

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dovprela 200 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 200 mg pretomanidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 294 mg laktoosia (monohydraattina) ja 5 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen soikea tabletti, jonka toisella puolella on kaiverrus M ja toisella puolella kaiverrus P200.

Tabletin mitat: 18 x 9 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Dovprela on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä bedakiliinin ja linetsolidin kanssa seuraavien sairauksien hoitoon:

- aikuisille, joiden *Mycobacterium tuberculosis* -bakteerin aiheuttama keuhkotuberkuloosi (TB), on resistentti sekä isoniatsidille, rifampisiinille, fluorokinolonille että toisen linjan injisoitavalle bakteerilääkkeelle
- aikuisille, joiden *M. tuberculosis* -bakteerin aiheuttama keuhkotuberkuloosi on resistentti sekä isoniatsidille että rifampisiinille ja jotka eivät siedä tavanomaista hoitoa tai vastaa siihen (katso kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1).

Antibakteerisen lääkehoidon tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet on huomioitava.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon aloittavan ja sitä valvovan lääkärin tulee olla perehtynyt lääkeresistentin *M. tuberculosis* -bakteerin aiheuttaman tuberkuloosin hoitoon.

Pretomanidihoito suositellaan antamaan valvottuna hoitona (Directly Observed Therapy, DOT) tai paikallisen käytännön mukaisesti.

Annostus

Suosittelava annos on 200 mg (yksi tabletti) pretomanidia kerran päivässä 26 viikon ajan.

Hoidon jatkamista pidempään voidaan harkita tapauskohtaisesti potilailla, joilla ei ole ilmennyt riittävää hoitovastetta 26 viikon kohdalla (katso kohta 5.1).

Pretomanidia tulee käyttää vain yhdistelmähoitona bedakiliinin (400 mg kerran päivässä 2 viikon ajan ja sen jälkeen 200 mg 3 kertaa viikossa [annosten välissä on oltava vähintään 48 tuntia] suun kautta yhteensä 26 viikon ajan) ja linetsolidin (600 mg päivittäin suun kautta korkeintaan 26 viikon ajan).

Lisätietoja bedakiliinin ja linetsolidin käytöstä on näiden lääkevalmisteiden tuotetiedoissa.

Lisäksi kohta 4.4 sisältää tietoja linetsolidiannoksen muuttamisesta kliinisessä ZeNix-tutkimuksessa ja kohta 5.1 sisältää lisätietoja tästä tutkimuksesta.

Pretomanidi-bedakiliini-linetsolidi-hoito-ohjelman lopettaminen (katso myös kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1).

- Jos bedakiliinin tai pretomanidin käyttö lopetetaan jostakin syystä, koko yhdistelmähoito on lopetettava.
- Jos linetsolidin käyttö lopetetaan pysyvästi ensimmäisten neljän peräkkäisen hoitoviikon aikana, koko yhdistelmähoito on lopetettava.
- Jos linetsolin käyttö lopetetaan ensimmäisten neljän peräkkäisen hoitoviikon jälkeen, yhdistelmähoitoa voidaan jatkaa pelkästään bedakiliinilla ja pretomanidilla.

Annoksen unohtuminen

Unohtuneet pretomanidi- ja bedakiliiniannokset on otettava hoidon lopussa. Linetsolidin aiheuttamien haittavaikutusten takia ottamatta jääneitä linetsolidiannoksia ei saa ottaa hoidon lopussa.

Lisätietoja bedakiliinin ja linetsolidin käytöstä on näiden lääkevalmisteiden tuotetiedoissa.

Hoidon kesto

Yhdessä bedakiliinin ja linetsolidin kanssa annetun pretomanidihoidon kesto on yhteensä 26 viikkoa. Tiedot tätä pidemmistä hoitajaksoista ovat rajallisia. Hoidon jatkamista pidempään voidaan harkita tapauskohtaisesti potilailla, joilla ei ole ilmennyt riittävää hoitovastetta 26 viikon kohdalla (katso kohta 5.1).

Iäkkäät potilaat (≥ 65-vuotiaat)

Kliiniset tiedot pretomanidin käytöstä iäkkäillä potilailla ovat rajalliset. Näin ollen pretomanidin turvallisuutta ja tehoa iäkkäiden potilaiden hoidossa ei ole varmistettu.

Maksan vajaatoiminta

Pretomanidin turvallisuutta ja tehoa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa ei ole varmistettu (katso kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Pretomanidin turvallisuutta ja tehoa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla. Käyttöä ei suositella munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Pediatriset potilaat

Pretomanidin turvallisuutta ja tehoa lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

Pretomanidi otetaan ruuan kanssa (katso kohta 5.2).

Tabletit niellään veden kanssa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille nitroimidatsoleille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Pretomanidin turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu yhteiskäytössä muiden lääkkeiden kuin bedakiliinin ja linetsolidin kanssa suositellun annostusohjelman puitteissa, joten pretomanidia ei pidä käyttää muissa yhdistelmähoito-ohjelmissa.

Hepatotoksisuus

Hepatotoksisuutta voi esiintyä pretomanidia, bedakiliiniä ja linetsolidia sisältävän yhdistelmähoidon yhteydessä. Maksan laboratorioarvoja on seurattava. Alkoholin ja muiden kuin käyttöaiheissa (katso kohta 4.1) mainittujen hepatotoksisten lääkevalmisteiden (mukaan lukien kasvirohdokset) käyttöä on vältettävä hoitojakson aikana, etenkin maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Oireita ja merkkejä (kuten väsymys, ruokahaluttomuus, pahoinvointi, keltaisuus, virtsan tummuus, maksan arkuus ja hepatomegalia) on hoidettava koko hoitojakson ajan. Laboratorioarvot (alaniiniaminotransferaasi [ALT], aspartaattiaminotransferaasi [AST], alkaliinifosfataasi ja bilirubiini) on mitattava lähtötilanteessa ja vähintään kerran viikossa ensimmäisen hoitokuukauden aikana, kerran kahdessa viikossa toisen hoitokuukauden aikana ja sen jälkeen kerran kuukaudessa hoidon loppuun saakka tai tarvittaessa. Jos havaitaan merkkejä maksan vajaatoiminnan alkamisesta tai pahenemisesta, potilas on testattava viruksen aiheuttaman hepatiitin varalta ja muiden hepatotoksisten lääkevalmisteiden käyttö on lopetettava. Koko yhdistelmähoito on lopetettava, jos:

- aminotransferaasiarvon nousuun liittyy bilirubiinin nousu yli 2-kertaiseksi normaaliin ylärajaan verrattuna
- aminotransferaasiarvo kohoaa yli 8-kertaiseksi normaaliin ylärajaan verrattuna
- aminotransferaasiarvo kohoaa yli 5-kertaiseksi normaaliin ylärajaan verrattuna ja pysyy tällä tasolla yli 2 viikkoa.

Hoito voidaan aloittaa uudelleen tarkassa valvonnassa, kun maksan entsyymit ja kliiniset oireet ovat normalisoituneet.

Muutos/keskeytys linetsolidin haittavaikutusten vuoksi

Hoitojakson aikana linetsolidiannoksen muuttaminen tai linetsolidin käytön keskeyttäminen voi olla tarpeen linetsolidin toksisuuden hallitsemiseksi. Seuraavat suositukset ilmentävät ZeNix-tutkimuksessa käytettyjä menetelmiä (kohta 5.1).

Myelosuppressio

Täydellinen verenkuva on tutkittava vähintään lähtötilanteessa, kahden viikon kuluttua hoidon aloittamisesta ja sen jälkeen kerran kuukaudessa potilailla, jotka saavat linetsolidia osana yhdistelmähoitoa. Hematologiset parametrit voivat vaihdella mittauksesta toiseen ja arvojen aleneminen on suhteutettava potilaan yleiseen terveydentilaan. Seuraavien ohjeiden noudattamista voidaan harkita, jos on todennäköistä, että veriarvojen aleneminen johtuu linetsolidin käytöstä. Harkitse linetsolidiannoksen keskeyttämistä tai pienentämistä 300 mg:aan seuraavissa tilanteissa.

- Anemia – jos hemoglobiini laskee alle arvon 80 g/l tai mitattu lähtöarvo laskee yli 25 %.
- Leukopenia – jos neutrofiilien absoluuttinen määrä (ANC) laskee alle arvon $0,75 \times 10^9/l$ tai merkittävästi alle lähtöarvon. Varmista arvo uudella testillä ennen hoidon muuttamista koskevan päätöksen tekemistä, sillä ANC-arvo saattaa vaihdella vuorokaudenajan mukaan tai muusta syystä.
- Trombosytopenia – jos verihiutaleiden määrä laskee alle $50 \times 10^9/l$ tai merkittävästi alle lähtöarvon. Varmista arvo mieluiten uudella testillä ennen hoidon muuttamista koskevan päätöksen tekemistä.

