belcev (63,5 %), preostali udeleženci pa so bili temnopolti (36,5 %). Večina udeležencev je imela kot trenutno diagnosticirano TB (dejavnik stratifikacije) pljučno tuberkulozo, povzročeno z *M. tuberculosis*, odporno proti rifampicinu in še fluorokinolonu ali antibiotiku za injiciranje drugega izbora (47,0 %) ali pljučno tuberkulozo, povzročeno z *M. tuberculosis*, odporno proti izoniazidu, rifampicinu, fluorokinolonu in proti antibiotiku za injiciranje drugega izbora (41,4 %), preostali pa so imeli pljučno tuberkulozo, povzročeno z *M. tuberculosis*, odporno proti izoniazidu in rifampicinu, ki zdravljenja niso prenašali (5,0 %) ali se niso odzivali na standardno zdravljenje (6,6 %).

Primarni opazovani dogodek je bil incidenca neuspeha zdravljenja (neugoden izid), ki je bil opredeljen kot bakteriološki neuspeh ali relaps ali klinični neuspeh po 6 mesecih (26 tednih) po koncu zdravljenja. Udeleženci so bili razvrščeni glede na stanje po 6 mesecih (26 tednih) po koncu zdravljenja, ki je bilo ugodno, neugodno ali ga ni bilo mogoče oceniti.

Rezultat primarne analize učinkovitosti je predstavljen v spodnji preglednici.

Preglednica 3: Primarna analiza učinkovitosti za ZeNix

	linezolid 1200 mg 26 tednov (N = 45) n (%)	linezolid 1200 mg 9 tednov (N = 46) n (%)	linezolid 600 mg 26 tednov (N = 45) n (%)	linezolid 600 mg 9 tednov (N = 45) n (%)	skupaj (N = 181) n (%)
Ni bilo mogoče oceniti	1	1	0	1	3
Skupno ocenjenih	44	45	45	44	178
Ugodno	41 (93,2 %)	40 (88,9 %)	41 (91,1 %)	37 (84,1 %)	159 (89,3 %)
Neugodno	3 (6,8 %)	5 (11,1 %)	4 (8,9 %)	7 (15,9 %)	19 (10,7 %)
95-% IZ za ugodno stanje	od 81,3 % do 98,6 %	od 75,9 % do 96,3 %	od 78,8 % do 97,5 %	od 69,9 % do 93,4 %	od 83,8 % do 93,4 %

IZ = interval zaupanja; N = skupno število udeležencev v ustrezni populaciji za analizo; n = število udeležencev v vsaki kategoriji.

Ugodno in neugodno stanje, kot je določeno v načrtu statistične analize za modificirano populacijo, namenjeno za zdravljenje.

Preskušanje TB-PRACTECAL

Pretomanid so ocenili v odprtem, multicentričnem, randomiziranem, nadzorovanem preskušanju 2.–3. faze za oceno neinferiornosti pri bolnikih s tuberkulozo, odporno proti rifampicinu. Starost bolnikov v študiji je bila od 15 do 72 let. 40,4 % vseh bolnikov je bilo žensk. 28 % vseh bolnikov je imelo diagnosticirano okužbo s HIV.

Skupino, ki je prejela zdravljenje z režimom BPaLM, so primerjali s skupino, ki je prejela standardno zdravljenje po priporočilih SZO. Udeleženci v skupini s standardnim zdravljenjem so prejeli lokalno odobrena zdravljenja, prilagojena na podlagi smernic SZO. Na začetku so režimi standardnega zdravljenja vključevali tako krajše, standardizirane (36- do 44-tedenske) režime kot daljše, posamezniku prilagojene (72- do 80-tedenske) režime. Od leta 2017 do 2019 so ti režimi običajno vključevali zdravilo za injiciranje druge izbire, merila za vključitev bedakilina pa so bila stroga. Od leta 2019 so udeleženci prejeli samo peroralne različice teh režimov in večina režimov je vključevala bedakilin.

