

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Donprela 200 mg δισκίο

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 200 mg πρετομανίδης.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε δισκίο περιέχει 294 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική) και 5 mg νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκία.

Λευκό έως υπόλευκο, ωοειδές δισκίο χαραγμένο με την ένδειξη «M» στη μία πλευρά και «P200» στην άλλη πλευρά.

Διαστάσεις δισκίου: 18 × 9 mm.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Donprela ενδείκνυται σε συνδυασμό με βεδακιλίνη και λινεζολίδη για τη θεραπεία

- ενηλίκων με πνευμονική φυματίωση (TB) οφειλόμενη σε *Mycobacterium tuberculosis* με αντοχή σε όλα τα ακόλουθα: ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη, φάρμακο φθοριοκινολόνης και ενέσιμο αντιμικροβιακό φάρμακο δεύτερης γραμμής και
- ενηλίκων με πνευμονική TB οφειλόμενη σε *M. tuberculosis* με αντοχή τόσο στην ισονιαζίδη όσο και στη ριφαμπικίνη, οι οποίοι είναι δυσανεκτικοί ή δεν ανταποκρίνονται στη συνήθη θεραπεία (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.1).

Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι επίσημες κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με την κατάλληλη χρήση των αντιβακτηριακών παραγόντων.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με πρετομανίδα πρέπει να ξεκινά και να παρακολουθείται από ιατρό με εμπειρία στη διαχείριση TB οφειλόμενης σε *M. tuberculosis* με αντοχή στα φάρμακα.

Η πρετομανίδα πρέπει να χορηγείται μέσω άμεσα επιβλεπόμενης θεραπείας (DOT) ή σύμφωνα με την τοπική πρακτική.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δοσολογία είναι 200 mg (ένα δισκίο) πρετομανίδης μία φορά την ημέρα, για 26 εβδομάδες.

Ενδέχεται να εξεταστεί μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας σε ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν ανταποκριθεί επαρκώς στη θεραπεία στις 26 εβδομάδες ανά περίπτωση ασθενή (βλ. παράγραφο 5.1).

Η πρετομανίδα πρέπει να χορηγείται μόνο σε συνδυασμό με βεδακιλίνη (400 mg μία φορά την ημέρα για 2 εβδομάδες ακολουθούμενα από 200 mg 3 φορές την εβδομάδα [με τουλάχιστον 48 ώρες μεταξύ των δόσεων] από του στόματος για ένα σύνολο 26 εβδομάδων) και λινεζολίδα (600 mg την ημέρα από του στόματος για έως 26 εβδομάδες).

Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι πληροφορίες προϊόντος για τη βεδακιλίνη και τη λινεζολίδα για πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων.

Επιπλέον, βλ. παράγραφο 4.4 για πληροφορίες σχετικά με την τροποποίηση της δόσης της λινεζολίδης που εφαρμόστηκε κατά τη διάρκεια της κλινικής μελέτης ZeNix και βλ. παράγραφο 5.1 για λεπτομέρειες της μελέτης.

Διακοπή της θεραπευτικής αγωγής πρετομανίδης-βεδακιλίνη-λινεζολίδης (βλ. επίσης παραγράφους 4.4, 4.8 και 5.1)

- Εάν διακοπεί η βεδακιλίνη ή η πρετομανίδα για οποιονδήποτε λόγο, ολόκληρη η αγωγή συνδυασμού θα πρέπει να διακοπεί.
- Εάν η λινεζολίδα διακοπεί οριστικά κατά τη διάρκεια των αρχικών τεσσάρων διαδοχικών εβδομάδων θεραπείας, ολόκληρη η αγωγή συνδυασμού θα πρέπει να διακοπεί.
- Εάν η λινεζολίδα διακοπεί μετά τις αρχικές τέσσερις εβδομάδες διαδοχικής θεραπείας, η αγωγή μπορεί να συνεχιστεί μόνο με τη βεδακιλίνη και την πρετομανίδα.

Δόσεις που παραλείφθηκαν

Οποιοσδήποτε δόσεις πρετομανίδης και βεδακιλίνης που παραλείφθηκαν θα πρέπει να αναπληρωθούν στο τέλος της θεραπείας. Δόσεις λινεζολίδης που παραλείφθηκαν λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών της λινεζολίδης δεν πρέπει να αναπληρώνονται στο τέλος της θεραπείας.

Ανατρέξτε στις πληροφορίες προϊόντος για τη βεδακιλίνη και τη λινεζολίδα για πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Διάρκεια της θεραπείας

Η συνολική διάρκεια της θεραπείας με πρετομανίδα σε συνδυασμό με βεδακιλίνη και λινεζολίδα είναι 26 εβδομάδες. Τα δεδομένα από θεραπεία μεγαλύτερης διάρκειας είναι περιορισμένα. Ενδέχεται να εξεταστεί μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας σε ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν ανταποκριθεί επαρκώς στη θεραπεία στις 26 εβδομάδες ανά περίπτωση ασθενή (βλ. παράγραφο 5.1).

Ηλικιωμένος πληθυσμός (ηλικίας ≥ 65 ετών)

Υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της πρετομανίδης σε ηλικιωμένους ασθενείς. Συνεπώς, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της πρετομανίδης σε ηλικιωμένους ασθενείς δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της πρετομανίδης σε πληθυσμούς με ηπατική δυσλειτουργία δεν έχουν τεκμηριωθεί (βλ. παράγραφο 4.4).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της πρετομανίδης σε πληθυσμούς με νεφρική δυσλειτουργία δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Η χρήση σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία δεν συνιστάται.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της πρετομανίδης σε παιδιά και εφήβους δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Για από στόματος χρήση.

Η πρετομανίδα πρέπει να λαμβάνεται με τροφή (βλ. παράγραφο 5.2).

Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται με νερό.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία, άλλες νιτροϊμιδαζόλες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της πρετομανίδης δεν έχουν τεκμηριωθεί για τη χρήση της σε συνδυασμό με φαρμακευτικά προϊόντα εκτός από βεδακιλίνη και λινεζολίδη ως μέρος της συνιστώμενης δοσολογικής αγωγής, επομένως η πρετομανίδα δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ως μέρος οποιασδήποτε άλλης αγωγής.

Ηπατοτοξικότητα

Ενδέχεται να παρουσιαστεί ηπατοτοξικότητα με τη χρήση της αγωγής που αποτελείται από πρετομανίδα, βεδακιλίνη και λινεζολίδη. Οι εργαστηριακές εξετάσεις που σχετίζονται με το ήπαρ πρέπει να παρακολουθούνται. Τα οινοπνευματώδη και τα ηπατοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα (συμπεριλαμβανομένων των φυτικών συμπληρωμάτων), εκτός από εκείνα που καθορίζονται στη δήλωση ενδείξεων (βλ. παράγραφο 4.1), θα πρέπει να αποφεύγονται ενόσω λαμβάνεται η αγωγή, ιδιαίτερα σε ασθενείς με μειωμένη ηπατική λειτουργία.

Τα συμπτώματα και σημεία (όπως κόπωση, ανορεξία, ναυτία, ίκτερος, σκουρόχρωμα ούρα, ευαισθησία του ήπατος και ηπατομεγαλία) πρέπει να αντιμετωπίζονται καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Οι εργαστηριακές εξετάσεις (αλανινική αμινοτρανσφεράση [ALT], ασπαρτική αμινοτρανσφεράση [AST], αλκαλική φωσφατάση και χολερυθρίνη) πρέπει να παρακολουθούνται κατά την έναρξη της θεραπείας και κατ' ελάχιστον μία φορά κάθε εβδομάδα κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα θεραπείας, κάθε δεύτερη εβδομάδα κατά τη διάρκεια του μήνα 2, και μηνιαία στη συνέχεια ενόσω λαμβάνεται η θεραπεία, καθώς και όπως απαιτείται. Εάν παρουσιαστούν ενδείξεις νέας ή επιδεινούμενης ηπατικής δυσλειτουργίας, πρέπει να διενεργηθεί έλεγχος για ιογενή ηπατίτιδα και τα άλλα ηπατοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να διακοπούν. Η θεραπεία με το σύνολο της αγωγής πρέπει να διακοπεί εάν:

- Οι αυξήσεις αμινοτρανσφεράσης συνοδεύονται από αύξηση της ολικής χολερυθρίνης μεγαλύτερη από 2 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο.
- Οι αυξήσεις αμινοτρανσφεράσης είναι μεγαλύτερες από 8 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο.
- Οι αυξήσεις αμινοτρανσφεράσης είναι μεγαλύτερες από 5 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο και επιμένουν πέρα από 2 εβδομάδες.

Η θεραπεία μπορεί να αρχίσει ξανά υπό στενή επιτήρηση όταν τα ηπατικά ένζυμα και τα κλινικά συμπτώματα κανονικοποιηθούν.

Τροποποίηση/προσωρινή διακοπή λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών της λινεζολίδης

Ενδέχεται να χρειαστεί τροποποίηση ή προσωρινή διακοπή της δοσολογίας της λινεζολίδης κατά τη διάρκεια της πορείας της θεραπείας για τη διαχείριση των γνωστών τοξικοτήτων της λινεζολίδης. Οι παρακάτω συστάσεις αντικατοπτρίζουν τις διαδικασίες που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη ZeNix (παράγραφος 5.1).

Μυελοκαταστολή

Πλήρες αιμοδιάγραμμα πρέπει να παρακολουθείται κατ' ελάχιστον στην αρχή της θεραπείας, στις δύο εβδομάδες και στη συνέχεια μηνιαία σε ασθενείς που λαμβάνουν λινεζολίδη ως μέρος της αγωγής συνδυασμού. Οι αιματολογικές παράμετροι είναι μεταβαλλόμενες από μέτρηση σε μέτρηση, και οι μειώσεις θα πρέπει να αξιολογούνται στο πλαίσιο της συνολικής ιατρικής κατάστασης του ασθενούς. Οι παρακάτω κατευθυντήριες οδηγίες μπορούν να λαμβάνονται υπόψη όταν είναι πιθανό η λινεζολίδη να έχει προκαλέσει τη μείωση στις μετρήσεις αίματος. Εξετάστε την παύση ή μείωση της δόσης της λινεζολίδης στα 300 mg στις ακόλουθες καταστάσεις.