Kun myelosuppressio alkaa parantua, harkitse linetsolidin käytön jatkamista alkuperäisellä annoksella tai pienennä annos puoleen alkuperäisestä.

Perifeerinen neuropatia ja optinen neuropatia

Linetsolidin käyttöön yhdistettävä perifeerinen neuropatia paranee tai lievenee yleensä linetsolidin käytön keskeyttämisen, annoksen pienentämisen tai käytön lopettamisen myötä. Kun perifeerinen neuropatia alkaa parantua, harkitse linetsolidin käytön jatkamista 300 mg:lla (puolikkaalla annoksella alkuperäisestä). Kliinisissä tutkimuksissa (kohta 5.1) havaittiin, että 2 kuukautta hoidon aloittamisen jälkeen sellaisten tapausten määrä, jossa linetsolidihoito keskeytettiin / linetsolidiannosta pienennettiin / linetsolidihoito lopetettiin perifeeraalisen neuropatian takia, alkoi lisääntyä tasaisesti ja tapausten lisääntyminen jatkui hoidon loppuun saakka. Tarkkaile kaikkia pretomanidia, bedakiliiniä ja linetsolidia yhdistelmähoitona saavia potilaita näköön liittyvien oireiden varalta. Jos potilaan näkö heikkenee, keskeytä linetsolidin käyttö ja tee potilaalle välittömästi oftalmologinen tutkimus optisen neuropatian merkkien arvioimiseksi.

Maitohappoasidoosi

Maitohappoasidoosi on linetsolidin tunnettu haittavaikutus. Potilaat, joilla ilmenee jatkuvaa pahoinvointia tai oksentelua, on tutkittava välittömästi ja heidän bikarbonaatti- ja maitohappopitoisuutensa on mitattava. Linetsolidin käytön keskeyttämistä tulee harkita. Kun maitohappoasidoosin merkit ja oireet häviävät, linetsolidin käyttöä voidaan jatkaa pienemmällä annoksella tarkassa valvonnassa.

QT-ajan piteneminen

QT-ajan pitenemistä raportoitiin pretomanidi-bedakiliini-linetsolidi-yhdistelmähoitoon yhteydessä. QT-ajan piteneminen on bedakiliinin tunnettu haittavaikutus. Yhdessä pretomanidin kanssa annettuna bedakiliini näyttää johtavan suurempaan QT-ajan pitenemiseen kuin mihin sen yksinään annettuna oletetaan johtavan. Pretomanidin vaikutus ei kuitenkaan ole täysin selvillä.

Potilaalle on tehtävä EKG-tutkimus ennen pretomanidi-bedakiliini-linetsolidi-yhdistelmähoitoon aloittamista ja vähintään kerran kuukaudessa hoidon aikana. Seerumin kalium-, kalsium- ja magnesiumarvot on mitattava lähtötilanteessa ja epänormaalit arvot on korjattava. Elektrolyyttien pitoisuutta on valvottava, jos potilaan QT-aika on pidentynyt.

Seuraavat tekijät voivat lisätä QT-ajan pidentymisen riskiä:

- potilaalla on esiintynyt kääntyvien kärkien kammiotakykardiaa (Torsade de Pointes)
- potilaalla tai potilaan suvussa on esiintynyt synnynnäistä pitkän QT-ajan oireyhtymää
- potilaalla on tai on ollut kilpirauhasen vajaatoimintaa
- potilaalla on bradyarytmia
- sydämen vajaatoimintaa tai tunnettu rakenteellinen sydänsairaus
- Friderician menetelmällä korjattu QT-aika (QTcF) > 450 ms (varmistettu rekisteröimällä sydänsähkökäyrä uudelleen) tai
- seerumin kalsium-, magnesium- tai kaliumarvot ovat alhaisia normaaliin alarajaan verrattuna.

Pretomanidin, bedakiliinin ja linetsolidin yhdistelmähoito on lopetettava, jos potilaalle kehittyy merkittävä kammiotakytmia tai QTcF-aika on yli 500 ms (varmistettu rekisteröimällä sydänsähkökäyrä uudelleen). Jos potilaalla esiintyy synkopeeta, sydänsähkökäyrä on rekisteröitävä mahdollisen QT-ajan pitenemisen toteamiseksi.

QT-ajan pitenemisen riskiä tällä yhdistelmähoidolla ei ole varmistettu hoitoannosta suuremmalla altistuksella. Riski saattaa suurentua nostettaessa pretomanidin systeemistä altistusta (katso kohdat 4.5 ja 5.2).

Apuaineet

Dovprela sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä. Dovprela sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan "natriumiton".

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus pretomanidiin

CYP3A4-induktorit

Pretomanidi metaboloituu osittain CYP3A4-entsyymien välityksellä. Näin ollen pretomanidin käyttö yhdessä CYP3A4-induktorien kanssa voi pienentää altistusta. Yhteiskäyttötutkimuksissa, joissa pretomanidia ja rifampisiinia annettiin toistuvina annoksina, pretomanidin AUC_{0-24h} aleni 66 %, ja tutkimuksissa, joissa pretomanidia ja efavirentsiä annettiin toistuvina annoksina, pretomanidin AUC_{0-24h} aleni 35 %. Koska pretomanidin hoitovaikutus saattaa heikentyä systeemisen altistuksen pienemisen myötä, pretomanidin ja kohtalaisen voimakkaiden tai voimakkaiden CYP3A4-induktorien (esim. efavirentsi, etraviriini, rifamysiini mukaan lukien rifampisiini, rifapentiini ja rifabutiini, karbamatsipiini, fenytoiini, mäkikuisma (*Hypericum perforatum*)) systeemistä yhteiskäyttöä on vältettävä (ks. kohta 4.4).

Yhteiskäyttötutkimuksissa, joissa pretomanidia ja ritonaviirilla tehostettua lopinaviiriä annettiin toistuvina annoksina, pretomanidin AUC_{0-24h} aleni 17 %.

Pretomanidin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Vaikutukset CYP2C8:n, CYP2C9:n ja CYP2C19:n substraatteihin

In vitro -tutkimukset osoittavat, että pretomanidi on CYP2C8-induktori, mutta tutkimuksissa ei ole yksiselitteisesti selvinnyt, voiko pretomanidi aiheuttaa CYP2C9- ja 2C19-entsyymien induktion. Induktiota *in vivo* ei voida sulkea pois, sillä kliinisiä tutkimuksia ei ole tehty. Jos pretomanidia annetaan yhdessä CYP2C8-, 2C9- ja 2C19-entsyymien substraattien, kuten paklitakselin, varfariinin tai mefenytoinin, kanssa, lääkkeet määränneiden lääkärin ja potilaiden on oltava valppaita kyseisten substraattien tehon mahdollisen heikkenemisen suhteen.

Vaikutukset OAT3:n, OATP1B3:n, P-gp:n ja BCRP:n substraatteihin

Pretomanidi on OAT3-kuljettajaproteiinin estäjä *in vitro*, mikä voi johtaa OAT3-substraattien pitoisuuksien suurenemiseen kliinisesti ja lisätä näiden lääkkeiden haittavaikutusten riskiä. Jos pretomanidia annetaan yhdessä OAT3-substraattien (esim. metotreksaatti, bentsyylipenisilliini, indometasiini, siprofloksasiini) kanssa, OAT3-substraattien lääkekohtaisia haittavaikutuksia on valvottava ja niiden annosten pienentämistä on harkittava tarvittaessa (katso kohta 4.4).

In vitro -tutkimukset osoittavat, että pretomanidi estää BCRP-, OATP1B3- ja P-gp-kuljettajaproteiineja. Yhteisvaikutuksista ei ole tehty kliinisiä tutkimuksia. Siksi ei voida sulkea pois, että pretomanidin ja herkkien OATP1B3-substraattien (kuten valsartaani tai statiinit), BCRP-substraattien (kuten rosuvastatiinin, pratsosiinin, glyburidin tai sulfasalatsiinin) ja P-gp-substraattien (kuten digoksiinin, dabigatraanieteksilaatin tai verapamiilin) samanaikainen käyttö saattaa lisätä niiden aiheuttamaa altistusta. Jos pretomanidia annetaan yhdessä OATP1B3-, BCRP- tai P-gp-substraattien kanssa, samanaikaisesti annettujen valmisteiden lääkekohtaisia haittavaikutuksia on valvottava.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

On vain hyvin vähän tietoja pretomanidin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria alkiolle tai sikiölle toksisia vaikutuksia (ks. kappale 5.3).