Primarni izid učinkovitosti je bil neugodno stanje (sestavljeno dogodek, ki je vključeval smrt, neuspešno zdravljenje, ukinitve zdravljenja, izgubo bolnika za nadaljnje spremljanje ali ponovitev tuberkuloze) po 72 tednih od randomizacije. V modificirani populaciji, ki so jo nameravali zdraviti, brez bolnikov, ki so zamenjali režim zdravljenja, so neugodno stanje zabeležili pri 56 od 137 bolnikov v skupini s standardnim zdravljenjem (40,9 %) in pri 16 od 138 bolnikov v skupini z režimom BPaLM (11,7 %). Kar zadeva sekundarne izide učinkovitosti, je bilo tveganje za sestavljeni dogodek z neugodnim izidom po 24 in 108 tednih na splošno konsistentno s tveganjem za primarni izid.

Omejitve preskušanja vključujejo odprto zasnovo, pomanjkanje spremljanja po ukinitvi zdravljenja in predčasno prekinitev preskušanja zaradi učinkovitosti po nenačrtovani vmesni analizi.

V preglednici 4 so prikazani rezultati za primarni izid pri bolnikih, randomiziranih na režim BPaLM ali standardno zdravljenje med 2. fazo ali 3. fazo preskušanja.

Preglednica 4: Rezultati za primarni izid v preskušanju TB-PRACTECAL

	Populacija mITT brez bolnikov, ki so zamenjali režim zdravljenja*	
	Standardno zdravljenje (n = 137) n (%)	BPaLM (n = 138) n (%)
Brez neugodnega izida	81 (59,1 %)	121 (87,7 %)
Neugoden izid	56 (40,9 %)	16 (11,6 %)
Neocenljivo	0 (0 %)	1 (0,7 %)
Razlogi za neugoden izid		
smrti	5 (3,7 %)	0 (0 %)
predčasne ukinitve zdravljenja	50 (36,5 %)	11 (8,0 %)
izgubljeni za nadaljnje spremljanje v 72. tednu	1 (0,7 %)	4 (2,9 %)
ponovitev	0 (0 %)	1 (0,7 %)

***Populacija mITT brez bolnikov, ki so zamenjali režim zdravljenja:** modificirana populacija, ki so jo nameravali zdraviti, brez bolnikov v skupini s standardnim zdravljenjem, ki so po 18. marcu 2021, ko se je končalo vključevanje bolnikov v študijo, prešli v skupino 1 preskušanja Practecal (BPaLM). Ta populacija je bila uporabljena kot primarna populacija pri poročanju izidov pri populaciji mITT.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij s pretomanidom za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje tuberkuloze, odporne na več zdravil (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti pretomanida so pri odraslih zdravih bolnikih podobne kot pri odraslih bolnikih, okuženih s tuberkulozo.

Absorpcija

Absolutna biološka uporabnost pretomanida ni bila ugotovljena. Dve študiji masnega ravnovesja sta pokazali, da je absolutna biološka uporabnost večja od 53 % in 64 %.

Mediane vrednosti t_{max} so v razponu od 4 do 5 ur.

Dajanje 200 mg pretomanida z visokokaloričnim obrokom z visoko vsebnostjo maščob je povzročilo zvišane povprečne vrednosti C_{max} za 76 % in AUC_{0-inf} za 88 % v primerjavi z dajanjem na tešče.

Porazdelitev

Vezava pretomanida na plazemske beljakovine pri človeku je 86,4 %, zato je nevezana frakcija (f_u) 13,6 %. Vezava na serumski albumin pri človeku je bila podobna (82,7 %), kar kaže, da je vezava na albumin odgovorna za plazemsko vezavo pretomanida na beljakovine pri človeku.

Povprečni navidezni volumen porazdelitve (V_d/F) po enojnem odmerku 200 mg v stanju po obroku je bil 97 l, pri čemer je bila povprečna telesna masa 72 kg.

Biotransformacija

Presnovni profil pretomanida ni bil povsem pojasnjen. Pretomanid se obsežno presnavlja z več kot 19 opredeljenimi presnovki prek več presnovnih poti. V študiji masnega ravnovesja je imel pretomanid razpolovno dobo 16 ur, medtem ko je bila skupna radioaktivnost 18 dni, kar kaže na prisotnost delno neopredeljenih presnovkov z dolgo življenjsko dobo.

