

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dovprela 200 mg tablet

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 200 mg pretomanide.

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 294 mg lactose (als monohydraat) en 5 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

Witte tot gebroken witte, ovale tablet met de inscriptie "M" aan de ene zijde en "P200" aan de andere zijde.

Afmetingen tablet: 18 x 9 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dovprela is geïndiceerd voor gebruik in combinatie met bedaquiline en linezolid voor de behandeling van

- volwassenen met pulmonale tuberculose (TB) veroorzaakt door *Mycobacterium tuberculosis*, resistent tegen isoniazide, rifampicine, een fluorochinolon en een tweedelijs injecteerbaar antibacterieel geneesmiddel en
- volwassenen met pulmonale TB veroorzaakt door *M. tuberculosis*, resistent tegen zowel isoniazide als rifampicine, die intolerant zijn voor of niet reageren op standaardbehandeling (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.1).

De officiële richtlijnen voor het verantwoord gebruik van antibacteriële middelen dienen in acht te worden genomen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met pretonamid dient te worden ingesteld en opgevolgd door een arts die ervaren is in de behandeling TB veroorzaakt door geneesmiddelresistente *M. tuberculosis*.

Pretomanide dient te worden toegediend middels directe observatietherapie (DOT) of conform de lokale praktijk.

Dosering

De aanbevolen dosering is eenmaal daags 200 mg (één tablet) pretonamid gedurende 26 weken.

Een langere behandelingsduur kan van geval tot geval worden overwogen bij patiënten die na 26 weken niet adequaat op de behandeling hebben gereageerd (zie rubriek 5.1).

Pretonamid dient alleen te worden toegediend in combinatie met bedaquiline (400 mg eenmaal daags gedurende 2 weken gevolgd door 200 mg 3 keer per week [met ten minste 48 uur tussen de doses] oraal gedurende in totaal 26 weken) en linezolid (600 mg per dag oraal gedurende tot 26 weken).

De productinformatie voor bedaquiline en linezolid dient te worden geraadpleegd voor aanvullende informatie over het gebruik van deze geneesmiddelen.

Zie daarnaast rubriek 4.4 voor informatie over de dosisaanpassing van linezolid die werd toegepast tijdens de klinische ZeNix-studie en zie rubriek 5.1 voor meer informatie over de studie.

Stopzetting van het pretomanide-bedaquiline-linezolid-behandelingschema (zie ook rubrieken 4.4, 4.8 en 5.1).

- Als de behandeling met bedaquiline of pretonamid om welke reden dan ook wordt stopgezet, dient het hele combinatieschema te worden stopgezet.
- Als de behandeling met linezolid in de eerste vier opeenvolgende weken van de behandeling permanent wordt stopgezet, dient het hele combinatieschema te worden stopgezet.
- Als de behandeling met linezolid wordt stopgezet na de eerste vier weken opeenvolgende behandeling, kan de behandeling worden voortgezet met alleen bedaquiline en pretomanide.

Gemiste doses

Eventueel gemiste doses pretomanide en bedaquiline, dienen aan het einde van de behandeling te worden ingehaald. Doses linezolid die zijn overgeslagen vanwege bijwerkingen van linezolid, dienen niet te worden ingehaald aan het einde van de behandeling.

Zie de productinformatie van bedaquiline en linezolid voor aanvullende informatie over het gebruik van deze geneesmiddelen.

Behandelingsduur

De totale duur van de behandeling met pretomanide in combinatie met bedaquiline en linezolid is 26 weken. Gegevens over een langere behandelingsduur zijn beperkt. Een langere behandelingsduur kan van geval tot geval worden overwogen bij patiënten die na 26 weken niet adequaat op de behandeling hebben gereageerd (zie rubriek 5.1).

Ouderen (65 jaar of ouder)

Er zijn beperkte klinische gegevens over het gebruik van pretomanide bij oudere patiënten. De veiligheid en werkzaamheid van pretomanide bij oudere patiënten zijn derhalve niet vastgesteld.

Verminderde leverfunctie

De veiligheid en werkzaamheid van pretomanide bij patiënten met een verminderde leverfunctie zijn niet vastgesteld (zie rubriek 4.4).

