

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dovprela 200 mg tablett

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga tablett sisaldab 200 mg pretomaniidi.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Iga tablett sisaldab 294 mg laktoosi (monohüdraadina) ja 5 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tabletid.

Valge kuni valkjas ovaalne tablett, mille ühel küljel on pimetrukis „M“ ja teisel küljel „P200“.
Tableti mõõtmed: 18 × 9 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Dovprela on näidustatud kombinatsioonis bedakviliini, linesoliidi ja moksifloksatsiiniga

- täiskasvanutele *Mycobacterium tuberculosis*'e tekkese kopsutuberkuloosi raviks, mis on resistentne rifampitsiini suhtes, koos resistentsusega isoniasiidi suhtes või ilma selleta.

Dovprela on näidustatud kombinatsioonis bedakviliini ja linesoliidiga

- täiskasvanutele *M. tuberculosis*'e tekkese kopsutuberkuloosi raviks, mis on resistentne rifampitsiini ja ühe fluorokinolooni suhtes, koos resistentsusega isoniasiidi suhtes või ilma selleta (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.1).

Antibakteriaalsete ainete kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi pretomaniidiga peab alustama ja jälgima ravimresistentse *M. tuberculosis*'e tekkese tuberkuloosi (TB) ravis kogenud arst.

Pretomaniidi tuleb manustada otseselt kontrollitava ravina (OKR) või kooskõlas kohaliku tavaga.

Annustamine

Pretomaniidi soovitatav annus on 200 mg (üks tablett) üks kord ööpäevas 26 nädala jooksul.

Pretomaniidi tohib manustada ainult kombinatsioonis bedakviliini (suu kaudu 400 mg üks kord ööpäevas 2 nädala jooksul, seejärel 200 mg 3 korda nädalas [annustamine vähemalt 48-tunniste vahedega], kokku 26 nädala jooksul) ja linesoliidiga (suu kaudu 600 mg ööpäevas kuni 26 nädala jooksul), koos moksifloksatsiiniga (400 mg üks kord ööpäevas 26 nädala jooksul) või ilma selleta. Ravi kestuse kohta vt ka altpoolt.

Kinnitatud kopsutuberkuloosi korral, mis on resistentne rifampitsiini ja ühe fluorokinolooni suhtes (koos resistentsega isoniaziidi suhtes või ilma selleta), tuleb pretomaniidi kasutada kombinatsioonis bedakviliini ja linesoliidiga ning sel juhul moksifloksatsiini ei kasutata.

Lisateavet nende ravimpreparaatide kasutamise kohta tuleb lugeda bedakviliini, linesoliidi ja moksifloksatsiini ravimi omaduste kokkuvõtetest.

Lisaks vt lõiku 4.4 kliinilise uuringu ZeNix ajal kasutatud linesoliidi annuse modifitseerimise kohta ja uuringu üksikasju lõigus 5.1.

Pretomaniidi-bedakviliini-linesoliidi +/- moksifloksatsiini raviskeemi katkestamine (vt ka lõigud 4.4, 4.8 ja 5.1)

- Kui ravi kas bedakviliini või pretomaniidiga mingil põhjusel katkestatakse, siis tuleb katkestada kogu kombinatsioonravi skeem.
- Kui nelja esimese järjestikuse ravinädala jooksul linesoliid alaliselt lõpetatakse, siis tuleb katkestada kogu kombinatsioonravi skeem.
- Kui ravi linesoliidiga katkestatakse pärast nelja esimest järjestikust ravinädalat, siis võib skeemi jätkata ainult bedakviliini ja pretomaniidiga koos moksifloksatsiiniga või ilma selleta.

Vahelejäänud annused

Kõik pretomaniidi, bedakviliini ja moksifloksatsiini vahelejäänud annused tuleb ravi lõpus tasa teha. Linesoliidi kõrvaltoimete tõttu vahelejäänud linesoliidi annuseid ei ole vaja ravi lõpus tasa teha. Lisateavet nende ravimpreparaatide kohta lugege bedakviliini, linesoliidi ja moksifloksatsiini ravimi omaduste kokkuvõtetest.

Ravi kestus

Pretomaniidravi kogukestus kombinatsioonis bedakviliini ja linesoliidiga koos moksifloksatsiiniga või ilma selleta on 26 nädalat. Ravi pretomaniidiga kombinatsioonis bedakviliini ja linesoliidiga võib pikendada kokku 39 nädalani. Selline pikendamine on õigustatud bakterikultuuri mittemuutumise korral 4. kuni 6. ravikuul ja see võib põhineda raviarsti kliinilisel hinnangul (vt lõik 5.1).

Eakad (≥ 65 aasta vanused)

Kliinilised andmed pretomaniidi kasutamise kohta eakatel patsientidel on piiratud. Seega ei ole pretomaniidi ohutus ja efektiivsus eakatel patsientidel tõestatud.

Maksakahjustus

Pretomaniidi ohutus ja efektiivsus maksakahjustuse korral ei ole tõestatud (vt lõik 4.4).

Neerukahjustus

Pretomaniidi ohutus ja efektiivsus neerukahjustuse korral ei ole tõestatud. Andmed puuduvad. Neerukahjustusega patsientidel kasutamine ei ole soovitatav.

Lapsed

Pretomaniidi ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

Pretomaniidi tuleb võtta koos toiduga (vt lõik 5.2).

Tabletid tuleb veega alla neelata. Kui patsiendil on terve tableti allaneelamisega raskusi, võib tabletid manustamiseks purustada ja veega segada. Tabletide tuleb sisse võtta kohe pärast purustamist ja veega segamist.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine, teiste nitroimidasoolide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetega suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Pretomaniidi ohutus ja efektiivsus kasutamisel kombinatsioonis teiste ravimpreparaatidega peale bedakviliini ja linesoliidi koos moksifloksatsiiniga või ilma selleta (soovitava annustamisskeemi osana) ei ole tõestatud, seega ei tohi pretomaniidi kasutada ühegi teise raviskeemi osana.

Hepatotoksilisus

Pretomaniidi, bedakviliini, linesoliidi sisaldava raviskeemi kasutamisel koos moksifloksatsiiniga või ilma selleta võib tekkida hepatotoksilisus. Jälgimiseks tuleb teha maksanäitajate laborianalüüse. Raviskeemi ajal tuleb vältida alkoholi ja hepatotoksiliste ravimpreparaatide (sealhulgas taimsete toidulisandite) kasutamist, välja arvatud need, mida on nimetatud näidustuste kirjelduses (vt lõik 4.1). Eriti kehtib see kahjustatud maksafunktsiooniga patsientide kohta.

Kogu ravi ajal tuleb tähelepanu pöörata maksakahjustusega seotud sümptomitele ja nähtudele (nt väsimus, isutus, iiveldus, ikterus, tume uriin, maksa valulikkus ja hepatomegalia). Laborianalüüsid (alaniini aminotransferaas [ALAT], aspartaadi aminotransferaas [ASAT], aluseline fosfataas ja bilirubiin) tuleb teha ravi alguses ja esimesel ravikuul vähemalt kord nädalas, teisel kuul üle nädala ning edaspidi ravi kestel kord kuus ja vastavalt vajadusele. Kui ilmnevad tõendid, mis viitavad esmasele või süvenevale maksafunktsiooni häirele, tuleb teha viirushepatiidi analüüs ning kõigi teiste hepatotoksiliste ravimpreparaatide kasutamine lõpetada. Ravi kogu raviskeemiga tuleb katkestada, kui:

- aminotransferaasi sisalduse suurenemisega kaasneb üldbilirubiini sisalduse suurenemine rohkem kui kaks korda üle normi ülempiiri;
- aminotransferaasi sisaldus on suurem kui kaheksa korda üle normi ülempiiri;
- aminotransferaasi sisaldus on suurem kui viis korda üle normi ülempiiri ja püsib kauem kui kaks nädalat.

Kui maksaensüümide sisaldus normaliseerub ja kliinilised sümptomid taanduvad, võib ravi hoolika järelevalve all uuesti alustada.

Modifikatsioonid/katkestamine linesoliidi kõrvaltoimete tõttu

Linesoliidi teadaolevate toksiliste toimete vähendamiseks võib ravi ajal osutada vajalikuks linesoliidi annuse modifitseerimine või manustamise katkestamine. Allolevad soovitused põhinevad uuringus ZeNix kasutatud reeglitel (lõik 5.1).

Müelosupressioon

Kombinatsioonravi skeemi osana linesoliidi saavate patsientide verepilti tuleb kontrollida vähemalt ravi alguses, kaks nädalat hiljem ja seejärel kord kuus. Hematoloogilised parameetrid on igal analüüsil erinevad ja vähenemist tuleb hinnata patsiendi üldise kliinilise seisundi kontekstis. Allolevaid juhtnööre võib arvestada siis, kui vererakkude arvu vähenemise on tõenäoliselt põhjustanud linesoliid. Järgmistes olukordades kaaluge linesoliidi katkestamist või annuse vähendamist 300 mg-ni.

- Aneemia – kui hemoglobiinisaldus on väiksem kui 80 g/l või ravi algusega võrreldes vähenenud rohkem kui 25%.
- Leukopeenia – kui neutrofiilide absoluutarv on väiksem kui $0,75 \times 10^9/l$ või ravieelsega võrreldes oluliselt vähenenud. Enne edasiste otsuste tegemist tehke kinnituseks kordusanalüüs, sest neutrofiilide absoluutarv võib ööpäeva lõikes ja muudel põhjustel varieeruda.
- Trombotsütopeenia – kui trombotsüütide arv on väiksem kui $50 \times 10^9/l$ või ravieelsega võrreldes oluliselt vähenenud. Enne edasiste otsuste tegemist on parem teha kinnituseks kordusanalüüs.