Pretomanidia tulee käyttää raskauden aikana vain, jos sen edut potilaalle oikeuttavat potentiaaliset riskit sikiölle.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö/erittyvätkö pretomanidi/metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Olemassa olevat farmakokineettiset/toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet pretomanidin erittyvän rintamaitoon (ks. kohta 5.3). Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko pretomanidihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Pretomanidin vaikutuksesta ihmisten hedelmällisyyteen ei ole tietoja. Urosrotilla suun kautta annettu pretomanidi aiheutti merkittävää hedelmällisyyden laskua (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Pretomanidilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Joillakin pretomanidia käyttävillä potilailla on raportoitu huimausta ja joillakin potilailla näön heikentymistä. Tämä on otettava huomioon arvioitaessa potilaan ajokykyä ja koneidenkäyttökykyä (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmät yhdessä bedakiliinin ja linetsolidin kanssa annettavan pretomanidihoidon yhteydessä ilmenevät haittavaikutukset olivat pahoinvointi, oksentelu ja transaminaasien nousu. Potilailla esiintyi perifeeristä neuropatiaa ja anemiasia, jotka ovat linetsolidin tunnettuja haittavaikutuksia. Pahoinvointi, oksentelu ja transaminaasien nousu ovat yhdistelmähoitoon kuuluvien kaikkien kolmen lääkevalmisteen mahdollisia haittavaikutuksia. Lisätietoja bedakiliinin ja linetsolidin haittavaikutuksista löytyy näiden lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedoista.

Taulukkomuotoinen luettelo pretomanidin haittavaikutuksista

Seuraavaan taulukkoon on tiivistetty elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan haittavaikutukset, joita raportoitiin kontrolloimattomaan faasin 3 Nix-TB-tutkimukseen osallistuneilla 109 potilaalla, jotka saivat pretomanidia yhdessä bedakiliinin ja linetsolidin (1 200 mg päivittäin) kanssa 26 viikon ajan, 45 potilaalla, jotka saivat pretomanidia yhdessä bedakiliinin ja linetsolidin (1 200 mg päivittäin) kanssa 26 viikon ajan, sekä 45 potilaalla, jotka saivat pretomanidia yhdessä bedakiliinin ja linetsolidin (600 mg päivittäin) kanssa 26 viikon ajan faasin 3 ZeNix-tutkimuksessa. Seuraava haittavaikutusten luettelo kuvastaa osin BPAL-tutkimusohjelman turvallisuusprofiilia, koska yksittäisten lääkeaineiden syy-yhteyksiä on vaikea erottaa toisistaan. Haittavaikutukset, joiden katsotaan liittyvän linetsolidin käyttöön, on merkitty symbolilla Δ.

Taulukko 1: Pretomanidin haittavaikutukset kliinisissä tutkimuksissa

Elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen ≥1/10	Yleinen ≥1/100, <1/10	Melko harvinainen ≥1/1 000, <1/100
Infektiot		Sammas*	
Veri ja imukudos	Anemia* Δ	Leukopenia Δ, neutropenia* Δ, trombositopenia* Δ	Lymfopenia Δ, pansytopenia Δ
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Ruokahalun heikkeneminen	Hypoglykemia, maitohappoasidoosi* Δ, hypomagnesemia	Dehydraatio, hypokalsemia, hypovolemia
Psyykkiset häiriöt		Unettomuus	Ahdistuneisuus, masennus
Hermosto	Perifeerinen neuropatia* Δ	Makuhäiriöt, huimaus, päänsärky	
Silmät		Näön heikkeneminen*, silmien ärsytys, silmäkipu, optinen	Linssin häiriöt, silmän kutina, silmän turvotus,

Elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen ≥1/10	Yleinen ≥1/100, <1/10	Melko harvinainen ≥1/1 000, <1/100
		neuropatia*Δ, kuivat silmät	näköhermon nystyn turvotus, ikänäkö
Kuulo ja tasapainoelin			Kuurous
Sydän			Palpitaatiot, sinustakykardia
Verisuonisto			Hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Yskä, nenäverenvuoto
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi, oksentelu, dyspepsia	Gastriitti*, ripuli, ummetus, gastroesofageaalinen refluksitauti, haimatulehdus*, vatsakipu*	Vatsan pingottuminen, kielikipu, verioksennus
Maksa ja sappi	Transaminaasien nousu*	Veren bilirubiinirunsaus*	Hepatomegalia, keltaisuus
Iho ja ihonalainen kudos	Akne*	Kuiva iho, alopesia, kutina*, ihottuma*	Allerginen dermatiitti, ihon hyperpigmentaatio
Luusto, lihakset ja sidekudos		Muskuloskeletaalin kipu*, lihaskouristukset*	
Sukupuolielimet ja rinnat			Erektiohäiriöt, metrorragia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Väsymys*	Huonovointisuus
Tutkimukset		Gammaglutamyyli-transferrasiarvon suureneminen, sydänsähkökäyrän QT-ajan pidentyminen, veren alkalisen fosfataasipitoisuuden suureneminen, veren kreatiniinifosfokinaasipitoisuuden suureneminen, veren urea-arvojen suureneminen, lipaasiarvojen suureneminen*, amylaasiarvon suureneminen*, veren kreatiniiniarvon suureneminen	Albumiinia virtsassa, veren kreatiniinifosfokinaasi MB -arvon suureneminen, veren virtsahappopitoisuuden suureneminen, kreatiniinipuhdistuman pieneneminen

*Merkityt termit sisältävät seuraavat merkitykset: **perifeerinen neuropatia** (polttava tunne, hypestesia, hyporefleksia, ääreisneuropatia, parestesia, perifeerinen motorinen neuropatia, perifeerinen sensorinen neuropatia, polyneuropatia); **gastriitti** (gastriitti, krooninen gastriitti); **akne** (akne, aknea muistuttava dermatiitti); **muskuloskeletaalin kipu** (artralgia, selkäkipu, kostokondriitti, myalgia, raajakipu, muskuloskeletaalin kipu); **transaminaasien nousu** (alaniiniaminotransferaasin (ALT) nousu, aspartaattiaminotransferaasin (AST) nousu, lääkkeen aiheuttama maksavaurio, maksaentsyymien nousu, maksan toimintahäiriö, maksan toimintatestin tuloksen nousu, transaminaasien nousu); **ihottuma** (ihottuma, punoitus, täpläinen ihottuma, paukamainen ihottuma, rakkulainen ihottuma, kyhmyinen ihottuma); **kutina** (kutina, yleistynyt kutina, kutiava ihottuma); **vatsakipu** (vatsakipu, alavatsakipu, ylävatsakipu, vatsan arkuus); **näön heikentyminen** (näön hämärtäminen, näkö tarkkuuden heikentyminen, näön heikentyminen); amylaasin nousu (amylaasin nousu, hyperamylasemia); **lipaasin nousu** (hyperlipasemia, lipaasin nousu); **optinen neuropatia** (optinen neuropatia, optinen neuritti); **haimatulehdus** (haimatulehdus, verenvuotoinen haimatulehdus), **anemia** (anemia, hemoglobiinin lasku); **trombosytopenia** (trombosytopenia, verihiutalemäärän pieneneminen); **neutropenia** (neutropenia, neutrofiilimäärän pieneneminen); **hyperbilirubinemia** (hyperbilirubinemia, veren bilirubiiniarvon nousu); **maitohappoasidoosi** (maitohappoasidoosi, asidoosi); **lihaskouristukset** (lihaskouristukset, muskuloskeletaalin jäykkyys); **väsymys** (väsymys, voimattomuus); **sammasta** (sammasta, suun sienien infektio, suupielitulehdus).

Δ: Haittavaikutukset, joiden katsotaan liittyvän linetsolidiin

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Transaminaasien nousu

Nix-TB-tutkimuksessa, jossa 109 potilaalle annettiin pretomanidia yhdessä bedakiliinin ja linetsolidin kanssa, yhdistettynä 26 viikon ajan linetsolidihoitoa saaneisiin ZeNix-potilaisiin, 19 %:lla potilaista ilmeni haittavaikutuksena transaminaasien nousua (hyvin yleinen). Lukuun ottamatta yhtä potilasta, joka kuoli keuhkokuumeeseen ja verenmyrkytyksen seurauksena, kaikki potilaat, joilla esiintyi transaminaasien nousua, pystyivät jatkamaan hoitoa keskeytyksen jälkeen ja suorittamaan hoitajakson loppuun.

Sydänsähkökäyrän QT-ajan piteneminen

QT-ajan piteneminen on bedakiliinin tunnettu haittavaikutus. Yhdessä pretomanidin kanssa annettuna bedakiliini näyttää johtavan suurempaan QT-ajan pitenemiseen kuin mihin sen yksinään annettuna oletetaan johtavan. Pretomanidin vaikutusta ei kuitenkaan ole täysin selvitetty. Nix-TB-tutkimuksessa 6 potilaalla (5,5 %, yleinen) esiintyi ohimenevästi hoidon aikana ilmenneinä haittatapahtumina sydänsähkökäyrässä QT-ajan pitenemistä. Koko Nix-TB-tutkimuksessa hoidon ei raportoitu aiheuttaneen yhdelläkään potilaalla yli 480 ms:n QTcF-aikaa ja vain yhdellä potilaalla QTcF-ajan raportoitiin nousseen yli 60 ms lähtötilanteeseen nähden. ZeNix-tutkimuksessa ei havaittu sydänsähkökäyrässä QT-ajan pitenemistä 26 viikon hoitoryhmän potilailla.

