ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони здоров'я України
09.06.2022 № 987
Реєстраційне посвідчення
№ UA/19473/01/01

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ДОВПРЕЛА
(DOVPRELA)

Склад:
діюча речовина: претоманід;
1 таблетка містить претоманіду 200 мг;
допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; целюлоза мікрокристалічна; натрію крохмальгліколят (тип А); магнію стеарат; кремнію діоксид колоїдний безводний; натрію лаурилсульфат; повідон (PVP K30).

Лікарська форма. Таблетки.
Основні фізико-хімічні властивості: таблетки овальної форми, без оболонки, від білого до майже білого кольору, з тисненням **M** з одного боку та **P200** з іншого боку таблетки.

Фармакотерапевтична група. Протимікробні засоби для системного застосування. Інші лікарські засоби для лікування туберкульозу. Претоманід.
Код АТХ J04A K08.

Фармакологічні властивості.
Фармакодинаміка.
Механізм дії
Довпрела, таблетки, – це антимікобактеріальний засіб групи нітроімідазооксазину. Діюча речовина лікарського засобу, претоманід, вбиває активно реплікуючі *M. tuberculosis*, інгібуючи біосинтез міколевої кислоти і, отже, блокуючи утворення клітинних стінок бактерій. В анаеробних умовах претоманід діє проти нереплікуючих бактерій як респіраторна отрута, вивільняючи оксид азоту. Для всіх цих ефектів необхідне нітроперетворення претоманіду в мікобактеріальній клітині під впливом деазафлавінзалежної нітроредуктази, Ddn, яка залежить від редукованої форми кофактора F420. Перетворення F420 відбувається за допомогою F420-залежної глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, Fgd1.

Резистентність
Мутації в п'яти генах *M. tuberculosis* (*ddn, fgd1, fbiA, fbiB та fbiC*) пов'язані з нечутливістю до претоманіду. Речовини, що кодуються цими генами, задіяні в біоредуктивній активації претоманіду в бактеріальній клітині. Мутації в цих генах мають не всі ізоляти з підвищеними мінімальними інгібуючими концентраціями (МІК), що свідчить про наявність принаймні одного іншого механізму резистентності. Частота розвитку резистентності до претоманіду *in vitro* коливалася від 10^{-7} до 10^{-5} при МІК претоманіду, вищих у 2–6 раз. Спостерігається перехресна резистентність до претоманіду з іншими сполуками, що належать до того ж класу.

Антимікробна активність
Доведено, що *in vitro* претоманід активний проти комплексу *M. tuberculosis*. Претоманід також проявляв активність проти *M. tuberculosis* на тваринних моделях туберкульозу.

На моделях туберкульозу у мишей комбінація трьох лікарських засобів – претоманіду, бедаквіліну та лінезоліду – забезпечувала значне зменшення кількості бактерій у легенях та деяке зниження частоти рецидивів через 2 і 3 місяці після лікування порівняно з комбінацією двох з вищезазначених лікарських засобів.

У клінічному дослідженні 1 (NCT02333799) МІК претоманіду визначали за допомогою тесту MGIT (пробірки з індикатором мікобактеріального росту). Вихідна МІК претоманіду для ізолятів *M. tuberculosis* у дослідженні коливалася від 0,06 до 1 мкг/мл.

У дослідженні 2 у семи пацієнтів, у яких були наявні парні ізоляти – на вихідному рівні й після 16 тижнів лікування, МІК претоманіду збільшилася з 1 мкг/мл до 16 мкг/мл. У п'яти пацієнтів (двох у групі лінезоліду 1200 мг протягом 9 тижнів і трьох у групі лінезоліду 600 мг протягом 9 тижнів) спостерігався рецидив або лікування виявилося неефективним, а в одного пацієнта результат був сприятливим. 9-тижневий режим лікування не є затвердженим. У шести із семи пацієнтів підвищення МІК бедаквіліну спостерігалося ще на вихідному рівні.

Клінічна ефективність

Дослідження 1

Дослідження 1 (NCT02333799) – це відкрите дослідження, яке проводилося в трьох дослідницьких центрах у Південній Африці за участю пацієнтів із легеневим туберкульозом, резистентним до ізоніазиду, рифаміцинів, фторхінолонів та ін'єкційних антибактеріальних засобів другого ряду (популяція 1), або легеневим туберкульозом, резистентним до ізоніазиду та рифампіцину, із непереносимістю стандартного лікування або із нечутливістю до стандартного лікування (популяція 2). П'ятдесят шість (51 %) пацієнтів були ВІЛ-позитивними. Пацієнти отримували комбіноване лікування претоманідом у таблетках, бедаквіліном та лінезолідом протягом 26 тижнів (продовжено до 9 місяців у 2 пацієнтів) із 24 місяцями подальшого спостереження. Доза претоманіду в таблетках становила 200 мг перорально один раз на добу. Доза бедаквіліну становила 400 мг перорально один раз на добу впродовж 2 тижнів із подальшим переходом на прийом у дозі 200 мг 3 рази на тиждень упродовж 24 тижнів. Початкова доза лінезоліду становила 600 мг перорально двічі на добу або 1200 перорально один раз на добу. Сто сім із 109 учасників дослідження підходили для оцінювання в рамках первинних аналізів ефективності, а решта два пацієнти залишилися під подальшим спостереженням для оцінювання первинного результату.

Неефективність лікування визначали як частоту бактеріологічної неефективності (конверсії культури в позитивний статус із тим самим штамом *M. tuberculosis),* бактеріологічного рецидиву (конверсії культури в позитивний статус із тим самим штамом *M. tuberculosis)*) або клінічну неефективність (несприятливий стан під час або до закінчення лікування або відсутність негативного результату посіву, або якщо пацієнт був виключений під час або до закінчення лікування з клінічних причин, включаючи повторне лікування або зміну лікування) упродовж періоду подальшого спостереження до 6 місяців після закінчення лікування. Результати представлено в таблиці 1. Із 107 оцінюваних пацієнтів результати класифікувалися як успіх у 95 (89 %) пацієнтів, а як неефективність – у 12 (11 %) пацієнтів. Частота успіху статистично значуще перевищувала історичну частоту успіху при туберкульозі, резистентному до ізоніазиду, рифаміцину, фторхінолонів та ін'єкційних антибактеріальних засобів другого ряду, за результатами огляду публікацій. Результати були подібними як у ВІЛ-негативних, так і у ВІЛ-позитивних пацієнтів.

Таблиця 1

Результати через шість місяців після закінчення лікування в популяції 1 і популяції 2 в дослідженні 1

Результат	Підлягали оцінюванню	Усього	Популяція 1[а]	Популяція 2[б]
		107	71	36
Успіх	Успіх (негативний статус культури через 6 місяців після лікування)	95 (89 %)	63 (89 %)	32 (89 %)

Неефективність	Смерть	7	6	1
	Рецидив після лікування	2	1*	1
	Вибуття з дослідження, втрата контакту для подальшого спостереження або контаміновані культури	3	1	2
	Усього випадків неефективності	12 (11 %)	8 (11 %)	4 (11 %)

[a] Популяція 1 – туберкульоз, резистентний до ізоніазиду, рифаміцину, фторхінолонів та ін'єкційних антибактеріальних засобів другого ряду.

[б] Популяція 2 – туберкульоз, резистентний до ізоніазиду та рифампіцину, із непереносимістю стандартного лікування або із нечутливістю до стандартного лікування.

* Пацієнт помер на 486 день.