Kui on märgata müelosupressiooni taandumist, kaaluge linesoliidravi jätkamist kas esialgses annuses või esialgsega võrreldes poole võrra vähendatud annuses.

Perifeerne neuropaatia ja nägemisnärv neuropaatia

Linesoliidiga seotud perifeerne neuropaatia on üldiselt pöörduv või taandub pärast linesoliidravi katkestamist, annuse vähendamist või manustamise lõpetamist. Kui on märgata perifeerse neuropaatia taandumist, kaaluge linesoliidravi jätkamist annusega 300 mg (pool esialgsest annusest). Kliinilistes uuringutes (vt lõik 5.1) suurenes perifeerse neuropaatia tõttu linesoliidravi katkestamise/vähendamise/lõpetamise esinemissagedus pidevalt alates umbes 2 kuust pärast ravi algust kuni ravi lõpuni. Kõiki patsiente, kes saavad ravi pretomaniidi, bedakviliini ja linesoliidi kombinatsioonskeemiga koos moksifloksatsiiniga või ilma selleta, tuleb kontrollida nägemisega seotud sümptomite suhtes. Kui patsiendil ilmnevad nägemise halvenemise sümptomid, tuleb linesoliidi manustamine katkestada ja suunata patsient nägemisnärv neuropaatia nähtude hindamiseks kiiresti silmaarsti konsultatsioonile.

Laktatsidoos

Laktatsidoos on linesoliidi teadaolev kõrvaltoime. Patsiente, kellel tekib korduv iiveldus või oksendamine, tuleb kohe arstlikult hinnata, sealhulgas määrata vesinikkarbonaadi ja piimhappe sisaldus. Kaaluda tuleb linesoliidravi katkestamist. Kui laktatsidoosi nähud ja sümptomid mööduvad, võib linesoliidravi väiksema annusega ja hoolika jälgimise all uuesti alustada.

QT pikenemine

Pretomaniidi, bedakviliini ja linesoliidi (koos moksifloksatsiiniga või ilma selleta) kombinatsioonskeemiga seoses teatati QT pikenemisest. QT pikenemine on bedakviliini ja moksifloksatsiini teadaolev kõrvaltoime. Kombinatsioonis pretomaniidiga paistab bedakviliin põhjustavat QT pikenemist sagedamini, kui see oleks ootuspärane ainult bedakviliiniga, kuid pretomaniidi mõju ei ole täielikult iseloomustatud.

Enne ravi algust pretomaniidi, bedakviliini ja linesoliidi kombinatsioonskeemiga koos moksifloksatsiiniga või ilma selleta ja ravi ajal tuleb vähemalt kord kuus teha EKG. Ravi alguses tuleb määrata seerumi kaaliumi-, kaltsiumi- ja magneesiumisisaldus ning kõrvalekallete korral need korrigeerida. Kui tuvastatakse QT pikenemine, tuleb jälgida elektrolüütide sisaldust.

QT pikenemise riski võivad suurendada järgmised asjaolud:

- anamneesis torsade de pointes,
- kaasasündinud pika QT sündroom anamneesis või pereanamneesis,
- hüpotüreoidism anamneesis või praegu,
- olemasolev bradüarütmia,
- südamepuudulikkus või teadaolev struktuurne südamehaigus,
- Fridericia meetodil korrigeeritud QT-intervall (QTcF) > 450 ms (kinnitatud korduselektrokardiogrammiga) või
- seerumi kaltsiumi-, magneesiumi- või kaaliumisisaldus väiksem kui normi alampiir.

Kogu pretomaniidi, bedakviliini ja linesoliidi raviskeem koos moksifloksatsiiniga või ilma selleta tuleb katkestada, kui patsiendil tekib kliiniliselt oluline ventrikulaarne arütmia või kui QTcF-intervall on pikem kui 500 ms (kinnitatud kordus-EKG abil). Süngoobi korral tuleb pikenenud QT tuvastamiseks teha EKG.

Terapeutilisest kontsentratsioonist suurema ekspositsiooniga kombinatsioonskeemi korral ei ole QT pikenemise riski tõestatud. Pretomaniidi süsteemse ekspositsiooni suurenemisel võib risk suureneda (vt lõigud 4.5 ja 5.2).

Abiained

Dovprela sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Dovprela sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimpreparaatide toime pretomaniidile

CYP3A4 indutseerijad

Pretomaniid metaboliseerub osaliselt CYP3A4 vahendusel. Seetõttu võib pretomaniidi kontsentratsioon väheneda, kui seda manustatakse koos CYP3A4 indutseerijatega. Pretomaniidi korduvannuste ja rifampitsiini või efavirensi korduvannuste koostoimeuuringus vähenes pretomaniidi AUC_{0-24h} vastavalt 66% või 35%. Kuna on võimalik, et pretomaniidi ravitoime süsteemse ekspositsiooni vähenemise tõttu nõrgeneb, tuleb vältida pretomaniidi ja regulaarselt kasutatavate CYP3A4 tugevate ja mõõdukate indutseerijate (nt efavirens, etraviriin; rifamütsiinid, sh rifampitsiin, rifapentiin ja rifabutiin; karbamasepiin, fenütoiin, liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*)) koosmanustamist (vt lõik 4.4).

Pretomaniidi korduvannuste ja ritonaviiriga võimendatud lopinaviiri korduvannuste koostoimeuuringus vähenes pretomaniidi AUC_{0-24h} 17%.

Pretomaniidi toime teistele ravimpreparaatidele

CYP2C8, CYP2C9 ja CYP2C19 substraadid

In vitro uuringutega on näidatud, et pretomaniid on CYP2C8 indutseerija, samas kui pretomaniidi võimaliku CYP2C9 ja CYP2C19 indutseeriva toime osas on uuringutulemused ebaselged. *In vivo* indutseerimist ei saa välistada, kuivõrd kliinilisi uuringuid ei ole läbi viidud. Pretomaniidi samaaegsel manustamisel koos CYP2C8, CYP2C9 ja CYP2C19 substraatidega, nt paklitaksel, varfariin, mefenütoiin, tuleb arstidel ja patsientidel olla tähelepanelik nende substraatide võimaliku vähenenud efektiivsuse suhtes.

OAT3, OATP1B3, P-gp ja BCRP substraadid

Pretomaniid on *in vitro* OAT3 transporteri inhibiitor, mis võib põhjustada OAT3 substraatideks olevate ravimpreparaatide kontsentratsiooni kliiniliselt olulist suurenemist ja suurendada nende ravimite kõrvaltoimete tekke riski.

Kui pretomaniidi manustatakse koos ravimpreparaatidega, mis on OAT3 substraadid (nt metotreksaat, bensüülpenitsilliin, indometatsiin, tsiprofloksatsiin), tuleb jälgida OAT3 substraadiks olevate ravimitega seotud kõrvaltoimete suhtes ja vajaduse korral kaaluda OAT3 substraadiks oleva ravimpreparaadi annuse vähendamist (vt lõik 4.4).

In vitro uuringutega on näidatud, et pretomaniid on BCRP, OATP1B3 ja P-gp inhibiitor. Taoliste koostoimete uurimiseks ei ole läbi viidud kliinilisi uuringuid. Seetõttu ei saa välistada, et pretomaniidi samaaegne manustamine koos tundlike OATP1B3 substraatidega (nt valsartaan, statiinid), BCRP substraatide (nt rosuvastatiin, prasosiin, glüburiid, sulfasalasiin) ja P-gp substraatidega (nt digoksiin, dabigatraaneteksilaat, verapamiil) võib suurendada viimaste ekspositsiooni. Kui pretomaniidi manustatakse koos OATP1B3, BCRP või P-gp substraatidega, tuleb jälgida samaaegselt manustatud ravimist tingitud kõrvaltoimete tekkimise suhtes.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Pretomaniidi kasutamise kohta rasedatel on andmed väga piiratud. Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet embrüonaalsele/fetaalsele arengule (vt lõik 5.3).

Pretomaniidi tohib raseduse ajal kasutada ainult siis, kui kasu patsiendile kaalub üles võimaliku riski lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas pretomaniid/metaboliidid erituvad rinnapiima. Olemasolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed loomadel on näidanud, et pretomaniid eritub piima (vt lõik 5.3). Riski imikule ei saa välistada. Rinnaga toitmise katkestamine või pretomaniidiga ravi katkestamine/jätkamine tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Andmed pretomaniidi toime kohta inimese fertiilsusele puuduvad. Pretomaniidi suukaudse manustamise tagajärjel vähenes märkimisväärselt isasrottide fertiilsus (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Pretomaniid võib kergelt mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Mõnel pretomaniidi võtval patsiendil on teatatud pearinglusest ja mõnel patsiendil on tekkinud nägemise halvenemine. Patsiendi autojuhtimise või masinate käsitsemise võimet hinnates tuleb sellega arvestada (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Bedakviliini ja linesoliidiga kombineeritud pretomaniidravi ajal olid ravimi kõige sagedamad kõrvaltoimed iiveldus, oksendamine ja transaminaaside sisalduse suurenemine. Patsientidel tekkisid perifeerne neuropaatia ja aneemia, mis on linesoliidi teadaolevad kõrvaltoimed. Iiveldus, oksendamine ja transaminaaside sisalduse suurenemine on kõigi kolme raviskeemi kuuluva ravimpreparaadi võimalikud kõrvaltoimed. Kõige sagedamad kõrvaltoimed pretomaniidiga ravi korral kombinatsioonis bedakviliini, linesoliidi ja moksifloksatsiiniga olid transaminaaside sisalduse suurenemine ja QTc pikenedamine.