- Αναιμία - εάν η αιμοσφαιρίνη πέσει κάτω από 80 g/l ή περισσότερο από 25% κάτω από την τιμή κατά την έναρξη της θεραπείας.
- Λευκοπενία - εάν ο απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων (ANC) πέσει κάτω από $0,75 \times 10^9/l$ ή σημαντικά κάτω από την τιμή έναρξης. Επιβεβαιώστε με επαναληπτικό έλεγχο πριν προβείτε σε περαιτέρω αποφάσεις, καθώς οι ANC μπορεί να έχουν ημερήσια και άλλη μεταβλητότητα.
- Θρομβοπενία - εάν τα αιμοπετάλια πέσουν κάτω από $50 \times 10^9/l$ ή σημαντικά κάτω από την τιμή έναρξης. Ιδανικά, επιβεβαιώστε με επαναληπτικό έλεγχο πριν προβείτε σε περαιτέρω αποφάσεις.

Όταν παρατηρηθεί βελτίωση στη μυελοκαταστολή, εξετάστε τη συνέχιση της λινεζολίδης στην αρχική δόση ή στο ήμισυ της αρχικής δόσης.

Περιφερική νευροπάθεια και οπτική νευροπάθεια

Περιφερική νευροπάθεια σχετιζόμενη με τη λινεζολίδη είναι γενικά αναστρέψιμη ή βελτιώνεται με την προσωρινή διακοπή, τη μείωση της δόσης ή την οριστική διακοπή της δοσολογίας της λινεζολίδης. Όταν παρατηρηθεί βελτίωση στην περιφερική νευροπάθεια, εξετάστε τη συνέχιση της λινεζολίδης στα 300 mg (στο ήμισυ της αρχικής δόσης). Στις κλινικές μελέτες (παράγραφος 5.1), η επίπτωση της προσωρινής διακοπής/μείωσης/οριστικής διακοπής της λινεζολίδης λόγω περιφερικής νευροπάθειας αυξήθηκε σταθερά από περίπου 2 μήνες από την έναρξη της θεραπείας μέχρι την ολοκλήρωση της θεραπείας. Παρακολουθείτε τα οπτικά συμπτώματα σε όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν την αγωγή συνδυασμού πρετομανίδης, βεδακιλίνης και λινεζολίδης. Εάν ένας ασθενής παρουσιάσει συμπτώματα οπτικής διαταραχής, διακόψτε τη δοσολογία της λινεζολίδης και λάβετε άμεση οφθαλμολογική εξέταση για αξιολόγηση για σημεία οπτικής νευροπάθειας.

Γαλακτική οξέωση

Η γαλακτική οξέωση αποτελεί μια γνωστή ανεπιθύμητη ενέργεια της λινεζολίδης. Ασθενείς οι οποίοι αναπτύσσουν υποτροπιάζουσα ναυτία ή έμετο πρέπει να λαμβάνουν άμεση ιατρική αξιολόγηση, συμπεριλαμβανομένης αξιολόγησης των επιπέδων διττανθρακικού και γαλακτικού οξέος, και θα πρέπει να εξετάζεται η προσωρινή διακοπή της λινεζολίδης. Η λινεζολίδη μπορεί να αρχίσει ξανά σε χαμηλότερη δόση με στενή παρακολούθηση όταν υποχωρήσουν τα σημεία και συμπτώματα γαλακτικής οξέωσης.

Παράταση του QT

Παράταση του QT έχει αναφερθεί με την αγωγή συνδυασμού πρετομανίδης, βεδακιλίνης και λινεζολίδης. Η παράταση του QT αποτελεί μια γνωστή ανεπιθύμητη ενέργεια της βεδακιλίνης. Η βεδακιλίνη σε συνδυασμό με πρετομανίδη φαίνεται ότι οδηγεί σε υψηλότερη παράταση του QT από εκείνη που αναμένεται με τη βεδακιλίνη μόνο. Ωστόσο, η επίδραση της πρετομανίδης δεν έχει χαρακτηριστεί πλήρως.

Ένα ΗΚΓ θα πρέπει να λαμβάνεται πριν την έναρξη της θεραπείας και τουλάχιστον μηνιαία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με την αγωγή συνδυασμού πρετομανίδης, βεδακιλίνης και λινεζολίδης. Το κάλιο, ασβέστιο και μαγνήσιο ορού πρέπει να λαμβάνονται κατά την έναρξη και να διορθώνονται εάν δεν είναι φυσιολογικά. Παρακολούθηση των ηλεκτρολυτών πρέπει να διενεργείται εάν ανιχνευτεί παράταση του QT.

Τα ακόλουθα μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο παράτασης του QT:

- ιστορικό κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (Torsade de pointes),
- προσωπικό ή οικογενειακό ιστορικό συγγενούς συνδρόμου μακρού QT,
- ιστορικό ή συνεχιζόμενη παρουσία υποθυρεοειδισμού,

- συνεχιζόμενη βραδυαρρυθμία,
- καρδιακή ανεπάρκεια ή γνωστή δομική καρδιοπάθεια,
- διάστημα QT όπως διορθώθηκε μέσω της μεθόδου Fridericia (QTcF) > 450 ms (επιβεβαιωμένο μέσω επαναληπτικού ηλεκτροκαρδιογραφήματος) ή
- επίπεδα ασβεστίου, μαγνησίου ή καλίου ορού κάτω από τα κατώτερα φυσιολογικά όρια.

Ολόκληρη η αγωγή πρετομανίδης, βεδακιλίνης και λινεζολίδης πρέπει να διακοπεί εάν ο ασθενής αναπτύξει κλινικά σημαντική κοιλιακή αρρυθμία ή διάστημα QTcF ίσο με ή μεγαλύτερο από 500 ms (επιβεβαιωμένο μέσω επαναληπτικού ΗΚΓ). Εάν παρουσιαστεί συγκοπή, πρέπει να ληφθεί ΗΚΓ για την ανίχνευση παράτασης του QT.

Ο κίνδυνος παράτασης του QT για την αγωγή συνδυασμού δεν έχει τεκμηριωθεί σε εκθέσεις υψηλότερες από τα θεραπευτικά επίπεδα. Ο κίνδυνος μπορεί να είναι αυξημένος εάν η συστηματική έκθεση της πρετομανίδης είναι αυξημένη (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.2).

Έκδοχα

Το Donprela περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

Το Donprela περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην πρετομανίδα

Επαγωγείς του CYP3A4

Η πρετομανίδα μεταβολίζεται εν μέρει από το CYP3A4. Ως αποτέλεσμα, η έκθεση στην πρετομανίδα μπορεί να είναι μειωμένη κατά τη διάρκεια συγχορήγησης με επαγωγείς του CYP3A4. Στις μελέτες αλληλεπιδράσεων της πρετομανίδης πολλαπλών δόσεων με ριφαμπικίνη ή εφαιβιρένζη πολλαπλών δόσεων, η AUC_{0-24h} της πρετομανίδης ήταν μειωμένη κατά 66% ή 35%, αντίστοιχα. Λόγω της πιθανότητας μείωσης της θεραπευτικής επίδρασης της πρετομανίδης λόγω μείωσης της συστηματικής έκθεσης, η συγχορήγηση πρετομανίδης και μέτριων ή ισχυρών επαγωγέων CYP3A4 (π.χ. εφαιβιρένζη, ετραβιρίνη, ριφαμυκίνες συμπεριλαμβανομένης ριφαμπικίνης, ριφαπεντίνης και ριφαμπουτίνης, καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, υπερίκο [St. John's wort - *Hypericum perforatum*]) χρησιμοποιούμενων συστηματικά θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε μια μελέτη αλληλεπιδράσεων της πρετομανίδης πολλαπλών δόσεων με ενισχυμένη με ριτοναβίρη λοπιναβίρη πολλαπλών δόσεων, η AUC_{0-24h} της πρετομανίδης ήταν μειωμένη κατά 17%.

Επιδράσεις της πρετομανίδης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Επίδραση στα υποστρώματα των CYP2C8, 2C9 και 2C19

In vitro μελέτες δείχνουν ότι η πρετομανίδα είναι επαγωγέας του CYP2C8, ενώ οι μελέτες είναι ατελέσφορες σχετικά με τη δυνατότητα της πρετομανίδης για επαγωγή των CYP2C9 και 2C19. Η *in vivo* επαγωγή δεν μπορεί να αποκλειστεί, καθώς δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες. Εάν η πρετομανίδα συγχορηγείται με υποστρώματα των CYP2C8, 2C9 και 2C19, π.χ. πακλιταξέλη, βαρφαρίνη, μεφαιντοΐνη, οι συνταγογραφούντες και οι ασθενείς τους θα πρέπει να παρατηρούν για πιθανώς μειωμένη αποτελεσματικότητα αυτών των υποστρωμάτων.

Επίδραση στα υποστρώματα των OAT3, OATP1B3, P-gp και BCRP

Η πρετομανίδα είναι ένας αναστολέας του μεταφορέα OAT3 *in vitro*, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις φαρμακευτικών προϊόντων υποστρωμάτων του OAT3 κλινικά και μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών αυτών των φαρμάκων.

Εάν η πρετομανίδα συγχορηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα υποστρώματα του OAT3 (π.χ. μεθοτρεξάτη, βενζυλοπενικιλίνη, ινδομεθακίνη, σιπροφλοξασίνη), πρέπει να πραγματοποιείται

παρακολούθηση για σχετιζόμενες με το φάρμακο ανεπιθύμητες ενέργειες των υποστρώματων του OAT3 και να εξετάζονται μειώσεις της δοσολογίας για το φαρμακευτικό προϊόν υποστρώματος του OAT3, εάν χρειάζεται (βλ. παράγραφο 4.4).

In vitro μελέτες υποδεικνύουν ότι η πρετομανίδα είναι αναστολέας των BCRP, OATP1B3 και P-gp. Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες για τη διερεύνηση αυτών των αλληλεπιδράσεων. Συνεπώς, δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο η συγχορήγηση της πρετομανίδης με ευαίσθητα υποστρώματα του OATP1B3 (π.χ., βαλσαρτάνη, στατίνες), υποστρώματα του BCRP (π.χ., ροσουβαστατίνη, πραζοσίνη, γλυβουρίδη, σουλφασαλαζίνη) και υποστρώματα του P-gp (π.χ., διγοξίνη, ετεξιλική δαβιγατράνη, βεραπαμίλη) να αυξήσει την έκθεσή τους. Εάν η πρετομανίδα συγχορηγείται με υποστρώματα των OATP1B3, BCRP ή P-gp, θα πρέπει να διεξάγεται παρακολούθηση για σχετιζόμενες με το φάρμακο ανεπιθύμητες ενέργειες του συγχορηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Είναι πολύ περιορισμένα τα δεδομένα από την χρήση πρετομανίδης στις έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις στην ανάπτυξη του εμβρύου-κύησης (βλέπε παράγραφο 5.3).