Дослідження 2

Дослідження 2 (NCT03086486) – це рандомізоване дослідження III фази із частковим засліпленням, спрямоване на вивчення безпечності й ефективності різних доз і різної тривалості лікування лінезолідом у комбінації з претоманідом у таблетках і бедаквіліном у пацієнтів із легеневим туберкульозом, резистентним до ізоніазиду, рифаміцинів, фторхінолонів та ін'єкційних антибактеріальних засобів другого ряду, або легеневим туберкульозом, резистентним до ізоніазиду та рифампіцину, з непереносимістю стандартного лікування або з нечутливістю до стандартного лікування.

Загалом 181 пацієнт був рандомізований в одну із 4 груп із різними режимами лікування, з яких дві групи по 45 пацієнтів отримували 1200 мг або 600 мг лінезоліду перорально в комбінації з претоманідом у таблетках і бедаквіліном упродовж 26 тижнів, а 46 і 45 пацієнтів отримували 1200 мг або 600 мг лінезоліду перорально впродовж 9 тижнів (цей режим лікування не є затвердженим), після чого лінезолід в одній групі замінювали на плацебо, яке приймали 17 тижнів, а в другій – додавали претоманід у таблетках і бедаквілін, які приймали ще 26 тижнів. Доза претоманіду в таблетках становила 200 мг перорально один раз на добу впродовж 26 тижнів. Доза бедаквіліну становила 200 мг один раз на добу впродовж 8 тижнів із подальшим переходом на прийом у дозі 100 мг один раз на добу впродовж 18 тижнів.

Неефективність лікування визначали як частоту бактеріологічної неефективності, бактеріологічного рецидиву або клінічну неефективність упродовж періоду подальшого спостереження до 6 місяців після закінчення лікування, що відповідає визначенню неефективності лікування для дослідження 1.

Частота успіху в кожній групі лікування статистично значуще перевищувала історичну частоту успіху при туберкульозі, резистентному до ізоніазиду, рифаміцинів, фторхінолонів та ін'єкційних антибактеріальних засобів другого ряду, за результатами огляду публікацій, який використовувався в дослідженні 1. У комбінації з претоманідом у таблетках і бедаквіліном лінезолід у дозі 600 мг один раз на добу впродовж 26 тижнів показав кращі результати, ніж лінезолід у дозі 1200 мг один раз на добу впродовж 26 тижнів (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Середній вік 90 пацієнтів, які отримували лінезолід упродовж 26 тижнів, становив 38 років, 68 % пацієнтів були чоловічої статі. Більшість пацієнтів були представниками європеоїдної раси (64 %), а решта 36 % – чорношкірими. Більшість пацієнтів мали встановлений діагноз (який був критерієм стратифікації) легеневого туберкульозу, резистентного до рифаміцинів та фторхінолонів або ін'єкційних антибактеріальних засобів другого ряду (46 %), або діагноз легеневого туберкульозу, резистентного до ізоніазиду, рифаміцинів, фторхінолонів та ін'єкційних антибактеріальних засобів другого ряду (44 %), а в решти пацієнтів був легеневий туберкульоз, резистентний до ізоніазиду й рифампіцину, з непереносимістю стандартного лікування або з нечутливістю до стандартного лікування (6 % і 4 % відповідно). Результати представлені в таблиці 2.

Таблиця 2

Результати через шість місяців після закінчення лікування* у всіх рандомізованих пацієнтів§† для режимів лікування тривалістю 26 тижнів у дослідженні 2

Результат		Лінезолід 1200 мг‡ 26 тижнів (N = 44§) n (%)	Лінезолід 600 мг‡ 26 тижнів (N = 45) n (%)
Успіх		**41 (93 %)**	**41 (91 %)**
Неефективність	Рецидив після лікування	0	1 (2 %)
	Повторний курс лікування	2 (5 %)	1 (2 %)
	Втрата контакту для подальшого спостереження або вибуття з дослідження	1 (2 %)	2 (4 %)
	Усього випадків неефективності	3 (7 %)	4 (9 %)

N – загальна кількість пацієнтів у відповідній досліджуваній популяції; n – кількість пацієнтів у кожній категорії.

* Лінезолід приймали в комбінації з претоманідом у таблетках і бедаквіліном.

‡ У комбінації з претоманідом у таблетках і бедаквіліном лінезолід у дозі 600 мг один раз на добу впродовж 26 тижнів є кращим варіантом з точки зору профілю безпеки, ніж лінезолід у дозі 1200 мг один раз на добу впродовж 26 тижнів (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Побічні реакції»).

§ При первинному аналізі ефективності було виключено одного рандомізованого пацієнта, з яким було втрачено контакт після того, як упродовж періоду спостереження аналізи неодноразово показували негативний статус культур.

† Стосується пацієнтів з легеневим туберкульозом, резистентним до ізоніазиду, рифаміцинів, фторхінолонів та ін'єкційних антибактеріальних засобів другого ряду, або легеневим туберкульозом, резистентним до ізоніазиду та рифампіцину, з непереносимістю стандартного лікування або з нечутливістю до стандартного лікування.

Електрофізіологія серця

У дослідженні 1 (NCT02333799) пацієнти отримували комбіноване лікування претоманідом у таблетках, бедаквіліном і лінезолідом протягом 26 тижнів. У жодного з учасників тривалість інтервалу QTcF не перевищувала 480 мс, а в одного учасника спостерігалося подовження інтервалу QTcF після вихідного рівня більш як на 60 мс. Такі результати спостерігалися після комбінованого лікування за схемою 200 мг претоманіду один раз на добу, 400 мг бедаквіліну один раз на добу протягом 2 тижнів, який надалі приймали в дозі 200 мг 3 рази на тиждень упродовж решти тижнів, і 1200 мг лінезоліду один раз на добу.

У дослідженні 2 в жодного з пацієнтів, які отримували комбіноване лікування претоманідом у таблетках, бедаквіліном і лінезолідом протягом 26 тижнів, тривалість інтервалу QTcF не перевищувала 480 мс або не було виявлено подовження інтервалу QTcF порівняно з вихідним рівнем більше ніж на 60 мс. Такі результати спостерігалися після комбінованого лікування за схемою 200 мг претоманіду один раз на добу, 200 мг бедаквіліну один раз на добу протягом 8 тижнів, який надалі приймали в дозі 100 мг один раз на добу впродовж решти тижнів, і 600 мг або 1200 мг лінезоліду один раз на добу.

Фармакокінетика.

AUC та C_{max} претоманіду були приблизно пропорційними дозі в межах діапазону разових пероральних доз від 50 мг (чверть схваленої рекомендованої дози) до 200 мг (схвалена рекомендована доза); після разового прийому доз вище 200 мг і до 1000 мг (у 5 раз вище за схвалену рекомендовану дозу) AUC і C_{max} зростали менше, ніж пропорційно дозі. Рівноважні плазмові концентрації претоманіду досягалися приблизно через 4–6 днів після багаторазового прийому дози 200 мг, а коефіцієнт кумуляції приблизно дорівнював 2. Фармакокінетичні показники після разового та багаторазового прийому претоманіду в дозі 200 мг у здорових дорослих добровольців представлено в таблиці 3.

Таблиця 3 Середні значення (СЗ) фармакокінетичних показників претоманіду у здорових дорослих добровольців у станах натще та після прийому їжі

ФК показник	Разовий прийом 200 мг натще	Разовий прийом 200 мг після прийому їжі	Рівноважний стан 200 мг один раз на добу натще
C_{max} (мкг/мл)	1,1 (0,2)	2,0 (0,3)	1,7 (0,3)
AUC_t (мкг•год/мл)	† 28,1 (8,0)	† 51,6 (10,1)	§30,2 (3,7)
AUC_{inf} (мкг•год/мл)	28,8 (8,3)	53,0 (10,6)	НВ
*T_{max} (год)	4,0 (2,0, 6,0)	5,0 (3,0, 8,1)	4,5 (2,0, 8,0)
Vd/F (л)	180 (51,3)	97,0 (17,2)	НВ
CL/F (л/год)	7,6 (2,5)	3,9 (0,8)	НВ
$t_{½}$ (год)	16,9 (3,1)	17,4 (2,8)	16,0 (1,6)

* Медіана (мінімум, максимум); † $AUC_{96\ год}$; § $AUC_{24\ год}$; НВ – не визначали.

