

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dovprela 200 mg tabletka

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 200 mg pretomanidu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

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

Wymiary tabletki: 18 × 9 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Dovprela jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z bedakiliną, linezolidem i moksyflokscyną w leczeniu

- osób dorosłych z gruźlicą płuc wywołaną przez *Mycobacterium tuberculosis* oporną na ryfampicynę, z opornością lub bez oporności na izoniazyd.

Produkt leczniczy Dovprela jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z bedakiliną i linezolidem w leczeniu

- osób dorosłych z gruźlicą płuc wywołaną przez *M. tuberculosis* oporną na ryfampicynę i fluorochinolony, z opornością lub bez oporności na izoniazyd (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1).

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie pretomanidem powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz mający doświadczenie w leczeniu gruźlicy wywołanej przez *M. tuberculosis* oporną na leki.

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

Dawkowanie

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

Pretomanid należy podawać wyłącznie w skojarzeniu z bedakiliną (400 mg raz na dobę przez 2 tygodnie, a następnie 200 mg 3 razy na tydzień [z co najmniej 48-godzinnym odstępem między dawkami] doustnie przez łącznie 26 tygodni) i linezolidem (600 mg na dobę doustnie przez maksymalnie 26 tygodni) z moksyflokscyną (400 mg raz na dobę przez 26 tygodni) lub bez niej. Informacje dotyczące czasu trwania leczenia znajdują się również poniżej.

W przypadku potwierdzonej gruźlicy płuc odpornej na ryfampicynę i fluorochinolon, z opornością lub bez oporności na izoniazyd, pretomanid należy stosować w skojarzeniu z bedakiliną i linezolidem, a moksyflokscynę należy pominąć.

Należy zapoznać się z treścią druków informacyjnych bedakiliny, linezolidu i moksyflokscyny, aby uzyskać dodatkowe informacje dotyczące stosowania tych produktów leczniczych.

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

Przerywanie schematu leczenia pretomanidem, bedakiliną i linezolidem, z moksyflokscyną lub bez niej (patrz również punkty 4.4, 4.8 i 5.1)

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

Pominięcie dawek

Wszystkie pominięte dawki pretomanidu, bedakiliny i moksyflokscyny należy przyjąć na koniec leczenia. Nie należy przyjmować na koniec leczenia dawek linezolidu pominiętych z powodu działań niepożądanych.

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

Czas trwania leczenia

Łączny czas trwania leczenia pretomanidem w skojarzeniu z bedakiliną, linezolidem i z moksyflokscyną lub bez niej wynosi 26 tygodni. Stosowanie pretomanidu w skojarzeniu z bedakiliną i linezolidem można przedłużyć do łącznie 39 tygodni. Przedłużenie to jest uzasadnione w przypadkach braku zmiany wyników posiewu między 4. a 6. miesiącem leczenia i może być oparte na ocenie klinicznej lekarza prowadzącego (patrz punkt 5.1).

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Dzieci i młodzież

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

Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Pretomanid należy przyjmować z jedzeniem (patrz punkt 5.2).

Tabletki należy połykać popijając wodą. Jeśli pacjent ma trudności z połknięciem całej tabletki, dopuszczalną alternatywą może być rozkruszenie tabletek i zmieszanie ich z wodą w celu podania. Tabletki należy przyjąć natychmiast po rozkruszeniu i zmieszaniu z wodą.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności pretomanidu w skojarzeniu z produktami leczniczymi innymi niż bedakilina, linezolid i z moksyflokscyną lub bez niej w ramach zalecanego schematu dawkowania. W związku z tym pretomanidu nie należy stosować w ramach żadnego innego schematu leczenia.

Hepatotoksyczność

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

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

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

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

Modyfikacja/przerwanie z powodu działań niepożądanych linezolidu

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

Mielosupresja

U pacjentów otrzymujących linezolid w ramach skojarzonego schematu leczenia należy monitorować wyniki morfologii krwi co najmniej na początku leczenia, po dwóch tygodniach, a następnie co miesiąc. Wartości parametrów hematologicznych są zmienne podczas każdego oznaczania, a obniżone wartości należy oceniać w kontekście ogólnego stanu zdrowia pacjenta. Można rozważyć zastosowanie się do niższych wytycznych, jeśli zmniejszenie wartości parametrów krwi jest prawdopodobnie spowodowane przez linezolid. W niższych sytuacjach można rozważyć przerwanie stosowania lub zmniejszenie dawki linezolidu do 300 mg.

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

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

Neuropatia obwodowa i neuropatia nerwu wzrokowego

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

Kwasica mleczanowa

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

Wydłużenie odstępu QT

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

Należy przeprowadzić badanie EKG przed rozpoczęciem leczenia i co najmniej raz na miesiąc podczas leczenia skojarzonym schematem pretomanidu, bedakiliny, linezolidu i z moksyflokscyną lub bez niej. Należy oznaczyć stężenie potasu, wapnia i magnezu w surowicy w punkcie wyjściowym,

a w razie uzyskania nieprawidłowych wartości, przywrócić je do normy. W razie wykrycia wydłużenia odstępu QT należy monitorować stężenie elektrolitów.