Verminderde nierfunctie

De veiligheid en werkzaamheid van pretomanide bij patiënten met een verminderde nierfunctie zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Gebruik bij patiënten met een verminderde nierfunctie wordt niet aangeraden.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van pretomanide bij kinderen en adolescenten zijn nog niet vastgesteld.

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Pretomanide dient met voedsel te worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

Tabletten dienen te worden doorgeslikt met water.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, andere nitroimidazolen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De veiligheid en werkzaamheid van pretomanide zijn niet vastgesteld voor gebruik in combinatie met andere geneesmiddelen dan bedaquiline en linezolid als onderdeel van het aanbevolen doseringsschema, en pretomanide dient dan ook niet te worden gebruikt als onderdeel van een ander schema.

Hepatotoxiciteit

Hepatotoxiciteit kan voorkomen bij gebruik van het schema met pretomanide, bedaquiline en linezolid. De leverfunctiewaarden dienen bewaakt te worden. Alcohol en hepatotoxische geneesmiddelen (waaronder kruidensupplementen), anders dan de geneesmiddelen die staan gespecificeerd bij de therapeutische indicaties (zie rubriek 4.1), dienen vermeden te worden tijdens gebruik van dit schema, met name bij patiënten met een verminderde leverfunctie.

Tekenen en symptomen (zoals vermoeidheid, anorexie, nausea, geelzucht, donkere urine, levergevoeligheid en hepatomegalie) dienen gedurende de behandeling te worden behandeld. Er dienen laboratoriumtests (alanineaminotransferase [ALAT], aspartaataminotransferase [ASAT], alkalische fosfatase en bilirubine) te worden uitgevoerd aan het begin van de behandeling en minimaal eenmaal per week gedurende de eerste maand behandeling, om de week gedurende de tweede maand en maandelijks daarna zolang de behandeling duurt. Indien nodig kunnen extra tests worden uitgevoerd. Als er tekenen zijn die wijzen op nieuwe of verergerende leverfunctiestoornis, dient een test op virale hepatitis te worden uitgevoerd en dient het gebruik van andere hepatotoxische geneesmiddelen te worden gestaakt. Behandeling met het hele schema dient te worden onderbroken als:

- Verhogingen van de aminotransferase gepaard gaan met een verhoging van het totaal bilirubine die meer dan 2 keer de bovengrens van de normaalwaarde bedraagt.
- Verhogingen van de aminotransferase meer dan 8 keer de bovengrens van de normaalwaarde bedragen.
- Verhogingen van de aminotransferase meer dan 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde bedragen en langer dan 2 weken aanhouden.

De behandeling kan onder nauw toezicht worden herstart als de leverenzymen en klinische symptomen zijn genormaliseerd.

Aanpassing/onderbreking door bijwerkingen van linezolid

Aanpassing of onderbreking van de dosering linezolid kan in de loop van de behandeling nodig zijn om de bekende toxiciteiten van linezolid onder controle te brengen. De aanbevelingen hieronder weerspiegelen de procedures die in de ZeNix-studie zijn gebruikt (rubriek 5.1).

Myelosuppressie

Bepaling van het volledig bloedbeeld dient ten minste plaats te vinden aan het begin van de behandeling, na 2 weken en vervolgens maandelijks bij patiënten die linezolid krijgen als onderdeel van het combinatieschema. De hematologische parameters verschillen van meting tot meting en dalingen dienen te worden beoordeeld in de context van de algehele medische conditie van de patiënt. De richtlijnen hieronder kunnen worden gebruikt als het waarschijnlijk is dat linezolid de daling in de

bloedwaarden heeft veroorzaakt. Overweeg het tijdelijk stopzetten of verlagen van de dosis linezolid tot 300 mg in de volgende situaties.

- Anemie - als de hemoglobinewaarde onder 80 g/l zakt of meer dan 25% lager ligt dan bij aanvang van de behandeling.
- Leukopenie - als de absolute neutrofielentelling (ANC) onder $0,75 \times 10^9/l$ of significant onder de uitgangswaarde zakt. Bevestig met een herhaalde test voordat u verdere besluiten neemt aangezien ANC's dagelijkse en andere variaties kunnen ondergaan.
- Trombocytopenie - als de plaatjes onder $50 \times 10^9/l$ of significant onder de uitgangswaarde zakken. Bevestig idealiter met een herhaalde test voordat u verdere besluiten neemt.