Η πρετομανίδα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν το όφελος για την ασθενή θεωρείται ότι υπερτερεί του πιθανού κινδύνου για το έμβryo.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η πρετομανίδα/ οι μεταβολίτες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση της πρετομανίδης στο γάλα (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο κίνδυνος στο παιδί που θηλάζει δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί η θεραπεία με την πρετομανίδα, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για την γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα στον άνθρωπο για την επίδραση της πρετομανίδης στη γονιμότητα. Η από του στόματος χορήγηση της πρετομανίδης προκάλεσε εμφανώς μειωμένη γονιμότητα στους αρσενικούς αρουραίους (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η πρετομανίδα μπορεί να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ζάλη έχει αναφερθεί σε ορισμένους ασθενείς οι οποίοι έπαιρναν πρετομανίδα και ορισμένοι ασθενείς παρουσίασαν οπτική διαταραχή. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την αξιολόγηση της ικανότητας του ασθενούς για οδήγηση ή χειρισμό μηχανημάτων (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου κατά τη διάρκεια της θεραπείας με την πρετομανίδα σε συνδυασμό με βεδακιλίνη και λινεζολίδη ήταν ναυτία, έμετος και τρανσαμινάσες αυξημένες. Ασθενείς παρουσίασαν περιφερική νευροπάθεια και αναιμία, οι οποίες αποτελούν γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες της λινεζολίδης, αντίστοιχα. Ναυτία, έμετος και τρανσαμινάσες αυξημένες είναι δυνητικές ανεπιθύμητες ενέργειες και των τριών φαρμακευτικών προϊόντων στην αγωγή. Ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της βεδακιλίνης και της λινεζολίδης για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες που προκαλούνται από αυτά τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών της πρετομανίδης σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου (ADR) που αναφέρθηκαν σε 109 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με πρετομανίδα σε συνδυασμό με βεδακιλίνη και λινεζολίδα (1.200 mg ημερησίως) επί 26 εβδομάδες από τη μη ελεγχόμενη δοκιμή φάσης 3 Nix-TB, μαζί με τις ADR που αναφέρθηκαν σε 45 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με πρετομανίδα σε συνδυασμό με βεδακιλίνη και λινεζολίδα (1.200 mg ημερησίως) επί 26 εβδομάδες και σε 45 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με πρετομανίδα σε συνδυασμό με βεδακιλίνη και λινεζολίδα (600 mg ημερησίως) επί 26 εβδομάδες στη δοκιμή φάσης 3 ZeNix, συνοψίζονται στον πίνακα παρακάτω κατά κατηγορία/οργανικό σύστημα και συχνότητα. Ο ακόλουθος κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου αντιπροσωπεύει εν μέρει το προφίλ ασφαλείας του θεραπευτικού σχήματος της μελέτης BPaL, καθώς είναι δύσκολο να διαχωριστεί η αιτιακή σχέση μεταξύ των επιμέρους φαρμάκων. Οι ADR που θεωρείται ότι οφείλονται στη λινεζολίδα επισημαίνονται με Δ.

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες της πρετομανίδης από κλινικές μελέτες

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές ≥1/10	Συχνές ≥1/100 έως <1/10	Όχι συχνές ≥1/1.000 έως <1/100
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Στοματική καντιντίαση*	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Αναιμία* Δ	Λευκοπενία Δ, ουδετεροπενία* Δ, θρομβοπενία* Δ	Λεμφοπενία Δ πανκυτταροπενία Δ
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Μειωμένη όρεξη	Υπογλυκαιμία, γαλακτική οξέωση* Δ, υπομαγνησισαιμία	Αφυδάτωση, υπασβεστιαμία, υποογκαιμία,
Ψυχιατρικές διαταραχές		Αϋπνία	Άγχος, κατάθλιψη
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Περιφερική νευροπάθεια* Δ,	Δυσγευσία, ζάλη, κεφαλαλγία	
Οφθαλμικές διαταραχές		Οπτική διαταραχή*, οφθαλμικός ερεθισμός, οφθαλμικός πόνος, οπτική νευροπάθεια*Δ, ξηροφθαλμία	Διαταραχή του φακού, κνησμός του οφθαλμού, οίδημα του οφθαλμού, οίδημα της οπτικής θηλής, πρεσβυωπία
Διαταραχή του ωτός και του λαβυρίνθου			Κώφωση
Καρδιακές διαταραχές			Αίσθημα παλμών, φλεβοκομβική ταχυκαρδία
Αγγειακές διαταραχές			Υπόταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου			Βήχας, επίσταξη

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές ≥1/10	Συχνές ≥1/100 έως <1/10	Όχι συχνές ≥1/1.000 έως <1/100
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία, έμετος, δυσπεψία	Γαστρίτιδα*, διάρροια, δυσκοιλιότητα, γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος, παγκρεατίτιδα*, κοιλιακό άλγος*	Κοιλιακή διάταση, γλωσσοδυνία, αιματέμεση
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Τρανσαμινάσε ς αυξημένες*	Υπερχολερυθριναιμί α*	Ηπατομεγαλία, ίκτερος
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Ακμή*	Ξηροδερμία, αλωπεκία, κνησμός*, εξάνθημα*	Αλλεργική δερματίτιδα, υπεμελάγχρωση του δέρματος
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Μυοσκελετικός πόνος*, μυϊκοί σπασμοί*	
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού			Δυσλειτουργία της στόσης, μητρορραγία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Κόπωση*	Κακουχία
Παρακλινικές εξετάσεις		Γάμμα γλουταμυλοτρανσφε ράση αυξημένη, παράταση του QT στο ηλεκτροκαρδιογράφη μα, αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη, κρεατινοφωσφοκινά ση αίματος αυξημένη, ουρία αίματος αυξημένη, λιπάση αυξημένη*, αμυλάση αυξημένη*, κρεατινίνη αίματος αυξημένη	Παρουσία λευκωματίνης στα ούρα, κρεατινοφωσφοκινάση MB αίματος αυξημένη, ουρικό οξύ αίματος αυξημένο, νεφρική κάθαρση κρεατινίνης μειωμένη

*Οι επιλεγμένοι όροι έχουν συμπτυχθεί ως εξής: **περιφερική νευροπάθεια** (αίσθημα καύσου, υπαισθησία, υποαντανεκλαστικότητα, περιφερική νευροπάθεια, παραισθησία, περιφερική κινητική νευροπάθεια, περιφερική αισθητικοκινητική νευροπάθεια, περιφερική αισθητική νευροπάθεια, πολυνευροπάθεια)· **γαστρίτιδα** (γαστρίτιδα, χρόνια γαστρίτιδα)· **ακμή** (ακμή, δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή)· **μυοσκελετικός πόνος** (αρθραλγία, πόνος στην πλάτη, πλευροχονδρίτιδα, μυαλγία, πόνος στα άκρα, μυοσκελετικός πόνος)· **τρανσαμινάσες αυξημένες** (αλανινική αμινοτρανσφεράση (ALT) αυξημένη, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) αυξημένη, φαρμακοεπαγόμενη ηπατική βλάβη, αυξημένα ηπατικά ένζυμα, ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική, αποτελέσματα εξετάσεων ηπατικής λειτουργίας αυξημένα, τρανσαμινάσες αυξημένες)· **εξάνθημα** (εξάνθημα, εξάνθημα ερυθριματώδες, εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, εξάνθημα βλατιδώδες, εξάνθημα φυσαλιδώδες, εξάνθημα οζώδες)· **κνησμός** (κνησμός, κνησμός γενικευμένος, εξάνθημα κνησμιώδες)· **κοιλιακό άλγος** (κοιλιακό άλγος, άλγος στην κάτω κοιλιακή χώρα, άλγος στην άνω κοιλιακή χώρα, κοιλιακή ευαισθησία)· **οπτική διαταραχή** (θολή όραση, οπτική οξύτητα μειωμένη, οπτική διαταραχή)· **αμυλάση αυξημένη** (αμυλάση αυξημένη, υπεραμυλασαιμία)· **λιπάση αυξημένη** (υπερλιπασαιμία,

λιπάση αυξημένη)· **οπτική νευροπάθεια** (οπτική νευροπάθεια, οπτική νευρίτιδα)· **παγκρεατίτιδα** (παγκρεατίτιδα, αιμορραγική παγκρεατίτιδα)· **αναιμία** (αναιμία, αιμοσφαιρίνη μειωμένη)· **θρομβοπενία** (θρομβοπενία, αριθμός αιμοπεταλίων μειωμένος)· **ουδετεροπενία** (ουδετεροπενία, αριθμός ουδετερόφιλων μειωμένος)· **υπερχοληρυθριναιμία** (υπερχοληρυθριναιμία, χοληρυθρίνη αίματος αυξημένη)· **γαλακτική οξέωση** (γαλακτική οξέωση, οξέωση)· **μυϊκοί σπασμοί** (μυϊκοί σπασμοί, μυοσκελετική δυσκαμψία)· **κόπωση** (κόπωση, εξασθένιση)· **στοματική καντιντίαση** (στοματική καντιντίαση, στοματική μυκητιασική λοίμωξη, γωνιακή χειλίτιδα).

Δ: ADR που θεωρείται ότι οφείλονται στη λινεζολίδη

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αυξημένες τρανσαμινάσες

Στη δοκιμή Nix-TB στην οποία 109 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με πρετομανίδη σε συνδυασμό με βεδακιλίνη και λινεζολίδη, σε συνδυασμό με τους ασθενείς της δοκιμής ZeNix που έλαβαν θεραπεία με λινεζολίδη στο πλαίσιο των δοσολογικών σχημάτων διάρκειας 26 εβδομάδων, 19% των ασθενών παρουσίασαν την ADR αυξημένες τρανσαμινάσες (πολύ συχνές). Εκτός από έναν ασθενή ο οποίος κατέληξε λόγω πνευμονίας και σηψαιμίας, όλοι οι ασθενείς οι οποίοι παρουσίασαν αυξημένες τρανσαμινάσες μπόρεσαν να συνεχίσουν ή να αρχίσουν ξανά τη θεραπεία μετά από προσωρινή διακοπή και να ολοκληρώσουν τον πλήρη κύκλο θεραπείας.