Ryzyko wydłużenia odstępu QT jest większe w poniższych przypadkach:

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

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

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

Substancje pomocnicze

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

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na pretomanid

Induktory CYP3A4

Pretomanid jest częściowo metabolizowany przez CYP3A4. W związku z tym ekspozycja na pretomanid może być mniejsza podczas jednoczesnego stosowania z induktorami CYP3A4.

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

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

Wpływ pretomanidu na inne produkty lecznicze

Wpływ na substraty CYP2C8, 2C9 i 2C19

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

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

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

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

Wykazano, że pretomanid jest inhibitorem BCRP, OATP1B3 i P-gp w warunkach *in vitro*. Nie przeprowadzono badań klinicznych w celu zbadania tych interakcji. W związku z tym nie można wykluczyć, że jednoczesne podawanie pretomanidu z wrażliwymi substratami OATP1B3 (np. walsartan, statyny), substratami BCRP (np. rozuwastatyna, prazosyna, gliburyd, sulfasalazyna) i substratami P-gp (np. digoksyna, eteksylan dabigatranu, werapamil) może zwiększyć ich ekspozycję. Jeśli pretomanid jest podawany jednocześnie z substratami OATP1B3, BCRP lub P-gp, należy prowadzić obserwację w celu wykrycia działań niepożądanych leku związanych z jednocześnie podawanym produktem leczniczym.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

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

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane, które najczęściej występowały podczas leczenia pretomanidem w skojarzeniu z bedakiliną i linezolidem, są następujące: nudności, wymioty i zwiększenie aktywności aminotransferaz. U pacjentów wystąpiły neuropatia obwodowa i niedokrwistość, które są znanymi działaniami niepożądanymi linezolidu. Nudności, wymioty i zwiększenie aktywności aminotransferaz

są możliwymi działaniami niepożądanymi wszystkich trzech produktów leczniczych wchodzących w skład schematu. Najczęściej występujące działania niepożądane podczas leczenia pretomanidem w skojarzeniu z bedakiliną, linezolidem i moksyflokscyną to: zwiększenie aktywności aminotransferaz i wydłużenie odstępu QTc.

Należy zapoznać się z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego bedakiliny, linezolidu i moksyflokscyny, aby uzyskać więcej informacji o działaniach niepożądanych tych produktów leczniczych.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych pretomanidu

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania, które uznaje się za co najmniej potencjalnie związane ze schematami leczenia BPaL i BPaLM (bedakilina, pretomanid, linezolid i moksyflokscyna) i które zaobserwowano podczas następujących badań klinicznych:

- Nix-TB: 109 pacjentów leczonych pretomanidem w skojarzeniu z bedakiliną i linezolidem (1 200 mg na dobę) przez 26 tygodni
- ZeNix: 45 pacjentów leczonych pretomanidem w skojarzeniu z bedakiliną i linezolidem (1 200 mg na dobę) przez 26 tygodni oraz 45 pacjentów leczonych pretomanidem w skojarzeniu z bedakiliną i linezolidem (600 mg na dobę)
- TB-PRACTECAL: 273 pacjentów leczonych pretomanidem w skojarzeniu z bedakiliną i linezolidem (600 mg), z moksyflokscyną (400 mg) lub bez niej, przez 24 tygodnie (N = 151 pacjentów w grupie BPaLM + N = 122 pacjentów w grupie BPaL)

Poniższa lista działań niepożądanych produktów leczniczych odzwierciedla częściowo profil bezpieczeństwa schematów badania, ponieważ trudno jest oddzielić związek przyczynowy jednego produktu leczniczego od drugiego. W badaniu wzięło udział łącznie 472 pacjentów otrzymujących schemat BPaL z moksyflokscyną lub bez niej.

Działania niepożądane przypisywane linezolidowi oznaczono symbolem: Δ.

Działania niepożądane związane ze stosowaniem moksyflokscyny oznaczono symbolem §.

Tabela 1: Działania niepożądane w badaniach klinicznych

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ≥ 1/10	Często ≥ 1/100 do < 1/10	Niezbyt często ≥ 1/1 000 do < 1/100
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Kandydoza sromu i pochwy§, kandydoza jamy ustnej*	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukopenia* Δ, niedokrwistość* Δ, limfopenia Δ	Neutropenia* Δ, eozynofilia, małopłytkowość* Δ	Pancytopenia Δ
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Hiponatremia Δ, hipernatremia Δ, hipokalcemia, hipoalbuminemia Δ, hiperkaliemia § Δ, hipokaliemia Δ, zmniejszony apetyt, hiperglikemia § Δ, hipoglikemia, kwasica mleczanowa* Δ, hipomagnezemia	Odwodnienie, hipowolemia
Zaburzenia psychiczne		Depresja, bezsenność	Lęk
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, neuropatia obwodowa* Δ	Zaburzenia smaku, zawroty głowy, drżenie §	

