

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Comprimido de Dovprela 200 mg

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 200 mg de pretomanid.

Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido contém 294 mg de lactose (como monodrato) e 5 mg de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos.

Comprimidos ovais de branco a branco gelo com M de um lado e P200 do outro.
Dimensões do comprimido: 18 × 9 mm.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

O Dovprela é indicado em combinação com bedaquilina e linezolida, em adultos, para o tratamento da tuberculose (TB) pulmonar extensivamente resistente a drogas (XDR), ou intolerante ao tratamento ou não responsiva aos tratamentos com múltiplas drogas (MDR), ver as secções 4.2, 4.4 e 5.1.

Deve ser considerada a orientação oficial sobre o uso apropriado de agentes antibacterianos.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com pretomanid deve ser iniciado e monitorizado por um médico experiente no tratamento da tuberculose resistente às múltiplas drogas.

O Pretomanid deve ser administrado por terapia diretamente observada (DOT) ou de acordo com a prática local.

Posologia

A dose recomendada é de 200 mg (um comprimido) de pretomanid uma vez ao dia, durante 26 semanas.

Uma duração mais longa da terapia pode ser considerada em doentes que não responderam adequadamente ao tratamento às 26 semanas, caso a caso (ver a secção 5.1).

Pretomanid deve ser administrado apenas em combinação com bedaquilina (400 mg uma vez por dia durante 2 semanas seguido de 200 mg 3 vezes por semana [com pelo menos 48 horas entre as doses])

oralmente durante um total de 26 semanas) e linezolida (1.200 mg por dia oralmente durante até 26 semanas).

As informações do produto para bedaquilina e linezolida devem ser consultadas para obter informações adicionais sobre o uso destes medicamentos.

Além disso, ver a secção 4.4 para obter informações sobre a modificação da dose de linezolida que foi aplicada durante o estudo clínico Nix-TB e ver a secção 5.1 para obter detalhes sobre o estudo.

Descontinuação do regime de tratamento pretomanid-bedaquilina-linezolida (ver também as secções 4.4, 4.8 e 5.1)

- Se a bedaquilina ou o pretomanid for descontinuado por qualquer razão, todo o regime de combinação deve ser descontinuado.
- Se a linezolida for descontinuada permanentemente durante as quatro semanas iniciais consecutivas de tratamento, todo o regime de combinação deve ser descontinuado.
- Se o linezolida for descontinuado após as quatro semanas iniciais de tratamento consecutivo, o regime pode ser continuado apenas com bedaquilina e pretomanid.

Doses não tomadas

Quaisquer doses não tomadas de pretomanid e bedaquilina devem ser compensadas no final do tratamento. As doses de linezolida que não foram tomadas devido a reações adversas à linezolida não devem ser compensadas no final do tratamento.

Consultar as informações do produto para bedaquilina e linezolida para obter informações adicionais sobre o uso destes medicamentos.

Duração do tratamento

A duração total do tratamento com pretomanid em combinação com bedaquilina e linezolida é de 26 semanas. Os dados sobre uma duração mais longa do tratamento são limitados. Uma duração mais longa da terapia pode ser considerada em doentes que não responderam adequadamente ao tratamento às 26 semanas, caso a caso (ver a secção 5.1).

Idosos (≥ 65 anos de idade)

Há poucos dados clínicos sobre o uso de pretomanid em doentes idosos. Portanto, a segurança e a eficácia do pretomanid em doentes idosos não foi estabelecida.

Insuficiência hepática

A segurança e a eficácia do pretomanid em populações com insuficiência hepática não foi estabelecida. (ver a secção 4.4).

Insuficiência renal

A segurança e a eficácia do pretomanid em populações com insuficiência renal não foi estabelecida. Não há dados disponíveis. O uso em pacientes com insuficiência renal não é recomendado.

População pediátrica

A segurança e a eficácia do pretomanid em crianças e adolescentes ainda não foi estabelecida. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Via oral.

O pretomanid deve ser tomado com alimentos (ver a secção 5.2).

Os comprimidos devem ser engolidos com água.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa, outros nitroimidazóis ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A segurança e eficácia do pretomanid não foram estabelecidas para o seu uso em combinação com medicamentos diferentes de bedaquilina e linezolida como parte do regime de dosagem recomendado e, portanto, o pretomanid não deve ser usado como parte de qualquer outro regime.

Hepatotoxicidade

A Hepatotoxicidade pode ocorrer com o uso do regime composto por pretomanid, bedaquilina e linezolida. Os testes laboratoriais relacionados com o fígado devem ser monitorizados. Deve-se evitar o uso de álcool e medicamentos hepatotóxicos (incluindo suplementos herbais), além dos especificados na declaração de indicação (ver a secção 4.1), durante o regime, especialmente em doentes com função hepática comprometida.

Sintomas e sinais (como fadiga, anorexia, náuseas, icterícia, urina escura, sensibilidade hepática e hepatomegalia) devem ser abordados durante o tratamento. Os testes laboratoriais (alanina-aminotransferase [ALT], aspartato aminotransferase [AST], fosfatase alcalina e bilirrubina) devem ser monitorizados no início do tratamento e no mínimo uma vez por semana durante o primeiro mês de tratamento, quinzenalmente durante o mês 2, e mensalmente depois, durante o tratamento, e conforme o necessário. Se houver evidência de disfunção hepática nova ou piorando, deve ser feito um teste para hepatite viral e outros medicamentos hepatotóxicos devem ser descontinuados. O tratamento com todo o regime deve ser interrompido se:

- As elevações da aminotransferase são acompanhadas por uma elevação total da bilirrubina superior a 2 vezes o limite superior do normal.
- As elevações da aminotransferase são superiores a 8 vezes o limite superior do normal.
- As elevações da aminotransferase são superiores a 5 vezes o limite superior do normal e persistem para além de 2 semanas.

O tratamento pode ser reiniciado sob estreita vigilância quando as enzimas hepáticas e os sintomas clínicos se normalizarem.

Modificação/interrupção devido a reações adversas ao linezolida

A modificação ou interrupção da dosagem de linezolida pode ser necessária durante o curso da terapia para gerir as toxinas de linezolida conhecidas. As recomendações abaixo refletem os procedimentos utilizados no estudo Nix-TB (secção 5.1).

Mielosupressão

As contagens de sangue completas devem ser monitorizadas no mínimo no início do tratamento, às duas semanas, e depois mensalmente nos doentes que recebem linezolida como parte do regime de combinação. Os parâmetros hematológicos são variáveis de medida para medida e as diminuições devem ser avaliadas no contexto da condição médica geral do doente. As orientações abaixo podem ser consideradas quando é provável que a linezolida tenha causado a diminuição na contagem de sangue. Considere pausar ou reduzir a dose de linezolida nas seguintes situações.