Всмоктування

Вплив їжі

Пероральний прийом претоманіду в таблетках із висококалорійною їжею з високим вмістом жиру (приблизно 150, 250 і 500–600 кілокалорій із білків, вуглеводів та жирів відповідно) зумовлював зростання середнього значення C_{max} на 76 % і середнього значення AUC_{inf} на 88 % порівняно з прийомом натще (див. також таблицю 3 вище).

Розподіл

Зв'язування претоманіду з білками плазми крові становить приблизно 86,4 %.

Метаболізм

Претоманід метаболізується за допомогою численних відновлювальних та окиснювальних метаболічних шляхів, жоден з яких не вважається основним. У дослідженнях *in vitro* з використанням рекомбінантного CYP3A4 було доведено, що цей фермент відповідає приблизно за 20 % метаболізму претоманіду.

Виведення

У здорових дорослих чоловіків, які перорально прийняли 1100 мг радіоактивного міченого ^{14}C-претоманіду, в середньому (СЗ) 53 % (3,4 %) радіоактивної дози виводилося з сечею, а 38 % (2,7 %) – із калом, переважно у вигляді метаболітів, приблизно 1 % радіоактивної дози виводився з сечею у вигляді незміненого претоманіду.

Особливі популяції

Не було виявлено клінічно значущих відмінностей у фармакокінетиці претоманіду залежно від статі, маси тіла, расової належності (негроїди, європеоїди або інші раси), стану легеневого туберкульозу (резистентний до ізоніазиду, рифаміцину, фторхінолонів та ін'єкційних антибактеріальних засобів другого ряду або резистентний до ізоніазиду та рифампіцину із непереносимістю або нечутливістю до стандартної терапії) чи статусу ВІЛ пацієнта.

Вплив порушення функції нирок або печінки на фармакокінетику претоманіду не вивчений. Клінічні дослідження комбінованого лікування претоманідом у таблетках, бедаквіліном та лінезолідом не охоплювали достатню кількість пацієнтів віком від 65 років, щоб визначити, чи відрізняється їхня відповідь на лікування від такої у молодших пацієнтів.

Дослідження взаємодії з лікарськими засобами

Ефавіренц. Одночасний прийом 200 мг претоманіду один раз на добу та 600 мг ефавіренцу один раз на добу протягом 7 діб призводив до зниження середнього значення AUC претоманіду на 35 % і C_{max} на 28 %. Середні значення AUC і C_{max} ефавіренцу в разі прийому з претоманідом залишилися незміненими.

Лопінавір/ритонавір. Одночасний прийом 200 мг претоманіду один раз на добу та 400/100 мг лопінавіру/ритонавіру двічі на добу протягом 7 діб призводив до зниження середнього значення AUC претоманіду на 17 % і C_{max} на 13 %. Середні значення AUC і C_{max} лопінавіру знизилися на 14 % і 17 % відповідно в разі прийому разом із претоманідом.

Рифампін. Одночасний прийом 200 мг претоманіду один раз на добу та 600 мг рифампіну один раз на добу протягом 7 діб призводив до зниження середнього значення AUC претоманіду на 66 % і C_{max}на 53 %.
Мідазолам. Одночасний прийом 400 мг претоманіду один раз на добу (вдвічі більше за схвалену рекомендовану дозу) протягом 14 діб та разовий пероральний прийом 2 мг мідазоламу на 14 день призводив до зниження середніх значень AUC мідазоламу на 15 % і C_{max} на 16 % та до зростання середнього значення AUC 1-гідроксимідазоламу на 14 % і C_{max} на 5 %.
Дослідження in vitro, в яких не проводилося додаткове клінічне оцінювання потенційної взаємодії з лікарськими засобами
Ферменти цитохрому P450 (CYP). CYP3A4 бере участь у метаболізмі претоманіду (до 20 %). Претоманід не є субстратом CYP2C9, CYP2C19 та CYP2D6. Претоманід не є інгібітором CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 та CYP2D6 у клінічно значущих концентраціях за даними досліджень *in vitro*. Претоманід не є індуктором CYP3A4.
Системи транспортерів.
Претоманід є інгібітором транспортера OAT3 *in vitro*, що може клінічно призвести до підвищення концентрації лікарських засобів-субстратів OAT3 і може підвищити ризик побічних реакцій, пов'язаних з цими лікарськими засобами. Клінічних досліджень взаємодії лікарських засобів із субстратами OAT3 не проводилося.
Дослідження *in vitro* не можуть виключити можливість того, що претоманід є інгібітором транспортерів BCRP, OATP1B3 і P-gp. Вплив одночасного застосування претоманіду на фармакокінетику BCRP, OATP1B3 і субстратів P-gp у людей невідомий.
Дослідження *in vitro* показали, що претоманід не інгібує OAT1, OCT1, OCT2, OAT1B1, OATP1B3, BCRP, BSEP, P-gp, MATE1 та/або MATE2-K-опосередкований транспорт у людини при клінічно значущих концентраціях претоманіду. Претоманід не є субстратом OAT1, OAT3, OCT2, OAT1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, BCRP та/або транспортерів P-gp.

Клінічні характеристики.
Показання.
Лікарський засіб Довпрела застосовують у комбінації з бедаквіліном та лінезолідом для лікування дорослих пацієнтів із легеневим туберкульозом, резистентним до ізоніазиду, рифаміцину, фторхінолонів та ін'єкційних антибактеріальних засобів другого ряду, або дорослих із легеневим туберкульозом, резистентним до ізоніазиду та рифампіцину, при непереносимості або неефективності стандартної терапії.
Обмеження застосування
Претоманід не показаний пацієнтам із:

- Чутливий до стандартної терапії (DS) туберкульоз.
- Латентна інфекція, спричинена *Mycobacterium tuberculosis.*
- Позалегенева інфекція, спричинена *Mycobacterium tuberculosis.*
- Туберкульоз, резистентний до ізоніазиду та рифампіцину, що не супроводжується непереносимістю або неефективністю стандартної терапії.
- Туберкульоз із відомою резистентністю до будь-якого компонента комбінації.

Протипоказання.
Гіперчутливість до діючої речовини, інших нітроімідазолів, бедаквіліну, лінезоліду або до будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.
Вплив інших лікарських засобів на претоманід
Індуктори CYP3A4
Претоманід частково метаболізується за допомогою CYP3A4. Як наслідок, експозиція претоманіду може зменшуватися при одночасному застосуванні з індукторами CYP3A4. У дослідженнях взаємодії багаторазових доз претоманіду з багаторазовими дозами рифампіцину або ефавіренцу $AUC_{0\text{-}24\ год}$ претоманіду знижувалася на 66 % або 35 % відповідно. З огляду на

можливість зниження терапевтичного ефекту претоманіду внаслідок зменшення системної експозиції слід уникати одночасного застосування претоманіду та помірних або потужних індукторів CYP3A4 (наприклад ефавіренцу, етравірину, рифаміцинів, включаючи рифампіцин, рифапентин та рифабутин, карбамазепіну, фенітоїну, препаратів звіробою (*Hypericum perforatum*)), що застосовуються системно (див. розділ «Особливості застосування»).