In vitro pretomanid zmerno presnavlja CYP3A4. Vlogo CYP3A4 nadalje podpirajo študije klinične interakcije zdravil z induktorji CYP3A4. Nitroredukcija z *Mycobacterium tuberculosis* in potencialno v mikrofliori prebavil prav tako sodelujeta v presnovi pretomanida.

Pretomanid *in vitro* ni substrat citokromov P450 (CYP) 2C9, 2C19 ali 2D6.

Izločanje

Rekuperacija skupne radioaktivnosti po enkratnem odmerku ^{14}C -pretomanida je bila približno 90 %; približno 53-65 % se je izločilo v urinu in 26-38 % v blatu.

Pretomanid v klinično pomembnih koncentracijah ni substrat ali zaviralec transporterjev, črpalke za izvoz žolčne soli (BSEP, bile salt export pump), ekstruzijskih beljakovin več zdravil in toksinov (multidrug and toxin extrusion protein) (MATE)1, MATE2-K, organskega anionskega transporterja (organic anion transporter) (OAT)1, OAT1B1 in organskega kationskega transporterja (organic cation transporter) (OCT)1). Pretomanid ni substrat OAT3, beljakovine odpornosti pri raku dojke (BCRP, transporters breast cancer resistance protein), P- glikoproteina (P gp), OCT2 and organskega anionskega prenašalnega polipeptida (organic anion-transporting polypeptide (OATP)1B3. Potenciala pretomanida, da zavira P gp, OATP1B3, OCT2 in BCRP, ni so preučili v klinično pomembnih koncentracijah.

Navidezni očistek (CL/F) po enem odmerku je bil 7,6 l/h na tešče in 3,9 l/h po obroku. Razpolovni čas izločanja je bil 17 ur.

Nelinearnost

V stanju po obroku se je biološka razpoložljivost zmanjševala z večanjem odmerkov (50 do 1500 mg/dan), z absorpcijsko zasičenostjo nad 1000 mg. V stanju po obroku se biološka razpoložljivost v odmerkih od 50 mg do 200 mg ni bistveno spreminjala.

Posebne populacije

Jetrna okvara

Farmakokinetike pretomanida pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter niso ugotavljali.

Ledvična okvara

Farmakokinetike pretomanida pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic niso ugotavljali.

Pediatrična populacija

Farmakokinetike pretomanida pri pediatrični populaciji niso ugotavljali.

Starejši

Klinični podatki o uporabi pretomanida pri odraslih bolnikih (≥ 65 let) so omejeni ($n = 5$).

Rasa

Klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki pretomanida med črnimi in belimi bolniki ni bilo. Farmakokinetike pretomanida pri drugih rasnih populacijah niso ugotavljali.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri podganah, ki so bile 13 tednov izpostavljene pretomanidu v odmerkih 300 mg/kg/dan, kar je 7-kratni največji odmerek, ki se priporoča za ljudi (MRHD, maximum recommended human dose) in 26 tednov v odmerkih 100 mg/kg/dan, kar je izpostavljenost 3-4-kratniku MRHD, se je razvila katarakta. Katarakta ni bila prisotna ob koncu odmerjanja opicam, ki so 4 tedne prejemale peroralni pretomanid v odmerkih 450 mg/kg/dan (izpostavljenost 10,5-kratniku MRHD) in več kot 12 tednov po 300 mg/kg/dan (izpostavljenost 5,4-kratniku MRHD), so pa jo opazili pri 2 od 12 opic v 13-tedenskem obdobju okrevanja po zdravljenju. V kasnejši študiji na opicah niso opazili katarakte po 13 tednih zdravljenja z do 300 mg/kg/dan peroralno dajanega pretomanida (izpostavljenost 5-kratniku MRHD) ali v 20-tedenskem obdobju okrevanja po zdravljenju. Katarakte prav tako niso opazili v študijah toksičnosti pri opicah s ponavljajočim odmerkom, ki so trajale do 9 mesecev (približno 2-3-kratnik izpostavljenosti MRHD). Poleg tega je v 2-letni študiji kancerogenosti pri podganah pretomanid povzročil povečano incidenco katarakt pri odmerku 10 mg/kg/dan, kar je povzročilo izpostavljenost v enakem razponu kot pri MRHD. Klinični pomen teh izsledkov ni znan.