- Anemia - se a hemoglobina cair abaixo de 80 g/l ou mais de 25% abaixo do início do tratamento.
- Leucopenia - se a Contagem de Neutrófilos Absolutos (ANC) cair abaixo de $0,75 \times 10^9/l$ ou significativamente abaixo da linha de base. Confirme com um teste de repetição antes de tomar outras decisões, pois os ANCs podem ter variabilidade diurna e outras.
- Trombocitopenia - se as plaquetas caírem abaixo de $50 \times 10^9/l$ ou significativamente abaixo da linha de base. O ideal é confirmar com um teste de repetição antes de tomar outras decisões.

Quando for observada uma melhora na mielossupressão, considere retomar a linezolida na dose inicial ou na metade da dose inicial.

Neuropatia periférica e neuropatia ótica

A neuropatia periférica associada ao linezolida é geralmente reversível ou melhorada com interrupção, redução de dose ou descontinuação da dosagem de linezolida. Quando for observada uma melhora na neuropatia periférica, considere retomar a linezolida na metade da dose inicial. No estudo Nix-TB (secção 5.1), a incidência de interrupção/redução/descontinuação de linezolida devido à neuropatia periférica aumentou constantemente a partir de cerca de 2 meses de terapia ao longo da conclusão da terapia. Monitorizar os sintomas visuais em todos os doentes que recebem o regime de combinação de pretomanid, bedaquilina e linezolida. Se um doente apresenta sintomas de deficiência visual, interromper a dosagem de linezolida e obter exame oftalmológico imediato para avaliar sinais de neuropatia ótica.

Acidose láctica

A acidose láctica é uma reação adversa conhecida de linezolida. Os doentes que desenvolvem náuseas ou vômitos recorrentes devem receber avaliação médica imediata, incluindo avaliação dos níveis de bicarbonato e ácido láctico e a interrupção do linezolida deve ser considerada. A linezolida pode ser reiniciada em dose menor com monitorização próxima quando os sinais e sintomas de acidose láctica se resolvem.

Prolongamento de QT

O prolongamento do QT foi relatado com o regime de combinação de pretomanid, bedaquilina e linezolida. O prolongamento do QT é uma reação adversa conhecida de bedaquilina. A bedaquilina em combinação com o pretomanid parece resultar num prolongamento do QT superior ao esperado apenas com a bedaquilina. No entanto, o impacto do pretomanid não foi totalmente caracterizado.

Um ECG deve ser obtido antes do início do tratamento e pelo menos mensalmente durante o tratamento com o regime de combinação de pretomanid, bedaquilina e linezolida. O soro de potássio, cálcio e magnésio devem ser obtidos na linha de base e corrigidos se anormais. O acompanhamento dos eletrólitos deve ser realizado se for detetado um prolongamento de QT.

O seguinte pode aumentar o risco de prolongamento do QT:

- um histórico de Torsade de Pointes,
- um histórico pessoal ou familiar de síndrome de QT longo congénita,
- um histórico de hipotireoidismo ou de hipotireoidismo contínuo,
- bradiarritmia contínua,
- insuficiência cardíaca ou doença cardíaca estrutural conhecida,
- Intervalo QT corrigido pelo método Fridericia (QTcF) > 450 ms (confirmado por eletrocardiograma de repetição) ou
- níveis séricos de cálcio, magnésio ou potássio abaixo dos limites inferiores do normal.

Todo o regime de pretomanid, bedaquilina e linezolida deve ser interrompido se o doente desenvolver arritmia ventricular clinicamente significativa ou um intervalo QTcF superior a 500 ms (confirmado por ECG repetido). Se ocorrer síncope, deve ser obtido um ECG para detetar o prolongamento do QT.

O risco de prolongamento do QT para o regime de combinação não foi estabelecido em exposições superiores aos níveis terapêuticos. O risco pode ser aumentado se a exposição sistémica do pretomanid for elevada (ver as secções 4.5 e 5.2).

Excipientes

Dovprela contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros, como intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou má absorção de glucose-galactose, não devem tomar este medicamento. O Dovprela contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, ou seja, essencialmente "sem sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos de outros medicamentos sobre o pretomanid

Indutores CYP3A4

Pretomanid é metabolizado em parte pelo CYP3A4. Em consequência, a exposição ao pretomanid pode ser reduzida durante a coadministração com indutores de CYP3A4. Nos estudos de interação de doses múltiplas de pretomanid com múltiplas doses de rifampicina ou efavirenz, a AUC_{0-24h} de pretomanid foi reduzida em 66% ou 35%, respetivamente. Devido à possibilidade de uma redução do efeito terapêutico do pretomanid como consequência de uma diminuição da exposição sistémica, deve ser evitada a coadministração de pretomanid e indutores de CYP3A4 moderados ou fortes (p. ex., efavirenz, etravirina, rifamicinas incluindo rifampicina, rifapentina e rifabutina, carbamazepina, fenitoína, hipericão de São João (*Hypericum perforatum*)) usados sistemicamente (ver a secção 4.4).

Num estudo de interação de doses múltiplas de pretomanid com doses múltiplas de lopinavir impulsionado pelo ritonavir, a AUC_{0-24h} de pretomanid foi reduzida em 17%.

Efeitos do pretomanid noutros medicamentos

Substratos OAT3

Pretomanid é um inibidor do transportador OAT3 *in vitro*, o que pode resultar no aumento clínico das concentrações de medicamentos de substrato OAT3 e pode aumentar o risco de reações adversas destes medicamentos.

Se o pretomanid for coadministrado com medicamentos de substrato OAT3 (p. ex., metotrexato, benzilpenicilina, indometacina, ciprofloxacina), deve ser realizada a monitorização de reações adversas relacionadas com medicamentos de substrato OAT3 e, se necessário, deve ser considerada a redução da dose do medicamento OAT3 (ver a secção 4.4).

Substratos de CYP2C8, CYP2C9 e CYP2C19

O pretomanid demonstrou inibir o CYP2C8 e o CYP2C19 de uma forma dependente do tempo *in vitro*. A indução de CYP2C8, CYP2C9 e CYP2C19 pelo pretomanid não foi estudada. Portanto, o efeito líquido do pretomanid nos substratos de CYP2C8 e/ou CYP2C19 é desconhecido.

Consequentemente, o tratamento concomitante com substratos de CYP2C8, CYP2C9 e CYP2C19 deve ser acompanhado de perto.

