

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

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

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dovprela 200 mg comprimat

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține pretomanid 200 mg.

### Excipienți cu efect cunoscut

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate.

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

Dimensiunile comprimatului: 18 × 9 mm.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Dovprela este indicat în asociere cu bedaquilină și linezolid pentru tratamentul

- adulților cu tuberculoză (TB) pulmonară cauzată de *Mycobacterium tuberculosis* rezistentă la izoniazidă, rifampicină, o fluorochinolonă și un medicament antibacterian injectabil de linia a doua și
- al adulților cu TB pulmonară cauzată de *M. tuberculosis* rezistentă atât la izoniazidă, cât și la rifampicină, care sunt intoleranți la tratament sau neresponsivi la terapia standard (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.1).

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

### 4.2 Doze și mod de administrare

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

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

## Doze

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

O terapie cu durată mai lungă poate fi avută în vedere la pacienții care nu au răspuns adecvat la tratamentul cu durată de 26 săptămâni, în funcție de caz (vezi pct. 5.1).

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

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

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

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

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

### *Doze omise*

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

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

### *Durata tratamentului*

Durata totală a tratamentului cu pretomanid în asociere cu bedaquilină și linezolid este de 26 săptămâni. Datele privind durată mai lungă a tratamentului sunt limitate. O terapie cu durată mai lungă poate fi avută în vedere la pacienții care nu au răspuns adecvat la tratamentul cu durată de 26 săptămâni, în funcție de caz (vezi pct. 5.1).

### *Pacienți vârstnici ( $\geq 65$ ani)*

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

### *Insuficiență hepatică*

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

### *Insuficiență renală*

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

### *Copii și adolescenți*

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

## Mod de administrare

Pentru administrare orală.

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

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

Comprimatul trebuie administrat imediat după sfărâmare și amestecarea cu apă.

### **4.3 Contraindicații**

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

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

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

## Hepatotoxicitate

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

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

Tratamentul cu întreaga schemă terapeutică trebuie întrerupt dacă:

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

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

## Modificarea/întreruperea din cauza reacțiilor adverse ale linezolidului

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

## *Mielosupresie*

Hemoleucograma completă trebuie monitorizată cel puțin la începutul tratamentului, la două săptămâni și apoi lunar, la pacienții cărora li se administrează linezolid ca parte a schemei terapeutice asociate. Parametrii hematologici sunt variabili de la o măsurătoare la alta, iar scăderile trebuie evaluate în contextul afecțiunii medicale generale a pacientului. Ghidurile de mai jos pot fi avute în vedere atunci când este foarte probabil ca linezolidul să fie cauza unei scăderi a numărului de celule sanguine. Se va avea în vedere întreruperea administrării sau reducerea dozei de linezolid la 300 mg în următoarele situații.

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

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

#### *Neuropatie periferică și neuropatie optică*

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

#### *Acidoză lactică*

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

#### Prelungirea intervalului QT

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

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

Următoarele elemente pot crește riscul de prelungire a intervalului QT:

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

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

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

### Excipienti

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

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### Efectele altor medicamente asupra pretomanidului

#### *Inductori ai CYP3A4*

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

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

### Efectele pretomanidului asupra altor medicamente

#### *Efecte asupra substraturilor CYP2C8, 2C9 și 2C19*

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

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

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

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

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

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

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

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

### Alăptarea

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

### Fertilitatea

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

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

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

## **4.8 Reacții adverse**

Cele mai frecvente reacții adverse la medicament în timpul tratamentului cu pretomanid în asociere cu bedaquilină și linezolid au fost greața, vărsăturile și valori crescute ale transaminazelor. Pacienții au manifestat neuropatie periferică și anemie, care sunt reacții adverse cunoscute ale linezolidului. Greața, vărsăturile și creșterea transaminazelor reprezintă reacții adverse posibile ale tuturor celor trei medicamente din schema terapeutică. Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru bedaquilină și linezolid pentru mai multe informații despre reacțiile adverse cauzate de aceste două medicamente.