Lisateavet bedakviliinist, linesoliidist ja moksifloksatsiinist tingitud kõrvaltoimete kohta lugege nende ravimpreparaatide ravimi omaduste kokkuvõtetest.

Pretomaniidi kõrvaltoimete tabelloend

Allpool toodud tabelis on organsüsteemi klassi ja sageduse kaupa esitatud kõrvaltoimed, mille puhul kahtlustatakse vähemalt võimalikku seost raviskeemidega BPaL ja BPaLM (bedakviliin, pretomaniid, linesoliid ja moksifloksatsiin) ning mida täheldati järgmiste kliiniliste uuringute käigus:

- Nix-TB: 109 patsienti raviti 26 nädala jooksul pretomaniidiga kombinatsioonis bedakviliini ja linesoliidiga (1200 mg ööpäevas)
- ZeNix: 45 patsienti raviti 26 nädala jooksul pretomaniidiga kombinatsioonis bedakviliini ja linesoliidiga (1200 mg ööpäevas) ning 45 patsienti raviti pretomaniidiga kombinatsioonis bedakviliini ja linesoliidiga (600 mg ööpäevas)
- TB-PRACTECAL: 273 patsienti raviti 24 nädala jooksul pretomaniidiga kombinatsioonis bedakviliini ja linesoliidiga (600 mg) koos moksifloksatsiiniga (400 mg) või ilma selleta (N = 151 patsienti BPaLM-harus + N = 122 patsienti BPaL-harus)

Allolev kõrvaltoimete loend kajastab osaliselt raviskeemide ohutusprofiili, sest põhjuslikku seost ühe ravimiga on raske eristada teise omast. Kaasatud on kogu 472 patsiendist koosnev populatsioon, keda raviti BPaL-raviskeemiga koos moksifloksatsiiniga või ilma selleta.

Linesoliidile omistatud kõrvaltoimete juures on tähis Δ.

Moksifloksatsiinile omistatud kõrvaltoimete juures on tähis §.

Tabel 1. Kõrvaltoimed kliinilistes uuringutes

Organsüsteemi klass	Väga sage ≥ 1/10	Sage ≥ 1/100 kuni < 1/10	Aeg-ajalt ≥ 1/1000 kuni < 1/100
Infektsioonid ja infestatsioonid		Vulvovaginaalne kandidiaas, suu kandidiaas*	
Vere ja lümfisüsteemi häired	Leukopeenia* Δ, aneemia* Δ, lümfopeenia Δ	Neutropeenia* Δ, eosinofiilia, trombotsütopeenia* Δ	Pantsütopeenia Δ
Ainevahetus- ja toitumishäired		Hüponatreemia Δ, hüpernatreemia Δ, hüpokaltseemia, hüpoalbumineemia Δ, hüperkaleemia § Δ, hüpokaleemia Δ, söögiisu vähenemine, hüperglükeemia § Δ, hüpoglükeemia, laktatsidoos* Δ, hüpomagneseemia	Dehüdratsioon, hüpovoleemia
Psühhiaatrilised häired		Depressioon, unetus	Ärevus
Närvisüsteemi häired	Peavalu, perifeerne neuropaatia* Δ	Düsgeusia, pearinglus, treemor §	
Silma kahjustused		Nägemise halvenemine*	Läätsekahjustus, silmakihelus, silmaturse, papilliideem, presbüopia, silmaärritus, silmavalu*, nägemisnärv neuropaatia* Δ, katarakt
Kõrva ja labürindi kahjustused		Kurtus*	
Südame häired		Südamepekslemine	Siinusbradükardia, siinustahhükardia
Vaskulaarsed häired		Hüpertensioon*	Hüpotensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Veriköha, ninaverejooks	Köha*
Seedetrakti häired	Iiveldus, oksendamine	Gastriit*, kõhulahtisus, kõhukinnisus, pankreatiit*, kõhuvalu*, düspepsia	Gastro-ösofageaalne refluks, kõhu paisumine, glossodüünia, hematemees, röhitsemine
Maksa ja sapiteede häired	Transaminaaside sisalduse suurenemine*	Hüperbilirubineemia	Hepatomegalia, ikterus
Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkus

Organsüsteemi klass	Väga sage ≥ 1/10	Sage ≥ 1/100 kuni < 1/10	Aeg-ajalt ≥ 1/1000 kuni < 1/100
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve*	Akne*, nahakuivus, kihelus*, nõgestõbi*	Alopeetsia, allergiline dermatiit, erüteem, naha hüperpigmentatsioon, angioödeem
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Lihaste ja luustiku valu*	Lihasspasmid*	Polüartriit*
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Valu rinnus*, väsimus*	
Uuringud	Pikenenud QT elektrokardiogramm	Gammaglutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine, aluselise fosfataasi sisalduse suurenemine veres, urea sisalduse suurenemine veres, lipaasi sisalduse suurenemine*, amülaasi aktiivsuse suurenemine*, kreatiniini sisalduse suurenemine veres § Δ, kreatiniini renaalne kliirensi vähenemine	Kreatiini kinaasi sisalduse suurenemine veres, albumiini uriinis, kreatiini kinaasi MB isoensüümi massi sisalduse suurenemine veres, kusiha sisalduse suurenemine veres

* Valitud terminid on kokku võetud järgmiselt: **leukopeenia** (leukopeenia, leukotsüütide (valgeliblede) arvu vähenemine); **lümfopenia** (lümfopenia, lümfotsüütide arvu vähenemine); **perifeerne neuropaatia** (põletustunne, hüpesteesia, hüporeflexia, perifeerne neuropaatia, paresteesia, perifeerne motoorne neuropaatia, perifeerne sensoorne neuropaatia, polüneuropaatia); **gastriit** (gastriit, krooniline gastriit); akne (akne, aknetoiline dermatiit); **lihaste ja luustiku valu** (artralgia, seljavalu, kostokondriit, müalgia, jäsemevalu, lihaste ja luustiku valu, lihaspinge); **transaminaaside sisalduse suurenemine** (alaniini aminotransferaasi [ALAT], aspartaadi aminotransferaasi [ASAT] sisalduse suurenemine, ravimtekkeline maksakahjustus, maksaensüümide sisalduse suurenemine, ebanormaalne maksafunktsioon, maksafunktsiooni näitajate sisalduse suurenemine, transaminaaside sisalduse suurenemine); **lööve** (lööve, erütematoosne lööve, makulopapuloosne lööve, papuloosne lööve, vesikulaarne lööve, pustulaarne lööve, sõlmeline lööve); **kihelus** (kihelus, üldistunud kihelus, kihelev lööve); **kõhuvalu** (kõhuvalu, alakõhuvalu, ülakõhuvalu, ebamugavustunne kõhus); **nägemise halvenemine** (nägemise ähmastumine, nägemisteravuse vähenemine, nägemise halvenemine); **amülaasi sisalduse suurenemine** (amülaasi sisalduse suurenemine, hüperamülaseemia); **lipaasi sisalduse suurenemine** (hüperlipaseemia, lipaasi sisalduse suurenemine); **nägemisnärvi neuropaatia** (nägemisnärvi neuropaatia, nägemisnärvipõletik); **pankreatiit** (pankreatiit, hemorraagiline pankreatiit); **aneemia** (aneemia, hemoglobiinisalduse vähenemine); **trombotsütopeenia** (trombotsütopeenia, trombotsüütide arvu vähenemine); **neutropeenia** (neutropeenia, neutrofiilide arvu vähenemine); **hüperbilirubineemia** (hüperbilirubineemia, vere bilirubiinisalduse suurenemine); **laktatsidoos** (laktatsidoos, atsidoos, vere piimhappesisalduse suurenemine, vere laktaadisisalduse suurenemine); **lihasspasmid** (lihasspasmid, lihaste ja luustiku jäikus); **väsimus** (väsimus, astenia, halb enesetunne); **suu kandidiaas** (suu kandidiaas, suu seeninfektsioon, angulaarne keiliit); **erüteem** (erüteem, peopesade erüteem); **polüartriit** (polüartriit, artropaatia); **valu rinnus** (valu rinnus, stenokardia); **pankreatiit** (pankreatiit, hemorraagiline pankreatiit); **silmavalu** (silmavalu, periorbitaalne valu); **perifeersed tursed** (perifeerne ödeem, perifeersed tursed); **kurtus** (kurtus, ühepoolne kurtus, konduktiivne kurtus); **nahakuivus** (nahakuivus, kseroos); **allergiline dermatiit** (allergiline dermatiit, dermatiit); **hüperglükeemia** (hüperglükeemia, vere glükoositaseme tõus); **kõha** (kõha, produktiivne kõha); **hüpertensioon** (hüpertensioon, kõrgeenenud vererõhk).

Δ: linesoliidile omistatavad kõrvaltoimed

§: moksifloksatsiinile omistatavad kõrvaltoimed

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Transaminaaside sisalduse suurenemine

Uuringus Nix-TB, kus pretomaniidi ja bedakviliini ning linesoliidi kombinatsiooniga raviti 109 patsienti, ja ZeNix, kus patsiendid said eri harudes 26 nädalat linesoliidi, tekkis 19%-l patsientidest kõrvaltoimena transaminaaside sisalduse suurenemine (väga sage). Kõik patsiendid, kellel transaminaaside sisaldus suurenes, said pärast katkestamist ravi jätkata või uuesti alustada ning ravikuuri lõpuni teha, välja arvatud üks patsient, kes pneumoonia ja sepsise tõttu suri.