Substratos do Pgp, OATP1B3, OCT2 e BCRP

O potencial do pretomanid para inibir o Pgp, OATP1B3, OCT2 e BCRP *in vivo* é desconhecido.

Recomenda-se cautela no tratamento concomitante com pretomanid e substratos de transporte com um índice terapêutico estreito.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Há dados muito limitados sobre o uso do pretomanid em mulheres grávidas. Os estudos com animais não indicam efeitos nocivos diretos ou indiretos no desenvolvimento embrionário (ver a secção 5.3).

O Pretomanid só deve ser usado durante a gravidez se o benefício para a doente for considerado como superior ao risco potencial ao feto.

Amamentação

Desconhece-se se o pretomanid / os metabolitos são excretados no leite humano. Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis nos animais mostraram excreção de pretomanid no leite (ver a secção 5.3). Um risco para a criança que mama não pode ser excluído. Deve ser tomada a

decisão de interromper a amamentação ou de descontinuar a terapia pretomanid, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a mulher.

Fertilidade

Não existem dados humanos sobre o efeito do pretomanid na fertilidade. A administração oral de pretomanid causou uma redução acentuada da fertilidade em ratos machos (ver a secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O Pretomanid pode ter um pequeno efeito sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Tem sido relatada tonturas em alguns doentes que tomam pretomanid e alguns doentes tiveram deficiência visual. Isto deve ser considerado ao avaliar a capacidade de um doente para conduzir ou operar máquinas (ver a secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

As reações adversas mais frequentes durante o tratamento com pretomanid em combinação com bedaquilina e linezolida foram náuseas (36%), vômitos (28%) e aumento das transaminases (21%). 81% e 37% dos doentes sofreram neuropatia periférica e anemia, que são reações adversas conhecidas à linezolida, respetivamente. Náuseas, vômitos e transaminases aumentadas são possíveis reações adversas aos três medicamentos do regime. Consulte o Resumo das Características do Medicamento de bedaquilina e linezolida para mais informações sobre as reações adversas causadas por estes dois medicamentos.

Lista em tabela das reações adversas

As reações adversas aos medicamentos (RAMs) relatadas no estudo não controlado da fase 3 em 109 doentes tratados com pretomanid em combinação com bedaquilina e linezolida estão resumidas na tabela abaixo, por classe e frequência de órgãos do sistema. As ADRs consideradas atribuídas à linezolida estão marcados com Δ.

Classe de sistema de órgãos	Muito frequentes ≥1/10	Frequentes ≥1/100 a <1/10	Pouco frequentes ≥1/1.000 a <1/100
Infecções e infestações			Infeção fúngica, candidíase oral, infeção fúngica oral
Doenças do sangue e do sistema linfático	Anemia Δ	Leucopenia Δ, neutropenia Δ, trombocitopenia Δ,	Linfopenia Δ, pancitopenia Δ
Doenças do metabolismo e da nutrição	Diminuição do apetite	Hipoglicémia, acidose láctica Δ	Acidose Δ, desidratação, hipocalcemia, hipovolemia, hipomagnesemia
Perturbações do foro psiquiátrico		Insónia	Ansiedade, depressão
Doenças do sistema nervoso	Neuropatia periférica* Δ, dor de cabeça	Disgeusia, tonturas	
Afeções oculares		Deficiência visual*, irritação ocular, dor ocular, neuropatia ótica*Δ	Problemas nos olhos, olho seco, prurite ocular,

Classe de sistema de órgãos	Muito frequentes ≥1/10	Frequentes ≥1/100 a <1/10	Pouco frequentes ≥1/1.000 a <1/100
			inchaço ocular, papiledema, presbiopia
Afecções do ouvido e do labirinto			Surdez
Cardiopatias			Palpitações, taquicardia sinusal
Vasculopatias			Hipotensão
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			Tosse, epistaxe
Doenças gastrointestinais	Náuseas, vômitos, dispepsia, dores abdominais*	Gastrite*, diarreia, constipação, doença do refluxo gastroesofágico, pancreatite*	Distensão abdominal, glosodinia, hematémese
Doenças hepatobiliares	Aumento de transaminase*	Hiperbilirrubinemia	Hepatomegalia, icterícia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Acne*, prurido*, erupção cutânea*	Pele seca, alopecia	Dermatite alérgica, hiperpigmentação cutânea
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Dor músculo-esquelética*	Espasmos musculares	Rigidez músculo-esquelética
Doenças dos órgãos genitais e da mama			Disfunção erétil, metrorragia
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Fadiga, astenia	Mal-estar
Exames complementares de diagnóstico	Aumento da gama-glutamilttransferase; aumento da amilase*	Eletrocardiograma QT prolongado, aumento da fosfatase alcalina no sangue, aumento da creatina fosfocinase no sangue, aumento da ureia no sangue, aumento da lipase*	Albumina urina presente, aumento da creatinina sanguínea, aumento da creatinina fosfoquinase MB, aumento do ácido úrico sanguíneo, redução da depuração renal creatinina

*Os termos selecionados são colapsados da seguinte forma: neuropatia periférica (sensação de ardor, hipoestesia, hiporreflexia, neuropatia periférica, paraestesia, neuropatia motora periférica, neuropatia sensorimotora periférica, neuropatia sensorial periférica); gastrite (gastrite, gastrite crônica); acne (acne, dermatite acneiforme); dores musculoesqueléticas (artralgia, dor nas costas, costochondrite, mialgia, dor nas extremidades); aumento das transaminases (aumento da alanina aminotransferase

(ALT), aumento da aspartato aminotransferase (AST), lesão hepática induzida por drogas, aumento da enzima hepática, função hepática anormal, aumento do teste de função hepática, aumento das transaminases); erupção cutânea (erupção cutânea, eritematosa, erupção maculopapular, erupção papular, erupção vesicular); prurido (prurido, prurido generalizado, erupção pruriginosa); dor abdominal (dor abdominal, dor abdominal inferior, dor abdominal superior, sensibilidade abdominal); deficiência visual (visão turva, acuidade visual reduzida, deficiência visual); amilase aumentada (amilase aumentada, hiperamilasaemia); lipase aumentada (hiperlipasaemia, lipase aumentada); neuropatia ótica (neuropatia ótica, neurite ótica); pancreatite (pancreatite, pancreatite hemorrágica).

Descrição de reações adversas selecionadas

Aumento das transaminases

No ensaio Nix-TB, no qual 109 doentes foram tratados com pretomanid em combinação com bedaquilina e linezolida, 21% dos doentes experimentaram a RAM de transaminases aumentadas (muito comum). Com exceção de um doente que morreu devido a pneumonia e sepse, todos os doentes que sofreram aumento de transaminases puderam continuar ou retomar a terapia após a interrupção, e completar o curso completo do tratamento.