### Lista reacțiilor adverse ale pretomanidului sub formă de tabel

Reacțiile adverse (RA) la medicament raportate la 109 pacienți tratați cu pretomanid în asociere cu bedaquilină și linezolid (1200 mg pe zi) timp de 26 de săptămâni din studiul Nix-TB necontrolat de fază 3, împreună cu RA raportate la 45 de pacienți tratați cu pretomanid în asociere cu bedaquilină și linezolid (1200 mg pe zi) timp de 26 de săptămâni și la 45 de pacienți tratați cu pretomanid în asociere cu bedaquilină și linezolid (600 mg pe zi) timp de 26 de săptămâni în studiul ZeNix de fază 3 sunt rezumate în tabelul de mai jos, conform clasificării pe aparate, sisteme și organe. Deoarece este dificil de separat cauzalitatea pentru fiecare medicament, lista de mai jos a reacțiilor adverse la medicament reflectă parțial profilul de siguranță al schemei terapeutice de studiu BPaL. RA considerate ca fiind atribuite linezolidului sunt marcate cu Δ.

**Tabelul 1: Reacții adverse la medicamentul pretomanid observate în studiile clinice**

| <b>Aparate, sisteme și organe</b>                        | <b>Foarte frecvente<br/>≥ 1/10</b> | <b>Frecvente<br/>≥ 1/100 și &lt; 1/10</b>                                                         | <b>Mai puțin frecvente<br/>≥ 1/1 000 și &lt; 1/100</b>                                 |
|----------------------------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Infecții și infestări                                    |                                    | Candidoză orală*                                                                                  |                                                                                        |
| Tulburări hematologice și limfatice                      | Anaemie* Δ                         | Leucopenie Δ, neutropenie* Δ, trombocitopenie* Δ                                                  | Limfopenie Δ<br>pancitopenie Δ                                                         |
| Tulburări metabolice și de nutriție                      | Inapetență                         | Hipoglicemie, acidoză lactică* Δ, hipomagneziemie                                                 | Deshidratare, hipocalcemie, hipovolemie                                                |
| Tulburări psihice                                        |                                    | Insomnie                                                                                          | Anxietate, depresie                                                                    |
| Tulburări ale sistemului nervos                          | Neuropatie periferică* Δ           | Disgeuzie, amețeală, cefalee                                                                      |                                                                                        |
| Tulburări oculare                                        |                                    | Afectare a vederii*, iritație a ochilor, durere oculară, neuropatie optică* Δ, xeroftalmie        | Tulburări ale cristalinului, prurit ocular, edem periorbital, edem papilar, presbiopie |
| Tulburări acustice și vestibulare                        |                                    |                                                                                                   | Surditate                                                                              |
| Tulburări cardiace                                       |                                    |                                                                                                   | Palpitații, tahicardie sinusală                                                        |
| Tulburări vasculare                                      |                                    |                                                                                                   | Hipotensiune arterială                                                                 |
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale         |                                    |                                                                                                   | Tuse, epistaxis                                                                        |
| Tulburări gastro-intestinale                             | Greață, vărsături, dispepsie       | Gastrită*, diaree, constipație, boală de reflux gastroesofagian, pancreatită*, durere abdominală* | Distensie abdominală, glosodinie, hematemeză                                           |
| Tulburări hepatobiliare                                  | Creșterea transaminazelor*         | Hiperbilirubinemie*                                                                               | Hepatomegalie, icter                                                                   |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat           | Acnee*                             | Xerodermie, alopecie, prurit*, erupție cutanată tranzitorie*                                      | Dermatită alergică, hiperpigmentare cutanată                                           |
| Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv |                                    | Durere musculo-scheletică*, spasme musculare*                                                     |                                                                                        |
| Tulburări ale aparatului genital și sânului              |                                    |                                                                                                   | Disfuncție erectilă, metroragie                                                        |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare |                                    | Fatigabilitate*                                                                                   | Maleză                                                                                 |

| Aparate, sisteme și organe | Foarte frecvente<br>≥ 1/10 | Frecvente<br>≥ 1/100 și < 1/10                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Mai puțin frecvente<br>≥ 1/1 000 și < 1/100                                                                                                                                |
|----------------------------|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Investigații diagnostice   |                            | Valori crescute ale gama-glutamyltransferazei, prelungirea intervalului QT la electrocardiogramă, valori crescute ale fosfatazei alcaline sanguine, valori crescute ale creatin-fosfokinazei sanguine, valori crescute ale ureei sanguine, valori crescute ale lipazei*, valori crescute ale amilazei*, valori crescute ale creatininei sanguine | Prezența albuminei în urină, valori crescute ale creatin-fosfokinazei MB sanguine, valori crescute ale acidului uric sanguin, scăderea clearance-ului renal al creatininei |