Myelosuppressio

Myelosuppressio on linetsolidin tunnettu haittavaikutus. Nix-TB-tutkimuksessa 37 %:lla (hyvin yleinen) potilaista esiintyi anemiasia, joka oli linetsolidiin liittyvän hematopoeettisen sytopenian yleisin haittavaikutus. Suurin osa sytopenioista alkoi 2 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta. Yhteensä kolmella potilaalla esiintyi vaikeaksi luokiteltava sytopenia: 1 potilaalla neutropenia ja 2 potilaalla anemia. Kaikki 3 vaikeaa haittavaikutusta johtivat joko linetsolidin käytön keskeyttämiseen tai pretomanidin, bedakiliinin ja linetsolidin käytön keskeyttämiseen. Oireet hävisivät keskeytyksen myötä kaikissa tapauksissa.

ZeNix-tutkimuksessa myelosuppressiotapahtumia ilmeni 26 viikon ajan linetsolidia saaneista potilaista useammalla (28,9 %) 1 200 mg:n ryhmässä kuin 600 mg:n ryhmässä (13,3 %). Useimmat hoidon aikana ilmenneistä myelosuppressiotapahtumista olivat vaikeusasteeltaan joko 1 tai 2. Kaiken kaikkiaan suurin osa ensi kertaa hoidon aikana ilmenneistä myelosuppressiotapahtumista ilmeni 9 ensimmäisen hoitoviikon aikana; 26 viikon ajan 1 200 mg linetsolidia saaneessa ryhmässä noin puolet tapahtumista ilmaantui kuitenkin viikon 9 jälkeen.

Yhdistettyjen tutkimustietojen mukaan vakavista anemiatapahtumista raportoi 1 200 mg:n linetsolidiryhmässä 2 potilasta mutta 600 mg:n ryhmässä ei yksikään potilaista.

Perifeerinen neuropatia

Perifeerinen neuropatia on linetsolidin tunnettu haittavaikutus. Nix-TB-tutkimuksessa 81 %:lla (hyvin yleinen) potilaista esiintyi perifeeristä neuropatiaa. ZeNix-tutkimuksessa 1 200 mg linetsolidia 26 viikon ajan saaneista potilaista 17 (37,8 %) raportoi hoidon aikana ilmenneenä tapahtumana perifeerisen neuropatian; yksi näistä tapahtumista johti hoidon lopettamiseen. Linetsolidia 600 mg 26 viikon ajan saaneessa hoitoryhmässä perifeeristä neuropatiaa raportoi pienempi potilasjoukko (11 potilasta [24,4 %]), eikä yhdelläkään heistä tarvinnut keskeyttää tai lopettaa linetsolidihoitoa.

Suurin osa näistä haittavaikutuksista oli vaikeusasteeltaan 1 ja ilmeni 8 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta.

Optinen neuropatia

Optinen neuropatia on linetsolidin tunnettu haittavaikutus. Nix-TB-tutkimuksessa kahdelle potilaalle (2 %, yleinen) kehittyi optinen neuropatia, molemmille 16 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta. Molemmat tapaukset olivat vakavia ja ne oli varmistettu verkkokalvon tutkimuksella optiseksi

neuropatiaksi/neuriitiksi. Niiden seurauksena linetsolidin käyttö lopetettiin, minkä jälkeen oireet hävisivät molemmissa tapauksissa.

ZeNix-tutkimuksessa kaiken kaikkiaan 4 (2,2 %) potilasta raportoi hoidon aikana ilmenneenä tapahtumana optisen neuropatian. Kaikki 4 potilasta (8,9 %) olivat linetsolidia 1 200 mg 26 viikon ajan saaneissa hoitoryhmässä. Vaikeusaste oli voimakkaimmillaan aste 1 (lievä) 1 potilaalla, aste 2 (keskivaikea) 2 potilaalla ja aste 3 (vaikea) 1 potilaalla. Linetsolidihoito lopetettiin pysyvästi kaikilta näiltä potilailta, lukuun ottamatta yhtä potilasta, jonka hoito oli jo päättynyt tapahtuman ilmettyä. Tapahtuma ilmeni 3 kuukauden hoidon jälkeen, ja oireet hävisivät kaikissa tapauksissa. ZeNix-tutkimuksessa ei raportoitu yhtään optisen neuropatian tapahtumaa linetsolidiannoksella 600 mg.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Pretomanidin akuutista yliannostuksesta ei ole kokemuksia. Tahallisen tai tahattoman yliannostuksen hoidon on keskityttävä tärkeiden elintoimintojen tukemiseen mukaan lukien vitaalitoimintojen seuranta ja sydänsähkökäyrä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Mykobakteerilääkkeet, tuberkuloosilääkkeet, ATC-koodi: J04AK08.

Vaikutusmekanismi

Pretomanidin vaikutusmekanismiin katsotaan kuuluvan soluseinämän lipidien synteesin esto aerobisissa olosuhteissa ja reaktiivisten tyypin yhdisteiden muodostaminen anaerobisissa olosuhteissa. Pretomanidin pelkistävää aktivointia mykobakteerisella deatsaflaviini (F420) -riippuvaisella nitraattien reduktasilla vaaditaan toimintaan sekä aerobisissa että anaerobisissa olosuhteissa (katso resistenssimekanismi seuraavassa).

Resistenssi

Pretomanidin aktivointi, joka tapahtuu bakteerisolun sisällä, on riippuvainen 5 geenin kautta koodatuista entsyymeistä: F420-riippuvainen nitraattien reduktasi nimeltään Ddn; glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasi nimeltään Fgd1 sekä F420:n biosyntetisen reitin entsyymit (FbiA, FbiB ja FbiC). Näissä entsyymeistä koodaavissa 5 geenissä (ddn, fgd1, fbiA, fbiB, fbiC) esiintyvät mutaatiot on liitetty vahvaan pretomanidiresistenssiin *in vitro*.

Kaikissa korkeiden MIC-arvojen isolaateissa ei ole muutatioita näissä geeneissä, mikä viittaa siihen, että olemassa on vähintään yksi muu resistenssimekanismi.

Pretomanidissa ei ole esiintynyt ristiresistenssiä minkään tällä hetkellä käytettävän tuberkuloosilääkkeen kanssa, lukuun ottamatta delamanidia, jonka kanssa ristiresistenssi on osoitettu *in vitro*. Tämä johtuu todennäköisesti siitä, että pretomanidi ja delamanidi aktivoituvat samaa reittiä pitkin (katso edellä olevat tiedot). Tähän mennessä TB Alliansin rahoittamissa tutkimuksissa on havaittu vain yksi pretomanidin resistenssitapaus.

Herkkyystestauksen raja-arvot

Mikrobilääkeherkkyyttä käsittelevä eurooppalainen komitea (EUCAST) on vahvistanut mikrobilääkeherkkyyden testausta koskevat MIC-arvon (pienin bakteerin kasvun estävä pitoisuus) tulkintakriteerit pretomanidille, ja ne luetellaan täällä:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

Kliininen teho ja turvallisuus

Nix-TB-tutkimus:

Pretomanidia tutkittiin avoimessa monikeskustutkimuksessa potilailla, joilla oli

- *M. tuberculosis* -bakteerin aiheuttama keuhkotuberkuloosi, joka on resistentti sekä isoniatsidille, rifampisiinille, fluorokinolonille että toisen linjan injisoitavalle bakteerilääkkeelle (erittäin laajasti lääkeresistentti tuberkuloosi [XDR-TB], ennen v. 2021 Maailman terveysjärjestön [WHO] määritelmää)
- tai *M. tuberculosis* -bakteerin aiheuttama keuhkotuberkuloosi (TB), joka on resistentti sekä isoniatsidille että rifampisiinille, kun potilas ei siedä tavanomaista hoitoa tai ei vastaa siihen (TI/NR MDR-TB).

Potilaat saivat heille määrättyä pretomanidi-bedakiliini-linetsolidi-yhdistelmähoitoa 6 kuukauden ajan (jatkettavissa 9 kuukauteen), mitä seurasi 24 kuukauden seurantajakso. Linetsolidin aloitusannos oli joko 600 mg kaksi kertaa päivässä tai 1200 mg kerran päivässä. Tutkimuksen aikana hoitoa annettiin yhteensä 109 potilaalle.