Παράταση του διαστήματος QT στο ΗΚΓ

Η παράταση του QT αποτελεί μια γνωστή ανεπιθύμητη ενέργεια της βεδακιλίνης. Η βεδακιλίνη σε συνδυασμό με πρετομανίδη φαίνεται ότι οδηγεί σε υψηλότερη παράταση του QT από εκείνη που αναμένεται με τη βεδακιλίνη μόνο. Ωστόσο, η επίδραση της πρετομανίδης δεν έχει χαρακτηριστεί πλήρως. Στη δοκιμή Nix-TB, 6 ασθενείς (5,5%, συχνές) παρουσίασαν παροδικά εμφανιζόμενα κατά τη θεραπεία ανεπιθύμητα συμβάντα (TEAE) παράτασης του QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα. Σε ολόκληρη τη δοκιμή Nix-TB, κανένας ασθενής δεν αναφέρθηκε ότι παρουσίασε QTcF κατά τη θεραπεία που να υπερβαίνει τα 480 ms. Ένας ασθενής αναφέρθηκε ότι παρουσίασε μεταβολή του QTcF από την έναρξη που να υπερβαίνει τα 60 ms.

Στη δοκιμή ZeNix δεν παρατηρήθηκε παράταση του QT ηλεκτροκαρδιογραφικά στους ασθενείς στο σκέλος θεραπείας διάρκειας 26 εβδομάδων.

Μυελοκαταστολή

Η μυελοκαταστολή αποτελεί μια γνωστή ανεπιθύμητη ενέργεια της λινεζολίδης. Στη δοκιμή Nix-TB, 37% (πολύ συχνές) των ασθενών παρουσίασαν αναιμία, ως την πιο συχνή ADR αιμοποιητικής κυτταροπενίας που αποδίδεται στη λινεζολίδη. Η πλειονότητα των κυτταροπενιών ξεκίνησαν μετά από 2 εβδομάδες θεραπείας. Συνολικά, τρεις ασθενείς παρουσίασαν κυτταροπενίες οι οποίες θεωρήθηκαν σοβαρές: ουδετεροπενία σε 1 ασθενή και αναιμία σε 2 ασθενείς. Και τα 3 σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα οδήγησαν είτε σε προσωρινή διακοπή της λινεζολίδης είτε σε προσωρινή διακοπή της πρετομανίδης, της βεδακιλίνης και της λινεζολίδης, και όλα υποχώρησαν.

Στη δοκιμή ZeNix παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση συμβάντων μυελοκαταστολής, 28,9% έναντι 13,3% για τη δόση των 1.200 mg σε σύγκριση με τη δόση 600 mg λινεζολίδης στην ομάδα θεραπείας 26 εβδομάδων. Τα περισσότερα TEAE μυελοκαταστολής ήταν βαθμού σοβαρότητας 1 ή 2. Συνολικά, η πλειονότητα των πρώτων TEAE μυελοκαταστολής εκδηλώθηκε εντός των πρώτων 9 εβδομάδων θεραπείας, με εξαίρεση την ομάδα θεραπείας 1.200 mg διάρκειας 26 εβδομάδων, στην οποία περίπου τα μισά συμβάντα εκδηλώθηκαν μετά την Εβδομάδα 9.

Στα συνδυαστικά δεδομένα μελετών, 2 ασθενείς ανέφεραν σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα αναιμίας με λινεζολίδη 1.200 mg, ενώ δεν αναφέρθηκε κανένα συμβάν στην ομάδα των 600 mg.

Περιφερική νευροπάθεια

Η περιφερική νευροπάθεια αποτελεί μια γνωστή ADR της λινεζολίδης. Στη δοκιμή Nix-TB, 81% (πολύ συχνές) των ασθενών παρουσίασαν περιφερική νευροπάθεια. Στη δοκιμή ZeNix, 17 ασθενείς (37,8%) ανέφεραν εμφανιζόμενη κατά τη θεραπεία περιφερική νευροπάθεια στην ομάδα θεραπείας 1.200 mg διάρκειας 26 εβδομάδων. Ένα από αυτά τα συμβάντα οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας.

Στην ομάδα θεραπείας 600 mg διάρκειας 26 εβδομάδων αναφέρθηκε περιφερική νευροπάθεια από μικρότερο αριθμό ασθενών, 11 (24,4%), και για κανέναν ασθενή δεν χρειάστηκε διακοπή της θεραπείας με λινεζολίδη ή οριστική διακοπή της θεραπείας.

Οι περισσότερες από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν βαθμού 1 και εμφανίστηκαν μετά από 8 εβδομάδες.

Οπτική νευροπάθεια

Η οπτική νευροπάθεια αποτελεί μια γνωστή ανεπιθύμητη ενέργεια της λινεζολίδης. Δύο ασθενείς (2%, συχνές) στη δοκιμή Nix-TB ανέπτυξαν οπτική νευροπάθεια, και οι δύο μετά από 16 εβδομάδες θεραπείας. Και οι δύο περιπτώσεις ήταν σοβαρές, επιβεβαιώθηκαν κατά την εξέταση αμφιβληστροειδούς ως οπτική νευροπάθεια/νευρίτιδα και οδήγησαν σε οριστική διακοπή της λινεζολίδης· και οι δύο ανεπιθύμητες ενέργειες υποχώρησαν.

Στη δοκιμή ZeNix συνολικά, 4 (2,2%) ασθενείς ανέφεραν εμφανιζόμενη κατά τη θεραπεία οπτική νευροπάθεια. Και οι 4 ασθενείς ήταν στην ομάδα 1.200 mg λινεζολίδης διάρκειας 26 εβδομάδων (8,9%). Η μέγιστη σοβαρότητα ήταν βαθμού 1 (ήπια) για 1 ασθενή, βαθμού 2 (μέτρια) για 2 ασθενείς και βαθμού 3 (σοβαρή) για 1 ασθενή. Σε όλους τους ασθενείς έγινε οριστική διακοπή της λινεζολίδης, με εξαίρεση 1 ασθενή, ο οποίος είχε ήδη ολοκληρώσει τη θεραπεία κατά τον χρόνο εκδήλωσης του συμβάντος. Η εκδήλωση του συμβάντος σημειώθηκε μετά από 3 μήνες θεραπείας και όλα τα συμβάντα υποχώρησαν. Δεν αναφέρθηκαν συμβάντα οπτικής νευροπάθειας σε δόσεις λινεζολίδης 600 mg στη δοκιμή ZeNix.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει εμπειρία οξείας υπερδοσολογίας με την πρετομανίδη. Θα πρέπει να λαμβάνονται γενικά μέτρα για την υποστήριξη των βασικών ζωτικών λειτουργιών συμπεριλαμβανομένης παρακολούθησης των σημάτων ζωτικών παραμέτρων και του ΗΚΓ, σε περίπτωση εκούσιας ή τυχαίας υπερδοσολογίας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιμυκοβακτηριδιακά, φάρμακα για τη θεραπεία της φυματίωσης, κωδικός ATC: J04AK08.

Μηχανισμός δράσης

Ο μηχανισμός δράσης της πρετομανίδης θεωρείται ότι περιλαμβάνει την αναστολή της σύνθεσης των λιπιδίων του κυτταρικού τοιχώματος υπό αερόβιες συνθήκες και τη δημιουργία αντιδραστικών ειδών αζώτου υπό αναερόβιες συνθήκες. Η αναγωγική ενεργοποίηση της πρετομανίδης από μια μυκοβακτηριακή εξαρτώμενη από τη δεαζαφλαβίνη (F420) νιτροαναγωγή απαιτείται για τη δραστηριότητα τόσο υπό αερόβιες όσο και υπό αναερόβιες συνθήκες (βλ. επίσης τον μηχανισμό αντοχής, παρακάτω).

Αντοχή

Η ενεργοποίηση της πρετομανίδης, η οποία λαμβάνει χώρα εντός του βακτηριακού κυττάρου, εξαρτάται από ένζυμα που κωδικοποιούνται από 5 γονίδια: τον συμπαράγοντα F420-εξαρτώμενη νιτροαναγωγή που ονομάζεται Ddn· μια αφυδρογονάση της 6-φωσφορικής γλυκόζης που ονομάζεται Fgd1· και τα ένζυμα της F420 βιοσυνθετικής οδού (FbiA, FbiB και FbiC). Μεταλλάξεις στα 5 γονίδια που κωδικοποιούν αυτά τα ένζυμα (*ddn*, *fgd1*, *fbiA*, *fbiB*, *fbiC*) έχουν συσχετιστεί με υψηλού επιπέδου αντοχή στην πρετομανίδα *in vitro*.

Δεν έχουν όλα τα απομονωμένα στελέχη με αυξημένες ελάχιστες ανασταλτικές συγκεντρώσεις (MIC) μεταλλάξεις σε αυτά τα γονίδια, το οποίο υποδεικνύει την ύπαρξη τουλάχιστον ενός άλλου μηχανισμού αντοχής.

Η πρετομανίδα δεν εμφανίζει διασταυρούμενη αντοχή με οποιαδήποτε αντιφυματικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται επί του παρόντος, εκτός από τη δελαμανίδα όπου η διασταυρούμενη αντοχή έχει καταδειχθεί *in vitro*. Αυτό είναι πιθανό ότι οφείλεται στην ενεργοποίηση της πρετομανίδης και της δελαμανίδης μέσω της ίδιας οδού, βλ. παραπάνω. Μόνο μία περίπτωση απόκτησης αντοχής στην πρετομανίδα έχει παρατηρηθεί μέχρι σήμερα στις δοκιμές με χορηγό την TB Alliance.

Σημείο διακοπής ελέγχου ευαισθησίας

Με βάση τις περιορισμένες διαθέσιμες πληροφορίες, μια κρίσιμη συγκέντρωση για την πρετομανίδα έχει οριστεί προσωρινά στο 1 µg/ml για έλεγχο με χρήση του συστήματος MGIT. Πάνω από 99% των κλινικών απομονωμένων στελεχών που εξετάστηκαν έδειξαν τιμές MIC ίσες με ή μικρότερες από 1 µg/ml. Αντιστρόφως, όλα τα απομονωμένα στελέχη *Mycobacterium tuberculosis* με γνωστούς μηχανισμούς αντοχής στην πρετομανίδα είχαν τιμές MIC πάνω από αυτήν τη συγκέντρωση.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Δοκιμή Nix-TB:

Η πρετομανίδα αξιολογήθηκε σε μια πολυκεντρική, ανοικτής επισήμανσης μελέτη που διενεργήθηκε σε ασθενείς με

- πνευμονική TB οφειλόμενη σε *M. tuberculosis* με αντοχή σε ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη, φάρμακο φθοριοκινολόνης και ενέσιμο αντιμικροβιακό φάρμακο δεύτερης γραμμής [εκτεταμένα ανθεκτική στα φάρμακα TB (XDR-TB), κατά τον προ του 2021 ορισμό του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ)],
- πνευμονική TB οφειλόμενη σε *M. tuberculosis* με αντοχή στην ισονιαζίδη και στη ριφαμπικίνη, οι οποίοι ήταν δυσανεκτικοί ή δεν ανταποκρίνονταν στη συνήθη θεραπεία (TI/NR MDR-TB).