\*Termenii selectați sunt defalcați după cum urmează: **neuropatie periferică** (senzație de arsură, hipoestezie, hiporeflexie, neuropatie periferică, parestezie, neuropatie motorie periferică, neuropatie senzomotorie periferică, neuropatie senzorială periferică, polineuropatie); **gastrită** (gastrită, gastrită cronică); **acnee** (acnee, dermatită acneiformă); durere musculo-scheletică (artralgie, dorsalgie, costocondrită, mialgie, dureri ale extremităților, durere musculo-scheletică); **valori crescute ale transaminazelor** (valori crescute ale alanin-aminotransferazei (ALT), valori crescute ale aspartat-aminotransferazei (AST), leziuni hepatice induse medicamentos, valori crescute ale enzimelor hepatice, funcție hepatică anormală, valori crescute ale testelor funcționale hepatice, valori crescute ale transaminazelor); **erupție cutanată tranzitorie** (erupție cutanată tranzitorie, erupție cutanată eritematoasă, erupție cutanată maculo-papuloasă, erupție cutanată papuloasă, erupție cutanată veziculoasă, erupție cutanată tranzitorie nodulară); **prurit** (prurit, prurit generalizat, erupție cutanată pruriginoasă); **durere abdominală** (durere abdominală, durere la nivelul abdomenului inferior, durere la nivelul abdomenului superior, sensibilitate dureroasă abdominală); **tulburări vizuale** (vedere încețoșată, acuitate vizuală redusă, tulburare vizuală); **valori crescute ale amilazei** (valori crescute ale amilazei, hiperamilazemie); **valori crescute ale lipazei** (hiperlipazemie, valori crescute ale lipazei); **neuropatie optică** (neuropatie optică, nevrită optică); **pancreatită** (pancreatită, pancreatită hemoragică); **anemie** (anemie, valori scăzute ale hemoglobinei); **trombocitopenie** (trombocitopenie, număr scăzut de trombocite); **neutropenie** (neutropenie, număr scăzut de neutrofile); **hiperbilirubinemie** (hiperbilirubinemie, valori crescute ale bilirubinei); **acidoză lactică** (acidoză lactică, acidoză); **spasme musculare** (spasme musculare, rigiditate musculo-scheletică); **fatigabilitate** (fatigabilitate, astenie); **candidoză orală** (candidoză orală, infecție fungică orală, cheilită angulară).

Δ: RA care sunt atribuite linezolidului

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### *Valori crescute ale transaminazelor*

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

##### *Prelungirea intervalului QT la ECG*

Prelungirea intervalului QT reprezintă o reacție adversă cunoscută a bedaquilinei. Asocierea bedaquilinei cu pretomanid pare să aibă ca rezultat o prelungire mai mare a intervalului QT, decât cea preconizată pentru monoterapia cu bedaquilină. Cu toate acestea, impactul pretomanidului nu a fost caracterizat în totalitate. În studiul Nix-TB, 6 pacienți (5,5%, frecvent), au manifestat reacții adverse tranzitorii la tratament (RATT) cu interval QT prelungit pe electrocardiogramă. În întregul studiu Nix-TB, la niciun pacient nu s-a raportat QTcF cauzat de tratament peste 480 ms. La un singur pacient s-a

raportat o modificare față de valoarea inițială a QTcF de peste 60 ms. În studiul ZeNix, nu a fost observată prelungirea intervalului QT la pacienții din brațul de tratament cu durată de 26 de săptămâni.

#### *Mielosupresie*

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

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

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

#### *Neuropatie periferică*

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

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

#### *Neuropatie optică*

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

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

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

## 4.9 Supradozaj

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

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

#### Mecanism de acțiune

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

#### Rezistență

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

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

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

#### Valori critice pentru testarea sensibilității

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

#### Eficacitate și siguranță clinică

##### **Studiul Nix-TB:**

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

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

Pacienților li s-a administrat schema terapeutică indicată cu pretomanid-bedaquilină-linezolid timp de 6 luni (cu posibilitate de prelungire până la 9 luni), cu 24 luni de urmărire; doza inițială de linezolid a

fost fie de 600 mg de două ori pe zi, fie de 1200 mg o dată pe zi. În total, 109 pacienți au fost tratați pe parcursul studiului.