Als er verbetering in de myelosuppressie wordt waargenomen, overweeg dan om linezolid te verlagen tot de aanvangsdosis of de helft van de aanvangsdosis.

Perifere neuropathie en opticus neuropathie

Aan linezolid gerelateerde perifere neuropathie is meestal reversibel of verbetert na onderbreking, dosisverlaging of stopzetting van de behandeling met linezolid. Als er verbetering in de perifere neuropathie wordt waargenomen, overweeg dan om linezolid te verlagen tot 300 mg (de helft van de aanvangsdosis). In de klinische studies (rubriek 5.1) nam de incidentie van onderbreking/verlaging/stopzetting van linezolid vanwege perifere neuropathie gestaag toe vanaf ongeveer 2 maanden behandeling tot de voltooiing van de behandeling. Houd visuele symptomen in de gaten bij alle patiënten die een combinatieschema van pretomanide, bedaquiline en linezolid krijgen. Als een patiënt last krijgt van symptomen van een afgenomen gezichtsvermogen, onderbreek de behandeling met linezolid dan en laat snel een oftalmologisch onderzoek uitvoeren om te beoordelen of er tekenen van opticus neuropathie zijn.

Melkzuuracidose

Melkzuuracidose is een bekende bijwerking van linezolid. Patiënten die last krijgen van terugkerende misselijkheid of braken dienen onmiddellijk een medische beoordeling te krijgen, met inbegrip van een beoordeling van de bicarbonaat- en melkzuurspiegels, waarna onderbreking van linezolid dient te worden overwogen. Linezolid kan onder nauwlettend toezicht weer worden opgestart met een lagere dosis, als de tekenen en symptomen van melkzuuracidose zijn verdwenen.

QT-verlenging

QT-verlenging is gemeld met het combinatieschema van pretomanide, bedaquiline en linezolid. QT-verlenging is een bekende bijwerking van bedaquiline. Bedaquiline lijkt in combinatie met pretomanide een grotere verlenging van het QT-interval te veroorzaken dan te verwachten is met bedaquiline alleen. De impact van pretomanide is echter nog niet volledig in kaart gebracht.

Er dient een ecg te worden gemaakt vóór de start van de behandeling, en ten minste maandelijks tijdens de behandeling met het combinatieschema van pretomanide, bedaquiline en linezolid. De kalium-, calcium- en magnesiumgehalten in het serum dienen te worden bepaald bij baseline en dienen te worden gecorrigeerd in geval van afwijkingen. Er dienen opvolgingscontroles van elektrolyten te worden uitgevoerd als er een QT-verlenging wordt gedetecteerd.

De volgende factoren kunnen het risico op QT-verlenging vergroten:

- een voorgeschiedenis van torsade de pointes;
- een persoonlijke of familievoorgeschiedenis van congenitaal lange-QT-syndroom;
- een voorgeschiedenis van of nog bestaande hypothyroïdie;
- nog bestaande bradyaritmie;
- hartfalen of bekende structurele hartafwijking;
- met behulp van de Fridericia-methode gecorrigeerd QT-interval (QTcF) >450 ms (bevestigd met herhaalde electrocardiogrammen) of
- calcium-, magnesium- of kaliumgehalten in het serum onder de ondergrens van de normaalwaarde.

Het volledige schema met pretomanide, bedaquiline en linezolid moet worden stopgezet als de patiënt klinisch significante ventriculaire aritmie ontwikkelt of een QTcF-interval van meer dan 500 ms heeft

(bevestigd met herhaalde ecg's). Als zich syncope voordoet, dient er een ecg te worden gemaakt om QT-verlenging te detecteren.

Het risico op QT-verlenging voor het combinatieschema is niet vastgesteld bij blootstellingen die hoger liggen dan de therapeutische niveaus. Het risico kan verhoogd zijn als de systemische blootstelling aan pretomanide is verhoogd (zie rubrieken 4.5 en 5.2).