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ≥ 1/10	Często ≥ 1/100 do < 1/10	Niezbyt często ≥ 1/1 000 do < 1/100
Zaburzenia oka		Zaburzenia wzroku*	Zaburzenia soczewki oka, świąd oka, obrzęk oka, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, starczowzroczność, podrażnienie oka, ból oka*, neuropatia nerwu wzrokowego*Δ, zaćma
Zaburzenia ucha i błędnika		Głuchota*	
Zaburzenia serca		Kołatanie serca	Bradykardia zatokowa, tachykardia zatokowa
Zaburzenia naczyńiowe		Nadciśnienie tętnicze*	Niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Krwioplucie, krwawienie z nosa	Kaszel*
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, wymioty, niestrawność	Zapalenie błony śluzowej żołądka*, biegunka, zaparcie, zapalenie trzustki, ból brzucha*, dyspepsja	Choroba refluksowa przełyku, wzdęcie brzucha, zespół pieczenia jamy ustnej, wymioty krwawe, odbijanie się
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności aminotransferaz*	Hiperbilirubinemia	Powiększenie wątroby, żółtaczka
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka*	Trądzik*, suchość skóry, świąd*, pokrzywka	Łysienie, alergiczne zapalenie skóry, rumień, hiperpigmentacja skóry, obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśniowo-szkieletowy*	Skurcze mięśni*	Zapalenie wielostawowe*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Ból w klatce piersiowej*, zmęczenie*	

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ≥ 1/10	Często ≥ 1/100 do < 1/10	Niezbędnie często ≥ 1/1 000 do < 1/100
Badania diagnostyczne	Wydłużenie odstępu QT w badaniu elektrokardiograficznym α	Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie aktywności lipazy*, zwiększenie aktywności amylazy*, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi Δ , zmniejszenie klirensu nerkowego kreatyniny	Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, obecność albuminy w moczu, zwiększenie aktywności izoenzymu MB kinazy kreatynowej we krwi, zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi

* Wybrane terminy są zgrupowane w następujący sposób: **leukopenia** (leukopenia, zmniejszenie liczby białych krwinek); **limfopenia** (limfopenia, zmniejszenie liczby limfocytów); **neuropatia obwodowa** (uczucie pieczenia, niedoczulica, hiporeflexja, neuropatia obwodowa, parastezje, obwodowa neuropatia ruchowa, obwodowa neuropatia czuciowa, polineuropatia); zapalenie błony śluzowej żołądka (zapalenie błony śluzowej żołądka, przewlekłe zapalenie błony śluzowej żołądka); **trądzik** (trądzik, trądzikopodobne zapalenie skóry); **ból mięśniowo-szkieletowy** (artralgia, ból pleców, zapalenie chrząstek żebrowych, mialgia, ból kończyny, ból mięśniowo-szkieletowy, nadwyrężenie mięśni); **zwiększenie aktywności aminotransferaz** (zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej (AspAT), polekowe uszkodzenie wątroby, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, nieprawidłowa czynność wątroby, zwiększenie wartości wyników czynności wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferaz); **wysypka** (wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka grudkowa, wysypka pęcherzykowa, wysypka krostkowa, wysypka guzkowata); **świąd** (świąd, uogólniony świąd, wysypka świądowa); **ból brzucha** (ból brzucha, ból w dolnej części brzucha, ból w górnej części brzucha, dyskomfort w jamie brzusznej); **zaburzenia wzroku** (niewyraźne widzenie, zmniejszona ostrość widzenia, zaburzenia wzroku); **zwiększenie aktywności amylazy** (zwiększenie aktywności amylazy, hiperamylazemia); **zwiększenie aktywności lipazy** (hiperlipazemia, zwiększenie aktywności lipazy); neuropatia nerwu wzrokowego (neuropatia nerwu wzrokowego, zapalenie nerwu wzrokowego); **zapalenie trzustki** (zapalenie trzustki, krwotoczne zapalenie trzustki); **niedokrwistość** (niedokrwistość, zmniejszenie stężenia hemoglobiny); **malopłytkowość** (trombocytopenia, zmniejszenie liczby płytek krwi); **neutropenia** (neutropenia, zmniejszenie liczby neutrofilów); **hiperbilirubinemia** (hiperbilirubinemia, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi); **kwasicza mleczanowa** (kwasicza mleczanowa, kwasica, zwiększenie stężenia kwasu mlekowego we krwi, zwiększenie stężenia mleczanu we krwi); **skurcze mięśni** (skurcze mięśni, sztywność mięśniowo-szkieletowa); **zmęczenie** (zmęczenie, astenia, złe samopoczucie); **kandydoza jamy ustnej** (kandydoza jamy ustnej, zakażenie grzybicze jamy ustnej, zapalenie kątów warg); **rumień** (rumień, rumień dłoniowy); **zapalenie wielostawowe** (zapalenie wielostawowe, artropatia); **ból w klatce piersiowej** (ból w klatce piersiowej, dławica piersiowa); **zapalenie trzustki** (zapalenie trzustki, krwotoczne zapalenie trzustki); **ból oczu** (ból oczu, ból okołoooczodołowy); **obrzęk obwodowy** (obrzęk obwodowy); **głuchota** (głuchota, głuchota jednostronna, głuchota przewodzeniowa); **suchość skóry** (suchość skóry, kseroza); **alergiczne zapalenie skóry** (alergiczne zapalenie skóry, zapalenie skóry); **hiperglikemia** (hiperglikemia, zwiększenie stężenia glukozy we krwi); **kaszel** (kaszel, kaszel produktywny); **nadciśnienie tętnicze** (nadciśnienie tętnicze, podwyższone ciśnienie krwi).