V študijah ponavljajočih odmerkov pri podganah so opazili konvulzije pri sistemskih izpostavljenostih, ki so bile 4- do 10-krat večje kot je klinična izpostavljenost pri MHRD 200 mg/dan ($C_{\max} = 3,1 \mu\text{g/ml}$ in $\text{AUC}_{0-24} = 57 \text{ h} \times \mu\text{g/ml}$). V študijah ponavljajočih odmerkov pri opicah so konvulzije opazili pri izpostavljenosti, ki je bila od 2- do 8-krat večji kot pri izpostavljenosti MHRD. Pri obeh vrstah so konvulzije opazili pri manjših izpostavljenostih v študijah, ki so trajale dlje časa (6 mesecev pri podganah in 9 mesecev pri opicah). Mehanizem konvulzij v ne-kliničnih študijah s pretomanidom ni znan. Klinični pomen teh izsledkov ni znan.

Pretomanid ima potencial vplivati na repolarizacijo srca z blokado kalijev kanalčkov hERG in/ali drugih ionskih kanalčkov srca, vključno z Nav1.5 in KCNQ1/minK.

Testikularno toksičnost so opazili pri podganah in miših brez meje izpostavljenosti MRHD. Zmanjšano plodnost do popolno neplodnost so opazili pri podganjih samcih, ki so dobivali peroralni pretomanid. Neposrednih učinkov pretomanida na razmnoževalne organe pri opicah, ki so 3 mesece in 9 mesecev dobivale peroralni pretomanid, ni bilo. Pri opicah so opazili manjšo gibljivost sperme, skupno število sperme in zvišano razmerje vrednosti abnormalne sperme. Na podlagi predkliničnih podatkov so glodavci občutljivi na testikularne poškodbe, ki jih povzroča pretomanid. Ravni moških reproduktivnih hormonov v serumu so biooznačevalci, ki se v povezavi s to poškodbo spremenijo. V predklinični študiji primatov niso opazili sprememb, povezanih s pretomanidom, na testisih ali moških reproduktivnih hormonih.

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij embrio-fetalnega razvoja in perinatalnega ter postnatalnega razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Prenos pretomanida z matere na mladiča prek mleka so preučili pri podganah. Po 14 dneh odmerjanja 20 mg/kg/dan je bila povprečna koncentracija v plazmi matere 6 ur po odmerku 2,84 µg/ml, kar je podobno povprečnemu C_{max} v stanju dinamičnega ravnovesja za 200 mg pretomanida pri ljudeh. Hkrati je bila povprečna koncentracija v mleku 4,07 µg/ml, povprečna koncentracija v plazmi pri mladičih podgan pa 0,119 µg/ml. Ni nujno, da bi koncentracija pretomanida v mleku podgan napovedovala koncentracijo pretomanida v mleku ljudi.

V običajnih študijah genotoksičnosti pretomanida niso odkrili mutagenih ali klastogenih učinkov. Presnovek pretomanida v obtoku, M50, je bil mutagen v testu bakterijske reverzne mutacije. 6-mesečna študija na transgenih miših, kjer ta presnovek nastaja, niso ugotovili kancerogenega potenciala. V 2-letni študiji na podganah so pri odmerku 10 mg/kg/dan opazili povečano incidenco adenomov Leydigovih celic. Pomen te ugotovitve je za ljudi verjetno omejen.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza
natrijev škroboglikolat
magnezijev stearat
koloidni silicijev dioksid
natrijev lavril sulfat
povidon

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenke iz polietilena visoke gostote (HDPE, high-density polyethylene) s polipropilensko navojno zaporko z oblogo iz kartona in vpojnim bombažem ali polnilom.
Velikost pakiranja: 26 tablet.

Pretisni omoti iz PVC/PVdC-aluminijeve folije.