Hulpstoffen

Dovprela bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen zoals galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet innemen. Dovprela bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet. Dat wil zeggen dat het in wezen “natriumvrij” is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere geneesmiddelen op pretomanide

CYP3A4-inductoren

Pretomanide wordt deels gemetaboliseerd door CYP3A4. Bijgevolg kan de blootstelling aan pretomanide verlaagd zijn bij gelijktijdige toediening met inductoren van CYP3A4. In interactieonderzoeken naar meervoudige doses pretomanide met meervoudige doses rifampicine of efavirenz, daalde de AUC_{0-24u} van pretomanide met respectievelijk 66% of 35%. Vanwege de mogelijkheid van een afname van het therapeutisch effect van pretomanide als gevolg van een afname in systemische blootstelling, dient gelijktijdige toediening van pretomanide met systemisch gebruikte matige of sterke CYP3A4-inductoren (bijv. efavirenz, etravirine, rifamycines zoals rifampicine, rifapentine en rifabutine, carbamazepine, fenytoïne en sint-janskruid (*Hypericum perforatum*)) te worden vermeden (zie rubriek 4.4).

In een interactieonderzoek naar meervoudige doses pretomanide in combinatie met meervoudige doses lopinavir met ritonavir, daalde de AUC_{0-24u} van pretomanide met 17%.

Effecten van pretomanide op andere geneesmiddelen

Effect op substraten van CYP2C8, CYP2C9 en CYP2C19

In vitro studies wijzen uit dat pretomanide een inductor is van CYP2C8. De studies wijzen niet uit of pretomanid ook een inductor is van CYP2C9 en 2C19. *In vivo* inductie kan niet worden uitgesloten omdat er geen klinische studies naar zijn uitgevoerd. Indien pretomanide wordt toegediend in combinatie met substraten van CYP2C8, 2C9 en 2C19, zoals paclitaxel, warfarine en mefenytoïne, moeten de voorschrijvend artsen en hun patiënten waakzaam zijn voor de mogelijk verminderde werking van deze substraten.

Effect op substraten van OAT3, OATP1B3, P-gp en BCRP

Pretomanide is *in vitro* een remmer van de OAT3-transporter, wat kan resulteren in klinisch verhoogde concentraties OAT3-substraten en het risico op bijwerkingen van deze geneesmiddelen kan verhogen. Als pretomanide gelijktijdig wordt toegediend met OAT3-substraten (bijv. methotrexaat, benzylpenicilline, indomethacine, ciprofloxacine), dienen er controles op met het OAT3-substraat verband houdende bijwerkingen plaats te vinden en dienen indien nodig dosisverlagingen van het OAT3-substraat te worden overwogen (zie rubriek 4.4).

In vitro studies wijzen erop dat pretomanide een remmende werking heeft op BCRP, OATP1B3 en P-gp. Er zijn geen klinische studie uitgevoerd om deze interacties te onderzoeken. Daarom kan niet worden uitgesloten dat gelijktijdige toediening van pretomanide en gevoelige OATP1B3-substraten (zoals valsartan, statinen), BCRP-substraten (zoals rosuvastatine, prazosine, glyburide, sulfasalazine), en P-gp-substraten (zoals digoxine, dabigatranetexilaat, verapamil) de blootstelling vergroot. Indien pretomanide wordt toegediend in combinatie met substraten van OATP1B3, BCRP of P-gp, moet

worden gecontroleerd op geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen voor het gelijktijdig toegediende geneesmiddel.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is een zeer beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van pretomanide bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft embryofetale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