Prolongamento do intervalo QT do ECG

O prolongamento do QT é uma reação adversa conhecida de bedaquilina. A bedaquilina em combinação com o pretomanid parece resultar num prolongamento do QT superior ao esperado apenas com a bedaquilina. No entanto, o impacto do pretomanid não foi totalmente caracterizado. No ensaio Nix-TB, 6 doentes (5,5%, comum) experimentaram um prolongamento do QT. Em todo o ensaio Nix-TB, nenhum sujeito relatou ter um tratamento QTcF emergente superior a 480 ms. Apenas um sujeito relatou ter uma alteração da linha de base de QTcF superior a 60 ms.

Mielosupressão

A mielosupressão é uma reação adversa conhecida de linezolida. No ensaio Nix-TB, 37% (muito comum) dos doentes sofreram anemia, como a RAM mais comum de citopenia hematopoiética atribuída à linezolida. A maior parte das citopénias começou após 2 semanas de tratamento. No total, três doentes apresentaram citopénias consideradas graves: neutropenia em 1 doente e anemia em 2 doentes. Todos os 3 eventos adversos graves resultaram na interrupção de linezolida ou na interrupção de pretomanid, bedaquilina, e linezolida, e todos resolvidos.

Neuropatia periférica

A neuropatia periférica é uma conhecida RAM de linezolida. No ensaio Nix-TB, 81% (muito comum) dos doentes sofreram de neuropatia periférica. A maior parte destas reações adversas ocorreu após 8 semanas de tratamento e resultou na interrupção da dosagem, redução da dose ou descontinuação da linezolida. Nenhuma reação adversa relacionada à neuropatia periférica levou a uma descontinuação de todo o regime de estudo.

Neuropatia ótica

A neuropatia ótica é uma reação adversa conhecida de linezolida. Dois doentes (2%, comum) no ensaio Nix-TB desenvolveram neuropatia ótica, ambos após 16 semanas de tratamento. Ambos foram graves, confirmados no exame da retina como neuropatia/neurite ótica e resultaram na descontinuação da linezolida; ambas as reações adversas foram resolvidas.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. **Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).**

4.9 Sobredosagem

Não há experiência de overdose aguda com pretomanid. Devem ser tomadas medidas gerais para apoiar as funções vitais básicas, incluindo a monitorização de sinais vitais e ECG em caso de overdose deliberada ou acidental.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antimicobactérias, medicamentos para o tratamento da tuberculose, código ATC: ainda não atribuído.

Mecanismo de ação

Pensa-se que o mecanismo de ação do pretomanid envolve inibição da síntese de lipídios da parede celular sob condições aeróbicas e geração de espécies reativas de nitrogénio sob condições anaeróbicas. A ativação reductiva do pretomanid por uma deazaflavina micobacteriana (F420) - nitro-reductase dependente é necessária para a atividade tanto em condições aeróbicas como anaeróbicas (ver também o mecanismo de resistência, abaixo).

Resistência

A ativação do pretomanid, que ocorre dentro da célula bacteriana, depende de enzimas codificadas por 5 genes: um cofator F420-dependente nitroreductase chamado Ddn; uma glucose-6-fosfato desidrogenase chamada Fgd1; e as enzimas da via biossintética F420 (FbiA, FbiB e FbiC). Mutações nos 5 genes que codificam estas enzimas (*ddn*, *fgd1*, *fbiA*, *fbiB*, *fbiC*) têm sido associadas a um alto nível de resistência ao pretomanid *in vitro*.

Nem todos os isolados com concentrações inibitórias mínimas (CMI) aumentadas têm mutações nestes genes, sugerindo a existência de pelo menos um outro mecanismo de resistência.

Pretomanid não apresenta resistência cruzada com nenhum medicamento anti-tuberculose atualmente utilizado, exceto no caso da delamanida, em que a resistência cruzada foi demonstrada *in vitro*. É provável que isto se deva ao fato de o pretomanid e o delamanid serem ativados através da mesma via, ver acima. Até agora, apenas um caso de aquisição de resistência ao pretomanid foi observado em ensaios patrocinados pela TB Alliance.

Breakpoint do teste de suscetibilidade

Com base na informação limitada disponível, uma concentração crítica para o pretomanid é provisoriamente fixada em 1 µg/ml para testes utilizando o Sistema MGIT. Mais de 99% dos isolados clínicos pesquisados apresentaram valores MIC iguais ou inferiores a 1 µg/ml. Por outro lado, todos os isolados de *Mycobacterium tuberculosis* com mecanismos conhecidos de resistência ao pretomanid tinham valores de MIC acima dessa concentração.

Eficácia e segurança clínicas

O pretomanid foi avaliado num estudo multicêntrico, aberto, realizado em indivíduos com XDR, MDR intolerante ao tratamento ou tuberculose pulmonar não-responsiva MDR. Os sujeitos receberam o regime indicado de pretomanid-bedaquilina-linezolida por 6 meses (prorrogável até 9 meses) com 24 meses de acompanhamento; a dose inicial de linezolida foi 600 mg duas vezes ao dia ou 1200 mg uma vez ao dia. Um total de 109 pacientes foi tratado durante a realização do estudo.

O desfecho primário de eficácia do estudo foi o fracasso do tratamento, definido como a incidência de falha bacteriológica, recidiva bacteriológica (conversão de cultura para estado positivo após a conclusão da terapia com a mesma cepa de *Mycobacterium tuberculosis*, após a conversão para negativo durante a terapia), ou falha clínica através de acompanhamento até 6 meses após o término do tratamento. Os sujeitos considerados fracassos de tratamento foram categorizados como tendo um resultado desfavorável.

A média de idade dos doentes foi de 35,6 anos, sendo 48% do sexo feminino e 52% do masculino. A duração média desde o diagnóstico inicial da tuberculose foi de 24 meses. 47%/38% dos doentes tinham cavidades unilaterais/bilaterais e 51% dos doentes eram HIV positivos (com uma contagem média de células CD4 de 396 células/ μ l).

O resultado da análise da eficácia primária é apresentado na tabela abaixo.

	Total	XDR	TI/NR MDR
N	109	71 (65%)	38 (35%)
Inestimável	2	1	1
Totalmente estimável	107	70	37
Favorável	98 (92%)	63 (90%)	35 (95%)
Não favorável	9 (8%)	7 (10%)	2 (5%)

XDR: extensivamente resistente a drogas

TI/NR MDR: intolerante ao tratamento ou resistente às múltiplas drogas não responsivo

Os resultados foram semelhantes tanto em indivíduos HIV negativos como HIV positivos. Dos 9 resultados desfavoráveis, 6 foram mortes enquanto recebiam tratamento. Dois sujeitos adicionais recaíram no acompanhamento após o término do tratamento; um desses sujeitos morreu mais tarde.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com pretomanid em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento da tuberculose resistente às múltiplas drogas (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Autorização de Introdução no Mercado condicional

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá, pelo menos anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

As propriedades farmacocinéticas do pretomanid são semelhantes em indivíduos adultos saudáveis e em pacientes adultos infetados pela tuberculose.