У дослідженні взаємодії багаторазових доз претоманіду та багаторазових доз лопінавіру, посиленого ритонавіром, $AUC_{0\text{-}24\ год}$ претоманіду зменшувалася на 17 %.

Одночасне застосування бедаквіліну та помірних чи потужних інгібіторів CYP3A4 може підвищити системний вплив бедаквіліну, що потенційно може підвищити ризик виникнення побічних реакцій. Таким чином, слід уникати комбінації бедаквіліну та помірних чи потужних інгібіторів CYP3A4 для системного застосування протягом більше ніж 14 днів поспіль. Якщо вимагається одночасне застосування, рекомендується проводити більш частий ЕКГ-моніторинг і моніторинг рівнів трансаміназ.

Лопінавір/Ритонавір

Одночасне застосування претоманіду з лопінавіром/ритонавіром не впливало на плазмові концентрації претоманіду. Лопінавір/ритонавір можна застосовувати одночасно у комбінованому режимі із претоманідом, бедаквіліном та лінезолідом.

Вплив претоманіду на інші лікарські засоби

Мідазолам

Одночасне застосування претоманіду із субстратом CYP3A4 мідазоламом не чинило істотного клінічного впливу на фармакокінетику мідазоламу або його основного метаболіту 1-гідроксимідазоламу. Комбіноване лікування претоманідом, бедаквіліном та лінезолідом можна застосовувати одночасно з лікарськими засобами, що є субстратами CYP3A4.

Транспортер-3 органічних аніонів (OAT3), BCRP, OATP1B3 і P-gp

Вплив одночасного застосування претоманіду на фармакокінетику субстратів OAT3 у людини невідомий. Однак дослідження *in vitro* показали, що претоманід значною мірою інгібує транспортер лікарських засобів OAT3, що може призвести до клінічного підвищення концентрацій лікарських засобів, які є субстратами OAT3, внаслідок чого зростатиме ризик небажаних ефектів, пов'язаних із цими лікарськими засобами.

Якщо претоманід застосовують одночасно з лікарськими засобами, що є субстратами OAT3 (наприклад з метотрексатом, бензилпеніциліном, індометацином, ципрофлоксацином), слід забезпечити посилений контроль небажаних реакцій, пов'язаних із лікарськими засобами, що є субстратами OAT3, та за потреби зменшити дозування таких препаратів.

Дослідження *in vitro* не можуть виключити можливість того, що претоманід є інгібітором BCRP, OATP1B3 і P-gp. Клінічних досліджень щодо цих взаємодій не проводили. Таким чином, не можна виключити, що одночасне застосування претоманіду з чутливими субстратами OATP1B3 (наприклад валсартаном, статинами), субстратами BCRP (наприклад розувастатином, празозином, глібуридом, сульфасалазином) і субстратами P-gp (наприклад дигоксином, дабігатрану етексилатом, верапамілом) може збільшити їхній вплив. При одночасному застосуванні претоманіду із субстратами OATP1B3, BCRP або P-gp слід проводити посилений контроль щодо побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням препарату, який вводиться одночасно.

Субстрати CYP2C8, CYP2C9 та CYP2C19

Дослідження *in vitro* показують, що претоманід є індуктором CYP2C8, тоді як дослідження не дали остаточних результатів щодо потенціалу претоманіду індукувати CYP2C9 і 2C19. Індукція *in vivo* не може бути виключена, оскільки клінічні дослідження не проводилися. Якщо претоманід застосовують одночасно із субстратами CYP2C8, 2C9 і 2C19, такими як паклітаксел, варфарин, мефенітоїн, лікарям та їхнім пацієнтам слід спостерігати за потенційно можливим зниженням ефективності цих субстратів.

Особливості застосування.

Безпека та ефективність препарату Довпрела, таблеток, не встановлені в разі його застосування в комбінації з іншими лікарськими засобами, окрім бедаквіліну та лінезоліду в складі рекомендованого режиму лікування (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Ризики, пов'язані з комбінованим режимом лікування

Препарат Довпрела показаний для застосування в складі комбінованого режиму з бедаквіліном та лінезолідом. Див. інструкції для медичного застосування бедаквіліну та лінезоліду, де наведено додаткову інформацію про ризики. Застереження та запобіжні заходи, пов'язані з бедаквіліном та лінезолідом, також стосуються їх застосування в складі комбінованого режиму з претоманідом у таблетках.

Гепатотоксичність

Повідомлялося про небажані реакції з боку печінки на фоні комбінованого лікування претоманідом у таблетках, бедаквіліном та лінезолідом (див. розділ «Побічні реакції»). Слід уникати вживання алкоголю та застосування гепатотоксичних засобів, в тому числі біологічно активних добавок рослинного походження та інших лікарських засобів, окрім бедаквіліну та лінезоліду, протягом лікування препаратом Довпрела, особливо пацієнтам із порушенням функції печінки.

Слід контролювати симптоми та ознаки порушення функції печінки (такі як підвищена втомлюваність, анорексія, нудота, жовтяниця, темна сеча, болючість печінки та гепатомегалія) та проводити лабораторні аналізи (АЛТ, АСТ, лужна фосфатаза та білірубін) принаймні на вихідному рівні, через два тижні і потім щомісяця до закінчення лікування, а також за потреби. Якщо з'явилися ознаки розвитку або погіршення дисфункції печінки, слід провести обстеження на вірусні гепатити та відмінити інші гепатотоксичні лікарські засоби. Необхідно перервати лікування усією комбінацією, якщо:

- підвищення рівнів амінотрансфераз супроводжується підвищенням рівня загального білірубіну більш ніж удвічі від верхньої межі норми;
- підвищені рівні амінотрансфераз перевищують верхню межу норми більш ніж у 8 разів;
- підвищення рівнів амінотрансфераз більш ніж у 5 разів від верхньої межі норми, що зберігається протягом більше 2 тижнів.

Лікування можна відновити під ретельним наглядом, коли печінкові ферменти та клінічні симптоми нормалізуються.

Модифікація/переривання внаслідок побічних реакцій на лінезолід

Модифікація або переривання прийому лінезоліду можуть бути необхідними під час курсу терапії для усунення відомої токсичності лінезоліду. Наведені нижче рекомендації відображають процедури, використані у дослідженні Nix-TB.

Мієлосупресія

Повідомлялося про випадки мієлосупресії (в тому числі анемії, лейкопенії, тромбоцитопенії та панцитопенії) на фоні комбінованого лікування претоманідом, бедаквіліном та лінезолідом. Відомо, що мієлосупресія є небажаною реакцією на лінезолід. Анемія може бути небезпечною для життя (див. розділ «Побічні реакції»). У разі зменшення дозування, перерви у прийомі або остаточної відміни лінезоліду, який приймався у складі комбінованого лікування претоманідом, бедаквіліном та лінезолідом, відхилення в показниках аналізу крові були оборотними. Загальний аналіз крові слід виконувати принаймні на вихідному рівні, через два тижні і потім щомісяця пацієнтам, які приймають лінезолід у складі комбінації претоманіду, бедаквіліну та лінезоліду. Якщо в пацієнта розвинулася або погіршилася мієлосупресія, слід розглянути можливість зменшення дози лінезоліду до половини початкової дози або переривання лікування лінезолідом (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Периферична нейропатія та нейропатія зорового нерва

Повідомлялося про випадки периферичної нейропатії та нейропатії зорового нерва на фоні комбінованого лікування претоманідом, бедаквіліном та лінезолідом (див. розділ «Побічні реакції»). Нейропатія є відомою побічною реакцією у разі довгострокового лікування лінезолідом. Нейропатія, асоційована з лінезолідом, в більшості випадків минає або полегшується завдяки належному моніторингу та перерві в прийомі, зменшенню дози або відміні лінезоліду. У разі зменшення симптомів периферичної нейропатії слід розглянути можливість відновлення прийому лінезоліду в дозі, що дорівнює половині початкової (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Слід контролювати зорову функцію у пацієнтів, які приймають комбіноване лікування претоманідом, бедаквіліном та лінезолідом; якщо в пацієнта розвинулися симптоми погіршення

зору, слід перервати прийом лінезоліду й негайно провести офтальмологічне обстеження для оцінки ознак нейропатії зорового нерва.