Velikosti pakiranja: 14, 14 × 1 (en odmerek), 182, 182 × 1 (en odmerek) tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum pridobitve dovoljenja: 31. julij 2020
Datum zadnjega podaljšanja: 23. junij 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVJE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1.
Komarom
2900
Madžarska

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

Viatrix Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Nemčija

V natisnjenem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na poseben recept in le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;

- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA (PRETISNI OMOT)****1. IME ZDRAVILA**

Dovprela 200 mg tablete
pretomanid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 200 mg pretomanida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.
Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

tableta

Pretisni omoti:

14 tablet

182 tablet

Perforirani pretisni omoti z enim odmerkom:

14 × 1 tableta

182 × 1 tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

Dovprela 200 mg tablete

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Dovprela 200 mg tablete
pretomanid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Mylan IRE Healthcare Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA (PLASTENKA)****1. IME ZDRAVILA**

Dovprela 200 mg tablete
pretomanid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 200 mg pretomanida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.
Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

26 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1437/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Dovprela 200 mg tablete

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA PLASTENKE****1. IME ZDRAVILA**

Dovprela 200 mg tablete
pretomanid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 200 mg pretomanida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.
Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

26 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1437/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Dovprela 200 mg tablete pretomanid

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Dovprela in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Dovprela
3. Kako jemati zdravilo Dovprela
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Dovprela
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Dovprela in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Dovprela vsebuje učinkovino pretomanid, ki je vrsta antibiotika. Antibiotiki so zdravila, ki se uporabljajo za ubijanje bakterij, ki povzročajo bolezen.

Zdravilo Dovprela se uporablja pri odraslih (starih 18 let ali več) v kombinaciji s tremi drugimi zdravili, imenovanimi linezolid, bedakilin in moksifloksacin, za zdravljenje tuberkuloze, ki prizadene pljuča in je odporna proti drugemu antibiotiku, imenovanemu rifampicin, ter morda tudi proti izoniazidu.

Zdravilo Dovprela se uporablja tudi pri odraslih v kombinaciji z dvema drugima zdraviloma, imenovanima linezolid in bedakilin, za zdravljenje tuberkuloze, ki prizadene pljuča in je odporna proti več različnim drugim skupinam antibiotikov (rifampicin, kateri koli fluorokinolon) in morda tudi proti izoniazidu.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Dovprela

Ne jemljite zdravila Dovprela

- če ste alergični na pretomanid, antibiotike iz skupine, imenovane nitroimidazoli, ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Ker je treba pretomanid uporabljati v kombinaciji z drugimi zdravili proti tuberkulozi, se prepričajte, da ste prebrali tudi poglavje "Ne jemljite" v navodilu za uporabo teh zdravil. Če niste prepričani o katerih informacijah v navodilu za uporabo, se obrnite na zdravnika ali farmacevta.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Dovprela se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če:

- imate zmanjšano delovanje jeter
- redno pijete alkohol;
- imate zmanjšano delovanje ledvic;
- imate ali ste imeli motnje srčnega ritma ali če je kak družinski član imel težave s srčnim ritmom;
- imate srčno popuščanje;
- imate ali ste kdaj imeli premalo aktivno ščitnico;
- imate zmanjšane ravni kalcija, magnezija ali kalija v krvi.

Okvara jeter

Z zdravljenjem z zdravilom Dovprela v kombinaciji z drugimi zdravili proti tuberkulozi obstaja nevarnost okvare jeter. Zdravnik vas bo zato spremljal glede znakov okvare jeter in odvzel vzorce krvi pred začetkom zdravljenja in nato redno med zdravljenjem.

Zdravniku povejte, če se pojavijo simptomi, kot so:

- utrujenost
- pomanjkanje ali izguba apetita
- siljenje na bruhanje
- porumenelost kože in oči
- temen urin
- bolečine v trebuhu

Zdravnik bo v primeru prizadetosti jeter vaše zdravljenje prilagodil.

Zmanjšano število krvnih celic

Zdravljenje z zdravilom Dovprela v kombinaciji z drugimi zdravili proti tuberkulozi lahko močno zmanjša število krvnih celic, kot so trombociti, rdeče krvne celice in bele krvne celice, imenovane nevtrofilci. Takoj se posvetujte z zdravnikom, če opazite znake modric, krvavitve ali okužbe.

Zdravnik bo pred začetkom jemanja in redno med zdravljenjem spremljal polno krvno sliko. V primeru zmanjšane števila krvnih celic bo zdravnik zdravljenje prilagodil.