Δ : Działania niepożądane przypisywane linezolidowi.

§: Działania niepożądane przypisywane moksyflokscynie.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zwiększenie aktywności aminotransferaz

W badaniu Nix-TB, w którym 109 pacjentów leczono pretomanidem w skojarzeniu z bedakiliną i linezolidem razem z pacjentami z badania ZeNix leczonymi w grupach otrzymujących dawki linezolidu przez 26 tygodni, u 19% pacjentów wystąpiło działanie niepożądane w postaci zwiększonej aktywności aminotransferaz (bardzo często). Z wyjątkiem jednego pacjenta, który zmarł w wyniku zapalenia płuc i posocznicy, u wszystkich pacjentów, u których wystąpiło zwiększenie aktywności

aminotransferaz, można było kontynuować lub ponownie rozpocząć leczenie po jego przerwaniu oraz ukończyć cały cykl leczenia.

W badaniu TB-PRACTECAL, w którym moksyflokscynę podawano wraz ze schematem BPaL, działania niepożądane w postaci zwiększonej aktywności aminotransferaz odnotowano u 58 (38,4%) pacjentów w grupie BPaLM, przy czym jeden pacjent mógł zgłosić więcej niż jeden termin preferowany, który został zaklasyfikowany do kategorii zwiększonej aktywności aminotransferaz. Większość działań niepożądanych miała nasilenie 1. lub 2. stopnia, u 6 pacjentów odnotowano działania niepożądane 3. stopnia, u 5 pacjentów działania niepożądane ustąpiły, a u jednego pacjenta wynik nie był znany.

Wydłużenie odstępu QT w badaniu EKG

Wydłużenie odstępu QT jest znanym działaniem niepożądanym bedakiliny. Wydaje się, że bedakilina w skojarzeniu z pretomanidem i z moksyflokscyną lub bez niej powoduje większe wydłużenie odstępu QT niż przewidywane podczas stosowania samej bedakiliny. Nie określono jednak w pełni wpływu pretomanidu. W badaniu Nix-TB przemijające działania niepożądane związane z leczeniem w postaci wydłużenia odstępu QT w elektrokardiogramie wystąpiły u 6 pacjentów (5,5%, często). Podczas całego badania Nix-TB u żadnego pacjenta nie odnotowano wynikającego z leczenia wydłużenia odstępu QTcF powyżej 480 ms. U jednego pacjenta odnotowano zmianę od punktu początkowego w QTcF powyżej 60 ms. W badaniu ZeNix u pacjentów z grupy 26-tygodniowego leczenia nie zaobserwowano wydłużenia odstępu QT w elektrokardiogramie. W badaniu TB-PRACTECAL 46 (30,5%) pacjentów zgłosiło wydłużenie odstępu QT związane z badanymi lekami, z czego tylko 1 pacjent zgłosił wydłużenie odstępu QT 3. stopnia, które ustąpiło.

Mielosupresja

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

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

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

W badaniu TB-PRACTECAL 52 pacjentów zgłosiło działania niepożądane w postaci mielosupresji w grupie BPaLM, z czego 27 (18%) pacjentów zgłosiło leukopenię, 26 (17,2%) pacjentów zgłosiło neutropenię, a 21 (14%) pacjentów zgłosiło niedokrwistość. Jeden pacjent mógł zgłosić więcej niż jeden termin preferowany. U 6 pacjentów zaobserwowano działania niepożądane o nasileniu 3. stopnia lub większym, u 4 pacjentów objawy ustąpiły, a u 2 pacjentów wynik nie był znany.

Neuropatia obwodowa

Neuropatia obwodowa jest znanym działaniem niepożądanym linezolidu. W badaniu Nix-TB neuropatia obwodowa wystąpiła u 81% pacjentów (bardzo często). W badaniu ZeNix 17 pacjentów (37,8%) zgłosiło związaną z leczeniem neuropatię obwodową w grupie leczonej dawką 1200 mg przez 26 tygodni; jedno z tych zdarzeń doprowadziło do przerwania leczenia. W grupie leczonej dawką

600 mg przez 26 tygodni mniej pacjentów zgłosiło neuropatię obwodową – 11 pacjentów (24,4%), a żaden z nich nie wymagał przerwania leczenia linezolidem lub przerwania leczenia.

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

Kiedy pretomanid w schemacie BPaL podawano razem z moksyflokscyną w badaniu TB-PRACTECAL w grupie BPaLM, 13 (8,6%) pacjentów zgłosiło terminy preferowane zaklasyfikowane do kategorii neuropatii obwodowej, większość działań niepożądanych miała nasilenie 1. lub 2. stopnia i wszystkie działania ustąpiły.