Absorção

A biodisponibilidade absoluta do pretomanid ainda não foi estabelecida. Dois estudos de balanço de massa indicaram que a biodisponibilidade absoluta é superior a 53% e 64%.

Os valores t_{max} medianos variam de 4 a 5 horas.

A administração de 200 mg de pretomanid com uma refeição rica em gordura e calorias aumentou a média C_{max} em 76% e a média AUC_{0-inf} em 88% em comparação com a administração no estado de jejum.

Distribuição

A ligação do pretomanid às proteínas plasmáticas humanas é de 86,4%, portanto a fração não ligada (f_u) é de 13,6%. A ligação da albumina ao soro humano foi semelhante (82,7%), indicando que a ligação à albumina é responsável pela ligação da proteína plasmática humana do pretomanid.

O volume médio aparente de distribuição (V_d/F) após uma dose única de 200 mg no estado alimentado era de 97 L quando o peso médio era de 72 kg.

Biotransformação

O perfil metabólico do pretomanid não foi completamente elucidado. O pretomanid é amplamente metabolizado com mais de 19 metabólitos identificados através de múltiplas vias metabólicas. No estudo de balanço de massa, o pretomanid teve uma meia-vida de 16 horas, enquanto a de radioatividade total foi de 18 dias, indicando a presença de metabólitos parcialmente não identificados de longa duração.

In vitro, pretomanid foi moderadamente metabolizado pelo CYP3A4. Uma função do CYP3A4 foi ainda suportada por um estudo clínico de interação medicamentosa com indutores do CYP3A4. A nitro-redução dentro do *Mycobacterium tuberculosis* e potencialmente na microflora gastrointestinal também está envolvida no metabolismo do pretomanid.

Pretomanid não é um substrato de citocromo P450 (CYP) 2C9, 2C19 ou 2D6 in vitro.

Eliminação

A recuperação da radioatividade total após uma dose única de ¹⁴C-pretomanid foi de aproximadamente 90%, com cerca de 53-65% excretados na urina e 26-38% nas fezes.

O pretomanid, em concentrações clinicamente relevantes, não é um substrato ou inibidor para os transportadores, bomba de exportação de sal biliar (BSEP), proteína de extrusão de múltiplas drogas e toxinas (MATE)1, MATE2-K, transportador orgânico de ânions (OAT)1, OAT1B1 e transportador orgânico de cátions (OCT)1. Pretomanid não é um substrato de OAT3, proteína de resistência ao cancro de mama (BCRP), P-glicoproteína (P gp), OCT2 e polipéptido orgânico de transporte de ânions (OATP)1B3. O potencial de inibição do P gp, OATP1B3, OCT2 e BCRP pelo pretomanid não foi investigado em concentrações clinicamente relevantes.

A depuração aparente (CL/F) após uma dose única foi de 7,6 e 3,9 l/h nos estados de jejum e alimentação, respetivamente. A meia-vida de eliminação foi de 17 horas.

Não-linearidade

No estado de jejum, a biodisponibilidade diminuiu com doses crescentes (50 a 1500 mg/dia), com saturação de absorção acima de 1000 mg. No estado alimentado, não houve alterações significativas na biodisponibilidade entre as doses de 50 mg a 200 mg.

Populações especiais

Insuficiência hepática

A farmacocinética do pretomanid não foi estabelecida em doentes com função hepática comprometida.

Insuficiência renal

A farmacocinética do pretomanid não foi estabelecida em doentes com função renal comprometida.

População pediátrica

A farmacocinética do pretomanid não foi estabelecida na população pediátrica.

Idosos

Há poucos dados clínicos (n=5) sobre o uso de pretomanid em sujeitos idosos (≥65 anos).

Raça

Não houve diferenças clinicamente significativas na farmacocinética do pretomanid entre sujeitos negros e caucasianos. A farmacocinética do pretomanid não foi estabelecida e outras populações raciais.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Cataratas desenvolveram-se em ratos que receberam pretomanid a uma dose de 300 mg/kg/dia por 13 semanas com 7 vezes a dose máxima recomendada de exposição humana (MRHD) e a 100 mg/kg/dia por 26 semanas com 3-4 vezes a exposição a MRHD. As cataratas não estavam presentes ao final da dosagem em macacos que receberam pretomanid oral a 450 mg/kg/dia (10,5 vezes a exposição de MRHD) por 4 semanas e 300 mg/kg/dia (5,4 vezes a exposição de MRHD) por mais 12 semanas, mas observadas em 2 de 12 macacos durante o período de recuperação pós tratamento de 13 semanas. Num estudo subsequente em macacos, não foram observadas cataratas após 13 semanas de tratamento com até 300 mg/kg/dia de pretomanid por via oral (5 vezes a exposição de MRHD) ou durante o período de recuperação pós tratamento de 20 semanas. Além disso, não foram observadas cataratas em estudos de toxicidade por dose repetida de até 9 meses em macacos (aproximadamente 2-3 vezes a exposição de MRHD). Em conjunto, esses estudos sugerem que o nível sem efeitos para cataratas foi de 30 mg/kg/dia observado em ratos (estudo de 26 semanas), o que é 2 vezes a exposição de MRHD de 200 mg/dia.

Em estudos de dose repetida em ratos, foram observadas convulsões em exposições sistêmicas 4 a 10 vezes superiores à exposição clínica de MHRD de 200 mg/dia ($C_{max} = 3,1 \mu\text{g/ml}$ e $AUC_{0-24} = 57 \text{ h} \times \mu\text{g/ml}$). Em estudos de dose repetida em macacos, foram observadas convulsões em exposições 2 a 8 vezes superiores à exposição de MHRD. Em ambas as espécies, foram observadas convulsões em exposições mais baixas durante os estudos de duração mais longa (rato de 6 meses e macaco de 9 meses). O mecanismo das convulsões em estudos não clínicos com o pretomanid é desconhecido. A relevância clínica desta descoberta é desconhecida.

Pretomanid tem o potencial de afetar a repolarização cardíaca através do bloqueio dos canais de potássio hERG e/ou outros canais de iões cardíacos incluindo Nav1.5 e KCNQ1/minK.