Uuringus TB-PRACTECAL, kus moksifloksatsiini manustati koos BPaL-raviskeemiga, tekkis 58 patsiendil (38,4%) BPaLM-harus kõrvaltoimena transaminaaside sisalduse suurenemine, kusjuures üks patsient võis kõrvaltoimetest teatades esitada mitu eelistatud terminit, mis koondati kategooriasse „transaminaaside sisalduse suurenemine“. Enamik juhtumitest liigitati 1. või 2. raskusastmega juhtumiteks, 6 patsienti teatasid 3. raskusastmega kõrvaltoimest, 5 patsiendi puhul probleem lahenes ja ühe patsiendi puhul ei ole tulemus teada.

QT-intervalli pikenemine EKG-s

QT pikenemine on bedakviliini teadaolev kõrvaltoime. Kombinatsioonis pretomaniidiga (koos moksifloksatsiiniga või ilma selleta) paistab bedakviliin põhjustavat QT pikenemist sagedamini, kui see oleks ootuspärane ainult bedakviliiniga, kuid pretomaniidi mõju ei ole täielikult iseloomustatud. Uuringus Nix-TB tekkis pöörduv ravist põhjustatud kõrvaltoime (*transient treatment-emergent adverse event*, TEAE) QT pikenemine elektrokardiogrammil kuuel patsiendil (5,5%, sage). Terves uuringus Nix-TB ei teatatud ühelgi patsiendil ravist tingitud pikema QTcF-i kui 480 ms tekkest. Ühel patsiendil teatati QTcF-i muutusest, mis oli ravieelsega võrreldes suurem kui 60 ms. Uuringus ZeNix ei täheldatud 26-nädalases raviharus elektrokardiogrammil QT pikenemist. Uuringus TB-PRACTECAL teatas 46 patsienti (30,5%) uuringuravimitega seotud QT pikenemisest, neist ainult 1 patsient teatas 3. raskusastmega QT pikenemisest; see probleem lahenes.

Müelosupressioon

Müelosupressioon on linesoliidi teadaolev kõrvaltoime. Uuringus Nix-TB tekkis 37%-l (väga sage) patsientidest aneemia; see on linesoliidile omistatavatest kõrvaltoimetest kõige sagedamini esinev hematopoeetiline tsütopeenia. Suurem osa tsütopeeniatest avaldus 2 nädalat pärast ravi. Kokku kolmel patsiendil tekkis tsütopeenia, mida peeti raskeks: ühel patsiendil neutropeenია ja kahel patsiendil aneemia. Kõigil kolmel raske kõrvaltoime juhul katkestati ravi linesoliidiga või katkestati ravi pretomaniidiga, bedakviliiniga ja linesoliidiga, ning kõik taandusid.

Uuringus ZeNix esines 1200 mg linesoliidi 26-nädalases rühmas müelosupressiooni sagedamini kui 600 mg rühmas, 28,9% vs. 13,3%. Suurem osa müelosupressiooni TEAE-sid olid kas 1. või 2. raskusastme omad. Üldarvestuses ilmnis esmase müelosupressiooni TEAE-de enamik esimese 9 ravinäda jooksul, välja arvatud 1200 mg 26-nädalases ravirühmas, kus umbes pool juhtudest tekkis pärast 9. nädalat.

Kombineeritud uuringuandmetes teatati 2 patsiendil 1200 mg linesoliidi puhul tõsisest aneemiast, 600 mg rühmas sellest ei teatatud.

Uuringus TB-PRACTECAL tekkis 52 patsiendil BPaLM-harus kõrvaltoimena müelosupressioon, neist 27 patsiendil (18%) tekkis leukopeenia, 26 patsiendil (17,2%) tekkis neutropeenია ja 21 patsiendil (14%) aneemia, üks patsient võis esitada mitu eelistatud terminit. 6 patsiendil täheldati 3. või kõrgema raskusastmega kõrvaltoimeid, 4 patsiendi puhul probleem lahenes ja 2 patsiendi puhul ei ole tulemus teada.

Perifeerne neuropaatia

Perifeerne neuropaatia on linesoliidi teadaolev kõrvaltoime. Uuringus Nix-TB tekkis perifeerne neuropaatia 81%-l (väga sage) patsientidest. Uuringus ZeNix teatati 17 (37,8%) patsiendi puhul ravitekkelisest perifeersest neuropaatiast 1200 mg 26-nädalases ravirühmas; ühel juhul viis see ravi katkestamiseni. 600 mg 26-nädalases ravirühmas teatas perifeersest neuropaatiast vähem patsiente, 11 (24,4%), ja ükski ei vajanud linesoliidiga ravi katkestamist ega lõpetamist.

Enamik kõrvaltoimeid oli 1. raskusastmega ja tekkis pärast 8-nädalast ravi.

Uuringus TB-PRACTECAL, kus BPaLM-harus manustati pretomaniidi BPaL-raviskeemi raames koos moksifloksatsiiniga, teatas 13 patsienti (8,6%) kõrvaltoimetest eelistatud terminitega, mis koondati perifeerse neuropaatia alla, enamik juhtumitest oli 1. või 2. raskusastmega ja kõik need lahenesid.

Nägemisnärvi neuropaatia

Nägemisnärvi neuropaatia on linesoliidi teadaolev kõrvaltoime. Uuringus Nix-TB tekkis nägemisnärvi neuropaatia kahel patsiendil (2%, sage), mõlemal pärast 16-nädalast ravi. Mõlemad juhud olid rasked, võrkkestauuringul leidis kinnitust nägemisnärvi neuropaatia/neuriit ning ravi linesoliidiga lõpetati; mõlemad kõrvaltoimed taandusid.

Uuringus ZeNix teatas kokku 4 (2,2%) patsienti ravitekkelisest nägemisnärvi neuropaatiast. Kõik 4 patsienti kuulusid 1200 mg linesoliidi 26-nädalalisse ravirühma (8,9%). Maksimaalne raskusaste oli ühel patsiendil 1. (kerge), kahel patsiendil 2. (mõõdukas) ja ühel patsiendil 3. (tõsine). Kõigil patsientidel lõpetati ravi linesoliidiga püsivalt, välja arvatud ühel, kes oli juhu ilmnemise ajaks ravi juba lõpetanud. Haigusjuht ilmnis pärast 3-kuulist ravi ja kõik juhud lahenesid. ZeNixi uuringus ei teatatud linesoliidi 600 mg annuse puhul ühestki nägemisnärvi neuropaatia juhtumist.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Pretomaniidi ägeda üleannustamise kogemused puuduvad. Tahtliku või juhusliku üleannustamise korral tuleb eluliste funktsioonide toetamiseks rakendada üldisi meetmeid, sealhulgas jälgida elulisi näitajaid ja EKG-d.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: mükobakterivastased ained, tuberkuloosi raviks kasutatavad ained, ATC-kood: J04AK08.

Toimemehhanism

Pretomaniidi toimemehhanism arvatakse olevat seotud aeroobsetes tingimustes rakuseina lipiidide sünteesi pärssimisega ja anaeroobsetes tingimustes reaktiivsete lämmastikuliikide tekitamisega. Et pretomaniid nii aeroobsetes kui ka anaeroobsetes tingimustes aktiivseks muutuks, on vaja, et mükobakteriaalsest deasaflaviinist (F420) sõltuv nitroreduktaas selle aktiveeriks (vt allpool ka resistentsusmehhanism).

Resistentsus

Bakterirakus toimuv pretomaniidi aktiveerumine sõltub viie geeni kodeeritavatest ensüümidest: kofaktorist F420 sõltuv nitroreduktaas Ddn, glükoos-6-fosfaadi dehüdrogenaas Fgd1 ja F420 biosünteesiraja ensüümid (FbiA, FbiB ja FbiC). *In vitro* on neid ensüüme (*ddn*, *fgd1*, *fbiA*, *fbiB*, *fbiC*) kodeerivate geenide mutatsioone seostatud tugeva resistentsusega pretomaniidi suhtes. Mitte kõigil suurenenud minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooniga (MIK) isolaatidel ei olnud neis geenides mutatsioone. See viitab veel vähemalt ühe resistentsusmehhanismi olemasolule.

Pretomaniidil ei ole täheldatud ristresistentsust ühegi teise kasutusel oleva tuberkuloosivastase ravimiga, välja arvatud delamaniid, mille puhul on ristresistentsus *in vitro* tõendatud. Selle põhjus on tõenäoliselt pretomaniidi ja delamaniidi aktiveerumine sama raja kaudu (vt ülal). Seni on TB Alliance'i spondeeritud uuringutes täheldatud ainult ühte omandatud pretomaniidiresistentsuse juhtu.

Tundlikkustestide piirväärtused

Antimikroobse tundlikkuse Euroopa analüüsikomitee (EUCAST) on toimeaine pretomaniidi jaoks kehtestanud tundlikkuse testimise MIC (minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni) tõlgendamise kriteeriumid ja need on loetletud siin: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Uuring Nix-TB

Pretomaniidi hinnati mitmekeskuselises avatud uuringus, milles osalesid patsiendid, kellel oli

- *M. tuberculosis*'e tekkene kopsutuberkuloos, mis oli resistentne nii isoniasiidile, rifampitsiini, ühe fluorokinolooni kui ka ühe teise valiku süstitava antibakteriaalse ravimi suhtes (eriti ravimresistentne TB (*extensively drug-resistant TB*, XDR-TB) enne Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) 2021. aasta määratlust),
- või *M. tuberculosis*'e tekkene kopsutuberkuloos, mis oli resistentne isoniasiidile ja rifampitsiini suhtes, ja kellel oli ravimitalumatus või kes ei reageerinud standardravile (*treatment-intolerant or non-responsive multidrug-resistant TB*, TI/NR MDR-TB).