Neuropatia nerwu wzrokowego

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

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

Oporność

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

Wartości graniczne badania wrażliwości

Kryteria interpretacyjne MIC (minimalnego stężenia hamującego) dla badania wrażliwości zostały ustanowione przez Europejski Komitet ds. Oceny Wrażliwości na środki przeciwdrobnoustrojowe (EUCAST) dla pretomanidu. Są one wymienione tutaj:

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badanie Nix-TB

Pretomanid oceniano w wieloośrodkowym badaniu prowadzonym metodą otwartej próby z pacjentami z

- gruźlicą płuc wywołaną przez *M. tuberculosis* oporną na izoniazyd, ryfampicynę, fluorochinolony i lek przeciwbakteryjny drugiego rzutu do wstrzykiwań (gruźlica o rozszerzonej lekooporności (XDR-TB), definicja Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) sprzed 2021 r.),
- lub pacjentów z gruźlicą płuc wywołaną przez *M. tuberculosis* oporną na izoniazyd i ryfampicynę, którzy nie tolerowali leczenia lub nie reagowali na standardową terapię (TI/NR MDR-TB).

Pacjenci otrzymywali wskazany schemat leczenia pretomanidem, bedakiliną i linezolidem przez 6 miesięcy (z możliwością przedłużenia do 9 miesięcy) z 24-miesięcznym okresem obserwacji. Dawka początkowa linezolidu wynosiła 600 mg dwa razy na dobę lub 1200 mg raz na dobę. Podczas badania leczenie stosowano łącznie u 109 pacjentów.

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

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

Tabela 2: Pierwszorzędowa analiza skuteczności w badaniu Nix-TB

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

XDR (definicja WHO sprzed 2021 r.): o rozszerzonej oporności na leki (oporność na izoniazyd, ryfampicynę, fluorochinolony i lek przeciwbakteryjny drugiego rzutu do wstrzykiwań)

TI/NR MDR: wielolekooporna nietolerująca leczenia lub niereagująca na leczenie (oporność zarówno na izoniazyd, jak i ryfampicynę i z nietolerancją lub brakiem reakcji na standardową terapię)

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

Badanie ZeNix

Pretomanid oceniano w częściowo zaślepionym, randomizowanym badaniu fazy III oceniającym bezpieczeństwo i skuteczność różnych dawek i czasu trwania leczenia linezolidem z bedakiliną i pretomanidem (BPaL) u pacjentów z

- gruźlicą płuc wywołaną przez *M. tuberculosis* oporną na izoniazyd, ryfampicynę, fluorochinolony i lek przeciwbakteryjny drugiego rzutu do wstrzykiwań (gruźlica o rozszerzonej oporności na leki (XDR-TB), definicja WHO sprzed 2021 r.),
- gruźlicą płuc wywołaną przez *M. tuberculosis* oporną na ryfampicynę i fluorochinolony lub lek przeciwbakteryjny drugiego rzutu do wstrzykiwań (gruźlicą typu pre-XDR-TB, definicja WHO sprzed 2021 r.),
- lub gruźlicą płuc wywołaną przez *M. tuberculosis* oporną zarówno na izoniazyd, jak i ryfampicynę, którzy nie tolerowali lub nie reagowali na standardową terapię (TI/NR MDR-TB).

Łącznie 181 pacjentów przydzielono losowo do jednej z 4 grup leczenia, z których 45 otrzymywało 1200 mg lub 600 mg linezolidu w schemacie BPaL przez 26 tygodni, a 46 i 45 pacjentów otrzymywało odpowiednio 1200 mg lub 600 mg linezolidu w schemacie BPaL przez 9 tygodni. Średni wiek pacjentów wynosił 37,1 lat, a 67,4% stanowili mężczyźni. Większość uczestników była rasy białej (63,5%), a pozostali uczestnicy byli rasy czarnej (36,5%). Większość uczestników miała aktualnie zdiagnozowaną gruźlicę płuc (czynnik stratyfikacyjny) wywołaną przez *M. tuberculosis* oporną na ryfampicynę i fluorochinolony lub lek przeciwbakteryjny drugiego rzutu do wstrzykiwań (47,0%) lub gruźlicę płuc wywołaną przez *M. tuberculosis* oporną na izoniazyd, ryfampicynę, fluorochinolony i lek przeciwbakteryjny drugiego rzutu do wstrzykiwań (41,4%), a pozostali uczestnicy mieli gruźlicę płuc wywołaną przez *M. tuberculosis* oporną na izoniazyd i ryfampicynę i nie tolerowali lub nie reagowali na standardową terapię (odpowiednio 5,0% i 6,6%).

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

Wyniki pierwszorzędowej analizy skuteczności przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3: Pierwszorzędowa analiza skuteczności w badaniu ZeNix

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

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

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

Badanie TB-PRACTECAL

Pretomanid oceniano w otwartym, wieloośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym badaniu fazy 2–3, dotyczącym równoważności leku (*noninferiority*) u pacjentów z gruźlicą oporną na ryfampicynę. Wiek pacjentów biorących udział w badaniu wynosił od 15 do 72 lat. 40,4% wszystkich pacjentów stanowiły kobiety. U 28% wszystkich pacjentów zdiagnozowano HIV.

Grupę otrzymującą schemat BPaLM porównano z grupą otrzymującą standardowe leczenie (SoC) zgodnie z wytycznymi WHO. Uczestnicy z grupy otrzymującej standardowe leczenie byli poddawani lokalnie akceptowanym metodom leczenia, zaktualizowanym zgodnie z wytycznymi WHO. Początkowo standardowe schematy leczenia obejmowały zarówno krótsze, ustandaryzowane schematy (od 36 do 44 tygodni), jak i dłuższe, zindywidualizowane schematy (od 72 do 80 tygodni). W latach 2017–2019 schematy te zazwyczaj obejmowały produkt leczniczy drugiej linii podawany w postaci wstrzyknięć, a kryteria włączenia bedakiliny były rygorystyczne. Od 2019 r. uczestnicy otrzymywali wyłącznie doustne wersje tych schematów, a większość schematów zawierała bedakilinę.

Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności był status niekorzystny (połączenie zgonu, niepowodzenia leczenia, przerwania leczenia, utraty do obserwacji lub nawrotu gruźlicy) po 72 tygodniach od czasu randomizacji. W zmodyfikowanej populacji zgodnie z zaplanowanym leczeniem z wyłączeniem pacjentów zmieniających leczenie, 56 ze 137 pacjentów w grupie otrzymującej standardowe leczenie (40,9%) i 16 ze 138 pacjentów w grupie BPaLM (11,7%) uzyskało status niekorzystny. Drugorzędowe punkty końcowe oceny skuteczności, ryzyko złożonego niekorzystnego wyniku po 24 i 108 tygodniach, były zasadniczo zgodne z wynikiem pierwszorzędownym.

Ograniczenia badania obejmują otwarty projekt badania, brak obserwacji po zakończeniu leczenia oraz przedwczesne zakończenie analizy skuteczności po nieplanowanej analizie okresowej.

W tabeli 4 przedstawiono wyniki pierwszorzędownych punktów końcowych u pacjentów przydzielonych losowo do grupy BPaLM lub SoC podczas fazy 2 lub fazy 3 badania.

Tabela 4: Wyniki pierwszorzędných punktów końcowých w badaniu TB-PRACTECAL

	Populacja mITT z wyłączeniem pacjentów zmieniających leczenie*	
	Standardowe leczenie (n = 137) n (%)	BPaLM (n = 138) n (%)
Wynik inny niż niekorzystny	81 (59,1%)	121 (87,7%)
Wynik niekorzystny	56 (40,9%)	16 (11,6%)
Niemożliwy do oceny	0 (0%)	1 (0,7%)
Przyczyny wyniku niekorzystnego		
Zgon	5 (3,7%)	0 (0%)
Przedwczesne zakończenie leczenia	50 (36,5%)	11 (8,0%)
Utrata do obserwacji po 72 tygodniach	1 (0,7%)	4 (2,9%)
Nawrót	0 (0%)	1 (0,7%)

* **Populacja mITT z wyłączeniem pacjentów zmieniających leczenie:** zmodyfikowana populacja zgodnie z zaplanowanym leczeniem, z wyłączeniem pacjentów otrzymujących standardowe leczenie, którzy zostali przeniesieni do grupy Practecal-1 (BPaLM) po 18 marca 2021 r., kiedy to zakończono rekrutację do badania. Populacja ta została wykorzystana jako populacja główna przy zgłaszaniu wyników mITT.

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Wchłanianie

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

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

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

Profil metaboliczny pretomanidu nie jest jeszcze w pełni określony. Pretomanid jest w znacznym stopniu metabolizowany oraz zidentyfikowano ponad 19 metabolitów za pośrednictwem kilku szlaków metabolicznych. W badaniu bilansu masy okres półtrwania pretomanidu wynosił 16 godzin, a

radioaktywności całkowitej 18 dni, co wskazuje na obecność częściowo niezidentyfikowanych długożyciowych metabolitów.

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

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

Eliminacja

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

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

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

Nieliniowość

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

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Nie określono farmakokinetyki pretomanidu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Nie określono farmakokinetyki pretomanidu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Dzieci i młodzież

Nie określono farmakokinetyki pretomanidu u dzieci i młodzieży.

Osoby w podeszłym wieku

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

Rasa

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

U szczurów otrzymujących pretomanid w dawce 300 mg/kg na dobę przez 13 tygodni z ekspozycją na 7-krotność maksymalnej dawki zalecanej u ludzi (ang. maximum recommended human dose, MRHD) i w dawce 100 mg/kg na dobę przez 26 tygodni z ekspozycją na 3-4-krotność MRHD występowała zaćma. Zaćmy nie obserwowano pod koniec dawkowania u małp otrzymujących pretomanid doustnie w dawce 450 mg/kg na dobę (ekspozycja na 10,5-krotność MRHD) przez 4 tygodnie i 300 mg/kg na

dobę (ekspozycja na 5,4-krotność MRHD) przez 12 tygodni, ale obserwowano u 2 z 12 małp podczas 13 tygodniowego okresu powrotu do zdrowia po leczeniu. W kolejnym badaniu na małpach zaćmy nie obserwowano po 13 tygodniach leczenia z zastosowaniem doustnej dawki pretomanidu do 300 mg/kg na dobę (ekspozycja na 5-krotność MRHD) ani podczas 20-tygodniowego okresu powrotu do zdrowia po leczeniu. Ponadto zaćmy nie obserwowano w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u małp trwających do 9 miesięcy (ekspozycja na około 2-3-krotność MRHD). Ponadto w 2-letnim badaniu rakotwórczości u szczurów pretomanid powodował zwiększoną częstość występowania zaćmy po zastosowaniu dawki 10 mg/kg/dobę, powodując ekspozycję w tym samym zakresie, co w przypadku MRHD. Znaczenie kliniczne tej obserwacji nie jest znane.