A toxicidade testicular foi observada em ratos e camundongos sem margem de exposição de MRHD. A diminuição da fertilidade até à infertilidade completa foi observada em ratos machos tratados com pretomanid via oral. Não houve efeitos diretos do pretomanid nos órgãos reprodutivos dos macacos que receberam pretomanid via oral durante 3 meses e 9 meses. A diminuição da motilidade espermática, a contagem total de espermatozoides e o aumento da proporção anormal de espermatozoides foram observados em macacos. Com base nos dados pré-clínicos, os roedores são suscetíveis a lesões testiculares induzidas por pretomanid. Os níveis séricos dos hormônios reprodutivos masculinos são biomarcadores que são alterados em associação com esta lesão. No estudo pré-clínico de primatas, não foram observadas alterações relacionadas com o pretomanid nos testículos ou hormônios reprodutivos masculinos.

Dados não-clínicos não revelam um risco especial para os seres humanos com base em estudos convencionais de desenvolvimento embrionário-fetal e desenvolvimento peri-pós-natal.

A transferência de pretomanid da mãe para o filhote via leite materno foi estudada em ratos. Após 14 dias de dosagem de 20 mg/kg/dia, a concentração plasmática materna média 6 horas após a dose foi de 2,84 $\mu\text{g/ml}$, que é semelhante à média do estado estacionário C_{max} para 200 mg de pretomanid em humanos. Ao mesmo tempo, a concentração média no leite foi de 4,07 $\mu\text{g/ml}$ e a concentração média no plasma em filhotes de rato foi de 0,119 $\mu\text{g/ml}$. A concentração de pretomanid no leite de rato não prediz necessariamente a concentração de pretomanid no leite humano.

Nenhum efeito mutagénico ou clastogénico foi detetado em estudos convencionais de genotoxicidade com pretomanid. Um metabolito circulante de pretomanid, M50, foi mutagénico num ensaio de mutação reversa bacteriana. Nenhum potencial cancerígeno foi revelado em um estudo de 6 meses em ratos transgénicos no qual esse metabolito é produzido.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Monodrato de lactose
Celulose microcristalina
Glicolato de amido de sódio
Estearato de magnésio
Sílica, coloidal
Sulfato de laurilo de sódio
Povidone

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

24 meses

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos de polietileno de alta densidade (HDPE) com tampa de rosca em polipropileno com revestimento de polpa e algodão absorvente.
Tamanho da embalagem: 26 comprimidos.

Pacotes de blisters de folha de PVC/PVdC-Alumínio.
Tamanhos de embalagem: 14, 14 × 1 (dose unitária), 182, 182 × 1 (dose unitária) comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 Munich, Germany
Telefone: +49 (0) 89 893 119-22
Fax: +49 (0) 89 893 119-20

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO(S)

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 DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO / RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 31 de julho de 2020

Data da última renovação:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1.
Komarom
2900
Hungria

Generics (UK) Limited
Station Close
Potters Bar, EN6 1TL
Reino Unido

Mylan UK Healthcare Ltd
Building 20, Station Close
Potters Bar, EN6 1TL
Reino Unido

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco

ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL

Sendo esta uma autorização de introdução no mercado condicional e de acordo com o artigo 14º-A do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
A fim de avaliar melhor a segurança, eficácia e tolerabilidade de linezolida com bedaquilina e pretomanid após 26 semanas de tratamento em participantes com XDR-TB pulmonar, TB pré-XDR ou intolerante ao tratamento intolerante ou não responsivo à MDR-TB, o titular da autorização de introdução no mercado deve completar e submeter os resultados do estudo em curso ZeNix - A Fase 3 Parcialmente cego, Ensaio Randomizado Avaliando a Segurança e Eficácia de Várias Doses e Durações de Tratamento de Linezolid Plus Bedaquilina e Pretomanid em Participantes com Infecção Pulmonar de Tuberculose Extensivamente Resistente a Drogas (XDR-TB), Pré-XDR-TB ou Tuberculose Multirresistente Intolerante ou Não Responsiva (MDR-TB)	Relatórios anuais a serem apresentados Relatório final até ao 4º trimestre de 2022
A fim de confirmar a segurança e a eficácia do pretomanid, o titular da autorização de introdução no mercado deve completar e apresentar os resultados da Fase 3 em curso do ensaio de avaliação da segurança e eficácia do Bedaquiline Plus Pretomanid Plus Linezolida (B-Pa-L) em indivíduos com Infecção Pulmonar de Tuberculose Extensivamente Resistente a Drogas (XDR-TB) ou de Tuberculose Multirresistente Não-Responsiva (MDR-TB). (NiX)	Relatório final do 2º trimestre de 2021

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CAIXA (BLISTER)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Comprimidos de Dovprela 200 mg
pretomanid

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 200 mg de pretomanid

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose.
Consulte o folheto para obter mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido

Blisters:

14 comprimidos

182 comprimidos

Blisters de dose unitária perfuradas:

14 × 1 comprimido

182 × 1 comprimido

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 Munich
Germany

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO(S)

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Comprimidos de Dovprela 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Comprimidos de Dovprela 200 mg
pretomanid

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

FGK Representative Services GmbH

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR (FRASCO)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Comprimidos de Dovprela 200 mg
pretomanid

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 200 mg de pretomanid

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose.
Consulte o folheto para obter mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

26 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 Munich
Germany

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO(S)

EU/1/20/1437/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Comprimidos de Dovprela 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO IMEDIATO

RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Comprimidos de Dovprela 200 mg
pretomanid

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 200 mg de pretomanid.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose.
Consulte o folheto para obter mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

26 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 Munich
Germany

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO(S)

EU/1/20/1437/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Comprimidos de Dovprela 200 mg pretomanid

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver a secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Dovprela e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Dovprela
3. Como tomar Dovprela
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Dovprela
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Dovprela e para que é utilizado

Dovprela contém a substância ativa pretomanid, um tipo de antibiótico. Os antibióticos são medicamentos usados para matar bactérias que causam doenças.

Dovprela é usado em combinação com dois outros medicamentos chamados linezolida e bedaquilina para tratar a tuberculose que afeta os pulmões, quando a doença se tornou resistente a muitos outros antibióticos:

- tuberculose extensivamente resistente a drogas ou
- tuberculose intolerante ao tratamento ou resistente às múltiplas drogas

É usado em adultos com 18 anos ou mais.