Οι ασθενείς έλαβαν την ενδεικνυόμενη αγωγή πρετομανίδης-βεδακιλίνης-λινεζολίδης για 6 μήνες (με δυνατότητα παράτασης σε 9 μήνες) με 24 μήνες παρακολούθησης· η δόση έναρξης της λινεζολίδης ήταν είτε 600 mg δύο φορές την ημέρα είτε 1.200 mg μία φορά την ημέρα. Ένα σύνολο 109 ασθενών έλαβαν θεραπεία κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας για τη μελέτη ήταν θεραπευτική αποτυχία, οριζόμενη ως η επίπτωση βακτηριολογικής αποτυχίας, βακτηριολογικής υποτροπής (μετατροπή της καλλιέργειας σε θετική κατάσταση μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με το ίδιο στέλεχος *Mycobacterium tuberculosis*, μετά από μετατροπή σε αρνητική κατά τη διάρκεια της θεραπείας) ή κλινικής αποτυχίας μέσω παρακολούθησης μέχρι 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Οι ασθενείς που κρίθηκαν ως θεραπευτικές αποτυχίες κατηγοριοποιήθηκαν ως ότι είχαν μη ευνοϊκή έκβαση.

Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν τα 35,6 έτη με το 48% να είναι γυναίκες και το 52% άνδρες. Η μέση διάρκεια από την αρχική διάγνωση TB ήταν 24 μήνες. 47%/38% των ασθενών είχαν μονόπλευρες/αμφοτερόπλευρες κοιλότητες και 51% των ασθενών ήταν HIV-θετικοί (με μέσο αριθμό CD4 κυττάρων 396 κύτταρα/µl).

Η έκβαση της κύριας ανάλυσης αποτελεσματικότητας παρουσιάζεται στον πίνακα παρακάτω.

Πίνακας 2: Κύρια ανάλυση αποτελεσματικότητας για τη μελέτη Nix-TB

	Σύνολο	XDR	TI/NR MDR
N	109	71 (65%)	38 (35%)
Μη αξιολογήσιμοι	2	1	1
Σύνολο αξιολογήσιμων	107	70	37
Ευνοϊκή	98 (92%)	63 (90%)	35 (95%)
Μη ευνοϊκή	9 (8%)	7 (10%)	2 (5%)

XDR (κατά τον προ του 2021 ορισμό του ΠΟΥ): εκτεταμένα ανθεκτική στα φάρμακα (αντοχή σε ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη, φάρμακο φθοριοκινολόνης και ενέσιμο αντιμικροβιακό φάρμακο δεύτερης γραμμής)

TI/NR MDR: μη ανεκτική στη θεραπεία ή μη ανταποκρινόμενη πολυανθεκτική στα φάρμακα (αντοχή τόσο στην ισονιαζίδη όσο και στη ριφαμπικίνη και με δυσανεξία ή μη ανταπόκριση στη συνήθη θεραπεία)

Οι εκβάσεις ήταν παρόμοιες τόσο για HIV αρνητικά όσο και για HIV θετικούς ασθενείς. Από τις 9 μη ευνοϊκές εκβάσεις, 6 ήταν θάνατοι ενόσω λάμβαναν θεραπεία. Δύο πρόσθετοι ασθενείς υποτροπίασαν στην παρακολούθηση μετά το τέλος της θεραπείας, από τους οποίους ο ένας αργότερα κατέληξε.

Δοκιμή ZeNix

Η πρετομανίδη αξιολογήθηκε σε μια μερικώς τυφλοποιημένη, τυχαιοποιημένη δοκιμή φάσης 3 για την αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας διαφόρων δόσεων και διαρκειών θεραπειών με λινεζολίδη συν βεδακιλίνη και πρετομανίδη (BPaL) σε ασθενείς με

- πνευμονική TB οφειλόμενη σε *M. tuberculosis* με αντοχή σε ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη, φάρμακο φθοριοκινολόνης και ενέσιμο αντιμικροβιακό φάρμακο δεύτερης γραμμής [εκτεταμένα ανθεκτική στα φάρμακα TB (XDR-TB), κατά τον προ του 2021 ορισμό του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ)],
- ή πνευμονική TB οφειλόμενη σε *M. tuberculosis* με αντοχή στη ριφαμπικίνη και είτε σε φάρμακο φθοριοκινολόνης ή σε ενέσιμο αντιμικροβιακό φάρμακο δεύτερης γραμμής [προηγούμενη XDR-TB, κατά τον προ του 2021 ορισμό του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ)],
- ή πνευμονική TB οφειλόμενη σε *M. tuberculosis* με αντοχή τόσο στην ισονιαζίδη όσο και στη ριφαμπικίνη, οι οποίοι ήταν δυσανεκτικοί ή δεν ανταποκρίνονταν στη συνήθη θεραπεία (TI/NR MDR-TB).

Συνολικά 181 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ένα από τα 4 σκέλη θεραπείας, εκ των οποίων οι 45 έλαβαν 1.200 mg ή 600 mg λινεζολίδης έκαστος στο θεραπευτικό σχήμα της μελέτης BPaL επί 26 εβδομάδες, ενώ 46 και 45 ασθενείς έλαβαν 1.200 mg ή 600 mg λινεζολίδης στο θεραπευτικό σχήμα της μελέτης BPaL επί 9 εβδομάδες, αντίστοιχα. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 37,1 έτη και το 67,4% ήταν άνδρες. Η πλειονότητα των συμμετεχόντων ήταν λευκοί (63,5%) και οι υπόλοιποι συμμετέχοντες ήταν μαύροι (36,5%). Οι περισσότεροι συμμετέχοντες είχαν τρέχουσα διάγνωση φυματίωσης (έναν συντελεστής διαστρωμάτωσης) υπό μορφή πνευμονικής TB οφειλόμενης σε *M. tuberculosis* με αντοχή στη ριφαμπικίνη και είτε σε φάρμακο φθοριοκινολόνης ή σε ενέσιμο αντιμικροβιακό φάρμακο δεύτερης γραμμής (47,0%) ή πνευμονικής TB οφειλόμενης σε *M. tuberculosis* με αντοχή σε ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη, φάρμακο φθοριοκινολόνης και ενέσιμο αντιμικροβιακό φάρμακο δεύτερης γραμμής (41,4%) και οι υπόλοιποι συμμετέχοντες είχαν πνευμονική TB οφειλόμενη σε *M. tuberculosis* με αντοχή στην ισονιαζίδη και στη ριφαμπικίνη και ήταν δυσανεκτικοί ή δεν ανταποκρίνονταν στη συνήθη θεραπεία (6,6% και 5,0%, αντίστοιχα).

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η επίπτωση της θεραπευτικής αποτυχίας (μη ευνοϊκή έκβαση), οριζόμενη ως βακτηριολογική αποτυχία ή υποτροπή ή κλινική αποτυχία στους 6 μήνες (26 εβδομάδες) μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Οι συμμετέχοντες ταξινομήθηκαν με βάση την ευνοϊκή, μη ευνοϊκή ή μη αξιολογήσιμη κατάσταση στους 6 μήνες (26 εβδομάδες) μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.

Η έκβαση της κύριας ανάλυσης αποτελεσματικότητας παρουσιάζεται στον πίνακα παρακάτω.

Πίνακας 3: Κύρια ανάλυση αποτελεσματικότητας για τη μελέτη ZeNix

	Λινεζολίδη 1.200 mg 26 εβδομάδες (N = 45) n (%)	Λινεζολίδη 1.200 mg 9 εβδομάδες (N = 46) n (%)	Λινεζολίδη 600 mg 26εβδομάδ ες (N = 45) n (%)	Λινεζολίδη 600 mg 9 εβδομάδες (N = 45) n (%)	Σύνολο (N = 181) n (%)
Μη αξιολογήσιμοι Σύνολο αξιολογήσιμων	1 44	1 45	0 45	1 44	3 178
Ευνοϊκή κατάσταση	41 (93,2%)	40 (88,9%)	41 (91,1%)	37 (84,1%)	159 (89,3%)
Μη ευνοϊκή κατάσταση	3 (6,8%)	5 (11,1%)	4 (8,9%)	7 (15,9%)	19 (10,7%)
95% CI για ευνοϊκή κατάσταση	81,3% έως 98,6%	75,9% έως 96,3%	78,8% έως 97,5%	69,9% έως 93,4%	83,8% έως 93,4%

CI = διάστημα εμπιστοσύνης, N = συνολικός αριθμός συμμετεχόντων στον σχετικό πληθυσμό ανάλυσης, n = αριθμός συμμετεχόντων σε κάθε κατηγορία.

Ευνοϊκή και μη ευνοϊκή κατάσταση, όπως ορίζεται στο σχέδιο στατιστικής ανάλυσης για τον τροποποιημένο πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με την πρετομανίδη σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία της πολυανθεκτικής στα φάρμακα φυματίωσης (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της πρετομανίδης είναι παρόμοιες σε ενήλικες υγιείς ασθενείς και σε ενήλικες ασθενείς μολυσμένους με φυματίωση.

Απορρόφηση

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της πρετομανίδης δεν έχει τεκμηριωθεί. Δύο μελέτες ισορροπίας μάζας έχουν υποδείξει ότι η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι μεγαλύτερη από 53% και 64%.

Οι διάμεσες τιμές t_{max} κυμαίνονται από 4 έως 5 ώρες.

Η χορήγηση 200 mg πρετομανίδης με ένα γεύμα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά και θερμίδες αύξησε τη μέση C_{max} κατά 76% και τη μέση AUC_{0-inf} κατά 88% σε σύγκριση με τη χορήγηση στην κατάσταση νηστείας.

Κατανομή

Η σύνδεση της πρετομανίδης με πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος είναι 86,4%, επομένως το αδέσμευτο κλάσμα (f_u) είναι 13,6%. Η σύνδεση με τη λευκοματίνη ανθρώπινου ορού ήταν παρόμοια (82,7%), υποδεικνύοντας ότι η σύνδεση με τη λευκοματίνη είναι υπεύθυνη για τη σύνδεση της πρετομανίδης με πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος.