Patsiendid said 6 kuud (pikendatav kuni 9 kuuni) ravi näidustatud skeemiga pretomaniid-bedakviliin-linesoliid, sellele järgnes 24-kuuline järelkontrolliperiood; linesoliidi algannus oli kas 600 mg kaks korda ööpäevas või 1200 mg üks kord ööpäevas. Uuringu jooksul raviti kokku 109 patsienti.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli ravi ebaõnnestumine, mis oli määratletud kui bakterioloogilise vastuse puudumine, bakterioloogiline retsidiiv (kui ravi ajal muutus külvi tulemus negatiivseks ja pärast seda toimus külvi tulemuse muutumine positiivseks sama *Mycobacterium tuberculosis*'e tüvega) või kliinilise ravivastuse kadumine järelkontrolliperioodil kuni 6 kuu jooksul pärast ravi lõppu. Ebaõnnestunud ravi korral kategoriseeriti patsientide ravitulemused kui ebasoodsad.

Patsientide keskmine vanus oli 35,6 aastat, 48% olid naised ja 52% mehed. Keskmine aeg esmasest TB diagnoosist oli 24 kuud. 47%-l/38%-l patsientidest oli unilateraalsed/bilateraalsed kavernid ja 51% patsientidest olid HIV-positiivsed (CD4-rakkude keskmine arv 396 rakku/ μ l). Esmase efektiivsusanalüüsi tulemused on esitatud allolevas tabelis.

Tabel 2. Uuringu Nix-TB esmane efektiivsusanalüüs

	Kokku	XDR	TI/NR MDR
N	109	71 (65%)	38 (35%)
Mittehinnatav	2	1	1
Hinnatavad kokku	107	70	37
Soodne	98 (92%)	63 (90%)	35 (95%)
Ebasoodne	9 (8%)	7 (10%)	2 (5%)

XDR (enne WHO 2021. a määratlust): eriti resistentne (resistentsus nii isoniasiidile, rifampitsiini, ühe fluorokinolooni kui ka ühe teise valiku süstitava antibakteriaalse ravimi suhtes).

TI/NR MDR: ravitalumatusega (*Treatment Intolerant*, TI) või ravile allumatu (*Non-Responsive*, NR) multiravimiresistentne (resistentsus nii isoniasiidile kui ka rifampitsiini suhtes ning ravimitalumatus või mittereageerimine standardravile)

Nii HIV-negatiivsetel kui ka HIV-positiivsetel patsientidel olid tulemused sarnased. 9 ebasoodsa tulemuse seas oli 6 raviaegset surma. Pärast ravi lõppu tekkis retsidiiv veel kahel patsiendil, üks neist suri hiljem.

Uuring ZeNix

Pretomaniidi hinnati III faasi osaliselt pimendatud randomiseeritud uuringus, kus hinnati linesoliidi pluss bedakviliini ja pretomaniidi (BPAL) erinevate annuste ja ravikestuste ohutust ja efektiivsust patsientidel, kellel oli

- *M. tuberculosis*'e tekkene kopsutuberkuloos, mis oli resistentne nii isoniasiidile, rifampitsiini, ühe fluorokinolooni ja ühe teise valiku süstitava antibakteriaalse ravimi suhtes (eriti ravimresistentne TB (XDR-TB) enne Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) 2021. aasta määratlust),
- või *M. tuberculosis*'e tekkene kopsutuberkuloos, mis oli resistentne rifampitsiini ja kas ühe fluorokinolooni või ühe teise valiku süstitava antibakteriaalse ravimi suhtes (eel-XDR-TB enne WHO 2021. a määratlust),
- või *M. tuberculosis*'e tekkene kopsutuberkuloos, mis oli resistentne nii isoniasiidile kui ka rifampitsiini suhtes, ja kellel oli ravimitalumatus või kes ei reageerinud standardravile (TI/NR MDR-TB).

Kokku randomiseeriti 181 patsienti ühte 4 ravirühmast, kus 45 patsienti said 1200 mg ja 45 patsienti 600 mg linesoliidi BPAL-raviskeemi järgi 26 nädala vältel ning 46 patsienti said 1200 mg ja 45 patsienti 600 mg linesoliidi BPAL-raviskeemi järgi 9 nädala vältel. Patsientide keskmine vanus oli 37,1 aastat ning 67,4% olid meessoost. Enamik osalejatest olid valgenahalised (63,5%) ja ülejäänud osalejad olid mustanahalised (36,5%). Enamikul osalejatest oli kinnitatud TB diagnoos (stratifitseerimistegur), kas *M. tuberculosis*'e tekkene kopsutuberkuloos, mis oli resistentne rifampitsiini ja kas ühe fluorokinolooni või ühe teise valiku süstitava antibakteriaalse ravimi suhtes (47,0%), või *M. tuberculosis*'e tekkene kopsutuberkuloos, mis oli resistentne isoniasiidile, rifampitsiini, ühe fluorokinolooni ja ühe teise valiku süstitava antibakteriaalse ravimi suhtes (41,4%), või ülejäänud osalejatel *M. tuberculosis*'e tekkene kopsutuberkuloos, mis oli resistentne nii isoniasiidile kui ka rifampitsiini suhtes, ja neil oli ravimitalumatus või nad ei reageerinud standardravile (vastavalt 5,0% ja 6,6%).

Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja oli ravi ebaõnnestumine (negatiivne ravitulemus), mis määratleti kui bakterioloogiline ebaõnnestumine või retsidiiv või kliiniline ebaõnnestumine 6. kuul (26. nädalal) pärast ravi lõppu. Osalejad klassifitseeriti 6. kuul (26. nädalal) pärast ravi lõppu kas positiivse või negatiivse ravitulemuse saavutanuteks või mittehinnavateks.

Esmase efektiivsusanalüüsi tulemusnäitajad on esitatud allolevas tabelis.

Tabel 3. Uuringu ZeNix esmane efektiivsusanalüüs

	Linesoliid 1200 mg 26 nädalat (N = 45) n (%)	Linesoliid 1200 mg 9 nädalat (N = 46) n (%)	Linesoliid 600 mg 26 nädalat (N = 45) n (%)	Linesoliid 600 mg 9 nädalat (N = 45) n (%)	Kokku (N = 181) n (%)
Mittehinnav Kokku hinnavaid	1 44	1 45	0 45	1 44	3 178
Positiivne Negatiivne	41 (93,2%) 3 (6,8%)	40 (88,9%) 5 (11,1%)	41 (91,1%) 4 (8,9%)	37 (84,1%) 7 (15,9%)	159 (89,3%) 19 (10,7%)
Positiivse 95% CI	81,3% kuni 98,6%	75,9% kuni 96,3%	78,8% kuni 97,5%	69,9% kuni 93,4%	83,8% kuni 93,4%

CI = usaldusvahemik; N = osalejate koguarv vastavas analüüsipopulatsioonis; n = osalejate arv igas kategoorias. Positiivne ja negatiivne ravitulemus on määratletud modifitseeritud ravikavatsusliku populatsiooni statistilise analüüsi plaanis.

Uuring TB-PRACTECAL

Pretomaniidi hinnati avatud II...III faasi mitmekeskuselises randomiseeritud kontrolliga mitmelhvimuse uuringus rifampitsiini suhtes resistentse tuberkuloosiga patsientidel. Patsientide vanus

uuringu ajal oli 15 kuni 72 aastat, 40,4% kõigist patsientidest olid naised. 28%-l patsientide koguarvust oli diagnoositud HIV.

BPaLM-raviharu võrreldi haruga, kellele rakendati Maailma Terviseorganisatsiooni nõuetele vastavat tavaravi. Tavaravi rühmas said osalejad vastavas piirkonnas heakskiidetud ravimid, mida oli uuendatud Maailma Terviseorganisatsiooni juhiste kohaselt. Algselt hõlmasid tavaravi raviskeemid nii lühemaid standardiseeritud (36 kuni 44 nädalat) raviskeeme kui ka pikemaid individualiseeritud (72 kuni 80 nädalat) raviskeeme. Aastatel 2017...2019 sisaldasid need raviskeemid üldjuhul teise valiku süstitavat ravimit ja bedakviliini kaasamisele kehtisid ranged kriteeriumid. Alates 2019. aastast said osalejad ainult nende raviskeemide suukaudseid versioone ning enamik raviskeemidest sisaldas bedakviliini.

Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja oli negatiivne staatus (koondstaatus, kuhu kuuluvad surm, ravi ebaõnnestumine, ravi katkestamine, järelkontrolli ilmutamata jätmine ja tuberkuloosi retsidiiv) 72 nädalat pärast randomiseerimist. Modifitseeritud ravikavatsuslikus populatsioonis ilma haru vahetanud patsientideta esines negatiivne staatus 56-l 137-st patsiendist tavaravi rühmas (40,9%) ja 16-l 138-st patsiendist BPaLM-rühmas (11,7%). Teised efektiivsuse tulemusnäitajad (koondatud negatiivne tulemusjuhtum 24 ja 108 nädala seisuga) olid üldjoontes kooskõlas esmase tulemusnäitajaga.

Uuringu piiravad tegurid olid avatud uuringutüüp, järelkontrolli puudumine pärast ravi katkestamist ning tulemusanalüüsi enneaegne lõpetamine pärast planeerimata vaheanalüüsi.

Tabelis 4 on esitatud esmase efektiivsuse tulemusnäitaja tulemused BPaLM- või tavaravi harusse randomiseeritud patsientidel uuringu II faasi või III faasi osas.