Criteriul primar de evaluare a eficacității pentru studiu a fost eșecul tratamentului, definit ca incidența eșecului bacteriologic, recăderea bacteriologică (conversie a culturii la starea pozitivă după finalizarea terapiei, cu aceeași tulpină de *Mycobacterium tuberculosis*, după conversia la starea negativă în timpul terapiei) sau eșec clinic pe parcursul urmăririi, până la 6 luni după finalul tratamentului. Pacienții considerați a prezenta eșec terapeutic au fost clasificați ca având un rezultat nefavorabil.

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

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

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

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

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

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

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

### Studiul ZeNix

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

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

În total, 181 de pacienți au fost randomizați în unul dintre cele 4 brațe de tratament, astfel un număr de 45 de subiecți au primit linezolid 1200 mg sau 600 mg în cadrul schemei de administrare BPaL, timp de 26 de săptămâni, iar un număr de 46 și, respectiv, 45 de pacienți au primit linezolid 1200 mg sau 600 mg în cadrul schemei de administrare BPaL, timp de 9 săptămâni. Vârsta medie a pacienților a fost 37,1 ani, 67,4% fiind de sex masculin. Majoritatea participanților au fost caucazieni (63,5%), restul participanților fiind de rasă neagră (36,5%). Majoritatea participanților aveau diagnostic confirmat de TB (factor de stratificare) TB pulmonară cauzată de *M. tuberculosis* rezistentă la

rifampicină și fie o fluorochinolonă, fie un medicament antibacterian injectabil de linia a doua (47,0%) sau TB pulmonară cauzată de *M. tuberculosis* rezistentă la izoniazidă, rifampicină, o fluorochinolonă și un medicament antibacterian injectabil de linia a doua (41,4%), iar restul participanților aveau TB pulmonară cauzată de *M. tuberculosis* rezistentă la izoniazidă și rifampicină și erau intoleranți la tratament sau neresponsivi la terapia standard (5,0% și, respectiv, 6,6%).

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

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

**Tabelul 3: Analiza de eficacitate primară pentru ZeNix**

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

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

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

### Copii și adolescenți

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

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

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

### Absorbție

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

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

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

### Distribuție

Legarea pretomanidului de proteinele plasmatice umane este de 86,4%, astfel încât fracția nelegată ( $f_u$ ) este de 13,6%. Legarea de albumina serică umană a fost similară (82,7%), ceea ce indică faptul că legarea de albumină este responsabilă de legarea de proteinele plasmatice umane a pretomanidului.

Volumul de distribuție mediu aparent (Vd/F) după o doză unică de 200 mg în condiții de consum de alimente a fost de 97 l, în timp ce greutatea medie a fost de 72 kg.

### Metabolizare

Profilul metabolic al pretomanidului nu a fost complet elucidat. Pretomanidul este metabolizat în proporție mare, având peste 19 metaboliți identificați prin intermediul mai multor căi metabolice. În studiul asupra echilibrului de masă, pretomanidul a avut un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 16 ore, în timp ce pentru radioactivitatea totală, acesta a fost de 18 zile, ceea ce indică prezența unor metaboliți cu timp de eliminare lung, parțial neidentificați.

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

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

### Eliminare

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

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

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

### Non-liniaritate

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

### Grupe speciale de pacienți

#### *Insuficiență hepatică*

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

#### *Insuficiență renală*

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

#### *Copii și adolescenți*

Farmacocinetica pretomanidului nu a fost stabilită la copii și adolescenți.

#### *Vârstnici*

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

### *Rasă*

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

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

A fost dezvoltată cataractă la șobolanii la care s-a administrat pretomanid în doze de 300 mg/kg și zi timp de 13 săptămâni, de 7 ori expunerea la doza maximă recomandată la om (DMRO), și la 100 mg/kg și zi timp de 26 săptămâni, de 3-4 ori expunerea la DMRO. Cataracta nu a fost prezentă la finalul administrării la maimuțele la care s-a administrat pretomanid pe cale orală în doză de 450 mg/kg și zi (de 10,5 ori expunerea la DMRO) timp de 4 săptămâni și 300 mg/kg și zi (de 5,4 ori expunerea la DMRO) timp de încă 12 săptămâni, însă a fost observată la 2 din 12 maimuțe în timpul perioadei de recuperare posttratement de 13 săptămâni. În cadrul unui studiu ulterior efectuat la maimuță, cataracta nu a fost observată în urma tratamentului cu durata de 13 săptămâni, cu pretomanid până la 300 mg/kg și zi, administrat pe cale orală (de 5 ori expunerea la DMRO) sau în timpul perioadei de recuperare posttratement de 20 săptămâni. În plus, nu a fost observată cataractă în studiile de toxicitate după doze repetate cu durata de până la 9 luni la maimuță (aproximativ de 2-3 ori expunerea la DMRO). De asemenea, într-un studiu referitor la carcinogenitate efectuat la șobolani, cu durata de 2 ani, tratamentul cu pretomanid a dus la creșterea incidenței cazurilor de cataractă la doza de 10 mg/kg/zi, având ca rezultat o expunere situată în același interval ca DMRO. Nu este cunoscută relevanța clinică a acestui rezultat.