Pretomanide mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt als het voordeel voor de patiënt opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of pretomanide/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Uit beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat pretomanide in melk wordt uitgescheiden (zie rubriek 5.3). Een risico voor de zuigeling kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met pretomanide moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van pretomanide op de vruchtbaarheid bij de mens. Orale toediening van pretomanide veroorzaakte een duidelijk verminderde vruchtbaarheid bij mannelijke ratten (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Pretomanide kan een geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Duizeligheid is gemeld bij sommige patiënten die pretomanide innamen en sommige patiënten hadden last van een afgenomen gezichtsvermogen. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij de beoordeling van de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen van een patiënt (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen tijdens behandeling met pretomanide in combinatie met bedaquiline en linezolid waren nausea, braken en transaminasen verhoogd. Patiënten kregen respectievelijk last van perifere neuropathie en anemie, wat bekende bijwerkingen zijn van linezolid. Nausea, braken en transaminasen verhoogd zijn mogelijke bijwerkingen van alle drie de geneesmiddelen in het schema. Zie de Samenvatting van de productkenmerken van bedaquiline en linezolid voor meer informatie over bijwerkingen die door deze twee geneesmiddelen worden veroorzaakt.

Tabel met bijwerkingen van pretomanide

De bijwerkingen die zijn gemeld bij 109 patiënten die werden behandeld met pretomanide in combinatie met bedaquiline en linezolid (dagelijks 1200 mg) gedurende 26 weken vanaf het ongecontroleerde fase 3-onderzoek Nix-TB, samen met de bijwerkingen die zijn gemeld bij 45 patiënten die werden behandeld met pretomanide in combinatie met bedaquiline en linezolid (dagelijks 1200 mg) gedurende 26 weken en bij 45 patiënten die werden behandeld met pretomanide in combinatie met bedaquiline en linezolid (dagelijks 600 mg) gedurende 26 weken in het fase 3-onderzoek ZeNix, staan samengevat in de tabel hieronder per systeem/orgaanklasse en frequentie. De onderstaande lijst met bijwerkingen reflecteert gedeeltelijk het veiligheidsprofiel van het BPAL-studieschema, omdat het lastig is om de

causaliteit van het ene geneesmiddel van dat van het andere te onderscheiden. Bijwerkingen die worden toegeschreven aan linezolid, zijn gemarkeerd met een Δ.

Tabel 1: Bijwerkingen van pretomanide in klinische studies

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak ≥1/10	Vaak ≥1/100, <1/10	Soms ≥1/1.000, <1/100
Infecties en parasitaire aandoeningen		Orale candidiasis*	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Anemie Δ*	Leukopenie Δ, neutropenie* Δ, trombocytopenie* Δ	Lymfopenie Δ, pancytopenie Δ
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Verminderde eetlust	Hypoglykemie, Melkzuuracidose* Δ, hypomagnesiëmie	Dehydratie, hypocalciëmie, hypovolemie,
Psychische stoornissen		Insomnie	Angst, depressie
Zenuwstelselaandoeningen	Perifere neuropathie* Δ	Dysgeusie, duizeligheid, hoofdpijn	
Oogaandoeningen		Afgenomen gezichtsvermogen*, oogirritatie, oogpijn, opticus neuropathie*Δ, droog oog	Lensaandoening, oog pruritus, oogzwellings, papiloedeem, presbyopie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Doofheid
Hartaandoeningen			Hartkloppingen, sinustachycardie
Bloedvataandoeningen			Hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			Hoesten, bloedneus
Maagdarmsstelselaandoeningen	Nausea, braken, dyspepsie	Gastritis*, diarree, constipatie, gastro-oesofageale refluxziekte, pancreatitis*, abdominale pijn*	Abdominale distensie, glossodynia, bloedbraken
Lever- en galaandoeningen	Transaminasen verhoogd*	Hyperbilirubinemie*	Hepatomegalie, geelzucht
Huid- en onderhuidaandoeningen	Acne*	Droge huid, alopecia, pruritus*, rash*	Dermatitis allergisch, huidhyperpigmentatie
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Skeletspierstelselpijn*, spierspasmen*	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			Erectiele disfunctie, metrorragie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Vermoeidheid*	Malaise

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak ≥1/10	Vaak ≥1/100, <1/10	Soms ≥1/1.000, <1/100
Onderzoeken		Gamma-glutamyltransferase verhoogd, Elektrocardiogram QT verlengd, bloed alkalische fosfatase verhoogd, bloed creatinefosfokinase verhoogd, bloed ureum verhoogd, lipase verhoogd*, amylase verhoogd*, bloed creatinine verhoogd	Albumine urine aanwezig, bloed creatinefosfokinase MB verhoogd, bloed urinezuur verhoogd, creatinineklaring renaal verlaagd.