Подовження інтервалу QT
Повідомлялося про випадки подовження інтервалу QT на фоні комбінованого лікування претоманідом, бедаквіліном та лінезолідом (див. розділ «Побічні реакції»). Подовження інтервалу QT є відомою побічною реакцією на бедаквілін. Виявилося, що бедаквілін у комбінації з претоманідом призводить до більш подовженого інтервалу QT, ніж очікувалося при застосуванні лише бедаквіліну. Однак вплив претоманіду остаточно не охарактеризований.

Перед початком лікування та принаймні щомісяця під час комбінованого лікування претоманідом, бедаквіліном та лінезолідом слід провести ЕКГ. Вміст калію, кальцію та магнію у сироватці крові слід визначити на вихідному рівні та коригувати у разі відхилення від норми. У разі виявлення подовження інтервалу QT слід проводити подальший моніторинг електролітів.
Наведені нижче явища можуть підвищити ризик подовження інтервалу QT:
- шлуночкова тахікардія типу «пірует» (torsade de pointes) в анамнезі;
- вроджений синдром подовженого інтервалу QT в особистому або сімейному анамнезі;
- гіпотиреоз в анамнезі або наявний;
- наявна брадіаритмія;
- серцева недостатність або діагностовано структурне захворювання серця;
- QT-інтервал, скоригований за методом Фредеріка (QTcF), > 450 мс (підтверджено повторною електрокардіограмою) або
- рівні кальцію, магнію або калію у сироватці крові нижче нижньої межі норми.

У разі розвитку в пацієнта клінічно значущої шлуночкової аритмії або подовження інтервалу QTcF більш як на 500 мс (підтвердженого даними повторної ЕКГ) необхідно відмінити комбіноване лікування претоманідом, бедаквіліном та лінезолідом. Якщо спостерігається синкопе, слід виконати ЕКГ, щоб виявити подовження інтервалу QT.

Ризик подовження інтервалу QT при застосуванні комбінованої схеми не встановлений при експозиціях, вищих, ніж терапевтичні рівні. Ризик може зростати, якщо системна експозиція претоманіду підвищується.

Взаємодія з лікарськими засобами

Індуктори CYP3A4
Претоманід може частково метаболізуватися за допомогою CYP3A4 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Слід уникати одночасного застосування потужних або помірних індукторів CYP3A4, таких як рифампін або ефавіренц, під час лікування претоманідом.

Вплив на репродуктивну функцію
Претоманід спричиняв атрофію яєчок та погіршення фертильності у самців щурів. Слід поінформувати пацієнтів про репродуктивну токсичність, що спостерігалася в дослідженнях на тваринах, та про те, що потенційний вплив на фертильність чоловіків недостатньо досліджений.

Лактоацидоз
Повідомлялося про випадки лактоацидозу на фоні комбінованого лікування претоманідом, бедаквіліном та лінезолідом (див. розділ «Побічні реакції»). Лактоацидоз є відомою побічною реакцією на лінезолід. Пацієнтам, у яких розвинулася повторна нудота або блювання, слід негайно провести медичний огляд, в тому числі визначення рівнів бікарбонату та молочної кислоти, та розглянути можливість переривання лікування лінезолідом або комбінованого лікування претоманідом, бедаквіліном та лінезолідом загалом. Застосування лінезоліду може бути

відновлене у меншій дозі під ретельним контролем, коли ознаки та симптоми лактоацидозу зникнуть.

Допоміжні речовини
Лікарський засіб Довпрела містить лактозу. Пацієнтам з рідкісними спадковими захворюваннями, такими як непереносимість галактози, вроджена недостатність лактази або синдром мальабсорбції глюкози-галактози, не слід приймати цей препарат.
Лікарський засіб Довпрела містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) в одній таблетці, тобто вважається вільним від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.
Вагітність
Дані щодо застосування претоманіду, бедаквіліну та лінезоліду вагітним жінкам дуже обмежені. Дослідження застосування претоманіду та бедаквіліну на тваринах не виявили прямого або опосередкованого шкідливого впливу на ембріофетальний розвиток. Результати досліджень щодо застосування лінезоліду на тваринах продемонстрували наявність репродуктивної токсичності. Існує потенційний ризик для людини.
Під час вагітності претоманід у комбінації з бедаквіліном та лінезолідом слід застосовувати, лише якщо користь для пацієнтки перевищує потенційний ризик для плода.

Годування груддю
Інформація щодо присутності претоманіду в людському грудному молоці або щодо його впливу на вироблення молока чи на немовлят, яких годують груддю, відсутня. Претоманід було виявлено у молоці щурів. Оскільки претоманід присутній у молоці тварин, ймовірно, що він також потраплятиме в грудне молоко жінки.
Результати досліджень щодо застосування лінезоліду на тваринах показали, що лінезолід та його метаболіти можуть проникати у грудне молоко.

Невідомо, чи бедаквілін або його метаболіти виділяються у грудне молоко жінки.

Не можна виключити ризик для дітей грудного віку. Рішення про припинення грудного вигодовування або припинення лікування претоманідом необхідно прийняти, беручи до уваги користь грудного вигодовування для дитини та користь терапії для жінки.

Фертильність
Зниження фертильності та/або токсичний вплив на яєчки спостерігали в самців щурів і мишей, яким перорально вводили претоманід. Ці ефекти асоціювалися з гормональними змінами, в тому числі зі зниженням рівня інгібіну В сироватки крові та підвищенням рівня фолікулостимулюючого та лютеїнізуючого гормонів у сироватці гризунів.

На сьогодні не можна остаточно виключити ймовірність зниження фертильності та токсичного впливу на яєчки у чоловіків.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами
Дослідження впливу препарату на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими механізмами не проводилися.

Проте претоманід може незначно впливати на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами. Повідомлялося про запаморочення та погіршення зору у деяких пацієнтів, які приймали претоманід. Це слід враховувати при оцінці здатності пацієнта керувати автомобілем або працювати з іншими механізмами (див. розділ «Побічні реакції»).

Спосіб застосування та дози.

Лікування претоманідом повинен розпочинати та контролювати лікар, який має досвід лікування туберкульозу, спричиненого резистентними до медикаментозної терапії штамами *M. tuberculosis*.

Претоманід у таблетках необхідно застосовувати лише в комбінації з бедаквіліном та лінезолідом у складі рекомендованого режиму лікування.

Слід застосовувати комбінований режим лікування претоманідом, бедаквіліном та лінезолідом як терапію під безпосереднім спостереженням (Directly Observed Therapy, DOT).

Претоманід у таблетках у комбінації з бедаквіліном і лінезолідом слід приймати під час їди.

Слід звернути увагу пацієнтів на необхідність завершення повного курсу лікування.

Якщо лікар перервав комбіноване лікування претоманідом у таблетках, бедаквіліном і лінезолідом із міркувань безпеки, пропущені дози можна прийняти наприкінці лікування; якщо було пропущено лише дози лінезоліду через небажані реакції на лінезолід, їх не слід приймати.