2. O que precisa de saber antes de tomar Dovprela

Não tome Dovprela

- Se tem alergia a pretomanid, a antibióticos do grupo dos nitroimidazóis ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)

Uma vez que o pretomanid deve ser usado em combinação com outros medicamentos contra a tuberculose - linezolida e bedaquilina - por favor leia também a secção "Não tomar" dos folhetos informativos destes medicamentos. Se não tiver a certeza de qualquer informação nos folhetos informativos, por favor contacte o seu médico ou farmacêutico.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Dovprela, se:

- tiver função hepática reduzida
- se bebe álcool regularmente
- tiver função renal reduzida
- tiver ou teve distúrbios do ritmo cardíaco ou se alguém na sua família tiver um problema de ritmo cardíaco
- tiver insuficiência cardíaca
- tiver ou teve tireoide subativa
- tiver redução dos níveis sanguíneos de cálcio, magnésio ou potássio

Lesão hepática

Existe o risco de lesões hepáticas quando se é tratado com Dovprela, linezolida e bedaquilina. O seu médico irá, portanto, monitorizá-lo para detetar sinais de danos no fígado e recolher amostras de sangue antes do início do tratamento e regularmente durante o tratamento.

Informe o seu médico se sentir sintomas tais como:

- fadiga
- falta ou perda do apetite
- náusea
- amarelecimento da pele e dos olhos
- urina escura
- dores abdominais

O médico irá ajustar o seu tratamento se o seu fígado estiver afetado.

Redução do número de células sanguíneas

O tratamento com Dovprela, linezolida e bedaquilina pode reduzir drasticamente o número de células sanguíneas, tais como plaquetas sanguíneas, glóbulos vermelhos e glóbulos brancos chamados neutrófilos. Contacte imediatamente o seu médico sobre quaisquer sinais de nódoas negras, hemorragias ou infeções.

O seu médico irá monitorizar as contagens completas de sangue antes do início do tratamento e regularmente durante o tratamento. O médico irá ajustar o seu tratamento se a sua contagem de células sanguíneas estiver reduzida.

Desordens nervosas nas mãos, pés ou olhos

Desordens nervosas nas mãos, pés ou olhos podem ocorrer durante o tratamento. Contacte o seu médico se tiver problemas de visão ou dormência, formigueiro ou ardor nas mãos ou pés durante o tratamento. O seu médico irá ajustar o seu tratamento nestes casos. Se ocorrerem problemas de visão, contacte um médico para um exame oftalmológico imediato.

Aumento do nível de ácido láctico no sangue

Pode ocorrer uma desordem de excesso de acidificação sanguínea chamada acidose láctica durante o tratamento. Contacte o seu médico se tiver náuseas ou vômitos recorrentes. O seu médico poderá ajustar o seu tratamento nestes casos.

Problemas cardíacos

Pode ocorrer uma certa anormalidade nos batimentos cardíacos conhecido como prolongamento do QT durante o tratamento. O seu médico irá, portanto, realizar um ECG antes do início do tratamento e regularmente durante o tratamento. O seu tratamento será ajustado se ocorrerem anormalidades nos batimentos cardíacos. Além disso, os níveis de potássio, cálcio e magnésio serão monitorizados e corrigidos se anormais.

A segurança e eficácia do Dovprela não foi estudada em combinação com medicamentos diferentes de linezolida e bedaquilina e, portanto, não deve ser usado como parte de qualquer outra combinação de tratamento.

Crianças e adolescentes

Este medicamento não é recomendado para crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos. Isto é porque ele não foi estudado nesta faixa etária.

Outros medicamentos e Dovprela

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar qualquer outro medicamento, incluindo terapias herbais. Isto pode afetar a forma como o Dovprela funciona ou aumentar o risco de efeitos colaterais.

Evite o tratamento com Dovprela e qualquer um dos seguintes medicamentos ao mesmo tempo. Estes podem diminuir o efeito do Dovprela de modo que o seu tratamento possa não funcionar; portanto, informe imediatamente o seu médico sobre estes:

- rifampicina, rifamicina, rifapentina, rifabutina: outros medicamentos para o tratamento da tuberculose ou de algumas outras infeções
- efavirenz, etravirina: medicamentos para o tratamento da infeção pelo HIV
- carbamazepina, fenitoína: medicamentos para tratar a epilepsia e certas condições de dor
- Hipericão de São João: um medicamento herbal para tratar a depressão e a ansiedade

Deve também **evitar** o uso de medicamentos que possam ter um efeito prejudicial no seu fígado (exceto bedaquilina e linezolida). Fale com o seu médico que lhe poderá dizer a quais medicamentos isto se aplica.

Informe o seu médico se estiver a usar:

- metotrexato: um medicamento para tratar inflamação grave das articulações, cancro e a psoríase da pele
- benzilpenicilina, ciprofloxacina: medicamentos para o tratamento de infeções bacterianas
- indometacina: um medicamento para tratar a dor e a inflamação
- ritonavir: um medicamento para tratar a infeção pelo HIV

Dovprela com álcool

Evite beber álcool enquanto estiver a ser tratado com Dovprela, pois isso aumenta o risco de sérios danos ao fígado.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, pensa que pode estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou o seu farmacêutico antes de tomar este medicamento.

- **Gravidez**
Existe um conhecimento muito limitado sobre o uso do Dovprela durante a gravidez. Portanto, o Dovprela só é usado durante a gravidez se o benefício para o paciente superar o risco potencial do feto. Seu médico decidirá se deve ser tratado com Dovprela.
- **Amamentação**
Não se sabe se o pretomanid é transmitido ao leite humano. Seu médico decidirá se deve descontinuar a amamentação ou evitar o tratamento com Dovprela.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Pode sentir-se tonto após tomar Dovprela ou pode ter problemas de visão. Não dirija ou opere máquinas se isso acontecer.

Dovprela contém lactose e sódio

Se o seu médico lhe tiver dito que tem uma intolerância a alguns açúcares, contacte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, ou seja, essencialmente "sem sódio".

3. Como tomar Dovprela

Tome sempre este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

Dovprela é usado em combinação com linezolida e bedaquilina. Por favor, leia também os folhetos informativos destes medicamentos. Caso tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.

A dose recomendada é

- Dovprela: 1 comprimido uma vez ao dia
- linezolida: 1.200 mg diariamente
- bedaquilina: 400 mg uma vez por dia durante 2 semanas seguido de 200 mg 3 vezes por semana (com pelo menos 48 horas entre as doses). Por exemplo, pode tomar bedaquilina na segunda, quarta e sexta-feira todas as semanas a partir da semana 3.

Método de uso

Tome Dovprela ao mesmo tempo que linezolida e bedaquilina. Engula os comprimidos com um copo de água e tome-os com comida.

Os comprimidos são tomados sob observação direta de um profissional de saúde ou de acordo com a prática local.