*Geselecteerde termen zijn als volgt samengenomen: **perifere neuropathie** (branderig gevoel, hypo-esthesie, hyporeflexie, neuropathie perifeer, para-esthesie, perifere sensimotorische neuropathie, perifere motorische neuropathie, polyneuropathie); **gastritis** (gastritis, chronische gastritis); **acne** (acne, acneïforme dermatitis); skeletspierpijn (artralgie, rugpijn, costochondritis, myalgie, pijn in extremiteit, skeletspierstelselpijn); **transaminasen verhoogd** (alanineaminotransferase (ALAT) verhoogd, aspartaataminotransferase (ASAT) verhoogd, geneesmiddelgeïnduceerd leverletsel, leverenzym verhoogd, leverfunctie afwijkend, leverfunctietest verhoogd, transaminasen verhoogd); **rash** (rash, erythmateus, rash maculo-papulair, rash papulair, rash vesiculair, nodulaire uitslag); **pruritus** (pruritus, pruritus gegeneraliseerd, rash pruritus); **abdominale pijn** (abdominale pijn, pijn laag in de onderbuik, bovenbuikpijn, buikgevoeligheid); **afgenomen gezichtsvermogen** (gezichtsvermogen wazig, scherpzien gereduceerd, afgenomen gezichtsvermogen); **amylase verhoogd** (amylase verhoogd, hyperamylasemie); **lipase verhoogd** (hyperlipasemie, lipase verhoogd); **opticus neuropathie** (opticus neuropathie, neuritis optica); **pancreatitis** (pancreatitis, hemorragische pancreatitis); **anemie** (anemie, hemoglobine verlaagd); **trombocytopenie** (trombocytopenie, plaatjestelling verlaagd); **neutropenie** (neutropenie, neutrofielentelling verlaagd); **hyperbilirubinemie** (hyperbilirubinemie, bloed bilirubine verhoogd); **melkzuuracidose** (melkzuuracidose, acidose); **spierspasmen** (spierspasmen, skeletspierstijfheid); **vermoeidheid** (vermoeidheid, asthenie); **orale candidiasis** (orale candidiasis, orale schimmelinfectie, mondhoeck cheilitis).

Δ: bijwerkingen die worden toegeschreven aan linezolid

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Verhoogde transaminasen

In de Nix-TB-studie waarin 109 patiënten werden behandeld met pretomanide in combinatie met bedaquiline en linezolid, gecombineerd met de ZeNix-patiënten die werden behandeld binnen de armen die gedurende 26 weken werden gedoseerd met linezolid, kreeg 19% de bijwerking verhoogde transaminasen (zeer vaak). Met uitzondering van één patiënt die stierf als gevolg van pneumonie en sepsis, waren alle patiënten die last kregen van verhoogde transaminasen, in staat om de behandeling voort te zetten of na een onderbreking te hervatten en de volledige behandelkuur af te ronden.

Verlenging van het QT-interval op een ecg

QT-verlenging is een bekende bijwerking van bedaquiline. Bedaquiline lijkt in combinatie met pretomanide een grotere verlenging van het QT-interval te veroorzaken dan te verwachten is met bedaquiline alleen. De impact van pretomanide is echter nog niet volledig in kaart gebracht. In de Nix-TB-studie hadden 6 patiënten (5,5%, vaak) last van tijdens de behandelingsperiode optredende voorbijgaande bijwerkingen (TEAE's; *treatment-emergent adverse events*) bij QT-verlenging op het elektrocardiogram. In de gehele Nix-TB-studie werd bij geen enkele patiënt melding gemaakt van een tijdens de behandeling optredende QTcF van meer dan 480 ms. Bij één patiënt werd melding gemaakt van een verandering van de QTcF vanaf baseline van meer dan 60 ms.

In de ZeNix-studie werd geen QT-verlenging op het elektrocardiogram waargenomen bij de patiënten in de behandelingsarm van 26 weken.