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

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

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

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

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

Nu au fost detectate efecte mutagene sau clastogene în cadrul studiilor convenționale de genotoxicitate cu pretomanid. Un metabolit circulant al pretomanidului, M50, a fost mutagen în cadrul unei evaluări

a mutațiilor inverse bacteriene. Nu a fost evidențiat niciun potențial carcinogen în cadrul unui studiu cu durată de 6 luni la șoarecii transgenici la care este produs acest metabolit. Într-un studiu cu durată de 2 ani efectuat la șobolani a fost observată o incidență crescută a cazurilor de adenom cu celule Leydig la doza de 10 mg/kg/zi. Observația are probabil o relevanță limitată pentru om.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

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

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

4 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

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

Ambalaje de tip blister din PVC/PVdC – folie de aluminiu.

Mărimi de ambalaj: 14, 14 × 1 (unități dozate), 182, 182 × 1 (unități dozate) comprimate.

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

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale la eliminare.

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

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/20/1437/001

EU/1/20/1437/002

EU/1/20/1437/003

EU/1/20/1437/004

EU/1/20/1437/005

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 31 iulie 2020

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 23 iunie 2023

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

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

## **ANEXA II**

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

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

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

Mylan Hungary Kft.  
Mylan utca 1.  
Komarom  
2900  
Ungaria

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

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

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

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

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

### **• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

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

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

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

### **• Planul de management al riscului (PMR)**

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

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

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

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

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

Dovprela 200 mg comprimate  
pretomanid

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conține pretomanid 200 mg

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză.  
A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat

*Blistere:*

14 comprimate  
182 comprimate

*Blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate:*

14 × 1 comprimat  
182 × 1 comprimat

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

EXP

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

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

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

Dovprela 200 mg comprimate

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

|                                                               |
|---------------------------------------------------------------|
| <b>MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER</b> |
|---------------------------------------------------------------|

|                |
|----------------|
| <b>BLISTER</b> |
|----------------|

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI</b> |
|-------------------------------------------------|

Dovprela 200 mg comprimate  
pretomanid

|                                                                |
|----------------------------------------------------------------|
| <b>2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ</b> |
|----------------------------------------------------------------|

Mylan IRE Healthcare Limited

|                            |
|----------------------------|
| <b>3. DATA DE EXPIRARE</b> |
|----------------------------|

EXP

|                               |
|-------------------------------|
| <b>4. SERIA DE FABRICAȚIE</b> |
|-------------------------------|

Lot

|                           |
|---------------------------|
| <b>5. ALTE INFORMAȚII</b> |
|---------------------------|

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

Dovprela 200 mg comprimate  
pretomanid

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conține pretomanid 200 mg

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză.  
A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

26 comprimate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

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

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/20/1437/003

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Dovprela 200 mg comprimate

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

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

Dovprela 200 mg comprimate  
pretomanid

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conține pretomanid 200 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză.  
A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

26 comprimate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

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

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/20/1437/003

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru pacient

### Dovprela 200 mg comprimate pretomanid

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

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

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

#### Ce găsiți în acest prospect

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

#### 1. Ce este Dovprela și pentru ce se utilizează

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

Dovprela se utilizează la adulți (18 ani și peste) în asociere cu alte două medicamente, denumite linezolid și bedaquilină, pentru tratamentul tuberculozei care afectează plămânii:

- care este rezistentă la multe alte clase de antibiotice (izoniazidă, rifampicină, orice fluoroquinolonă și orice medicament antimicobacterian injectabil de linia a doua) sau
- care este rezistentă numai la izoniazidă și rifampicină atunci când nu răspundeți la tratamentul standard sau nu îl puteți tolera.