Tutkimuksen ensisijainen tehon päätetapahtuma oli hoidon epäonnistuminen, jonka määritelmänä oli bakteriologinen epäonnistuminen, bakteriologinen uusiutuminen (viljelmän muuttuminen positiiviseksi hoidon päätyttyä saman *Mycobacterium tuberculosis* -kannan kanssa sen oltua negatiivinen hoidon aikana), tai kliininen epäonnistuminen seurantajaksolla, joka kesti 6 kuukautta hoidon päättymisestä. Potilailla, joilla hoidon katsottiin epäonnistuneen, ennuste luokiteltiin huonoksi.

Potilaiden keskimääräinen ikä oli 35,6 vuotta. Potilaista 48 % oli naisia ja 52 % miehiä. Kesto ensimmäisen tuberkuloosidiagnoosin jälkeen oli keskimäärin 24 kuukautta. 47/38 %:lla potilaista oli unilateraalisia/bilateraalisia kaviteetteja ja 51 % potilaista oli HIV-positiivisia (CD4-solujen määrän ollessa keskimäärin 396 solua/μl).

Ensisijaisen tehoanalyysin tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa.

Taulukko 2: Analyysi ensisijaisesta tehon päätetapahtumasta Nix-TB-tutkimuksessa

	Yhteensä	XDR	TI/NR MDR
N	109	71 (65 %)	38 (35 %)
Ei arvioitavissa	2	1	1
Arvioidut yhteensä	107	70	37
Hyvä ennuste	98 (92 %)	63 (90 %)	35 (95 %)
Huono ennuste	9 (8 %)	7 (10 %)	2 (5 %)

XDR (ennen v. 2021 WHO:n määritelmää): erittäin laajasti lääkeresistentti (extensively drug resistant; resistentti sekä isoniatsidille, rifampisiinille, fluorokinolonille että toisen linjan injisoitavalle bakteerilääkkeelle)

TI/NR MDR: hoitoa sietämätön (treatment-intolerant) tai hoitoon vastaamaton (nonresponsive)

monilääkeresistenssi (resistentti sekä isoniatsidille että rifampisiinille, eikä potilas siedä tai vastaa tavanomaiseen hoitoon)

Tulokset olivat samanlaisia sekä HIV-negatiivisilla että HIV-positiivisilla potilailla. Yhteensä 9 huonosta ennusteesta 6 johti kuolemaan hoidon aikana. Lisäksi kahdella muulla potilaalla tauti uusiutui seurantajakson aikana hoidon päättymisen jälkeen ja toinen näistä potilaista kuoli myöhemmin.

ZeNix-tutkimus

Pretomanidia tutkittiin osittain sokkoutetussa, satunnaistetussa faasin 3 tutkimuksessa, jossa arvioitiin linetsolidin, bedakiliinin ja pretomanidin (BPAL) yhdistelmähoidon turvallisuutta ja tehoa erisuuruisten annosten ja hoidon keston suhteen potilailla, joilla oli

- *M. tuberculosis* -bakteerin aiheuttama keuhkotuberkuloosi, joka oli resistentti sekä isoniatsidille, rifampisiinille, fluorokinolonille että toisen linjan injisoitavalle bakteerilääkkeelle (erittäin laajasti lääkeresistentti tuberkuloosi [XDR-TB], ennen v. 2021 WHO:n määritelmää)
- tai *M. tuberculosis* -bakteerin aiheuttama keuhkotuberkuloosi, joka oli resistentti rifampisiinille sekä joko fluorokinolonille tai toisen linjan injisoitavalle bakteerilääkkeelle (pre-XDR-TB, ennen v. 2021 WHO:n määritelmää)
- tai *M. tuberculosis* -bakteerin aiheuttama keuhkotuberkuloosi, joka oli resistentti sekä isoniatsidille että rifampisiinille, kun potilas ei sietänyt tavanomaista hoitoa tai ei vastannut siihen (TI/NR MDR-TB).

Yhteensä 181 potilasta satunnaistettiin yhteen neljästä hoitoryhmästä: 45 sai BPAL-hoito-ohjelmassa linetsolidia joko 1 200 mg tai 600 mg 26 viikon ajan, 46 sai BPAL-hoito-ohjelmassa linetsolidia 1 200 mg 9 viikon ajan, ja 45 potilasta sai BPAL-hoito-ohjelmassa linetsolidia 600 mg 9 viikon ajan. Potilaiden keskimääräinen ikä oli 37,1 vuotta, ja heistä 67,4 % oli miehiä. Suurin osa osallistujista oli valkoihoisia (63,5 %), ja muut osallistujat olivat mustaihoisia (36,5 %). Useimmilla osallistujilla oli kyseisellä hetkellä TB-diagnoosina (ositustekijä) joko *M. tuberculosis* -bakteerin aiheuttama keuhkotuberkuloosi, joka oli resistentti rifampisiinille sekä joko fluorokinolonille tai toisen linjan injisoitavalle bakteerilääkkeelle (47,0 %), tai *M. tuberculosis* -bakteerin aiheuttama keuhkotuberkuloosi, joka oli resistentti sekä isoniatsidille, rifampisiinille, fluorokinolonille että toisen linjan injisoitavalle bakteerilääkkeelle (41,4 %). Muilla osallistujilla oli sekä isoniatsidille että rifampisiinille resistentti *M. tuberculosis* -bakteerin aiheuttama keuhkotuberkuloosi, eivätkä he sietäneet tavanomaista hoitoa (6,6 %) tai vastanneet siihen (5,0 %).

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli hoidon epäonnistumisen (huono ennuste) ilmaantuvuus. Hoidon epäonnistumisen määritelmänä oli bakteriologinen epäonnistuminen, bakteriologinen uusiutuminen tai kliininen epäonnistuminen 6 kuukauden (26 viikon) kohdalla hoidon päättymisestä. Osallistujien ennuste luokiteltiin joko hyväksi, huonoksi tai ei arvioitavissa olevaksi 6 kuukauden (26 viikon) kohdalla hoidon päättymisestä.

Seuraavassa taulukossa on analyysi ensisijaisesta tehon päätetapahtumasta.

Taulukko 3: Analyysi ensisijaisesta tehon päätetapahtumasta ZeNix-tutkimuksessa

	Linetsolidi 1 200 mg 26 viikkoa (N = 45) n (%)	Linetsolidi 1 200 mg 9 viikkoa (N = 46) n (%)	Linetsolidi 600 mg 26 viikkoa (N = 45) n (%)	Linetsolidi 600 mg 9 viikkoa (N = 45) n (%)	Yhteensä (N = 181) n (%)
Ei arvioitavissa Arvioidut yhteensä	1 44	1 45	0 45	1 44	3 178
Hyvä ennuste Huono ennuste	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 %)
95 %:n luottamusväli hyvälle ennusteelle	81,3–98,6 %	75,9–96,3 %	78,8–97,5 %	69,9–93,4 %	83,8–93,4 %

N = kyseisen analyysipopulaation osallistujien kokonaismäärä; n = osallistujien lukumäärä kussakin kategoriassa.

Tilastollisen analyysisuunnitelman määritelmän mukainen hyvän ja huonon ennusteen status modifioidussa lähtöryhmien mukaisessa populaatiossa

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset pretomanidin käytöstä monilääkeresistentin tuberkuloosin hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Pretomanidin farmakokineettiset ominaisuudet ovat samanlaiset terveillä aikuisilla tutkimushenkilöillä ja tuberkuloosia sairastavilla aikuispotilailla.

Imeytyminen

Pretomanidin absoluuttista biologista hyötyosuutta ei tunneta. Kahden massasetutkimuksen perusteella absoluuttinen biologinen hyötyosuus on yli 53 % ja 64 %.

Keskimääräiset t_{max} -arvot vaihtelevat 4 tunnista 5 tuntiin.

Kun 200 mg pretomanidia annettiin rasvaisen, kaloripitoisen aterian yhteydessä, keskimääräinen C_{max} -arvo oli 76 % korkeampi ja keskimääräinen AUC_{0-inf} -arvo 88 % korkeampi verrattuna tilanteeseen, jossa lääkevalmiste annettiin paastotilassa.

Jakautuminen

Pretomanidi sitoutui ihmisen plasman proteiineihin 86,4-prosenttisesti eli sen sitoutumaton osuus (f_u) oli 13,6 %. Pretomanidi sitoutui ihmisen seerumin albumiiniin lähes yhtä voimakkaasti (82,7 %), mikä osoittaa että pretomanidin sitoutuminen ihmisen plasman proteiineihin johtuu sitoutumisesta albumiiniin.

Keskimääräinen näennäinen jakautumistilavuus (V_d/F) ravitussa tilassa annetun 200 mg:n kerta-annoksen jälkeen oli 97 l keskimääräisen painon ollessa 72 kg.

Biotransformaatio

Pretomanidin metabolista kokonaisprofiilia ei ole vielä täysin selvitetty. Pretomanidi metaboloituu laajasti ja sillä on tunnistettu yli 19 metaboliittia eri metaboliareiteillä. Massasetutkimuksessa pretomanidin puoliintumisaika oli 16 tuntia kokonaisradioaktiivisuuden puoliintumisajan ollessa 18 vuorokautta, mikä viittaa osittain tunnistamattomien pitkäikäisten metaboliittien olemassaoloon.