Myelosuppressie

Myelosuppressie is een bekende bijwerking van linezolid. In de Nix-TB-studie had 37% (zeer vaak) van de patiënten last van anemie als de meest voorkomende bijwerking van aan linezolid toegeschreven hematopoïetische cytopenie. De meeste gevallen van cytopenie begonnen na 2 weken behandeling. In totaal kregen drie patiënten cytopenieën die allemaal als ernstig werden beschouwd: neutropenie bij 1 patiënt en anemie bij 2 patiënten. Alle drie de ernstige bijwerkingen leidden tot ofwel onderbreking van linezolid ofwel onderbreking van pretomanide, bedaquiline en linezolid, waarna de bijwerkingen allemaal verdwenen.

In de ZeNix-studie was er een grotere incidentie van gevallen van myelosuppressie, 28,9% tegenover 13,3%, voor de groep van 1200 mg vergeleken met de groep van 600 mg linezolid gedurende 26 weken. De meeste myelosuppressie TEAE's waren graad 1 of graad 2 in ernst. Over het algemeen trad het merendeel van de eerste myelosuppressie TEAE's op in de eerste 9 weken van de behandeling, met uitzondering van de behandelgroep met 1200 mg gedurende 26 weken waarin ongeveer de helft van de gevallen zich voordeed na week 9.

In de gecombineerde onderzoeksgegevens meldden 2 patiënten ernstige gevallen van anemie bij linezolid 1200 mg en werden er geen gevallen gemeld in de groep met 600 mg.

Perifere neuropathie

Perifere neuropathie is een bekende bijwerking van linezolid. In de Nix-TB-studie had 81% (zeer vaak) van de patiënten last van perifere neuropathie. In de ZeNix-studie meldden 17 patiënten (37,8%) een tijdens de behandeling optredende bijwerking in de vorm van perifere neuropathie in de behandelgroep met 1200 mg gedurende 26 weken; een van deze gevallen leidde tot beëindiging van de behandeling. In de behandelgroep met 600 mg gedurende 26 weken meldde een lager aantal patiënten perifere neuropathie, namelijk 11 (24,4%), en was bij geen van hen onderbreking van de behandeling met linezolid of beëindiging van de behandeling vereist.

De meeste van deze bijwerkingen waren graad 1 en deden zich voor na 8 weken.

Opticus neuropathie

Opticus neuropathie is een bekende bijwerking van linezolid. Twee patiënten (2%, vaak) in de Nix-TB-studie ontwikkelden opticus neuropathie, beide na 16 weken behandeling. Beide gevallen waren ernstig van aard, werden met behulp van netvliesonderzoek bevestigd als opticus neuropathie/neuritis en leidden tot stopzetting van linezolid; beide bijwerkingen verdwenen.

In de ZeNix-studie meldden in totaal 4 (2,2%) patiënten een tijdens de behandeling optredende bijwerking in de vorm van optische neuropathie. Alle 4 patiënten bevonden zich in de behandelgroep met 1200 mg linezolid gedurende 26 weken (8,9%). De maximale ernst was graad 1 (mild) voor 1 patiënt, graad 2 (matig) voor 2 patiënten en graad 3 (ernstig) voor 1 patiënt. Voor alle patiënten werd linezolid definitief stopgezet, behalve voor 1 patiënt die de behandeling reeds had voltooid toen de bijwerking zich voordeed. De bijwerking deed zich voor het eerst voor na 3 maanden behandeling en alle bijwerkingen verdwenen. Er werden geen gevallen van optische neuropathie gemeld bij de groep waarbij linezolid werd gedoseerd op 600 mg in de ZeNix-studie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [Aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is geen ervaring met acute overdosering met pretomanide. In geval van opzettelijke of accidentele overdosering dienen algemene maatregelen ter ondersteuning van de basale vitale functies te worden genomen, met inbegrip van bewaking van de vitale functies en controle met een ecg.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antimycobacteriële middelen, geneesmiddelen voor de behandeling van tuberculose, ATC-code: J04AK08.

Werkingsmechanisme

Het werkingsmechanisme van pretomanide betreft vermoedelijk remming van de synthese van de celwandlipiden in aerobe omstandigheden en de vorming van stikstofradicalen in anaerobe omstandigheden. Reductieve activering van pretomanide door een mycobacteriële deazaflavine-(F420-) afhankelijke nitroreductase is nodig voor werking in zowel aerobe als anaerobe omstandigheden (zie ook het resistentiemechanisme, hieronder).