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

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

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

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

U szczurów badano przenikanie pretomanidu z mlekiem matki do młodych. Po 14 dniach podawania dawki 20 mg/kg na dobę, średnie stężenie w osoczu matki 6 godzin po podaniu dawki wynosiło $2,84 \mu\text{g/ml}$. Wartość ta jest zbliżona do średniego C_{max} w stanie stacjonarnym dla 200 mg pretomanidu u ludzi. Równocześnie średnie stężenie w mleku wynosiło $4,07 \mu\text{g/ml}$, a średnie stężenie w osoczu u młodych szczurów było równe $0,119 \mu\text{g/ml}$. Stężenie pretomanidu w mleku szczurów niekoniecznie przewiduje stężenie pretomanidu w mleku ludzkim.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna

Karboksymetyloskrobia sodowa
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna
Sodu laurylosiarczan
Powidon

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Wielkość opakowania: 26 tabletek.

Blistry z folii PVC/PVdC-Aluminium.

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1437/001
EU/1/20/1437/002
EU/1/20/1437/003
EU/1/20/1437/004
EU/1/20/1437/005

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31 lipca 2020 r

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 czerwca 2023 r

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

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

ANEKS II

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

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1.
Komarom
2900
Węgry

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

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

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

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

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

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

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

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

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

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

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

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

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE (BLISTER)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Dovprela 200 mg tabletki
pretomanid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka zawiera 200 mg pretomanidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę.
Patrz ulotka, aby uzyskać więcej informacji.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka

Blistry:

14 tabletek

182 tabletki

Perforowane blistry podzielne na dawki pojedyncze:

14 × 1 tabletka

182 × 1 tabletka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Dovprela 200 mg tabletki

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH**BLISTER****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Dovprela 200 mg tabletki
pretomanid

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Mylan IRE Healthcare Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE (BUTELKA)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dovprela 200 mg tabletki
pretomanid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka zawiera 200 mg pretomanidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę.
Patrz ulotka, aby uzyskać więcej informacji.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

26 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1437/003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Dovprela 200 mg tabletki

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dovprela 200 mg tabletki
pretomanid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka zawiera 200 mg pretomanidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę.
Patrz ulotka, aby uzyskać więcej informacji.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

26 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1437/003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Dovprela 200 mg tabletki pretomanid

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

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

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

Spis treści ulotki

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

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

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

Lek Dovprela jest stosowany u osób dorosłych (w wieku 18 lat i starszych) w skojarzeniu z trzema innymi lekami, tj. z linezolidem, bedakiliną i moksyflokscyną, w leczeniu gruźlicy płuc, która jest oporna na inny antybiotyk, ryfampicynę, i może być również oporna na izoniazyd.

Lek Dovprela jest również stosowany u osób dorosłych w skojarzeniu z dwoma innymi lekami, tj. z linezolidem i bedakiliną w leczeniu gruźlicy płuc, która jest oporna na wiele innych grup antybiotyków (ryfampicyna, jakiegokolwiek fluorochinolon) i może być również oporna na izoniazyd.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Dovprela

Kiedy nie przyjmować leku Dovprela

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

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

Ostrzeżenia i środki ostrożności

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

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

Uszkodzenie wątroby

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

Należy poinformować lekarza w razie wystąpienia poniższych objawów:

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

Lekarz dostosuje leczenie w razie wystąpienia uszkodzenia wątroby.

Zmniejszenie liczby komórek krwi

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

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

Zaburzenia nerwów rąk, stóp lub oczu

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

Zwiększone stężenie kwasu mlekowego we krwi

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

Problemy z sercem

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

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

Dzieci i młodzież

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

Lek Dovprela a inne leki

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

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

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

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

Należy poinformować lekarza o stosowaniu poniższych leków:

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

Stosowanie leku Dovprela z alkoholem

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

Ciąża i karmienie piersią

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

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

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

Dovprela zawiera laktozę i sól

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

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

3. Jak przyjmować Dovprela

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

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

Zalecana dawka to

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

Jeśli lekarz zalecił pacjentowi stosowanie moksyflokscyny wraz z lekiem Dovprela, linezolidem i bedakiliną, zalecana dawka wynosi

- moksyflokscyna: 400 mg raz na dobę.

Sposób przyjmowania

Dovprela należy przyjmować w tym samym czasie co linezolid, bedakilinę i moksyflokscynę. Tabletki należy połykać popijając je wodą i przyjmować je z jedzeniem. Jeśli pacjent ma trudności z połknięciem całej tabletki, dopuszczalną alternatywą może być rozkruszenie tabletek i zmieszanie ich z wodą w celu podania. Tabletki należy przyjąć natychmiast po rozkruszeniu i zmieszaniu z wodą. Tabletki należy przyjmować pod bezpośrednim nadzorem fachowego personelu medycznego lub zgodnie z lokalną praktyką.