In vitro pretomanidi metaboloitui kohtalaisesti CYP3A4-entsyymin vaikutuksesta. CYP3A4-entsyymin induktoreilla suoritettu yhteisvaikutustutkimus vahvisti CYP3A4-entsyymin roolia. Pretomanidin aineenvaihduntaan liittyy myös typen vähentyminen *Mycobacterium tuberculosis* -bakteerissa ja mahdollisesti suoliston mikroflorassa.

Pretomanidi ei ole *in vitro* sytokromi P450 (CYP) 2C9-, 2C19- tai 2D6-entsyymien substraatti.

Eliminaatio

Kokonaisradioaktiivisuuden palautuminen yhden ^{14}C -pretomanidiannoksen jälkeen oli noin 90 %, josta noin 53–65 % poistui virtsan ja 26–38 % ulosteen kautta.

Kliinisesti relevanteilla annostasoilla pretomanidi ei ole seuraavien kuljettajaproteiinien substraatti tai estäjä: sappisuolapumppu (BSEP), monilääke- ja toksiinipoistajaproteiinit MATE1 ja MATE2-K, orgaanisten anionien kuljettajaproteiinit OAT1 ja OAT1B1 ja orgaanisten kationien kuljettajaproteiini OCT1. Pretomanidi ei ole seuraavien kuljettajaproteiinien substraatti: OAT3, rintasyövän resistenssiproteiini (BCRP), P-glykoproteiini (P-gp), OCT2 ja orgaanisten anionien kuljettajapolypeptidi (OATP)1B3. Pretomanidin kykyä estää P-gp-, OATP1B3-, OCT2- ja BCRP-kuljettajaproteiineja ei ole tutkittu kliinisesti relevanteilla annoksilla.

Näennäinen puhdistuma (CL/F) kerta-annoksen jälkeen oli paastotilassa 7,6 l/h ja ravitussa tilassa 3,9 l/h. Eliminaation puoliintumisaika oli 17 tuntia.

Ei-lineaarisuus

Paastotilassa biologinen hyötyosuus laski annosta suurennettaessa (annoksesta 50 mg/vrk annokseen 1500 mg/vrk) imeytymissaturaation ollessa yli 1 000 mg. Kun siirryttiin ravitussa tilassa annoksesta 50 mg annokseen 200 mg, biologisessa hyötyosuudessa ei tapahtunut merkittäviä muutoksia.

Erityisryhmät

Maksan vajaatoiminta

Pretomanidin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Munuaisten vajaatoiminta

Pretomanidin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Pediatriset potilaat

Pretomanidin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu pediatriisilla potilailla.

Iäkkäät

Kliiniset tiedot pretomanidin käytöstä iäkkäillä potilailla (≥ 65 vuotta) ovat rajalliset (n=5).

Rotu

Pretomanidin farmakokinetiikassa ei ollut kliinisesti oleellisia eroja mustien ja kaukaasialaisten potilaiden välillä. Pretomanidin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu muissa roduissa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kaiheja kehittyi rotilla, joille annettiin pretomanidia 300 mg/kg/vrk 13 viikon ajan, jolloin altistus oli 7-kertainen ihmisille suurimmasta suositellusta annoksesta (MRHD) aiheutuvaan altistukseen nähden, ja 100 mg/kg/vrk 26 viikon ajan, jolloin altistus oli 3–4-kertainen MRHD-altistukseen nähden. Kaiheja ei esiintynyt annostuksen päättyessä apinoilla, joille annettiin pretomanidia suun kautta 450 mg/kg/vrk (10,5-kertainen altistus MRHD-altistukseen nähden) 4 viikon ajan ja 300 mg/kg/vrk (5,4-kertainen altistus MRHD-altistukseen nähden) 12 viikon ajan, mutta 12 apinasta 2:lla havaittiin kaihi hoidon jälkeisen 13 viikon toipumisjakson aikana. Myöhemmässä tutkimuksessa apinoilla ei havaittu kaiheja 13 viikon hoitojakson jälkeen, jonka aikana koe-eläimille annettiin pretomanidia suun kautta 300 mg/kg/vrk (5-kertainen altistus MRHD-altistukseen nähden) eikä hoidon jälkeisen 20 viikon toipumisjakson aikana. Kaiheja ei myöskään havaittu korkeintaan 9 kuukautta kestävässä toistuvan annoksen toksisuustutkimuksissa apinoilla (noin 2–3-kertainen altistus MRHD-altistukseen nähden). Lisäksi rotilla tehdyssä 2 vuotta kestäneessä karsinogeenisuustutkimuksessa pretomanidi lisäsi kaihin ilmaantuvuutta annostuksella 10 mg/kg/vrk, mikä vastaa ihmisille suositellusta suurimmasta annoksesta aiheutuvaa altistusta. Löydöksen kliinistä relevanssia ei tunneta.

Toistuvan annoksen tutkimuksissa rotilla havaittiin kouristuksia systeemisillä altistuksilla, jotka olivat 4–10-kertaisia kliiniseen MHRD-altistukseen (200 mg/vrk) nähden ($C_{max} = 3,1 \mu\text{g/ml}$ ja $AUC_{0-24} = 57 \text{ h} \times \mu\text{g/ml}$). Toistuvan annoksen tutkimuksissa apinoilla kouristuksia havaittiin altistuksilla, jotka olivat 2–8-kertaisia MHRD-altistukseen nähden. Molemmilla lajeilla kouristuksia havaittiin pienemmillä altistuksilla pidemmissä tutkimuksissa (6 kuukautta rotilla ja 9 kuukautta apinoilla). Pretomanidin ei-kliinisissä tutkimuksissa havaittujen kouristusten mekanisme ei tunneta. Löydöksen kliinistä relevanssia ei tunneta.

Pretomanidilla on kyky vaikuttaa sydämen repolarisaatioon salpaamalla hERG-kaliumkanavia ja/tai muita sydämen ionikanavia mukaan lukien Nav1.5- ja KCNQ1/minK-kanavat.

Rotilla ja hiirillä havaittiin kiveksiin kohdistuvaa toksisuutta annoksilla riippumatta altistuksen suuruudesta MRHD-arvoon nähden. Pretomanidia suun kautta saaneilla urosrotilla havaittiin hedelmällisyyden heikkenemistä ja hedelmättömyyttä. Pretomanidilla ei ollut suoria vaikutuksia sukupuolielimiin apinoilla, joille annettiin pretomanidia suun kautta 3 kuukauden ja 9 kuukauden ajan. Apinoilla havaittiin siittiöiden liikkuvuuden heikkenemistä, siittiöiden kokonaismäärän vähenemistä ja epänormaalien siittiöiden prosenttimäärän kasvua. Prekliiniset tiedot viittaavat siihen, että jyrsijät ovat alttiita pretomanidin aiheuttamille kivesten vammoille. Urosten lisääntymishormonien määrät seerumissa ovat biomarkkereita, jotka muuttuvat tällaisen vamman myötä. Kädellisten prekliinisessä tutkimuksessa ei havaittu pretomanidiin liittyviä muutoksia kiveksissä tai urosten lisääntymishormonien tasossa.

Alkion ja sikiön kehitystä sekä peri- ja postnataalista kehitystä koskevien tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Pretomanidin kulkeutumista äidinmaidon kautta emosta poikaseen tutkittiin rotilla. Kun pretomanidia oli annettu 14 päivän ajan 20 mg/kg/vrk, emon keskimääräinen plasmapitoisuus 6 tuntia annoksen antamisen jälkeen oli 2,84 µg/ml, mikä vastaa vakaan tilan C_{max} -arvoa 200 mg pretomanidia saavilla ihmisillä. Keskimääräinen pitoisuus äidinmaidossa oli 4,07 µg/ml ja plasmapitoisuus rotanpoikasilla 0,119 µg/ml. Pretomanidipitoisuus rotan maidossa ei välttämättä ennusta pitoisuutta ihmisen rintamaidossa.

Pretomanidilla suoritetuissa geenitoksisuustutkimuksissa ei ole havaittu mutageenisia tai klastogeenisiä vaikutuksia. Pretomanidin kiertävä metaboliitti M50 oli mutageeninen bakteereilla suoritettua takaisinmuutostestissä. Karsinogeenisuutta ei paljastunut 6 kuukautta kestäneessä transgeenisillä hiirillä suoritettua tutkimuksessa, jossa tätä metaboliittia tuotettiin. Rotilla tehdyssä 2 vuotta kestäneessä tutkimuksessa havaittiin leydiginsoludenoomien ilmaantuvuuden lisääntymistä annostuksella 10 mg/kg/vrk. Havainnolla on todennäköisesti vain vähäinen merkitys ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa
Natriumtärkkelysglukolaatti
Magnesiumstearaatti
Kolloidinen piidioksidi
Natriumlauryylisulfaatti
Povidoni

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

4 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

HD-polyetyleenistä (HDPE) valmistetut pullot, joissa on tiivisteillä varustetut polypropyleenistä valmistetut kierrekorkit ja imukykyinen pumpuli tai pullon tyhjän tilan täyteosa.
Pakkauskoko: 26 tablettia.