Tabel 4. Uuringu TB-PRACTECAL esmase tulemusnäitaja tulemused

	Modifitseeritud ravikavatsuslik populatsioon ilma haru vahetanud patsientideta*	
	Tavaravi (n = 137) n (%)	BPaLM (n = 138) n (%)
Negatiivne tulemus puudub	81 (59,1%)	121 (87,7%)
Negatiivne tulemus	56 (40,9%)	16 (11,6%)
Mittehinnatav	0 (0%)	1 (0,7%)
Negatiivse tulemuse põhjused		
Surm	5 (3,7%)	0 (0%)
Enneaegne katkestamine	50 (36,5%)	11 (8,0%)
Järelkontrolli ilmutamata jätmine	1 (0,7%)	4 (2,9%)
Retsidiiv	0 (0%)	1 (0,7%)

* **Modifitseeritud ravikavatsuslik populatsioon ilma haru vahetanud patsientideta:** modifitseeritud ravikavatsuslik populatsioon, millest on välja arvatud patsiendid, kes läksid tavaravi harust Practecali harusse 1 (BPaLM) üle pärast 18. märtsi 2021, mis oli uuringusse värbamise lõppkuupäev. Seda kasutati modifitseeritud ravikavatsusliku populatsiooni ravitulemuste raporteerimisel esmase populatsioonina.

Lapsed

Euroopa Raviamet on peatanud kohustuse esitada pretomaniidiga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta multiravimiresistentse tuberkuloosi korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pretomaniidi farmakokineetilised omadused tervetel täiskasvanutel ja tuberkuloosi nakatunud täiskasvanud patsientidel on sarnased.

Imendumine

Pretomaniidi absoluutset biosaadavust ei ole kindlaks tehtud. Kaks massitasakaalu uuringut on näidanud, et absoluutne biosaadavus on suurem kui 53% ja 64%.

Mediaansed t_{max} -i väärtused on vahemikus 4 kuni 5 tundi.

Võrreldes tühja kõhuga manustamisega suurenes 200 mg pretomaniidi manustamisel koos suure rasvasisaldusega kaloririkka einega C_{max} 76% ja keskmine AUC_{0-inf} 88%.

Jaotumine

Pretomaniidi seonduvus inimese plasma valkudega on 86,4%, niisiis on seondumata fraktsioon (f_u) 13,6%. Seonduvus inimese seerumi albumiiniga oli sarnane (82,7%), mis viitab, et pretomaniidi seonduvus inimese plasmavalkudega on seotud albumiiniga seondumisega.

Kui keskmine kehakaal oli 72 kg, oli pärast täis kõhuga manustatud 200 mg ühekordset annust keskmine näiline jaotusruumala (V_d/F) 97 l.

Biotransformatsioon

Pretomaniidi metaboolset profiili ei ole veel täielikult välja selgitatud. Pretomaniid metaboliseerub ulatuslikult mitme metaboolse raja kaudu, tuvastatud on 19 metaboliiti. Massitasakaalu uuringus oli pretomaniidi poolestusaeg 16 tundi ja koguradioaktiivsus 18 päeva, mis viitab pika püsivusajaga osaliselt tuvastamata metaboliitide olemasolule.

In vitro metaboliseerus pretomaniid mõõdukalt CYP3A4 vahendusel. CYP3A4 osalust kinnitas ka ravimite kliiniline koostoimeuuring CYP3A4 indutseerijatega. Pretomaniidi metabolismis osaleb ka *Mycobacterium tuberculosis*'es ning võimalik, et ka mao-sooletrakti mikroflooras toimuv nitro-rühmade reduktsioon.

Pretomaniid ei ole tsütokroom P450 (CYP) 2C9, 2C19 ega 2D6 substraat *in vitro*.

Eritumine

Pärast ^{14}C -pretomaniidi ühekordset annust tuvastatud koguradioaktiivsus oli ligikaudu 90%, sellest 53...65% eritus uriiniga ja 26...38% roojaga.

Kliiniliselt olulistest kontsentratsioonides ei ole pretomaniid sapisoolade väljavoolupumba (BSEP), raviainete ja toksiinide väljutusvalkude (MATE1, MATE2-K), orgaaniliste anioonide transporterite (OAT1, OAT1B1) ja orgaaniliste katioonide transporterite (OCT1) substraat ega inhibiitor. Pretomaniid ei ole OAT3, rinnavähi resistentsusvalgu (BCRP), P-glükoproteiini (P-gp), OCT2 ja orgaanilisi anioone transportiva polüpeptiidi (OATP1B3) substraat. Pretomaniidi potentsiaalset P-gp-d, OATP1B3, OCT2 ja BCRP-d inhibeerivat toimet kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide juures ei ole uuritud.

Pärast tühja ja täis kõhuga manustatud ühekordset annust oli näiline kliirens (Cl/F) vastavalt 7,6 ja 3,9 l/h. Eliminatsiooni poolväärtusaeg oli 17 tundi.

Mittelineaarsus

Tühja kõhuga manustatud annuste suurenedes (50 kuni 1500 mg ööpäevas) biosaadavus vähenes; imendumine küllastus, kui annus ületas 1000 mg. Täis kõhuga manustatud annustega 50 mg kuni 200 mg biosaadavuses olulisi muutusi ei olnud.

Eirirühmad

Maksakahjustus

Kahjustatud maksafunktsiooniga patsientidel ei ole pretomaniidi farmakokineetika kindlaks tehtud.

Neerukahjustus

Kahjustatud neerufunktsiooniga patsientidel ei ole pretomaniidi farmakokineetika kindlaks tehtud.

Lapsed

Lastel ei ole pretomaniidi farmakokineetika kindlaks tehtud.

Eakad

Kliinilisi andmeid pretomaniidi kasutamise kohta eakatel patsientidel (≥ 65 -aastased) on vähe ($n = 5$).

Rass

Musta- ja valgenahalistel patsientidel kliiniliselt olulisi erinevusi pretomaniidi farmakokineetikas ei leitud. Teistel rassidel ei ole pretomaniidi farmakokineetika kindlaks tehtud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Rottidel, kellele anti 13 nädala vältel pretomaniidi annuses 300 mg/kg ööpäevas, millega ekspositsioon on 7 korda suurem kui soovitatava maksimaalse annusega inimesel (maximum recommended human dose, MRHD) ja 26 nädala vältel annuses 100 mg/kg ööpäevas, millega ekspositsioon on 3...4 korda suurem kui MRHD, tekkisid kataraktid. Ahvidel, kellele anti 4 nädala jooksul suukaudset pretomaniidi annuses 450 mg/kg ööpäevas (10,5 korda suurem ekspositsioon kui MRHD) ja veel 12 nädala jooksul annuses 300 mg/kg ööpäevas (5,4 korda suurem ekspositsioon kui MRHD), manustamise lõppedes katarakte ei ilmnunud, kuid ravijärgsel 13-nädalasel taastumisperioodil täheldati neid 12-st ahvist kahel. Sellele järgnenud uuringus ahvidel ei täheldatud pärast 13-nädalast ravi suukaudse pretomaniidiga annustes kuni 300 mg/kg ööpäevas (5 korda suurem ekspositsioon kui MRHD) ega ravijärgsel 20-nädalasel taastumisperioodil katarakte. Lisaks ei täheldatud katarakte kuni 9-kuulistes korduvtoksilisuse uuringutes ahvidel (ligikaudu 2...3 korda suurem ekspositsioon kui MRHD). Lisaks, 2-aastases rottidel läbi viidud kantserogeensuse uuringus tingis pretomaniid katarakti esinemissageduse suurenemise annuses 10 mg/kg ööpäevas, mis põhjustas MRHD-ga samaväärse ekspositsioonivahemiku. Selle leiu kliiniline tähtsus ei ole teada.

Korduvannuste uuringus rottidel täheldati krampe, kui süsteemne ekspositsioon oli 4 kuni 10 korda suurem kui kliiniline ekspositsioon MHRD-ga 200 mg ööpäevas ($C_{\max} = 3,1 \mu\text{g/ml}$ ja $\text{AUC}_{0-24} = 57 \text{ h} \times \mu\text{g/ml}$). Korduvannuste uuringus ahvidel täheldati krampe, kui ekspositsioon oli 2 kuni 8 korda suurem kui kliiniline ekspositsioon MHRD-ga. Pikemaajalistes uuringutes (6-kuuline rottidel ja 9-kuuline ahvidel) avaldusid mõlemal liigil krambid väiksemate ekspositsioonide korral. Pretomaniidi mittekliinilistes uuringutes krampide tekkemehhanism ei selgunud. Selle leiu kliiniline tähtsus on teadmata.

Pretomaniid võib hERG kaaliumikanalite ja/või teiste südame ioonkanalite, sealhulgas Nav1.5 ja KCNQ1/minK blokeerimise teel potentsiaalselt mõjutada südame repolarisatsiooni.

Rottidel ja hiirtel täheldati testikulaarset toksilisust, mis avaldus MRHD ekspositsiooni ületamata. Suukaudse pretomaniidiga ravitud isasrottidel täheldati fertiilsuse vähenemist kuni täieliku infertiilsuseni. Ahvidel, kellele anti 3 kuu ja 9 kuu vältel suukaudset pretomaniidi, otsest toimet sigimiselunditele ei ilmnunud. Ahvidel täheldati seemnerakkude liikuvuse ja üldarvu vähenemist ning ebanormaalsete seemnerakkude suhtarvu suurenemist. Prekliiniliste andmete põhjal on närilised vastuvõtlikud pretomaniidist tingitud munandikahjustuse suhtes. Kahjustusega seoses muutuv biomarker on meessuguhormoonide sisaldus seerumis. Primaatidel tehtud prekliinilises uuringus ei täheldatud pretomaniidiga seotud muutusi munandites ega meessuguhormoonide sisalduses.