Okres stosowania

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

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Dovprela

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

Pominięcie przyjęcia leku Dovprela

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

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

Przerwanie przyjmowania leku Dovprela

Nie należy przerywać przyjmowania leku Dovprela ani leków przyjmowanych w skojarzeniu z nim, tj. linezolidu, bedakiliny lub moksyflokscyny bez zgody lekarza. Pomijanie dawek i nieukończenie pełnego cyklu leczenia może prowadzić do nieskuteczności leczenia oraz do pogorszenia gruźlicy. Ponadto zwiększy to szanse, że bakterie staną się odporne na te leki.

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

4. Możliwe działania niepożądane

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

Podczas stosowania leku Dovprela w skojarzeniu z innymi lekami przeciwgruźliczymi zgłaszano następujące działania niepożądane:

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

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

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

Często (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 10 osób)

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

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

- Obrzęk twarzy, warg, języka lub oczu (obrzęk naczynioruchowy)

Inne działania niepożądane mogą wystąpić z poniższymi częstościami:

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

- nudności, wymioty,
- wysypka,
- ból głowy,
- ból mięśni i szkieletu, taki jak ból stawów, ból pleców, ból mięśni,
- problemy z nerwami rąk lub stóp, takie jak ból, pieczenie, nieprawidłowe odczuwanie lub drętwienie,
- nieprawidłowa aktywność elektryczna serca (wydłużony odstęp QT w badaniu elektrokardiograficznym).

Często (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 10 osób)

- zakażenie grzybicze (w tym grzybami, drożdżakami z rodzaju Candida) jamy ustnej lub gardła, którego objawem są białe plamy,
- zakażenie grzybicze (w tym grzybami, drożdżakami z rodzaju Candida) pochwy, które może powodować swędzenie, ból, pieczenie i zaczerwienienie,
- trudności w zasypianiu, depresja
- zmęczenie,
- zmniejszony apetyt,
- zaburzenia smaku,
- zawroty głowy,
- drżenie,
- skurcze mięśni,
- biegunka, zaparcie, niestrawność,
- stan zapalny błony śluzowej żołądka, stan zapalny trzustki,
- ból brzucha,
- sucha skóra, świąd skóry, pokrzywka, trądzik,
- problemy ze wzrokiem,
- głuchota,
- uczucie przyspieszonego bicia serca, ból w klatce piersiowej,
- wysokie ciśnienie krwi,
- odkrztuszanie krwi, krwawienie z nosa,
- zwiększona liczba białych krwinek,
- zwiększenie we krwi:
 - aktywności amylazy,
 - stężenia bilirubiny, która jest żółtą substancją rozpadu pigmentu krwi,
 - aktywności lipazy,
 - aktywności fosfatazy zasadowej,
 - stężenia kreatyniny
 - stężenia glukozy,
 - stężenia mocznika,
 - stężenia sodu,
 - stężenia potasu.
- zmniejszenie we krwi:
 - stężenia glukozy,
 - stężenia sodu,
 - stężenia wapnia,
 - stężenia albuminy,
 - stężenia potasu,
 - stężenia magnezu.
- zmniejszone wydalanie kreatyniny (produkt rozpadu tkanki mięśniowej) przez nerki.

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

- zbyt duża utrata płynów, zmniejszona objętość płynów w organizmie,
- lęk,
- powiększenie wątroby,
- zażółcenie skóry, narządów wewnętrznych i (lub) białek oczu (żółtaczka),
- zaburzenia soczewki oka,
- pogorszenie zdolności wyraźnego widzenia skupiając wzroku na przedmiotach znajdujących się blisko,
- świąd oka, obrzęk oka, podrażnienie lub ból oka,
- uszkodzenie i (lub) stan zapalny nerwu wzrokowego z obrzękiem oraz zaburzenia wzroku,
- obrzęk tarczy nerwu wzrokowego (prowadzący do utraty wzroku),
- zmętnienie soczewki oka (zaćma),
- przyspieszone lub spowolnione bicie serca,
- niskie ciśnienie krwi,

- kaszel,
- uczucie wzdęcia, odbijanie się,
- pieczenie języka, powiększenie niewielkich, sutkowatych struktur znajdujących się na górnej powierzchni języka,
- refluks soków żołądkowych do przełyku,
- obrzęk i ból (zapalenie stawów) w kilku stawach,
- reakcja alergiczna,
- egzema, nadmierna pigmentacja skóry, zaczerwienienie skóry, utrata włosów,
- nieprawidłowa obecność albuminy w moczu,
- wymioty z krwią,
- niedobór krwinek białych i czerwonych oraz płytek krwi,
- zwiększenie we krwi:
 - aktywności izoenzymu (MB) fosfokinazy kreatynowej,
 - stężenia kwasu moczowego,
 - aktywności fosfokinazy kreatynowej.

Zgłaszanie działań niepożądanych

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

5. Jak przechowywać Dovprela

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania leku.

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

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera Dovprela

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

Jak wygląda Dovprela i co zawiera opakowanie

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

Tabletki są dostępne w:

Blistrach zawierających 14, 14 × 1, 182 lub 182 × 1 tabletek

Butelkach plastikowych zawierających 26 tabletek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

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

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

België/Belgique/Belgien

Viatis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatis UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Viatis ApS
Tlf.: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti

Viatis OÜ
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viatis Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

España

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

France

Viatri Santé
Tél: +33 1 40 80 15 55

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

Polska

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

Portugal

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Inne źródła informacji

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