PVC/PVdC-alumiini-läpipainopakkaukset.

Pakkauskoot: 14, 14 × 1 (annosyksikkö), 182, 182 × 1 (annosyksikkö) tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 31. heinäkuuta 2020
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23. kesäkuuta 2023

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1.
Komarom
2900
Unkari

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**LAATIKKO (LÄPIPAINOPAKKAUS)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Dovprela 200 mg tabletti
pretomanidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINEE(T)

Yksi tabletti sisältää 200 mg pretomanidia

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti

Läpipainopakkaukset:

14 tablettia

182 tablettia

Perforoidut annosyksiköihin jaetut läpipainopakkaukset:

14 × 1 tablettia

182 × 1 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Dovprela 200 mg tabletti

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dovprela 200 mg tabletti
pretomanidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJA

Mylan IRE Healthcare Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS (PULLO)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Dovprela 200 mg tabletti
pretomanidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINEE(T)

Yksi tabletti sisältää 200 mg pretomanidia

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

26 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1437/003

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Dovprela 200 mg tabletti

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT TIEDOT
PULLON ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dovprela 200 mg tabletti
pretomanidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINEE(T)

Yksi tabletti sisältää 200 mg pretomanidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

26 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1437/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Dovprela 200 mg tabletti pretomanidi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Dovprela on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Dovprela-valmistetta
3. Miten Dovprela-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Dovprela-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Dovprela on ja mihin sitä käytetään

Dovprela-valmisteen vaikuttava aine on pretomanidi, joka on antibiootti. Antibiootit ovat lääkkeitä, joita käytetään tauteja aiheuttavien bakteerien tappamiseen.

Dovprela-valmistetta käytetään aikuisille (vähintään 18 vuoden ikäisille) yhdessä kahden muun lääkkeen, linetsolidin ja bedakiliinin, kanssa keuhkotuberkuloosin hoitoon silloin, kun tautia aiheuttava bakteeri on

- vastustuskykyinen useille muuntuyppisille antibiooteille (isoniatsidille, rifampisiinille, mille tahansa fluorokinolonille sekä toisen linjan pistettävälle bakteerilääkkeelle) tai
- vastustuskykyinen vain isoniatsidille ja rifampisiinille tai kun potilas ei vastaa tavanomaiseen hoitoon tai ei siedä sitä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Dovprela-valmistetta

Älä ota Dovprela-valmistetta

- jos olet allerginen pretomanidille, nitroimidatsoli-ryhmään kuuluville antibiooteille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Koska pretomanidia täytyy käyttää tuberkuloosin hoitoon yhdessä muiden lääkkeiden kanssa, lue myös näiden lääkkeiden pakkausselosteen "Älä ota valmistetta" -kohta. Jos sinulla on kysyttävää pakkausselosteiden sisältämistä tiedoista, ota yhteyttä lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Dovprela-valmistetta, jos:

- sinulla on maksan vajaatoimintaa
- juot alkoholia säännöllisesti
- sinulla on munuaisten vajaatoimintaa
- sinulla on tai on ollut sydämen rytmihäiriöitä tai suvussasi on esiintynyt sydämen rytmihäiriöitä
- sinulla on sydämen vajaatoimintaa
- sinulla on tai on ollut kilpirauhasen vajaatoimintaa
- sinulla on alentunut veren kalsium-, magnesium- tai kaliumpitoisuus

Maksavaurio

Kun sinua hoidetaan antamalla Dovprela-valmistetta yhdessä linetsolin ja bedakiliinin kanssa, on olemassa riski, että hoito aiheuttaa maksavaurion. Tämän vuoksi lääkäri tarkkailee maksavaurioon viittaavia merkkejä ja ottaa verikokeita ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti hoidon aikana. Kerro lääkärille, jos sinulla esiintyy seuraavanlaisia oireita:

- väsymys
- ruokahalun heikentyminen tai ruokahaluttomuus
- pahoinvointi
- ihon ja silmien keltaisuus
- tumma virtsa
- vatsakipu

Lääkäri muuttaa hoitoa, jos maksasi toiminnassa havaitaan muutoksia.

Verisolujen määrän pieneneminen

Hoito Dovprela-valmisteella, linetsolidilla ja bedakiliinilla voi pienentää verisolujen, kuten verihiutaleiden, punasolujen ja tiettyntyyppisten valkosolujen (neutrofiilien), määrää merkittävästi. Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos sinulla esiintyy mustelmia, verenvuotoa tai infektioita. Lääkäri määrää täydellisen verenkuvan tutkittavaksi ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti hoidon aikana. Lääkäri muuttaa hoitoa, jos verisolujen määrä pienenee.

Hermohäiriöt käsissä, jaloissa tai silmissä

Hoidon aikana käsissä, jaloissa tai silmissä voi esiintyä hermohäiriöitä. Ota yhteyttä lääkäriin, jos sinulla esiintyy hoidon aikana näköhäiriöitä tai tunnottomuutta, pistelyä tai polttavaa tunnetta käsissä tai jaloissa. Lääkäri muuttaa tällaisissa tapauksissa hoitoasi. Jos sinulla ilmenee näköhäiriöitä, ota yhteyttä lääkäriin, jotta sinulle voidaan suorittaa viipymättä silmätutkimus.

Maitohapon lisääntyminen veressä

Hoidon aikana saattaa ilmetä veren maitohappotasapainon häiriö, josta käytetään nimeä maitohappoasidoosi. Ota yhteyttä lääkäriin, jos sinulla esiintyy toistuvasti pahoinvointia tai oksentelua. Lääkäri voi tällaisessa tapauksessa muuttaa hoitoasi.

Sydänvaivat

Hoidon aikana saattaa esiintyä sydämen sykkeen epätasaisuutta, josta käytetään nimeä QT-ajan piteneminen. Tämän vuoksi lääkäri tutkii sydänsähkökäyrän ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti hoidon aikana. Hoitoasi muutetaan, jos sinulla ilmenee sydämen sykkeen epätasaisuutta. Lisäksi kalium-, kalsium- ja magnesiumarvojen kehittymistä seurataan ja epänormaalit arvot korjataan.

Dovprela-valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu muiden kuin linetsolidin ja bedakiliinin kanssa, joten sitä ei pidä käyttää muiden yhdistelmähoitojen osana.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei suositella käytettäväksi alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille, koska lääkkeen käyttöä ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Dovprela

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä mukaan lukien rohdoslääkkeitä. Ne voivat vaikuttaa Dovprela-valmisteen toimintaan tai lisätä haittavaikutusten riskiä.

Vältä käyttämästä Dovprela-valmistetta samanaikaisesti seuraavien lääkkeiden kanssa. Ne voivat heikentää Dovprela-valmisteen tehoa, jolloin saamastasi hoidosta ei ole apua. Ilmoita lääkärille välittömästi seuraavien lääkkeiden käytöstä:

- rifampisiini, rifamysiini, rifapentiini, rifabutiini: muut tuberkuloosin tai tiettyjen muiden infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet
- efavirensi, etraviriini: HIV-infektion hoitoon käytettävät lääkkeet
- karbamatsepiini, fenytoiini: epilepsian ja tiettyjen kiputilojen hoitoon käytettävät lääkkeet
- mäkikuisma: masennuksen ja ahdistuksen hoitoon käytettävä rohdoslääke

Vältä myös sellaisten lääkkeiden käyttämistä, jotka voivat vahingoittaa maksaa (muut kuin bedakiliini ja linetsolidi). Lääkäri voi kertoa sinulle, mitä lääkkeitä tämä koskee.

Ilmoita lääkärille, jos käytät seuraavia lääkkeitä:

- metotreksaatti: vaikean niveltulehduksen, syövän ja psoriasiksen (ihotauti) hoitoon käytettävä lääke
- bentsyylipenisilliini, siprofloksasiini: bakteeri-infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet
- indometasiini: kivun ja tulehduksen hoitoon käytettävä lääke
- ritonaviiri: HIV-infektion hoitoon käytettävä lääke

Dovprela alkoholin kanssa

Vältä alkoholin juomista Dovprela -hoidon aikana, koska se suurentaa vaikeiden maksavaurioiden riskiä.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

- **Raskaus**
Dovprela-valmisteen käytöstä raskauden aikana on olemassa hyvin rajallisesti tietoa. Näin ollen Dovprela-valmistetta käytetään raskauden aikana vain, jos äidin saama hyöty on suurempi kuin mahdollinen sikiöön kohdistuva riski. Lääkäri päättää, annetaanko sinulle Dovprela -hoitoa.
- **Imetys**
Ei tiedetä, erittyykö pretomanidi ihmisen rintamaitoon. Lääkäriin täytyy päättää, pitääkö sinun lopettaa imetys tai välttää Dovprela -hoitoa.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Dovprela-valmisteen ottamisen jälkeen sinulla voi esiintyä huimausta tai näköhäiriöitä. Älä aja siinä tapauksessa autoa tai käytä koneita.