Embrüonaalse/fetaalse ja peri-postnataalse arengu mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Rottidel uuriti pretomaniidi ülekandumist piimaga emasloomalt järglasele. Pärast 14-päevast manustamist emasloomale annuses 20 mg/kg ööpäevas oli keskmine plasmakontsentratsioon emasloomal 6 tundi pärast manustamist $2,84 \mu\text{g/ml}$, mis on samasugune kui keskmine tasakaalukontsentratsiooni $C_{\max}$ inimesel pretomaniidi 200 mg annusega. Samal ajal oli keskmine

kontsentratsioon piimas 4,07 µg/ml ja keskmine plasmakontsentratsioon rotipoegadel 0,119 µg/ml. Pretomaniidi kontsentratsioon rottide piimas ei pruugi vastata pretomaniidi kontsentratsioonile inimese rinnapiimas.

Pretomaniidi genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud mutageenset ega klastogeenset toimet. Bakteriaalse pöördmutatsiooni testis osutus pretomaniidi ringlev metaboliit M50 mutageenseks. Transgeensetel hiirtel tehtud 6-kuulises uuringus selle metaboliidi tekkimisega seoses kartsinogeenset potentsiaali ei ilmnunud. 2-aastases rottidel läbi viidud uuringus täheldati Leydigi-rakulise adenoomi esinemissageduse suurenemist annuse 10 mg/kg ööpäevas juures. Leiu tähtsus inimestele on tõenäoliselt piiratud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Laktoosmonohüdraat
Mikrokristalne tselluloos
Naatriumtärklisglükolaat
Magneesiumstearaat
Koloidne ränidioksiid
Naatriumlaaurüülsulfaat
Povidoon

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Tselluloostihendiga ja absorbeeriva vati või täitmata mahuosa täitjaga, keeratava polüpropüleenkorgiga suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudelid.

Pakendi suurus: 26 tabletti.

PVC/PVdC-alumiiniumfooliumist blistrid.

Pakendi suurused: 14, 14 × 1 (üksikannuselist), 182, 182 × 1 (üksikannuselist) tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 31. juuli 2020
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 23. juuni 2023.

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1.
Komarom
2900
Ungari

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

Viartis Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Saksamaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;

- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP (BLISTER)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Dovprela 200 mg tabletid
pretomaniid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 200 mg pretomaniidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.
Lisateavet vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Tablett

Blistrid:

14 tabletti

182 tabletti

Perforeeritud üksikannuselised blistrid:

14 × 1 tablett

182 × 1 tablett

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Dovprela 200 mg tabletid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTERPAKENDIL

BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dovprela 200 mg tabletid
pretomaniid

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Mylan IRE Healthcare Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP (PUDEL)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Dovprela 200 mg tabletid
pretomaniid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 200 mg pretomaniidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.
Lisateavet vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

26 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1437/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Dovprela 200 mg tabletid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PUDELI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dovprela 200 mg tabletid
pretomaniid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 200 mg pretomaniidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.
Lisateavet vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

26 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1437/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Dovprela 200 mg tabletid pretomaniid

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Dovprela ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Dovprela võtmist
3. Kuidas Dovprelat võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Dovprelat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Dovprela ja milleks seda kasutatakse

Dovprela sisaldab toimeainena teatud tüüpi antibiootikumi – pretomaniidi. Antibiootikumid on ravimid, mida kasutatakse haigusi põhjustavate bakterite hävitamiseks.

Dovprelat kasutatakse täiskasvanutel (18-aastased ja vanemad) kombinatsioonis kolme teise ravimiga, mida nimetatakse linesoliidiks, bedakviliiniks ja moksifloksatsiiniks, kopsutuberkuloosi raviks, mis on resistentne teise antibiootikumi, nimelt rifampitsiini suhtes ning mis võib olla resistentne ka isoniasiidiga suhtes.

Dovprelat kasutatakse täiskasvanutel kombinatsioonis ka kahe teise ravimiga, mida nimetatakse linesoliidiks ja bedakviliiniks, kopsutuberkuloosi raviks, mis on resistentne mitme teise antibiootikumide rühma suhtes (rifampitsiin, ükskõik milline fluorokinoloon) ja mis võib olla resistentne ka isoniasiidiga suhtes.

2. Mida on vaja teada enne Dovprela võtmist

Dovprelat ei tohi võtta

- kui olete pretomaniidi, nitroimidasoolide rühma kuuluvate antibiootikumide või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Kuna pretomaniidi peab kasutama kombinatsioonis teiste tuberkuloosivastaste ravimitega, lugege kindlasti ka nende ravimite pakendi infolehtede lõike „Ravimit ei tohi võtta“. Kui teil on küsimusi pakendi infolehtedes sisalduva teabe kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Dovprela võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui teil:

- on halvenenud maksatalitus;
- on harjumus tarvitada regulaarselt alkoholi;
- on halvenenud neerutalitlus;
- on või on olnud südamerütmihäired või kui kellelgi teie perest on südamerütmihäired;
- on südamepuudulikkus;
- on või on olnud kilpnäärme alatalitus;
- on kaltsiumi, magneesiumi või kaaliumi vähenenud sisaldus veres;

Maksakahjustus

Ravi ajal Dovprelaga kombinatsioonis teiste tuberkuloosivastaste ravimitega on teil maksakahjustuse risk. Seepärast jälgib arst teid maksakahjustuse nähtude suhtes ja võtab vereproovid enne ravi alustamist ning regulaarselt ravi ajal.

Rääkige oma arstile, kui teil tekivad sellised sümptomid, nagu:

- väsimus
- isutus
- iiveldus
- naha ja silmade kollasus
- tume uriin
- kõhuvalu

Kui ravi on maksa kahjustanud, kohandab arst ravi.

Vererakkude arvu vähenemine

Ravi Dovprelaga kombinatsioonis teiste tuberkuloosivastaste ravimitega võib tugevasti vähendada vererakkude (trombotsüütide ehk vereliistakute, erütrotsüütide ehk punaliblede ja neutrofiilideks nimetatavate valgeliblede) arvu. Võtke kohe ühendust oma arstiga, kui märkate mis tahes märke verevalumitest, veritsusest või nakkustest.

Arst kontrollib verepilti enne ravi alustamist ja regulaarselt ravi ajal. Kui vererakkude arv väheneb, kohandab arst ravi.

Närvide häired kätes, jalgades või silmades

Ravi ajal võivad tekkida kätes, jalgades või silmades närvide häired. Võtke kohe ühendust oma arstiga, kui teil ravi ajal on probleeme nägemisega või kui kätes või jalgades tekib tuimus, kirvendus või põletustunne. Sellisel juhul kohandab arst ravi. Kui tekivad nägemisprobleemid, võtke arstiga ühendust, et teile tehtaks kiiresti silmade läbivaatus.

Piimhappe sisalduse suurenemine veres

Ravi ajal võib tekkida vere liighappesusega seotud häire, mida nimetatakse laktatsidoosiks. Võtke arstiga ühendust, kui teil tekib korduv iiveldus või oksendamine. Sellisel juhul võib arst ravi kohandada.

Südameprobleemid

Ravi ajal võib südametegevuses tekkida teatud kõrvalekalle, mida nimetatakse QT pikenemiseks. Seepärast teeb arst teile EKG enne ravi alustamist ja regulaarselt ravi ajal. Kui tekivad kõrvalekalded südametegevuses, siis teie ravi kohandatakse. Lisaks kontrollitakse kaaliumi-, kaltsiumi- ja magneesiumisisaldust ning kõrvalekallete korral need korrigeeritakse.

Dovprela ohutust ja efektiivsust kasutamisel kombinatsioonis teiste ravimpreparaatidega peale linesoliidi, bedakviliini ja moksifloksatsiini ei ole uuritud, seega ei tohi pretomaniidi kasutada kombinatsioonis ühegi teise ravimiga.

Lapsed ja noorukid

See ravim ei ole soovitatav alla 18-aastastele lastele ja noorukitele, sest seda ei ole selles vanuserühmas uuritud.

Muud ravimid ja Dovprela

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, sealhulgas taimseid ravimeid. Need võivad muuta Dovprela toimet või suurendada kõrvaltoimete tekke riski.

Vältige samaaegset ravi Dovprelaga ja mis tahes ravimiga järgmistest. Need võivad nõrgendada Dovprela toimet, nii et teie ravi ei toimi; seepärast teatage oma arstile kohe järgmistest ravimitest:

- rifampitsiin, rifamütsiin, rifapentiin, rifabutiin (teised ravimid, mida kasutatakse tuberkuloosi või teatud muude nakkuste raviks);
- efavirens, etraviriin (ravimid, mida kasutatakse HIV-nakkuse raviks);
- karbamasepiin, fenütoiin (ravimid, mida kasutatakse epilepsia ja teatud liiki valu raviks);
- liht-naistepuna ürt (taimne ravim, mida kasutatakse depressiooni ja ärevuse raviks).

Samuti tuleb teil **vältida** selliste ravimite kasutamist, mis võivad maksa kahjustada (peale bedakviliini, linesoliidi ja moksifloksatsiini). Küsi oma arstilt, milliste ravimite kohta see käib.

Teatage oma arstile, kui kasutate

- metotreksaati (ravim, mida kasutatakse raske liigesepõletiku, vähi ja psoriaasiks nimetatava nahahaiguse raviks);
- bensüülpenitsilliini, tsiprofloksatsiini (ravimid, mida kasutatakse bakternakkuste raviks);
- indometatsiini (ravim, mida kasutatakse valu ja põletiku raviks);
- ritonaviiri (ravim, mida kasutatakse HIV-nakkuse raviks).