Motnje živcev v rokah, nogah ali očeh

Med zdravljenjem se lahko pojavijo motnje živcev v rokah, nogah ali očeh. Posvetujte se z zdravnikom, če imate med zdravljenjem težave z vidom ali otrplost, mravljinčenje ali sklenje v rokah ali nogah. Zdravnik bo v teh primerih vaše zdravljenje prilagodil. Pri pojavu težav z vidom se priporoča takojšen pregled oči.

Zvišane vrednosti mlečne kisline v krvi

Med zdravljenjem se lahko pojavi prekomerna zakisanost krvi, imenovana laktacidoza. Posvetujte se z zdravnikom, če vam je večkrat slabo ali bruha. Zdravnik lahko v teh primerih prilagodi vaše zdravljenje.

Težave s srcem

Med zdravljenjem se lahko pojavijo nekatere nepravilnosti srčnega utripa, ki so znane kot podaljšanje intervala QT. Zdravnik bo zato pred začetkom zdravljenja in nato redno med zdravljenjem izvedel EKG. Vaše zdravljenje bo prilagojeno, če se pojavi nenormalen srčni utrip. Spremljale in popravljale se bodo tudi ravni kalija, kalcija in magnezija, če so nenormalne.

Varnosti in učinkovitosti zdravila Dovprela niso preučili v kombinaciji z drugimi zdravili, razen linezolidom, bedakilinom in moksifloksacinom, zato se ne sme uporabljati kot del kombinacije z drugim zdravljenju.

Otroci in mladostniki

To zdravilo se ne priporoča za otroke in mladostnike, mlajše od 18 let. Vzrok je v tem, da ga v tej starostni skupini niso preučili.

Druga zdravila in zdravilo Dovprela

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, tudi zeliščne pripravke. Ta lahko vplivajo na način delovanja zdravila Dovprela ali povečajo tveganje neželenih učinkov.

Izogibajte se sočasnemu zdravljenju z zdravilom Dovprela in naslednjimi zdravili. To lahko zmanjša učinek zdravila Dovprela, zato vaše zdravljenje morda ne bo delovalo; o tem takoj obvestite zdravnika:

- rifampicin, rifamicin, rifapentin, rifabutin: druga zdravila za zdravljenje tuberkuloze ali nekaterih drugih okužb
- efavirenz, etravirin: zdravila za zdravljenje okužbe s HIV
- karbamazepin, fenitoin: zdravila za zdravljenje epilepsije in nekaterih bolečin
- šentjanževka: zeliščno zdravilo za zdravljenje depresije in tesnobnosti

Izognite se tudi uporabi zdravil, ki lahko poškodujejo jetra (razen linezolida, bedakilina in moksifloksacina). Posvetujte se z zdravnikom, ki vam bo lahko povedal, za katera zdravila to velja.

Zdravnika obvestite, če jemljete:

- metotreksat: zdravilo za zdravljenje hudih vnetij sklepov, raka in bolezni kože, imenovane luskavica
- benzilpenicilin, ciprofloksacin: zdravila za zdravljenje bakterijskih okužb
- indometacin: zdravilo za zdravljenje bolečine in vnetja
- ritonavir: zdravilo za zdravljenje okužbe s HIV

Zdravilo Dovprela skupaj z alkoholom

Med zdravljenjem z zdravilom Dovprela se izogibajte pitju alkohola, ker to poveča tveganje za resne poškodbe jeter.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

- **Nosečnost**
O uporabi zdravila Dovprela med nosečnostjo je zelo malo znano. Zato je treba zdravilo Dovprela med nosečnostjo uporabljati le, če so koristi za bolnika večje od morebitnega tveganja za zarodek. Zdravnik se bo odločil, ali se lahko zdravite z zdravilom Dovprela.
- **Dojenje**
Ni znano, ali pretomanid prehaja v mleko pri ljudeh. Vaš zdravnik se bo odločil, ali naj nadaljujete z dojenjem ali se ne zdravite z zdravilom Dovprela.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Po jemanju zdravila Dovprela boste morda omotični ali imeli težave z vidom. Če se to zgodi, ne vozite in ne uporabljajte strojev.