Dovprela sisältää laktoosia ja natriumia

Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, kerro asiasta lääkärillesi ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan "natriumiton".

3. Miten Dovprela-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäritä tai apteekista, jos olet epävarma.

Dovprela-valmistetta käytetään yhdessä linetsolidin ja bedakiliinin kanssa. Lue myös näiden lääkkeiden pakkausselosteet. Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

Suosittelun annos on

- Dovprela: 1 tabletti kerran päivässä
- linetsolidi: 600 mg päivässä
- bedakiliini: 400 mg kerran päivässä 2 viikon ajan ja sen jälkeen 200 mg 3 kertaa viikossa (annosten välissä on oltava vähintään 48 tuntia). Voit ottaa bedakiliinin esimerkiksi maanantaina, keskiviikkona ja perjantaina alkaen viikosta 3.

Käyttötapa

Ota Dovprela samaan aikaan linetsolidin ja bedakiliinin kanssa. Ota lääkkeet aterian yhteydessä ja juo niiden kanssa lasi vettä.

Tabletit otetaan hoitoalan ammattilaisen valvonnassa tai paikallisen käytännön mukaisesti.

Käytön kesto

Dovprela-valmistetta, linetsolidia ja bedakiliiniä sisältävän yhdistelmähoidon kesto on 26 viikkoa. Lääkäri voi päättää jatkaa hoitoa pitempään tai keskeyttää sen aikaisemmin varmistaakseen hoidon turvallisuuden ja tehon sinulle.

Jos otat enemmän Dovprela-valmistetta kuin sinun pitäisi

Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin ja ota mukaan lääkepakkaus.

Jos unohdat ottaa Dovprela-valmistetta

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Suosittelumme korvaamaan ottamatta jääneet pretomanidi- ja bedakiliiniannokset hoidon lopussa. Linetsolidin aiheuttamien haittavaikutuksen takia ottamatta jääneitä linetsolidiannoksia ei ole suositeltavaa ottaa hoidon lopussa. Ota yhteyttä lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan, jos olet unohtanut ottaa annoksen etkä ole varma, kuinka toimia.

Jos lopetat Dovprela-valmisteen oton

Älä lopeta Dovprela-valmisteen tai sen kanssa käytettävien lääkkeiden linetsolidin ja bedakiliinin käyttöä ilman lääkärin lupaa. Annosten jättäminen väliin tai hoidon lopettaminen kesken hoitojakson heikentää hoidon tehoa ja voi pahentaa tuberkuloosia. Lisäksi se suurentaa riskiä, että bakteerit muuttuvat vastustuskykyisiksi näille lääkkeille.

Jos sinulla on kysyttävää tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu käytettäessä Dovprela-valmistetta yhdessä linetsolidin ja bedakiliinin kanssa:

Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos sinulla ilmenee jokin seuraavista:

Hyvin yleinen (voi esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä)

- veren punasolujen määrän pieneneminen
Mahdollisia merkkejä ovat väsymys, heikotus, hengenahdistus, tajuttomuus ja lisääntynyt janontunne.
- transaminaasientsyymien (kuten ALAT, ASAT) kohonneet veriarvot
Kerro lääkärille, jos sinulla esiintyy oireita, kuten väsymystä, ruokahalun heikentymistä, pahoinvointia, ihon ja silmien keltaisuutta, virtsan tummuutta tai vatsakipua.

Yleinen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä)

- veren valkosolujen tai verihiutaleiden määrän pieneneminen
Mahdollisia merkkejä ovat mustelmat, verenvuoto tai infektiot.
- maksan gamma-GT-entsyymien (joka ilmoittaa, kuinka hyvin maksasi toimii) kohonnut veriarvo
- maitohapon lisääntyminen veressä
Ota yhteyttä lääkäriin, jos sinulla esiintyy jatkuvaa pahoinvointia tai oksentelua.

Muiden haittavaikutusten yleisyys on ilmoitettu seuraavassa:

Hyvin yleinen (voi esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä)

- pahoinvointi, oksentelu, ruoansulatushäiriöt
- akne
- heikentynyt ruokahalu
- käsien ja jalkojen hermohäiriöt, kuten kipu, polttava tunne, epänormaalit tuntemukset ja tunnottomuus

Yleinen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä)

- suun tai nielun sieninfektiot (mukaan lukien *candida*-niminen hiivasieni), jotka aiheuttavat valkoisia läikkiä
- nukkumisvaikeudet
- väsymys
- makuhäiriöt
- huimaus
- päänsärky
- lihaskouristukset, lihasten ja luuston kipu, kuten nivelkipu, selkäkipu, lihaskipu
- ripuli, ummetus
- vatsakalvon tulehdus, haimatulehdus
- mahanesteiden takaisinvirtaus ruokatorveen
- vatsakipu
- hiusten lähtö, kuiva iho, ihon kutina, ihottuma
- ärsytys tai kipu silmässä, kuiva silmä, näköongelmat
- optisen hermon vauriot ja/tai tulehdus, johon liittyy turvotusta ja näköhäiriöitä
- sydämen epänormaali sähkötoiminta (sydänsähkökäyrän QT-ajan piteneminen)
- kohonneet veriarvot:
 - amylaasi
 - bilirubiini, joka on veren pigmentin keltainen hajoamistuote
 - lipaasi
 - alkalinen fosfataasi
 - kreatiniini

- kreatiinifosfokinaasi
- urea
- alhainen verensokeri
- alentunut veren magnesiumpitoisuus.

Melko harvinainen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta)

- sieni-infektio
- liiallinen nesteen poistuminen, kehon nestetilavuuden pieneneminen
- ahdistuneisuus, masennus
- suurentunut maksa
- ihon, sisäelinten ja/tai silmänvalkuaisten keltaisuus (ikterus)
- silmän linssin häiriöt
- heikentynyt kyky tarkentaa lähellä oleviin esineisiin
- silmän kutina, silmän turvotus
- näköhermon nystyn turvotus (johtaa näön menetykseen)
- kuurous
- nopeutuneen sydämen sykkeen tunne
- nopeutunut sydämen syke
- alhainen verenpaine
- yskä, nenäverenvuoto
- turvotuksen tunne
- polttava kieli, kielen yläpinnalla olevien nystyröiden suurentuminen
- ihottuma, ihon pigmentin lisääntyminen
- kyvyttömyys saavuttaa ja säilyttää erektio
- kohdun epäsäännöllinen verenvuoto, etenkin odotettujen kuukautisten välillä
- huonovointisuus
- epänormaali määrä albumiinia virtsassa
- veren oksentaminen
- lihaskudoksen hajoamistuotteen kreatiniinin heikentynyt eliminaatio munuaisten kautta
- veren valko- ja punasolujen sekä verihiutaleiden puutos
- alhainen veren kalsiumarvo
- kohonneet veriarvot:
 - kreatiinifosfokinaasi-isoentsyymi (MB-alayksikkö)
 - virtsahappo

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Dovprela-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa, pullossa tai läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Dovprela sisältää

- Vaikuttava aine on pretomanidi. Yksi tabletti sisältää 200 mg pretomanidia.
- Muut aineet ovat laktoosimonohydraatti, mikrokiteinen selluloosa, natriumtärkkelysglukolaatti, magnesiumstearaatti, kolloidinen piioksidi, natriumlauryylisulfaatti, povidoni.

Dovprela-valmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Dovprela on valkoinen tai luonnonvalkoinen soikea tabletti, jonka toisella puolella on kaiverrus M ja toisella puolella kaiverrus P200. Tabletin mitat: 18 x 9 mm.

Tablettien pakkauskoot:

Läpipainopakkaukset: 14, 14 × 1, 182 tai 182 × 1 tablettia

Muovipullot: 26 tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Viartis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Lietuva

Viartis UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Viatri CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Danmark

Viatri ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatri Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Eesti

Viatri OÜ

Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatri Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

España

Viatri Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

France

Viatri Santé

Tél: +33 1 40 80 15 55

Hrvatska

Viatri Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viatri Limited

Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Viatri Italia S.r.l.

Tel: + 39 (0)2 612 46921

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd

Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatri SIA

Tel: +371 676 055 80

Magyarország

Viatri Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge

Viatri AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Viatri Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

Polska

Viatri Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Viatri Healthcare, Lda

Tel: + 351 21 412 72 00

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatri d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatri Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatri Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatri AB

Tel: + 46 (0) 8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited

Tel: +353 18711600

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>