Ο μέσος φαινόμενος όγκος κατανομής (V_d/F) μετά από εφάπαξ δόση 200 mg στην κατάσταση μετά από πρόσληψη τροφής ήταν 97 l όταν το μέσο βάρος ήταν 72 kg.

Βιομετασχηματισμός

Το μεταβολικό προφίλ της πρετομανίδης δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως. Η πρετομανίδη μεταβολίζεται εκτεταμένα με πάνω από 19 μεταβολίτες αναγνωρισμένους μέσω πολλαπλών μεταβολικών οδών. Σε

μια μελέτη ισορροπίας μάζας, η πρετομανίδα είχε ημίσεια ζωή 16 ωρών, ενώ εκείνη της ολικής ραδιενέργειας ήταν 18 ημέρες, υποδεικνύοντας την παρουσία μερικώς μη αναγνωρισμένων μακρόβιων μεταβολιτών.

In vitro, η πρετομανίδα μεταβολίστηκε μετρίως από το CYP3A4. Ένας ρόλος του CYP3A4 υποστηρίχθηκε περαιτέρω από μια κλινική μελέτη αλληλεπιδράσεων φαρμάκων με επαγωγείς CYP3A4. Η αζωαναγωγή εντός του *Mycobacterium tuberculosis* και δυνητικά στη γαστρεντερική μικροχλωρίδα συμμετέχει επίσης στον μεταβολισμό της πρετομανίδης.

Η πρετομανίδα δεν είναι υπόστρωμα του κυτοχρώματος P450 (CYP) 2C9, 2C19 ή 2D6 *in vitro*.

Αποβολή

Η ανάκτηση της ολικής ραδιενέργειας μετά από μια εφάπαξ δόση ¹⁴C-πρετομανίδης ήταν περίπου 90% με περίπου 53-65% να απεκκρίνεται στα ούρα και 26-38% στα κόπρανα.

Η πρετομανίδα, σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις, δεν είναι υπόστρωμα ή αναστολέας για τους μεταφορείς αντλία εξαγωγής χολικού άλατος (BSEP), πρωτεΐνη εξώθησης πολλαπλών φαρμάκων και τοξινών (MATE)1, MATE2-K, μεταφορέας οργανικών ανιόντων (OAT)1, OAT1B1 και μεταφορέας οργανικών κατιόντων (OCT)1. Η πρετομανίδα δεν είναι υπόστρωμα του OAT3, της πρωτεΐνης αντοχής στον καρκίνο του μαστού (BCRP), της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp), του OCT2 και του πολυπεπτιδίου μεταφοράς οργανικών ανιόντων (OATP)1B3. Η δυνατότητα της πρετομανίδης για αναστολή των P-gp, OATP1B3, OCT2 και BCRP δεν έχει διερευνηθεί σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις.

Η φαινόμενη κάθαρση (CL/F) μετά από μια εφάπαξ δόση ήταν 7,6 και 3,9 l/h στην κατάσταση νηστείας και μετά από πρόσληψη τροφής, αντίστοιχα. Η ημίσεια ζωή αποβολής ήταν 17 ώρες.

Μη γραμμικότητα

Στην κατάσταση νηστείας, η βιοδιαθεσιμότητα μειώθηκε με αυξανόμενες δόσεις (50 έως 1.500 mg/ημέρα), με κορεσμό απορρόφησης πάνω από 1.000 mg. Στην κατάσταση μετά από πρόσληψη τροφής, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές στη βιοδιαθεσιμότητα στις δόσεις από 50 mg έως 200 mg.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της πρετομανίδης δεν έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς με μειωμένη ηπατική λειτουργία.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της πρετομανίδης δεν έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική της πρετομανίδης δεν έχει τεκμηριωθεί στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Ηλικιωμένοι

Υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα (n=5) σχετικά με τη χρήση της πρετομανίδης σε ηλικιωμένους ασθενείς (≥65 ετών).

Φυλή

Δεν υπήρξαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της πρετομανίδης μεταξύ Μαύρων και Λευκών ασθενών. Η φαρμακοκινητική της πρετομανίδης δεν έχει τεκμηριωθεί σε άλλους φυλετικούς πληθυσμούς.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Καταρράκτες αναπτύχθηκαν σε αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκε πρετομανίδη στα 300 mg/kg/ημέρα για 13 εβδομάδες με δόση 7-πλάσια της μέγιστης συνιστώμενης ανθρώπινης δόσης (MRHD) και στα 100 mg/kg/ημέρα για 26 εβδομάδες με 3-4-πλάσια έκθεση στην MRHD. Οι καταρράκτες δεν ήταν παρόντες στο τέλος της δοσολογίας σε πιθήκους στους οποίους χορηγήθηκε από του στόματος πρετομανίδη στα 450 mg/kg/ημέρα (10,5-πλάσια της έκθεσης στην MRHD) για 4 εβδομάδες και 300 mg/kg/ημέρα (5,4-πλάσια της έκθεσης στην MRHD) για 12 επιπλέον εβδομάδες, αλλά παρατηρήθηκαν σε 2 από 12 πιθήκους κατά τη διάρκεια της περιόδου ανάκαμψης 13 εβδομάδων μετά τη θεραπεία. Σε μια επακόλουθη μελέτη σε πιθήκους, δεν παρατηρήθηκαν καταρράκτες μετά από 13 εβδομάδες θεραπείας με έως και 300 mg/kg/ημέρα από του στόματος πρετομανίδη (5-πλάσια της έκθεσης στην MRHD) ή κατά τη διάρκεια της περιόδου ανάκαμψης 20 εβδομάδων μετά τη θεραπεία. Επιπροσθέτως, δεν παρατηρήθηκαν καταρράκτες στις μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων έως και 9 μηνών σε πιθήκους (περίπου 2-3-πλάσια της έκθεσης στην MRHD). Επιπλέον, σε μια 2ετή μελέτη καρκινογένεσης σε αρουραίους, η πρετομανίδη οδήγησε σε αυξημένη επίπτωση καταρράκτη στα 10 mg/kg/ημέρα, το οποίο είχε ως αποτέλεσμα έκθεση στο ίδιο εύρος με την MRHD. Η κλινική σχετικότητα αυτού του ευρήματος είναι άγνωστη.

Στις μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων στους αρουραίους, παρατηρήθηκαν σπασμοί σε συστηματικές εκθέσεις 4 έως 10 φορές υψηλότερες από την κλινική έκθεση στην MRHD των 200 mg/ημέρα ($C_{max} = 3,1 \mu\text{g/ml}$ και $AUC_{0-24} = 57 \text{ h}\times\mu\text{g/ml}$). Στις μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων σε πιθήκους, παρατηρήθηκαν σπασμοί σε εκθέσεις 2 έως 8 φορές υψηλότερες από την έκθεση στην MRHD. Και στα δύο είδη, παρατηρήθηκαν σπασμοί σε χαμηλότερες εκθέσεις κατά τη διάρκεια των μελετών μεγαλύτερης διάρκειας (6 μηνών στους αρουραίους και 9 μηνών στους πιθήκους). Ο μηχανισμός των σπασμών στις μη κλινικές μελέτες με την πρετομανίδη είναι άγνωστος. Η κλινική σχετικότητα αυτού του ευρήματος είναι άγνωστη.

Η πρετομανίδη έχει το δυναμικό να επηρεάσει την καρδιακή επαναπόλωση μέσω αποκλεισμού των διαύλων καλίου hERG ή/και άλλων καρδιακών ιοντικών διαύλων συμπεριλαμβανομένων των Nav1.5 και KCNQ1/minK.

Τοξικότητα των όρχεων παρατηρήθηκε σε αρουραίους και ποντικούς χωρίς περιθώριο έκθεσης στην MRHD. Μειωμένη γονιμότητα έως πλήρης στειρότητα παρατηρήθηκε σε αρσενικούς αρουραίους που έλαβαν από του στόματος πρετομανίδη. Δεν υπήρξαν άμεσες επιδράσεις της πρετομανίδης στα αναπαραγωγικά όργανα σε πιθήκους στους οποίους χορηγήθηκε από του στόματος πρετομανίδη για 3 μήνες και 9 μήνες. Μειωμένη κινητικότητα σπερματοζωαρίων, ολικοί αριθμοί σπερματοζωαρίων και αυξημένη μη φυσιολογική αναλογία σπερματοζωαρίων παρατηρήθηκαν στους πιθήκους. Με βάση τα προκλινικά δεδομένα, τα τρωκτικά είναι επιρρεπή σε επαγόμενη από την πρετομανίδη βλάβη των όρχεων. Τα επίπεδα ορού των ορμονών του αρσενικού αναπαραγωγικού συστήματος αποτελούν βιοδείκτες οι οποίοι αλλοιώνονται σε συσχέτιση με αυτήν τη βλάβη. Στην προκλινική μελέτη σε πρωτεύοντα, δεν παρατηρήθηκαν σχετιζόμενες με την πρετομανίδη αλλοιώσεις στους όρχεις ή στις ορμόνες του αρσενικού αναπαραγωγικού συστήματος.

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες ανάπτυξης του εμβρύου-κύησης και περιγεννητικής-μεταγεννητικής ανάπτυξης.

Η μεταφορά της πρετομανίδης από τη μητέρα στο θηλάζον μικρό μέσω του μητρικού γάλακτος μελετήθηκε στους αρουραίους. Μετά από δοσολογία 20 mg/kg/ημέρα για 14 ημέρες, η μέση συγκέντρωση πλάσματος της μητέρας 6 ώρες μετά τη δόση ήταν 2,84 $\mu\text{g/ml}$, το οποίο είναι παρόμοιο με τη μέση C_{max} σταθεροποιημένης κατάστασης για 200 mg πρετομανίδης στους ανθρώπους. Ταυτόχρονα, η μέση συγκέντρωση στο γάλα ήταν 4,07 $\mu\text{g/ml}$ και η μέση συγκέντρωση πλάσματος στα θηλάζοντα μικρά των αρουραίων ήταν 0,119 $\mu\text{g/ml}$. Η συγκέντρωση της πρετομανίδης στο γάλα των αρουραίων δεν προβλέπει απαραίτητα τη συγκέντρωση της πρετομανίδης στο ανθρώπινο γάλα.