#### 2. Ce trebuie să știți înainte să luați Dovprela

##### Nu luați Dovprela

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

Deoarece pretomanidul trebuie utilizat în asociere cu alte medicamente împotriva tuberculozei – linezolid și bedaquilină – vă rugăm să aveți grijă să citiți și secțiunea „Nu luați...” a prospectelor acestor medicamente. Dacă nu sunteți sigur cu privire la orice informații din prospecte, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## Atenționări și precauții

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

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

### *Leziuni ale ficatului*

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

Spuneți medicului dumneavoastră dacă manifestați simptome cum sunt:

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

Medicul vă va ajusta tratamentul dacă ficatul dumneavoastră este afectat.

### *Număr scăzut de celule sanguine*

Tratamentul cu Dovprela, linezolid și bedaquilină poate reduce sever numărul de celule sanguine, cum ar fi trombocitele sanguine, globulele roșii sanguine și globulele albe sanguine denumite neutrofile. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră cu privire la orice semne de învinetire, sângerare sau infecții.

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

### *Tulburări ale nervilor de la nivelul mâinilor, picioarelor sau ochilor*

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

### *Concentrații crescute de acid lactic în sânge*

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

### *Probleme ale inimii*

În timpul tratamentului poate apărea o anumită anomalie a ritmului bătăilor inimii, denumită prelungire a intervalului QT. Prin urmare, medicul dumneavoastră va efectua o ECG înainte de începerea tratamentului și periodic în timpul tratamentului. Tratamentul dumneavoastră va fi ajustat dacă apar anomalii ale ritmului bătăilor inimii. În plus, concentrațiile de potasiu, calciu și magneziu vor fi monitorizate și corectate dacă sunt anormale.

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

### **Copii și adolescenți**

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

### **Dovprela împreună cu alte medicamente**

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

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

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

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

Informați medicul dumneavoastră dacă utilizați:

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

### **Dovprela împreună cu alcool**

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

### **Sarcina și alăptarea**

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

- **Sarcina**  
Cunoștințele privind utilizarea Dovprela în timpul sarcinii sunt foarte limitate. Prin urmare, Dovprela poate fi utilizat în timpul sarcinii numai dacă beneficiul pentru pacientă depășește riscul posibil pentru făt. Medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să primiți tratament cu Dovprela.
- **Alăptarea**  
Nu se cunoaște dacă pretomanidul trece în laptele matern la om. Medicul dumneavoastră trebuie să decidă dacă trebuie să întrerupeți alăptarea sau să evitați tratamentul cu Dovprela.

## **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

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

## **Dovprela conține lactoză și sodiu**

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

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

## **3. Cum să luați Dovprela**

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

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

### **Doza recomandată este de**

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

### **Mod de utilizare**

Luați Dovprela în același timp cu linezolid și bedaquilină. Înghițiți comprimatele împreună cu un pahar cu apă și luați-le împreună cu alimente. Dacă aveți probleme în a înghiți un comprimat întreg, sfărâmarea comprimatelor și amestecarea cu apă pentru administrare pot fi o alternativă acceptabilă. Trebuie să luați comprimatele imediat după sfărâmare și amestecarea cu apă.

Comprimatele sunt administrate sub observația directă a unui profesionist din domeniul sănătății sau în conformitate cu practicile locale.

### **Durata utilizării**

Durata tratamentului cu asocierea de Dovprela, linezolid și bedaquilină este de 26 săptămâni. Medicul dumneavoastră poate decide să prelungească această perioadă sau să întrerupă administrarea pentru a se asigura că tratamentul este sigur și eficace pentru dumneavoastră.

### **Dacă luați mai mult Dovprela decât trebuie**

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

### **Dacă uitați să luați Dovprela**

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

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

## **Dacă încetați să luați Dovprela**

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

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

## **4. Reacții adverse posibile**

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

Atunci când Dovprela a fost utilizat împreună cu linezolid și bedaquilină, au fost raportate următoarele reacții adverse:

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

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

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

**Frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

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

Alte reacții adverse pot apărea cu următoarele frecvențe:

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

- greață, vărsături, indigestie
- acnee,
- scădere a apetitului alimentar
- probleme ale nervilor de la nivelul mâinilor sau picioarelor, cum sunt durere, senzație de arsură, senzație anormală sau amorțeală

**Frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- infecție cu fungi (include candida, un tip de ciuperci) la nivelul gurii sau gâtului, de forma unor pete albicioase
- dificultăți de somn
- oboseală
- modificarea gustului
- amețeală
- durere de cap
- spasme musculare, dureri musculare și dureri osoase, precum dureri, dureri ale articulațiilor, dureri ale spatelui, dureri ale mușchilor
- diaree, constipație

- inflamație a mucoasei stomacului, inflamație a pancreasului
- reflux al sucului gastric în esofag
- durere abdominală
- cădere a părului, piele uscată, mâncărime a pielii, erupție trecătoare pe piele
- iritație sau durere la nivelul ochilor, ochi uscați, probleme de vedere
- leziuni și/sau inflamație a nervului optic, cu umflare și tulburări de vedere
- activitate electrică anormală a inimii (interval QT prelungit la electrocardiogramă)
- niveluri crescute în sânge:
  - amilază pancreatică
  - bilirubină, substanța de descompunere de culoare galbenă a pigmentului sanguin
  - lipază
  - fosfatază alcalină
  - creatinină
  - creatin-fosfokinază
  - uree
- nivel scăzut de zahăr în sânge
- nivel scăzut de magneziu în sânge

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

- infecție fungică
- pierdere crescută de lichide, volum lichidian scăzut al corpului
- anxietate, depresie
- ficat crescut în dimensiuni
- îngălbenire a pielii, a organelor interne și/sau a albului ochilor (icter)
- afecțiune a cristalinului ochiului
- agravare a capacității de focalizare clară a obiectelor aflate în apropiere
- mâncărimi oculare, umflarea ochilor
- umflare a discului optic (care duce la pierderea vederii)
- surditate
- senzație de frecvență crescută a bătăilor inimii
- frecvență crescută a bătăilor inimii
- tensiune arterială scăzută
- tuse, sângerări nazale
- senzație de balonare
- senzație de arsură la nivelul limbii, mărirea în volum a structurilor de mici dimensiuni, reliefate, aflate pe suprafața superioară a limbii
- eczemă, pigmentare excesivă a pielii
- imposibilitatea de a avea sau de a menține o erecție
- sângerare uterină la intervale neregulate, în special între menstruațiile preconizate
- stare de rău
- prezență anormală a proteinei albumină în urină
- vărsături cu sânge
- eliminare scăzută a produsului de descompunere a țesutului muscular, creatinină, prin intermediul rinichilor
- deficit al globulelor albe sanguine și al trombocitelor sanguine
- nivel scăzut de calciu în sânge:
- nivel crescut în sânge pentru:
  - creatin-fosfokinază izoenzima MB
  - acid uric

**Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa

cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Dovprela**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

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

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

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

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Dovprela**

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

### **Cum arată Dovprela și conținutul ambalajului**

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

Comprimatele sunt furnizate în:

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

Flacoane de plastic conținând 26 comprimate

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

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

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

### **Fabricantul**

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

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

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

**België/Belgique/Belgien**

Viatis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

**България**

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

**Česká republika**

Viatis CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

**Danmark**

Viatis ApS

Tlf.: +45 28 11 69 32

**Deutschland**

Viatis Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

**Eesti**

Viatis OÜ

Tel: + 372 6363 052

**Ελλάδα**

Viatis Hellas Ltd

Τηλ: +30 210 100 002

**España**

Viatis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

**France**

Viatis Santé

Tél: +33 1 40 80 15 55

**Hrvatska**

Viatis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

**Ireland**

Viatis Limited

Tel: +353 1 8711600

**Ísland**

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

**Italia**

Viatis Italia S.r.l.

Tel: + 39 (0)2 612 46921

**Lietuva**

Viatis UAB

Tel: +370 5 205 1288

**Luxembourg/Luxemburg**

Viatis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

**Magyarország**

Viatis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

**Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

**Nederland**

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

**Norge**

Viatis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

**Österreich**

Viatis Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

**Polska**

Viatis Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

**Portugal**

Viatis Healthcare, Lda

Tel: + 351 21 412 72 00

**România**

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**

Viatis d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

**Slovenská republika**

Viatis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

**Suomi/Finland**

Viatis Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Κύπρος**  
GPA Pharmaceuticals Ltd  
Τηλ: +357 22863100

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

**Latvija**  
Viatris SIA  
Tel: +371 676 055 80

**Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}**

**Alte surse de informații**

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