Dovprela koos alkoholiga

Alkoholitarvitamist tuleb ravi ajal Dovprelaga vältida, sest see suurendab raske maksakahjustuse riski.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

- **Rasedus**
Dovprela kasutamise kohta raseduse ajal on väga vähe teada. Seepärast kasutatakse Dovprelat raseduse ajal ainult siis, kui kasu patsiendile ületab võimaliku riski lootele. Arst otsustab, kas teid tuleb ravida Dovprelaga.
- **Imetamine**
Ei ole teada, kas pretomaniid eritub rinnapiima. Arst otsustab, kas teil tuleb imetamine katkestada või vältida ravi Dovprelaga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Pärast Dovprela võtmist võib teil tekkida pearinglus või probleemid nägemisega. Sellisel juhul ei tohi te juhtida autot ega käsitseda masinaid.

Dovprela sisaldab laktoosi ja naatriumi

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne selle ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Dovprelat võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Dovprelat kasutatakse kombinatsioonis linesoliidi, bedakviliini ja moksifloksatsiiniga. Lugege ka nende ravimite pakendi infolehti. Kui teil on mis tahes küsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitatav annus on

- Dovprela: 1 tablett üks kord ööpäevas,
- linesoliid: 600 mg ööpäevas,
- bedakviliin: 400 mg üks kord ööpäevas 2 nädala jooksul, seejärel 200 mg 3 korda nädalas (annustamine vähemalt 48-tunniste vahedega). Alates kolmandast nädalast võite bedakviliini võtta näiteks igal esmaspäeval, kolmapäeval ja reedel.

Kui teie raviarst on teile teatanud, et te peate koos Dovprela, linesoliidi ja bedakviliiniga võtma ka moksifloksatsiini, on soovitatav annus:

- moksifloksatsiin: 400 mg üks kord ööpäevas.

Kasutamismeetod

Võtke Dovprelat samal ajal kui linesoliidi, bedakviliini ja moksifloksatsiini. Võtke tabletid sisse söögi ajal koos klaasitäie veega. Kui teil on terve tableti allaneelamisega raskusi, võib tabletid manustamiseks purustada ja veega segada. Võtke tabletid sisse kohe pärast purustamist ja veega segamist.

Tabletid tuleb sisse võtta tervishoiutöötaja otsese kontrolli all või kooskõlas kohaliku tavaga.

Kasutamise kestus

Ravi Dovprelaga kombinatsioonis teiste tuberkuloosivastaste ravimitega kestab 26 nädalat. Ohutuse ja efektiivsuse tagamiseks võib arst otsustada seda perioodi pikendada või ravi vahepeal katkestada.

Kui te võtate Dovprelat rohkem, kui ette nähtud

Minge kohe arsti juurde ja võtke ravimi pakend kaasa.

Kui te unustate Dovprelat võtta

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kõik pretomaniidi, bedakviliini või moksifloksatsiini vahelejäädud annused on soovitatav tasa teha ravi lõpus. Linesoliidi kõrvaltoimete tõttu vahelejäädud linesoliidi annuseid ei soovitata tasa teha. Kui teil on annus vahele jäänud ja te ei ole kindel, mida teha, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui te lõpetate Dovprela võtmise

Ärge lõpetage Dovprela ega sellega kombineeritud ravimite linesoliidi, bedakviliini või moksifloksatsiini võtmist ilma arsti loata. Annuste vahelejäätmine või ravikuuri poolelijätmine võib muuta ravi ebaefektiivseks ja teil võib tuberkuloos süveneda. Lisaks suurendab see tõenäosust, et bakterid muutuvad nende ravimite suhtes resistentseks.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Dovprela kasutamisel koos teiste tuberkuloosivastaste ravimitega on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest.

Võtke kohe ühendust arstiga, kui teil tekib mis tahes järgmistest nähtudest.

Väga sage (võib tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- vererakkude arvu vähenemine
(võimalikud sümptomid on väsimustunne, nõrkus, hingeldus, teadvusekaotus ja suurenenud janu)
- leukotsüütide (valgeliblede) arvu vähenemine
(võimalikud sümptomid on infektsioonid)
- maksaensüümide, mida nimetatakse transaminaasideks, nagu ALAT, ASAT, suurenenud aktiivsus veres
Rääkige oma arstile, kui teil tekivad sellised sümptomid nagu väsimus, isu vähenemine või kadumine, iiveldus, naha ja silmade kollasus, uriini tumedaks muutumine või kõhuvalu.

Sage (võib tekkida kuni 1 inimesel 10-st)

- leukotsüütide (valgeliblede) või trombotsüütide (vereliistakute) vähenenud arv
(võimalikud nähud on verevalumite, veritsuse või nakkuste teke);
- GGT-ks nimetatava maksaensüümi suurenenud aktiivsus veres (näitab, kui hästi maks töötab);
- piimhappe sisalduse suurenemine veres;
kui teil tekib korduv iiveldus või oksendamine, võtke ühendust oma arstiga.

Aeg-ajalt (võib tekkida kuni 1 inimesel 100-st)

- näo, huulte, keele või silmade turse (angioödeem)

Muud kõrvaltoimed võivad tekkida järgmiste sagedustega.

Väga sage (võib tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- iiveldus, oksendamine
- nahalööve
- peavalu
- lihaste ja luustiku valu, nt liigesevalu, seljavalu, lihasevalu
- närvi probleemid kätes ja jalgades, näiteks valu, põletustunne, ebaharilikud aistingud või tuimus
- südame ebanormaalne elektriline aktiivsus (pikenenud QT-intervall elektrokardiogrammis)

Sage (võib tekkida kuni 1 inimesel 10-st)

- valgete laikudena avalduv suu või neelu seennakkus (sealhulgas pärmseened *Candida*)
- tupe seennakkus (sealhulgas pärmseened *Candida*), mis võib põhjustada sügelust, kipitust, põletustunnet ja punetust
- unehäired, depressioon
- väsimus
- söögiisu vähenemine
- maitsehäired
- pearinglus
- treemor
- lihasspasmid
- kõhulahtisus, kõhukinnisus, seedehäired
- maolimaskestapõletik, kõhunäärmepõletik

- kõhuvalu
- nahakuivus, sügelev nahk, nõgestõbi, akne
- nägemisprobleemid
- kurtus
- südamepekslemistunne, valu rinnus
- kõrge vererõhk
- veriköha, ninaverejooks
- leukotsüütide (valgeliblede) suurenenud arv
- järgmiste ainete suurenenud sisaldus veres:
 - amülaas
 - bilirubiin (verepigmenti lagunemisel tekkiv kollane aine)
 - lipaas
 - aluseline fosfataas
 - kreatiniin
 - veresuhkur
 - urea
 - naatrium
 - kaalium
- järgmiste ainete vähenenud sisaldus veres:
 - veresuhkur
 - naatrium
 - kaltsium
 - albumiin
 - kaalium
 - magneesium
- lihaskoe lagunemise produkt (kreatiniin) renaalse kliirensi vähenemine

Aeg-ajalt (võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st)

- liigne vedelikukaotus, organismi vedelikumahu vähenemine
- ärevus
- maksa suurenemine
- naha, siseelundite ja/või silmavalgete kollasus (ikterus)
- silmaläätse kahjustused
- lähedalasuvate esemete teravalt nägemise võime halvenemine
- silmasügelus, silmaturse, silmaärritus või silmavalu
- nägemisnärvide kahjustus ja/või põletik, millega kaasnevad tursed ja nägemishäired
- nägemisnärvide diskid (põhjustab nägemise kaotust)
- silmaläätse hägustumine (katarakt)
- südamepekslemine või südame löögid aeglustumine
- madal vererõhk
- köha
- puhitustunne, röhitsemine
- põletustunne keelel, keele ülapinnal olevate väikeste näsade suurenemine
- maomahla tagasivool söögitorru
- mitme liigese turse ja valu (artriit)
- allergiline reaktsioon
- ekseem, naha ülemäärane pigmentatsioon, nahapunetus, juuste väljalangemine
- ebanormaalne valgu (albumiini) leidumine uriinis
- veriokse
- valge- ja punaliblede ning vereliistakute vähesus
- järgmiste ainete suurenenud sisaldus veres:
 - kreatiini fosfokinaasi isoensüüm (MB)
 - kusihape
 - kreatiini fosfokinaas

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Dovprelat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil, pudelil või blistril pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravim ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Dovprela sisaldab

- Toimeaine on pretomaniid. Iga tablett sisaldab 200 mg pretomaniidi.
- Teised koostisosad on laktoosmonohüdraat, mikrokristalne tselluloos, naatriumtärklisglükolaat, magneesiumstearaat, kolloidne ränidioksiid, naatriumlaaurüülsulfaat, povidoon.

Kuidas Dovprela välja näeb ja pakendi sisu

Dovprela on valge kuni valkjass ovaalne tablett, mille ühel küljel on pimetrukis „M“ ja teisel küljel „P200“. Tableti mõõtmed: 18 × 9 mm.

Tabletid tarnitakse blistrites, mis sisaldavad 14, 14 × 1, 182 või 182 × 1 tabletti, plastpudelites, mis sisaldavad 26 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

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

Viатris Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Viатris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viатris UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Виатрис ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Viатris ApS
Tlf.: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viатris Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti

Viатris OÜ
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viатris AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viатris Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viатris Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

España

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

Polska

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

France

Viатris Santé
Tél: +33 1 40 80 15 55

Portugal

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

Hrvatska

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

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Ireland

Viatriis Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatriis SIA
Tel: +371 676 055 80

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatriis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

Infoleht on viimati uuendatud {KK.AAAA}

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.