Δεν ανιχνεύθηκαν μεταλλαξιγόνες ή κλαστογόνες επιδράσεις στις συμβατικές μελέτες γονοτοξικότητας με την πρετομανίδη. Ένας κυκλοφορών μεταβολίτης της πρετομανίδης, M50, ήταν

μεταλλαξιόγonos σε μια βακτηριακή δοκιμασία ανάστροφης μετάλλαξης. Δεν αποκαλύφθηκε ενδεχόμενη καρκινογόνος δράση σε μια μελέτη 6 μηνών σε διαγονιδιακούς ποντικούς όπου παράγεται αυτός ο μεταβολίτης. Σε μια 2ετή μελέτη σε αρουραίους, παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση αδενωμάτων κυττάρων Leydig σε δόση 10 mg/kg/ημέρα. Αυτή η παρατήρηση πιθανώς δεν είναι ιδιαίτερα σχετική για τους ανθρώπους.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Λακτόζη μονοϋδρική
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Αμυλούχο γλυκολικό νάτριο
Στεατικό μαγνήσιο
Οξείδιο του πυριτίου, κolloειδές
Νάτριο λαουρυλοθειικό
Ποβιδόνη

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

4 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλες από υψηλής πυκνότητας πολυαιθυλένιο (HDPE) με βιδωτό πώμα από πολυπροπυλένιο με επένδυση από χαρτοπολλτό και απορροφητικό βαμβάκι ή συμπλήρωμα κενού.

Συσκευασία: 26 δισκία.

Συσκευασίες κυψέλης από PVC/PVdC-φύλλο αλουμινίου.

Συσκευασίες: 14, 14 × 1 (μοναδιαίας δόσης), 182, 182 × 1 (μοναδιαίας δόσης) δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 31 Ιουλίου 2020
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 23 Ιουνίου 2023

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1.
Komarom
2900
Ουγγαρία

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ (ΚΥΨΕΛΗ)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Donprela 200 mg δισκία
πρετομανίδα

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 200 mg πρετομανίδης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Δισκίο

Κυψέλες:
14 δισκία
182 δισκία

Διάτρητες κυψέλες μοναδιαίας δόσης:
14 × 1 δισκίο
182 × 1 δισκίο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Dovprela 200 mg δισκία

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ
ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER)**

ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Donprela 200 mg δισκία
πρετομανίδη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Mylan IRE Healthcare Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ (ΦΙΑΛΗ)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Donprela 200 mg δισκία
πρετομανίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 200 mg πρετομανίδης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

26 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1437/003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Dovprela 200 mg δισκία

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΗΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Donprela 200 mg δισκία
πρετομανίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 200 mg πρετομανίδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

26 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1437/003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Donprela 200 mg δισκία πρετομανίδα

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Donprela και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Donprela
3. Πώς να πάρετε το Donprela
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Donprela
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Donprela και ποια είναι η χρήση του

Το Donprela περιέχει τη δραστική ουσία πρετομανίδα, ένας τύπος αντιβιοτικού. Τα αντιβιοτικά είναι φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται για την καταστροφή των βακτηριδίων που προκαλούν ασθένειες.

Το Donprela χρησιμοποιείται σε ενήλικες (ηλικίας 18 ετών και άνω) σε συνδυασμό με δύο άλλα φάρμακα που ονομάζονται λινεζολίδα και βεδακιλίνη για τη θεραπεία της φυματίωσης που επηρεάζει τους πνεύμονες:

- η οποία είναι ανθεκτική σε πολλές άλλες κατηγορίες αντιβιοτικών (ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη, οποιοδήποτε φάρμακο φθοριοκινολόνης και οποιοδήποτε ενέσιμο αντιμικροβιακό φάρμακο δεύτερης γραμμής), ή
- η οποία είναι ανθεκτική μόνο στην ισονιαζίδη και τη ριφαμπικίνη, όταν δεν ανταποκρίνεστε ή είστε δυσανεκτικοί στη συνήθη θεραπεία.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Donprela

Μην πάρετε το Donprela

- σε περίπτωση αλλεργίας στην πρετομανίδα, στα αντιβιοτικά της ομάδας που ονομάζεται νιτροϊμιδαζόλες, ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)

Καθώς η πρετομανίδα πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα κατά της φυματίωσης – λινεζολίδα και βεδακιλίνη – παρακαλείστε να διασφαλίσετε ότι έχετε διαβάσει την

παράγραφο «Μην πάρετε» των φύλλων οδηγιών χρήσης για αυτά τα φάρμακα επίσης. Εάν έχετε αμφιβολίες σχετικά με οποιεσδήποτε πληροφορίες στα φύλλα οδηγιών χρήσης, επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Donprela εάν:

- έχετε μειωμένη ηπατική λειτουργία
- καταναλώνετε οινοπνευματώδη σε τακτική βάση
- έχετε μειωμένη νεφρική λειτουργία
- έχετε ή είχατε κατά το παρελθόν διαταραχές του καρδιακού ρυθμού, ή εάν κάποιος στην οικογένειά σας έχει πρόβλημα καρδιακού ρυθμού
- έχετε καρδιακή ανεπάρκεια
- έχετε ή είχατε κατά το παρελθόν υποδραστήριο θυρεοειδή
- έχετε μειωμένα επίπεδα ασβεστίου, μαγνησίου ή καλίου στο αίμα

Ηπατική βλάβη

Υπάρχει κίνδυνος ηπατικής βλάβης όταν λαμβάνετε θεραπεία με Donprela, λινεζολίδη και βεδακιλίνη. Συνεπώς, ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί για σημεία ηπατικής βλάβης και θα γίνεται λήψη δειγμάτων αίματος πριν από την έναρξη της θεραπείας και τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε συμπτώματα όπως:

- κόπωση
- έλλειψη ή απώλεια όρεξης
- ναυτία
- κιτρίνισμα του δέρματος και των οφθαλμών
- σκουρόχρωμα ούρα
- κοιλιακό άλγος

Ο γιατρός θα προσαρμόσει τη θεραπεία σας εάν επηρεαστεί το ήπαρ σας.

Μειωμένος αριθμός κυττάρων αίματος

Η θεραπεία με Donprela, λινεζολίδη και βεδακιλίνη μπορεί να μειώσει σοβαρά τον αριθμό των κυττάρων του αίματος, όπως αιμοπετάλια, ερυθρά αιμοσφαίρια και λευκά αιμοσφαίρια που ονομάζονται ουδετερόφιλα. Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας αμέσως σχετικά με οποιαδήποτε σημεία μωλωπισμών, αιμορραγίας ή λοιμώξεων.

Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί τα πλήρη αιμοδιαγράμματα πριν από την έναρξη της θεραπείας και τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ο γιατρός θα προσαρμόσει τη θεραπεία σας εάν μειωθεί ο αριθμός των κυττάρων του αίματός σας.

Νευρικές διαταραχές στα άκρα χέρια, άκρα πόδια ή τους οφθαλμούς

Νευρικές διαταραχές στα άκρα χέρια, άκρα πόδια ή τους οφθαλμούς μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας εάν έχετε προβλήματα όρασης ή μούδιασμα, μυρμηκίαση ή αίσθημα καύσου στα άκρα χέρια ή στα άκρα πόδια σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ο γιατρός σας θα προσαρμόσει τη θεραπεία σας σε αυτές τις περιπτώσεις. Εάν εμφανιστούν προβλήματα όρασης, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας για μια άμεση οφθαλμολογική εξέταση.

Αυξημένο επίπεδο γαλακτικού οξέος στο αίμα

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, μπορεί να εμφανιστεί μια διαταραχή υπερ-οξέωσης του αίματος η οποία ονομάζεται γαλακτική οξέωση. Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας εάν έχετε υποτροπιάζουσα ναυτία ή έμετο. Ο γιατρός σας μπορεί να προσαρμόσει τη θεραπεία σας σε αυτές τις περιπτώσεις.

Καρδιακά προβλήματα

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, μπορεί να εμφανιστεί μια συγκεκριμένη ανωμαλία του καρδιακού ρυθμού η οποία είναι γνωστή ως παράταση του QT. Ο γιατρός σας επομένως θα διενεργήσει ΗΚΓ πριν από την έναρξη της θεραπείας και τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η θεραπεία σας θα

προσαρμοστεί εάν παρουσιαστούν ανωμαλίες του καρδιακού ρυθμού. Επιπλέον, τα επίπεδα καλίου, ασβεστίου και μαγνησίου θα παρακολουθούνται και θα διορθώνονται εάν είναι μη φυσιολογικά.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Donprela δεν έχει μελετηθεί σε συνδυασμό με φάρμακα εκτός από τη λινεζολίδα και τη βεδακιλίνη και ως εκ τούτου δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται ως μέρος οποιουδήποτε άλλου θεραπευτικού συνδυασμού.

Παιδιά και έφηβοι

Αυτό το φάρμακο δεν συνιστάται για παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών. Ο λόγος είναι διότι δεν έχει μελετηθεί στη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Donprela

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα συμπεριλαμβανομένων φυτικών θεραπειών. Αυτά μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο με τον οποίο λειτουργεί το Donprela ή να αυξήσουν τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών.

Αποφύγετε τη θεραπεία με Donprela και οποιαδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα ταυτόχρονα. Αυτά ενδέχεται να μειώσουν τη δράση του Donprela έτσι ώστε η θεραπεία σας μπορεί να μη λειτουργεί· επομένως, ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως σχετικά με τα εξής:

- ριφαμπικίνη, ριφαμυκίνη, ριφαπεντίνη, ριφαμπουτίνη: άλλα φάρμακα για τη θεραπεία της φυματίωσης ή ορισμένων άλλων λοιμώξεων
- εφαιβιρένζη, ετραβιρίνη: φάρμακα για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό HIV
- καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη: φάρμακα για τη θεραπεία της επιληψίας και ορισμένων καταστάσεων πόνου
- υπερικό (St John's wort): ένα φυτικό φάρμακο για τη θεραπεία της κατάθλιψης και του άγχους

Πρέπει επίσης να **αποφεύγετε** τη χρήση φαρμάκων τα οποία μπορεί να έχουν επιβλαβή επίδραση στο ήπαρ σας (εκτός από τη βεδακιλίνη και τη λινεζολίδα). Απευθυνθείτε στον γιατρό σας ο οποίος θα μπορεί να σας πει σε ποια φάρμακα εφαρμόζεται αυτό.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν χρησιμοποιείτε:

- μεθοτρεξάτη: ένα φάρμακο για τη θεραπεία σοβαρής φλεγμονής των αρθρώσεων, καρκίνου και της δερματικής πάθησης ψωρίαση
- βενζυλοπενικιλίνη, σιπροφλοξασίνη: φάρμακα για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων
- ινδομεθακίνη: ένα φάρμακο για τη θεραπεία του πόνου και της φλεγμονής
- ριτοναβίρη: ένα φάρμακο για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό HIV

Το Donprela με οιοπνευματώδη

Αποφεύγετε την κατανάλωση οιοπνευματωδών ενόσω λαμβάνετε θεραπεία με το Donprela, καθώς αυτό αυξάνει τον κίνδυνο σοβαρής ηπατικής βλάβης.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

• Κύηση

Υπάρχουν πολύ περιορισμένες γνώσεις σχετικά με τη χρήση της Donprela κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Συνεπώς, το Donprela χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν το όφελος για την ασθενή υπερτερεί του δυνητικού κινδύνου για το έμβρυο. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν θα πρέπει να λάβετε θεραπεία με το Donprela.