Duração do uso

A duração do tratamento com a combinação Dovprela, linezolida e bedaquilina é de 26 semanas. O seu médico pode decidir expandir este período ou interromper a dosagem para garantir que o tratamento é seguro e eficaz para si.

Se tomar mais Dovprela do que deveria

Contacte imediatamente o seu médico e leve o pacote de medicamentos consigo.

Caso se tenha esquecido de tomar Dovprela

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Qualquer dose não tomada de pretomanid e bedaquilina deve ser compensada no final do tratamento. As doses de linezolida que não foram tomadas devido a reações adversas não devem ser compensadas. Fale com o seu médico ou o seu farmacêutico se falhou uma dose e não tem a certeza do que fazer.

Se parar de tomar Dovprela

Não pare de tomar Dovprela ou os seus medicamentos combinados linezolida ou bedaquilina sem a autorização do seu médico. Saltar doses ou não completar a terapia pode tornar o tratamento ineficaz e a sua tuberculose pode piorar. Além disso, isso aumentaria a chance de as bactérias se tornarem resistentes a esses medicamentos.

Caso ainda tenha dúvidas sobre o uso deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Quando o Dovprela é usado juntamente com linezolida e bedaquilina, os seguintes efeitos colaterais foram relatados:

Contacte imediatamente o seu médico se experimentar alguma das seguintes situações:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- redução do número de eritrócitos
Os possíveis sinais são cansaço, fraqueza, falta de ar, perda de consciência e aumento da sede.
- aumento dos níveis sanguíneos de enzimas hepáticas chamadas
 - gamma GT (indicando quão bem o seu fígado está a funcionar)
 - transaminase, como ALT, ASTContacte o seu médico ou médica se sentir sintomas como fadiga, falta ou perda de apetite, náuseas, amarelecimento da pele e dos olhos, urina escura ou dor abdominal.

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- redução do número de glóbulos brancos ou plaquetas
Possíveis sinais são hematomas, hemorragias ou infeções.
- aumento do nível de ácido láctico no sangue
Contacte o seu médico se tiver náuseas ou vômitos recorrentes.

Outros efeitos colaterais podem ocorrer com a seguinte frequência:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- dor de cabeça
- náuseas, vômitos, indigestão
- dores abdominais
- acne, comichão na pele, erupções cutâneas
- diminuição do apetite
- problemas nervosos nas mãos ou nos pés, tais como dor, ardor, sensação anormal ou entorpecimento
- dores musculares e do esqueleto, como dores nas articulações, dores nas costas, dores musculares.
- aumento dos níveis sanguíneos:
 - amilase
 - uma enzima hepática chamada gamma GT (que indica quão bem o seu fígado está a funcionar)
 - enzimas hepáticas chamadas transaminase, tais como ALT, AST

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- dificuldades para dormir
- fraqueza, fadiga
- distúrbio do paladar
- tonturas
- espasmos musculares
- diarreia, prisão de ventre
- inflamação do revestimento do estômago, inflamação do pâncreas
- refluxo de sucos estomacais no esôfago
- queda do cabelo, pele seca
- irritação ou dor no olho, problemas de visão
- danos nos nervos óticos e/ou inflamação com inchaços e distúrbios visuais
- atividade elétrica anormal do coração (intervalo QT do eletrocardiograma prolongado)
- aumento dos níveis sanguíneos:
 - bilirrubina, que é a substância de decomposição amarela do pigmento sanguíneo

- lipase
- fosfatase alcalina
- creatinofosfoquinase
- ureia
- diminuição do nível de açúcar no sangue

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- infecção fúngica (incluindo fungos da levedura candida) na boca ou garganta, que aparece como manchas brancas
- infecção fúngica
- perda excessiva de fluido, volume de fluido corporal reduzido
- ansiedade, depressão
- fígado dilatado
- amarelecimento da pele, dos órgãos internos e/ou dos brancos dos olhos (icterícia)
- distúrbio oftalmológico, olho seco
- agravamento da capacidade de focar claramente em objetos próximos
- prurido nos olhos, inchaço nos olhos
- inchaço do disco ótico (levando à perda de visão)
- surdez
- sensação de aumento dos batimentos cardíacos
- aumento dos batimentos cardíacos
- tensão arterial baixa
- tosse, hemorragia nasal
- sensação de inchaço
- língua ardente, alargamento das estruturas pequenas e semelhantes a mamilos na superfície superior da língua
- eczema, excesso ou perda de pigmentação da pele
- rigidez muscular e do esqueleto
- incapacidade de ter ou manter uma ereção
- sangramento do útero em intervalos irregulares, particularmente entre os períodos menstruais esperados
- mal-estar
- presença anormal da albumina proteica na urina
- vômitos de sangue
- acidez do sangue
- diminuição da eliminação do produto de rutura do tecido muscular creatinina através dos rins
- falta de glóbulos brancos e vermelhos, e plaquetas sanguíneas
- diminuição dos níveis no sangue:
 - cálcio
 - magnésio
- aumento dos níveis sanguíneos:
 - creatinina e creatinofosfoquinase
 - ácido úrico

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Dovprela

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na caixa, frasco ou blister após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Dovprela

- A substância ativa é pretomanid. Cada comprimido contém 200 mg de pretomanid.
- Os outros excipientes são lactose monoidratada, celulose microcristalina, glicolato de amido de sódio, estearato de magnésio, sílica coloidal, sulfato de laurilo de sódio, povidona.

Qual o aspeto de Dovprela e conteúdo da embalagem

Dovprela é um comprimido oval de branco a branco gelo com M de um lado e P200 do outro. Dimensões do comprimido: 18 × 9 mm.

Os comprimidos são fornecidos em:

Embalagens blister contendo 14, 14 × 1, 182 ou 182 × 1 comprimidos

Frascos plásticos contendo 26 comprimidos

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 Munich
Germany

Fabricante

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

Generics [UK] Limited
Station Close, Potters Bar
Hertfordshire, EN6 1TL
Reino Unido

Mylan UK Healthcare Ltd
Building 20, Station Close
Potters Bar, EN6 1TL
Reino Unido

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento.
A Agência Europeia de Medicamentos irá analisar, pelo menos uma vez por ano, nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

Anexo IV

Conclusões relativas à concessão da autorização de introdução no mercado condicional e apresentados(as) pela agência europeia de medicamentos

Conclusões apresentadas pela Agência Europeia de Medicamentos sobre:

- **Autorização de Introdução no Mercado condicional**

Após avaliação do pedido, o CHMP considera que a relação benefício-risco é favorável para recomendar a concessão da Autorização de Introdução no Mercado condicional, conforme detalhado no Relatório Público Europeu de Avaliação.