Лікування комбінацією претоманіду в таблетках, бедаквіліну та лінезоліду у разі потреби можна продовжити на період понад 26 тижнів.

Рекомендоване дозування

Претоманід у таблетках у комбінації з бедаквіліном і лінезолідом слід приймати під час їди. Рекомендовані дозування й тривалість режимів комбінованого лікування претоманідом у таблетках, бедаквіліном і лінезолідом наведені нижче.

Рекомендовані дозування і тривалість лікування

Претоманід у таблетках

Лікарський засіб Довпрела приймають у дозі 200 мг перорально (1 таблетка) один раз на добу протягом 26 тижнів під час прийому їжі.

Таблетку претоманіду слід проковтнути цілою, запиваючи водою.

Дорослим пацієнтам, які мають проблеми з ковтанням, можна спробувати один із цих двох способів прийому:

а) подрібнити таблетку претоманіду й зробити суспензію

- Подрібніть таблетку претоманіду в порошок, змішайте його в чашці з однією чайною ложкою (приблизно 5 мл) води кімнатної температури й ретельно розмішайте до утворення суспензії.
- Одразу прийміть перорально (випийте) вміст чашки.
- На стінках чашки не повинно бути залишків порошку, тому додайте в неї ще одну чайну ложку (приблизно 5 мл) води, ополосніть і одразу випийте цю суміш.
- Не зберігайте суміш для використання пізніше.

б) замочити й подрібнити таблетку претоманіду

- Покладіть таблетку претоманіду в чашку, залийте однією чайною ложкою (приблизно 5 мл) води кімнатної температури й залиште на 4–5 хвилин, після чого подрібніть усі тверді частинки. Ретельно перемішайте вміст чашки.
- Одразу прийміть перорально (випийте) вміст чашки.
- На стінках чашки не повинно бути залишків порошку, тому додайте в неї ще одну чайну ложку (приблизно 5 мл) води, ополосніть і одразу випийте цю суміш.
- Не зберігайте суміш для використання пізніше.

Бедаквілін

Бедаквілін слід приймати за однією із цих двох схем:

- Бедаквілін приймають у дозі 400 мг перорально один раз на добу протягом 2 тижнів із подальшим переходом на прийом у дозі 200 мг тричі на тиждень з інтервалом не менше 48 годин між прийомами протягом 24 тижнів, усього протягом 26 тижнів.

- Бедаквілін приймають у дозі 200 мг перорально один раз на добу протягом 8 тижнів із подальшим переходом на прийом у дозі 100 мг один раз на добу протягом 18 тижнів, усього протягом 26 тижнів.

Лінезолід
Рекомендований режим лікування лінезолідом: 600 мг перорально один раз на добу протягом 26 тижнів. У разі розвитку мієлосупресії, периферичної нейропатії та нейропатії зорового нерва слід зменшити дозу лінезоліду до 300 мг один раз на добу або тимчасово припинити прийом (див. розділи «Особливості застосування» і «Побічні реакції»).
Альтернативний режим лікування лінезолідом: 1200 мг перорально один раз на добу протягом 26 тижнів. У разі розвитку мієлосупресії, периферичної нейропатії та нейропатії зорового нерва слід зменшити дозу лінезоліду спочатку до 600 мг один раз на добу, а потім до 300 мг один раз на добу або тимчасово припинити прийом (див. розділи «Особливості застосування» і «Побічні реакції»).

Обстеження до початку комбінованого лікування претоманідом, бедаквіліном та лінезолідом
Слід оцінити симптоми та ознаки захворювання печінки (такі як підвищена втомлюваність, анорексія, нудота, жовтяниця, темна сеча, болючість печінки та гепатомегалія). Слід виконати лабораторні обстеження (аланінамінотрансфераза [АЛТ], аспартатамінотрансфераза [АСТ], лужна фосфатаза та білірубін) (див. розділ «Особливості застосування»).
Слід виконати загальний аналіз крові, визначити рівні калію, кальцію та магнію в сироватці крові та відкоригувати їх, якщо вони не відповідають нормі. Також слід виконати ЕКГ до початку лікування (див. розділ «Особливості застосування»).

Припинення лікування
У разі припинення лікування бедаквіліном або претоманідом слід також припинити комбіноване лікування повністю.
У разі остаточної відміни лінезоліду протягом перших чотирьох тижнів послідовного лікування бедаквілін та претоманід також слід відмінити.
У разі відміни лінезоліду після закінчення перших чотирьох тижнів послідовного лікування слід продовжувати лікування бедаквіліном та претоманідом.

Пацієнти літнього віку (≥ 65 років)
Клінічні дані щодо застосування претоманіду пацієнтам літнього віку обмежені. Таким чином, безпека та ефективність застосування претоманіду пацієнтам літнього віку не встановлені.

Порушення функції печінки
Безпека та ефективність застосування претоманіду пацієнтам з порушенням функції печінки не встановлені (див. розділ «Особливості застосування»).

Порушення функції нирок
Безпека та ефективність застосування претоманіду пацієнтам з порушенням функції нирок не встановлені. Дані відсутні. Застосування пацієнтам з порушенням функції нирок не рекомендується.

Діти.
Безпека та ефективність застосування препарату Довпрела дітям не вивчалися.

Передозування.
Досвід лікування гострого передозування претоманідом відсутній. У разі навмисного або випадкового передозування рекомендується вжити загальних заходів для підтримки основних життєвих функцій, в тому числі забезпечити моніторинг основних показників життєдіяльності та ЕКГ (інтервалу QT).

Побічні реакції.

Найбільш частими побічними реакціями під час лікування претоманідом у комбінації з бедаквіліном та лінезолідом були нудота, блювання та підвищення рівнів трансаміназ.

У пацієнтів спостерігалися периферична нейропатія та анемія, які є відомими побічними реакціями на лінезолід. Нудота, блювання та підвищення рівнів трансаміназ є можливими побічними реакціями на всі три лікарські засоби, що входять до схеми лікування. Слід звернутися до інструкцій для медичного застосування бедаквіліну та лінезоліду, щоб отримати докладну інформацію про побічні реакції на ці два лікарські засоби.

Табличний перелік побічних реакцій на претоманід

Побічні реакції (ПР), зареєстровані у неконтрольованому дослідженні III фази Nix-TB, у якому 109 пацієнтів отримували лікування претоманідом у комбінації з бедаквіліном і лінезолідом (1200 мг один раз на добу) протягом 26 тижнів, а також ПР, зареєстровані в дослідженні III фази ZeNix, у якому 45 пацієнтів отримували лікування претоманідом у комбінації з бедаквіліном і лінезолідом (1200 мг один раз на добу) протягом 26 тижнів, а 45 пацієнтів отримували лікування претоманідом у комбінації з бедаквіліном і лінезолідом (600 мг один раз на добу) протягом 26 тижнів, узагальнено у таблиці 4 за класами систем органів та частотою виникнення. Побічні реакції на лікарські засоби в цьому списку дають часткове уявлення про профіль безпечності режимів комбінованого лікування бедаквіліном, претоманідом і лінезолідом, оскільки доволі складно встановити причинно-наслідковий зв'язок окремо для кожного препарату. ПР, які вважалися пов'язаними із застосуванням лінезоліду, позначені Δ.