- **Θηλασμός**
Δεν είναι γνωστό εάν η προτομανίδα περνά στο ανθρώπινο γάλα. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν θα πρέπει να διακόψετε τον θηλασμό ή να αποφύγετε τη θεραπεία με το Donprela.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Ενδέχεται να αισθανθείτε ζάλη αφού πάρετε το Donprela ή μπορεί να παρουσιάσετε προβλήματα με την όρασή σας. Μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα εάν συμβεί αυτό.

Το Donprela περιέχει λακτόζη και νάτριο

Αν ο γιατρός σας, σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Donprela

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Το Donprela χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με λινεζολίδη και βεδακιλίνη. Παρακαλείστε να διαβάσετε επίσης τα φύλλα οδηγιών χρήσης από αυτά τα φάρμακα. Εάν έχετε απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνιστώμενη δόση είναι

- Donprela: 1 δισκίο μία φορά την ημέρα
- λινεζολίδη: 600 mg την ημέρα
- βεδακιλίνη: 400 mg μία φορά την ημέρα για 2 εβδομάδες, ακολουθούμενα από 200 mg 3 φορές την εβδομάδα (με τουλάχιστον 48 ώρες μεταξύ των δόσεων). Για παράδειγμα, μπορείτε να πάρετε τη βεδακιλίνη τη Δευτέρα, Τετάρτη και Παρασκευή κάθε εβδομάδα από την εβδομάδα 3 και εξής.

Τρόπος χρήσης

Παίρνετε το Donprela ταυτόχρονα με τη λινεζολίδη και τη βεδακιλίνη. Να καταπίνετε τα δισκία με ένα ποτήρι νερό και να τα παίρνετε μαζί με τροφή.

Τα δισκία λαμβάνονται υπό την άμεση επίβλεψη ενός επαγγελματία υγείας ή σύμφωνα με την τοπική πρακτική.

Διάρκεια χρήσης

Η διάρκεια της θεραπείας με τον συνδυασμό Donprela, λινεζολίδης και βεδακιλίνης είναι 26 εβδομάδες. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να παρατείνει αυτήν την περίοδο ή να διακόψει προσωρινά τη δοσολογία για να διασφαλίσει ότι η θεραπεία είναι ασφαλής και αποτελεσματική για σας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Donprela από την κανονική

Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας και πάρτε μαζί σας τη συσκευασία του φαρμάκου.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Donprela

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Οποιαδήποτε δόση προτομανίδης και βεδακιλίνης που παραλείφθηκε συνιστάται να αναπληρωθεί στο τέλος της θεραπείας. Δόσεις λινεζολίδης που παραλείφθηκαν λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών της

λινεζολίδης δεν συνιστάται να αναπληρώνονται. Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν έχετε παραλείψει μια δόση και δεν είστε σίγουροι τι να κάνετε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Donprela

Μη σταματήσετε να παίρνετε το Donprela ή τα φάρμακα συνδυασμού λινεζολίδη ή βεδακιλίνη χωρίς την άδεια του γιατρού σας. Η παράλειψη δόσεων ή η μη ολοκλήρωση του πλήρους κύκλου θεραπείας ενδέχεται να καταστήσει τη θεραπεία αναποτελεσματική και η φυματίωσή σας μπορεί να επιδεινωθεί. Επιπλέον, κάτι τέτοιο θα μπορούσε να αυξήσει την πιθανότητα τα βακτήρια να καταστούν ανθεκτικά σε αυτά τα φάρμακα.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Όταν το Donprela χρησιμοποιείται μαζί με λινεζολίδη και βεδακιλίνη, έχουν αναφερθεί οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας αμέσως εάν παρουσιάσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- μειωμένος αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων
Πιθανά σημάδια είναι αίσθημα κόπωσης, αδυναμία, δύσπνοια, απώλεια των αισθήσεων και αυξημένη δίψα.
- αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων στο αίμα τα οποία ονομάζονται τρανσαμινάσες, όπως ALT, AST
Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε συμπτώματα όπως κόπωση, έλλειψη ή απώλεια όρεξης, ναυτία, κιτρίνισμα του δέρματος και των οφθαλμών, σκουρόχρωμα ούρα ή κοιλιακό άλγος.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων ή αιμοπεταλίων
Τα πιθανά σημάδια είναι μωλωπισμοί, αιμορραγία ή λοιμώξεις.
- αυξημένα επίπεδα στο αίμα ενός ηπατικού ενζύμου που ονομάζεται γάμμα GT (που υποδεικνύει πόσο καλά λειτουργεί το ήπαρ σας)
- αυξημένο επίπεδο γαλακτικού οξέος στο αίμα
Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας εάν έχετε υποτροπιάζουσα ναυτία ή έμετο.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να παρουσιαστούν με τις ακόλουθες συχνότητες:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- ναυτία, έμετος, δυσπεψία
- ακμή
- μειωμένη όρεξη
- νευρικά προβλήματα στα άκρα χέρια ή στα άκρα πόδια, όπως πόνος, αίσθημα καύσου, μη φυσιολογική αίσθηση ή μούδιασμα

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- μυκητιασική (συμπεριλαμβανομένου του ζυμομύκητα κάντιντα) λοίμωξη στο στόμα ή στον λαιμό, η οποία εμφανίζεται ως λευκές κηλίδες
- δυσκολίες στον ύπνο
- κόπωση
- διαταραχή της γεύσης

- ζάλη
- κεφαλαλγία
- μυϊκός σπασμός, μυϊκός και σκελετικός πόνος, όπως πόνος στις αρθρώσεις, οσφυαλγία, μυϊκός πόνος
- διάρροια, δυσκοιλιότητα
- φλεγμονή της επένδυσης του στομάχου, φλεγμονή του παγκρέατος
- παλινδρόμηση των υγρών του στομάχου στον οισοφάγο
- κοιλιακό άλγος
- τριχόπτωση, ξηροδερμία, κνησμός του δέρματος, εξάνθημα
- ερεθισμός ή πόνος του οφθαλμού, ξηροφθαλμία, προβλήματα όρασης
- βλάβη του οπτικού νεύρου ή/και φλεγμονή με οίδημα και διαταραχές της όρασης
- μη φυσιολογική ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς (παρατεταμένο διάστημα QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα)
- αυξημένα επίπεδα στο αίμα για:
 - αμυλάση
 - χολερυθρίνη, μια κίτρινη ουσία διάσπασης της χρωστικής του αίματος
 - λιπάση
 - αλκαλική φωσφατάση
 - κρεατινίνη
 - κρεατινοφωσφοκινάση
 - ουρία
- μειωμένο επίπεδο σακχάρου στο αίμα
- μειωμένο επίπεδο μαγνησίου στο αίμα

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- μυκητιασική λοίμωξη
- υπερβολική απώλεια υγρών, μειωμένος όγκος σωματικών υγρών
- άγχος, κατάθλιψη
- διογκωμένο ήπαρ
- κιτρίνισμα του δέρματος, των εσωτερικών οργάνων ή/και του λευκού των οφθαλμών (ίκτερος)
- διαταραχή του φακού του οφθαλμού
- επιδείνωση της ικανότητας καθαρής εστίασης στα κοντινά αντικείμενα
- κνησμός του οφθαλμού, οίδημα του οφθαλμού
- οίδημα του οπτικού δίσκου (που οδηγεί σε απώλεια όρασης)
- κώφωση
- αίσθημα αυξημένου καρδιακού παλμού
- αυξημένος καρδιακός παλμός
- χαμηλή αρτηριακή πίεση
- βήχας, ρινορραγία
- αίσθημα φουσκώματος
- αίσθημα καύσου στη γλώσσα, διόγκωση των μικρών δομών που μοιάζουν με θηλές στην επάνω επιφάνεια της γλώσσας
- έκζεμα, υπερβολική μελάγχρωση του δέρματος
- αδυναμία επίτευξης ή διατήρησης στύσης
- αιμορραγία από τη μήτρα σε ακανόνιστα διαστήματα, ιδιαίτερα μεταξύ των αναμενόμενων έμμηνων ρύσεων
- αίσθημα αδιαθεσίας
- μη φυσιολογική παρουσία της πρωτεΐνης λευκοματίνη στα ούρα
- έμετος με αίμα
- μειωμένη αποβολή του προϊόντος διάσπασης μυϊκού ιστού κρεατινίνη μέσω των νεφρών
- ανεπάρκεια λευκών και ερυθρών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων

- μειωμένο επίπεδο ασβεστίου στο αίμα
- αυξημένα επίπεδα στο αίμα για:
 - ισοένζυμο κρεατινοφωσφοκινάσης (MB)
 - ουρικό οξύ

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Donprela

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί, στη φιάλη ή στην κυψέλη μετά την «ΛΗΞΗ»/«EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Donprela

- Η δραστική ουσία είναι η πρετομανίδα. Κάθε δισκίο περιέχει 200 mg πρετομανίδης.
- Τα άλλα συστατικά είναι λακτόζη μονοϋδρική, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, αμυλούχο γλυκολικό νάτριο, στεατικό μαγνήσιο, οξείδιο του πυριτίου κολλοειδές, νάτριο λαουρυλοθειικό, ποβιδόνη.

Εμφάνιση του Donprela και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Donprela είναι λευκό έως υπόλευκο, ωοειδές δισκίο χαραγμένο με την ένδειξη «M» στη μία πλευρά και «P200» στην άλλη πλευρά. Διαστάσεις δισκίου: 18 × 9 mm.

Τα δισκία παρέχονται σε:

Συσκευασίες κυψέλης που περιέχουν 14, 14 × 1, 182 ή 182 × 1 δισκία

Πλαστικές φιάλες που περιέχουν 26 δισκία

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

Viatrix
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatrix UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Viatrix ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti

Viatrix OÜ
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatrix AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatrix Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viatrix Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

España

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

Polska

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

France

Viatrix Santé
Tél: +33 1 40 80 15 55

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

Viatrix Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatrix SIA
Tel: +371 676 055 80

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatrix Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>