Zdravilo Dovprela vsebuje laktozo in natrij

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.
To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Dovprela

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo Dovprela se uporablja v kombinaciji z linezolidom, bedakilinom in moksifloksacinom. Preberite tudi navodila za uporabo teh zdravil. Če imate kakršna koli vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek je

- zdravilo Dovprela: 1 tableta enkrat na dan
- linezolid: 600 mg na dan
- bedakilin: 400 mg enkrat na dan 2 tedna, nato pa 200 mg trikrat na teden (z najmanj 48 urami med odmerki). Bedakilin lahko na primer jemljete v ponedeljek, sredo in petek vsak teden od 3. tedna naprej.

Če vam je zdravnik povedal, da boste morali poleg zdravila Dovprela, linezolida in bedakilina jemati tudi moksifloksacin, je priporočeni odmerek:

- moksifloksacin: 400 mg enkrat na dan.

Način uporabe

Zdravilo Dovprela vzemite sočasno z linezolidom, bedakilinom in moksifloksacinom. Tablete pogoltnite s kozarcem vode in jih jemljite s hrano. Če cele tablete ne morete pogoltniti, jo je dovoljeno pred jemanjem zdrobiti in zmešati z vodo. Zdravilo morate zaužiti nemudoma po zdrobljenju in mešanju z vodo.

Tablete se jemljejo pod neposrednim nadzorom zdravstvenih delavcev ali v skladu z lokalno prakso.

Trajanje uporabe

Trajanje zdravljenja z zdravilom Dovprela v kombinaciji z drugimi zdravili proti tuberkulozi je 26 tednov. Vaš zdravnik se lahko odloči, da bo to obdobje podaljšal ali odmerjanje prekinil, da zagotovi, da je zdravljenje za vas varno in učinkovito.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Dovprela, kot bi smeli

Takoj se obrnite na zdravnika in vzemite ovojnino zdravila s seboj.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Dovprela

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Priporočljivo je, da izpuščeni odmerek pretomanida, bedakilina ali moksifloksacina nadomestite ob koncu zdravljenja. Izpuščenih odmerkov linezolida zaradi neželenih učinkov linezolid ni priporočljivo nadomestiti. Če ste odmerek izpustili in niste prepričani, kaj naj naredite, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste prenehali jemati zdravilo Dovprela

Brez zdravnikovega dovoljenja ne prenehajte jemati zdravila Dovprela ali kombinacije tega zdravila z linezolidom, bedakilinom ali moksifloksacinom. Izpuščanje odmerkov ali nedokončanje celotnega

zdravljenja lahko postane neučinkovito, tuberkuloza pa se lahko poslabša. To bi povečalo tudi možnost, da postanejo bakterije odporne na ta zdravila.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Ko se zdravilo Dovprela uporablja skupaj z drugimi zdravili proti tuberkulozi, so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Takoj se obrnite na zdravnika, če se pojavi kaj od naslednjega:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- zmanjšano število rdečih krvnih celic
Možni znaki so občutek utrujenosti, šibkosti, zasoplosti, izgube zavesti in povečana žeja.
- zmanjšano število belih krvnih celic
Možni znaki so okužbe.
- povečana raven jetrnih encimov v krvi, imenovanih transaminaze, kot sta ALT, AST
Zdravniku povejte, če opazite simptome, kot so utrujenost, pomanjkanje ali izguba apetita, siljenje na bruhanje, porumenelost kože in oči, temen urin ali bolečine v trebuhu.

Pogosti (pojavijo se lahko pri 1 do 10 bolnikov)

- zmanjšano število belih krvnih celic ali trombocitov
Možni znaki so modrice, krvavitev ali okužbe.
- povečana raven jetrnega encima v krvi, imenovanega gama GT (kaže na to, kako dobro delujejo vaša jetra)
- povečana krvna raven mlečne kisline
Če se siljenje na bruhanje ali bruhanje ponavlja, se obrnite na zdravnika.