Таблиця 4

Побічні реакції на претоманід, який застосовують у комбінації з бедаквіліном та лінезолідом

Клас системи органів	Дуже часто ≥ 1/10	Часто ≥ 1/100–< 1/10	Нечасто ≥ 1/1000–< 1/100
Інфекції та інвазії		Кандидоз ротової порожнини*	
Порушення з боку крові та лімфатичної системи	Анемія* Δ	Лейкопенія Δ, нейтропенія* Δ, тромбоцитопенія* Δ	Лімфоцитопенія Δ, панцитопенія Δ
Порушення метаболізму та харчування	Зниження апетиту	Гіпоглікемія, лактоацидоз* Δ, гіпомагніємія	Зневоднення, гіпокальціємія, гіповолемія
Порушення з боку психіки		Безсоння	Тривога, депресія
Порушення з боку нервової системи	Периферична нейропатія*Δ	Дисгевзія, запаморочення, головний біль	

Порушення з боку органів зору		Порушення зору*, подразнення очей, біль в очах, нейропатія зорового нерва*Δ, сухість очей	Порушення з боку кришталика, свербіж очей, набряклість очей, набряк диска зорового нерва, пресбіопія
Порушення з боку органів слуху та рівноваги			Глухота
Порушення з боку серця			Пальпітації, синусова тахікардія
Порушення з боку судин			Артеріальна гіпотензія
Порушення з боку органів дихання, грудної клітки та середостіння			Кашель, носові кровотечі
Порушення з боку травної системи	Нудота, блювання, диспепсія	Гастрит*, діарея, запор, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, панкреатит*, біль у животі*	Метеоризм, глосодинія, блювання кров'ю
Порушення з боку гепатобіліарної системи	Підвищення рівнів трансаміназ*	Гіпербілірубінемія*	Гепатомегалія, жовтяниця
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини	Акне*	Сухість шкіри, алопеція, свербіж*, висип*	Алергічний дерматит, гіперпігментація шкіри
Порушення з боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини		Кістково-м'язовий біль*, спазми м'язів*	
Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз			Еректильна дисфункція, метрорагія
Загальні порушення та стани у місці введення		Підвищена втомлюваність*	Нездужання

Дослідження		Підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази, подовження інтервалу QT на електрокардіограмі, підвищення рівня лужної фосфатази в крові, підвищення рівня креатинфосфокінази в крові, підвищення рівня сечовини в крові, підвищення рівня ліпази*, підвищення рівня амілази*, підвищення рівня креатиніну в крові	Наявність альбуміну в сечі, підвищення рівня креатинфосфокінази МВ в крові, підвищення рівня сечової кислоти в крові, зниження ниркового кліренсу креатиніну

* Вибрані терміни мають широке значення, як зазначено нижче: **периферична нейропатія** (відчуття печіння, гіпестезія, гіпорефлексія, периферична нейропатія, парестезія, периферична моторна нейропатія, периферична сенсомоторна нейропатія, периферична сенсорна нейропатія, полінейропатія); **гастрит** (гастрит, хронічний гастрит); **акне** (акне, акнеподібний дерматит); **кістково-м'язовий біль** (артралгія, біль у спині, костохондрит, міалгія, біль у кінцівці, кістково-м'язовий біль); **підвищення рівнів трансаміназ** (підвищення рівня аланінамінотрансферази [АЛТ]), підвищення рівня аспартатамінотрансферази [АСТ], медикаментозне ураження печінки, підвищення рівнів печінкових ферментів, порушення печінкової функції, підвищення функціональних печінкових показників, підвищення рівнів трансаміназ); **висип** (висип, еритематозний висип, макуло-папульозний висип, папульозний висип, везикулярний висип, нодулярний дерматит); **свербіння** (свербіння, генералізоване свербіння, сверблячий висип); **біль у животі** (біль у животі, біль у нижніх відділах живота, біль у верхніх відділах живота, болючість живота); **порушення зору** (нечіткість зору, зниження гостроти зору, погіршення зору); **підвищення рівня амілази** (підвищення рівня амілази, гіперамілаземія); **підвищення рівня ліпази** (гіперліпаземія, підвищення рівня ліпази); **нейропатія зорового нерва** (нейропатія зорового нерва, неврит зорового нерва); **панкреатит** (панкреатит, геморагічний панкреатит); **анемія** (анемія, зниження рівня гемоглобіну); **тромбоцитопенія** (тромбоцитопенія, зниження рівня тромбоцитів); **нейтропенія** (нейтропенія, зниження рівня нейтрофілів); **гіпербілірубінемія** (гіпербілірубінемія, підвищення рівня білірубіну в крові); **лактоацидоз** (лактоацидоз, ацидоз); **спазми м'язів** (спазми м'язів, кістково-м'язова скутість); підвищена **втомлюваність** (підвищена втомлюваність, астенія); **кандидоз ротової порожнини** (кандидоз ротової порожнини, грибкова інфекція ротової порожнини, ангулярний хейліт).
Δ Побічні реакції, які вважаються пов'язаними з лінезолідом.

У пацієнтів, що отримували комбіноване лікування претоманідом у таблетках, бедаквіліном і лінезолідом (1200 мг), у дослідженнях 1 і 2 спостерігалися зазначені нижче побічні реакції із частотою не більше ніж 5 %.
Порушення з боку травної системи: панкреатит, дисгевзія.
Дослідження: підвищення рівня креатинфосфокінази в крові, підвищення рівня креатиніну в крові, підвищення рівня лужної фосфатази в крові.
Порушення з боку крові та лімфатичної системи: лейкопенія, тромбоцитопенія.
Порушення метаболізму та харчування: гіпомагніємія, гіперглікемія, гіпокаліємія, гіперкаліємія, гіпонатріємія.
Порушення з боку нервової системи: запаморочення, судоми.

У пацієнтів, що отримували комбіноване лікування претоманідом у таблетках, бедаквіліном і лінезолідом (600 мг), у дослідженні 2 спостерігалися зазначені нижче побічні реакції із частотою не більше ніж 5 %.
Порушення з боку крові та лімфатичної системи: анемія, тромбоцитопенія.
Порушення метаболізму та харчування: зниження апетиту, гіперліпаземія, гіпоглікемія, гіпофосфатемія, гіпомагніємія, гіперкаліємія.
Порушення з боку психіки: безсоння.

Порушення з боку нервової системи: головний біль.
Порушення з боку судин: гіпертензія.
Порушення з боку органів дихання, грудної клітки та середостіння: кашель, кровохаркання.
Порушення з боку травної системи: біль у животі, запор, діарея, диспепсія, нудота, блювання.
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини: сухість шкіри, висип.
Порушення з боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини: кістково-м'язовий біль.
Відхилення від норми лабораторних показників у клінічних дослідженнях 1 і 2.

У таблиці 5 узагальнені відхилення лабораторних показників від норми, що виникали в пацієнтів упродовж 26 тижнів лікування в межах клінічних досліджень 1 і 2.

Таблиця 5

Відхилення від норми лабораторних показників у клінічних дослідженнях

Перевищення показником верхньої межі нормального діапазону (× ВМН)	**Комбіноване лікування претоманідом у таблетках, бедаквіліном і лінезолідом (1200 мг) (N = 154) n (%)**	**Комбіноване лікування претоманідом у таблетках, бедаквіліном і лінезолідом (600 мг) (N = 45) n (%)**
Трансамінази та білірубін		
Аланінамінотрансфераза (АЛТ)		
• 3 та ≤ 5 × ВМН	13 (8)	3 (7)
• 5 та ≤ 8 × ВМН	6 (4)	0 (0)
• 8 × ВМН	1 (1)	1 (2)
Аспартатамінотрансфераза (АСТ)		
• 3 та ≤ 5 × ВМН	7 (5)	0 (0)
• 5 та ≤ 8 × ВМН	3 (2)	0 (0)
• 8 × ВМН	1 (1)	1 (2)
Загальний білірубін		
• 1 × ВМН та ≤ 2 × ВМН	8 (5)	1 (2)
• 2 × ВМН	2 (1)	1 (2)
Загальний аналіз крові		
Гемоглобін		
≤ 79 г/л	6 (4)	0 (0)
Абсолютна кількість нейтрофілів		
≤ $0{,}749\times10^9$	6 (4)	1 (2)
Тромбоцити		
≤ 49×10^9	2 (1)	0 (0)
Біохімічний аналіз сироватки крові		
Ліпаза		
• 2 × ВМН	7 (5)	2 (4)

ВМН – верхня межа норми.