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- otekanje obraza, ustnic, jezika ali oči (angioedem)

Drugi neželeni učinki se lahko pojavijo z naslednjimi pogostnostmi:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- siljenje na bruhanje, bruhanje
- izpuščaj
- glavobol
- bolečine v mišicah in kosteh, kot je bolečina v sklepih, bolečina v hrbtu, bolečina v mišicah
- težave z živci v rokah ali nogah, kot so bolečina, sklenje, nenormalen občutek ali otrplost
- nenormalna električna aktivnost srca (podaljšan interval QT na elektrokardiogramu)

Pogosti (pojavijo se lahko pri 1 do 10 bolnikov)

- glivične (vključno s kandido, kvasovkami, glivicami) okužbe v ustih ali žrelu, ki se kažejo kot bele lise
- glivične (vključno s kandido, kvasovkami, glivicami) okužbe v nožnici, ki lahko povzročijo srbenje, bolečino, pekoč občutek in rdečino
- težave s spanjem, depresija
- utrujenost
- zmanjšan apetit
- motnje okušanja
- omotičnost
- tremor
- mišični spazem

- driska, zaprtje, motnje prebave
- vnetje trebušne ovojnice, vnetje trebušne slinavke
- bolečine v trebuhu
- suha koža, srbeča koža, koprivnica, akne
- težave z vidom
- gluhost
- občutek hitrejšega bitja srca, bolečina v prsnem košu
- visok krvni tlak
- izkašljevanje krvi, krvavitev iz nosu
- povečano število belih krvnih celic
- zvišane ravni v krvi:
 - amilaze
 - bilirubina, ki je rumena razgradna snov krvnega pigmenta
 - lipaze
 - alkalne fosfataze
 - kreatinina
 - krvnega sladkorja
 - sečnine
 - natrija
 - kalija
- zmanjšana raven v krvi:
 - krvnega sladkorja
 - natrija
 - kalcija
 - albumina
 - kalija
 - magnezija
- zmanjšano izločanje produkta razgradnje mišičnega tkiva, kreatinina, skozi ledvice

Občasni (pojavi se lahko pri do 1 od 100 bolnikov)

- prevelika izguba tekočine, zmanjšan tekočinski volumen v telesu
- tesnoba
- povečana jetra
- porumenelost kože, notranjih organov in/ali beločnic (zlatenica)
- motnja očesne leče
- slabša sposobnost jasnega osredotočanja na bližnje predmete
- srbenje oči, otekanje oči, draženje ali bolečina v očesu
- poškodbe vidnega živca in/ali vnetje z otekljami in motnjami vida
- otekanje vidnega diska (kar vodi do izgube vida)
- motnjave v očesni leči (katarakta)
- hitrejše ali počasnejše bitje srca
- nizek krvni tlak
- kašelj
- občutek napihnjenosti, spahovanje
- skeleč jezika, povečanje majhnih bradavičastih struktur na zgornji površini jezika
- refluks želodčnih sokov v požiralnik
- otekanje in bolečina (artritis) v več sklepih
- alergijska reakcija
- ekcem, pretirana kožna pigmentacija, rdečina kože, izpadanje las
- nenormalna prisotnost beljakovine albumina v urinu
- bruhanje krvi
- pomanjkanje belih in rdečih krvnih celic ter trombocitov
- zvišane ravni v krvi:
 - izoencima kreatin fosfokinaze (MB)
 - sečne kisline

- kreatin fosfokinaze

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Dovprela

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnicini, plastenki ali pretisnem omotu poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Dovprela

- Učinkovina je pretomanid. Ena tableta vsebuje 200 mg pretomanida.
- Druge sestavine zdravila so monohidrat laktoze, mikrokristalna celuloza, natrijev škroboglikolat, magnezijev stearat, koloidni silicijev dioksid, natrijev lavril sulfat, povidon.

Izgled zdravila Dovprela in vsebina pakiranja

Zdravilo Dovprela je bela do belkasta ovalna tableta z vtisom "M" na eni strani in "P200" na drugi strani. Mere tablete: 18 × 9 mm.

Tablete so na voljo v:

pretisnih omotih, ki vsebujejo 14, 14 × 1, 182 ali 182 × 1 tableto
plastenkah, ki vsebujejo 26 tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

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

Viatri Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

Viatri
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatri UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Виатрис ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Viatri ApS
Tlf.: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viatri Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti

Viatri OÜ
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatri AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatri Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viatri Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

España

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

Polska

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

France

Viatri Santé
Tél: +33 1 40 80 15 55

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

Viatri Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatri SIA
Tel: +371 676 055 80

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatri Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<https://www.ema.europa.eu>