Опис окремих побічних реакцій

Підвищення рівнів трансаміназ

У дослідженні Nix-TB, в якому 109 пацієнтів отримували лікування претоманідом у комбінації з бедаквіліном та лінезолідом, і в групах дослідження ZeNix, у яких пацієнти отримували лінезолід протягом 26 тижнів, загалом у 19 % пацієнтів спостерігалася ПР у вигляді підвищення рівнів трансаміназ (дуже часто). За винятком одного пацієнта, який помер від пневмонії та сепсису, всі пацієнти, в яких розвинулося підвищення рівнів трансаміназ, змогли продовжити або поновити терапію після переривання й завершити повний курс лікування.

Подовження інтервалу QT на ЕКГ

Подовження інтервалу QT є відомою побічною реакцією на бедаквілін. Встановлено, що бедаквілін у комбінації з претоманідом призводить до більш подовженого інтервалу QT, ніж очікувалося при застосуванні лише бедаквіліну.

Однак вплив претоманіду не повністю охарактеризований. У дослідженні Nix-TB у 6 пацієнтів (5,5 %, часто) спостерігалися тимчасові, спричинені лікуванням побічні реакції у вигляді подовження інтервалу QT. Протягом усього дослідження Nix-TB у жодного пацієнта під час лікування не зареєстровано QTcF вище 480 мс. Повідомлялося, що у одного пацієнта зміна QTcF від вихідного рівня перевищувала 60 мс. У дослідженні ZeNix у пацієнтів, які отримували лікування протягом 26 тижнів, на ЕКГ не спостерігалося подовження інтервалу QT.

Мієлосупресія
Відомо, що мієлосупресія є небажаною реакцією на лінезолід. У дослідженні Nix-TB найбільш частою гематопоетичною цитопенією, пов'язаною з лінезолідом, була анемія (37 %, дуже часто). У більшості випадків цитопенія починалася після 2 тижнів лікування. Загалом у трьох пацієнтів розвинулася цитопенія, що оцінювалася як серйозна: нейтропенія в 1 пацієнта та анемія у 2 пацієнтів. Усі 3 серйозні небажані реакції зумовили необхідність перерви в лікуванні лінезолідом або всіма трьома компонентами комбінованого режиму – претоманідом, бедаквіліном та лінезолідом; всі небажані реакції минули.
У дослідженні ZeNix випадки мієлосупресії спостерігалися частіше: 28,9 % і 13,3 % для груп прийому відповідно 1200 мг і 600 мг лінезоліду протягом 26 тижнів. Більшість спричинених лікуванням побічних реакцій мієлосупресії мали рівень тяжкості 1 або 2. Переважна більшість випадків мієлосупресії виникала впродовж перших 9 тижнів лікування, окрім групи лікування дозою 1200 мг протягом 26 тижнів, де приблизно половина випадків сталася після тижня 9.
Згідно з об'єднаними даними цих досліджень серйозну реакцію у формі анемії мали 2 пацієнти з групи прийому лінезоліду 1200 мг, тоді як у групі застосування 600 мг не зареєстровано жодного такого випадку.

Периферична нейропатія
Відомо, що периферична нейропатія є небажаною реакцією на лінезолід. У дослідженні 1 периферична нейропатія спостерігалася у 81 % пацієнтів (дуже часто). У більшості ці небажані реакції (64 %) виникали після 8 тижнів лікування й зумовили переривання прийому, зменшення дози або остаточну відміну лінезоліду. Переферична нейропатія тяжкого, середнього та легкого ступеня тяжкості спостерігалась у 22 %, 32 % та 26 % пацієнтів відповідно. Небажаних реакцій, пов'язаних із периферичною нейропатією, які зумовили б остаточну відміну всього досліджуваного режиму лікування, не було.
У дослідженні 2 про периферичну нейропатію як побічну реакцію повідомляли 17 (38 %) пацієнтів із групи прийому 1200 мг впродовж 26 тижнів; одна реакція призвела до припинення лікування. У групі прийому 600 мг впродовж 26 тижнів периферична нейропатія спостерігалася в 10 (22 %) пацієнтів і жоден із цих випадків не вимагав переривання або припинення лікування лінезолідом.

Нейропатія зорового нерва
Відомо, що нейропатія нерва є небажаною реакцією на лінезолід. У двох пацієнтів (2 %, часто) у дослідженні Nix-TB розвинулася нейропатія зорового нерва після 16 тижнів лікування. Обидва випадки були серйозними, підтвердженими результатами обстеження сітківки як нейропатія/неврит зорового нерва, і зумовили остаточну відміну лінезоліду; обидві небажані реакції минули.
Загалом у дослідженні ZeNix спричинена лікуванням побічна реакція у формі нейропатії зорового нерва виникла в 4 (2,2 %) пацієнтів. Усі 4 пацієнти приймали лінезолід у дозі 1200 мг впродовж 26 тижнів (8,9 %).
Максимальна тяжкість була 1 ступеня (легка) у 1 пацієнта, 2 ступеня (помірна) у 2 пацієнтів та 3 ступеня (тяжка) у 1 пацієнта. Усім цим пацієнтам довелося повністю припинити лікування лінезолідом, окрім одного, який на момент настання реакції вже завершив лікування. Реакція розвинулася через 3 місяці після завершення лікування і всі симптоми були транзиторними. У групі прийому лінезоліду в дозі 600 мг у дослідженні ZeNix реакцій у формі нейропатії зорового нерва не спостерігалося.

Звітність щодо підозрюваних побічних реакцій

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Якщо Вам стало відомо про будь-які побічні реакції, пов'язані із застосуванням продукту компанії, у т. ч. застосуванням у період вагітності або годування груддю, або про такі, що виникли у результаті медичних помилок, неправильного застосування, зловживання, передозування, взаємодії з іншими лікарськими засобами чи взаємодії лікарського засобу та їжі, застосування не за показаннями чи внаслідок впливу, пов'язаного з професійною та непрофесійною діяльністю, підозрюваною передачею інфекційного агента чи відсутністю ефективності, а також асоційовані з дефектом якості, необхідно повідомити про це особі, відповідальній за фармаконагляд, за електронною адресою infosafety.cis@viatris.com

Термін придатності.
2 роки (по 182 таблетки у флаконі; по 1 флакону у пачці з картону).
4 роки (по 14 таблеток у блістері, по 1 або по 13 блістерів у пачці з картону; по 26 таблеток у флаконі, по 1 флакону у пачці з картону).

Умови зберігання
Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °С.
Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.
По 14 таблеток у блістері, по 1 або 13 блістерів у пачці з картону.
По 26 або 182 таблетки у флаконі із поліетилену високої щільності білого кольору з поліпропіленовою кришкою або з кришкою із захистом від відкриття дітьми.
По 1 флакону у пачці з картону.

Категорія відпуску.
За рецептом.

Виробник.
Майлан Лабораторіз Лімітед.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.
Плот № H12 &H13 МІДК, Валудж Індастріал Естейт, Аурангабад, IN- 431 136, Індія.

За ліцензією TB Alliance.

Дата останнього перегляду. 24.09.2026