Resistentie

De activering van pretonamid, die plaatsvindt in de bacteriële cel, is afhankelijk van enzymen die gecodeerd zijn door 5 genen: een co-factor F420-afhankelijke nitroreductase, genaamd Ddn; een glucose-6-fosfaat-dehydrogenase genaamd Fgd1; en de enzymen van de F420 biosynthetische route (FbiA, FbiB en FbiC). Mutaties in de 5 genen die deze enzymen (*ddn*, *fgd1*, *fbiA*, *fbiB*, *fbiC*) coderen zijn in verband gebracht met een hoge in-vitroresistentie tegen pretomanide.

Niet alle isolaten met verhoogde minimaal remmende concentraties (MIC's) hebben mutaties in deze genen, wat op het bestaan van ten minste één ander werkingsmechanisme wijst.

Pretomanide vertoont kruisresistentie met geen enkel ander geneesmiddel dat op dit moment wordt gebruikt voor de behandeling van tuberculose, met uitzondering van delamanid waarmee *in vitro* kruisresistentie is aangetoond. Dit komt waarschijnlijk doordat pretomanide en delamanid via dezelfde route worden geactiveerd, zie hierboven. Er is tot nu toe slechts één geval van resistentie tegen pretomanide waargenomen in door TB Alliance gesponsorde studies.

Gevoeligheidstestbreekpunten

Het Europees Comité voor tests op antimicrobiële resistentie (EUCAST) heeft voor pretomanid interpretatiecriteria voor gevoeligheidstests vastgesteld met betrekking tot de MRC (minimale remmende concentratie). U kunt die criteria raadplegen via de volgende link:

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Nix-TB-onderzoek:

Pretomanide werd beoordeeld in een multicentrische, open-label studie uitgevoerd bij patiënten met

- pulmonale TB veroorzaakt door *M. tuberculosis*, resistent tegen isoniazide, rifampicine, een fluorochinolon en een tweedelijs injecteerbaar antibacterieel geneesmiddel (extensief resistente TB (XDR-TB) volgens de definitie van de Wereld Gezondheidsorganisatie (WHO) van voor 2021),
- of patiënten met pulmonale TB veroorzaakt door *M. tuberculosis*, resistent tegen zowel isoniazide als rifampicine, die intolerant zijn voor of niet reageren op standaardbehandeling (MI/NR MDR-TB).

De patiënten kregen het geïndiceerde pretomanide-bedaquiline-linezolid-schema gedurende 6 maanden (uitbreidbaar tot 9 maanden) met 24 maanden follow-up; de aanvangsdosis linezolid was ofwel 600 mg tweemaal daags ofwel 1200 mg eenmaal daags. In totaal werden er 109 patiënten behandeld tijdens de studie.

Het primaire werkzaamheidseindpunt voor de studie was falen van de behandeling, gedefinieerd als de incidentie van bacteriologisch falen, bacteriologische terugval (kweekconversie naar positieve status na voltooiing van behandeling met dezelfde *Mycobacterium tuberculosis* stam, na conversie naar negatieve status tijdens therapie), of klinisch falen gedurende de follow-up tot 6 maanden na het einde van de behandeling. Patiënten bij wie de behandeling als gefaald werd beschouwd, werden gecategoriseerd als patiënten met een ongunstige uitkomst.

De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 35,6 jaar. 48% was vrouw en 52% was man. De gemiddelde duur sinds de aanvankelijke TB-diagnose was 24 maanden. 47%/38% van de patiënten had unilaterale/bilaterale caviteiten en 51% van de patiënten was hiv-positief (met een gemiddelde CD4-celtelling van 396 cellen/ μ l).

De uitkomst van de primaire werkzaamheidsanalyse wordt gepresenteerd in de tabel hieronder.

Tabel 2: Primaire werkzaamheidsanalyse voor Nix-TB

	Totaal	XDR	MI/NR MDR
N	109	71 (65%)	38 (35%)
Niet beoordeelbaar	2	1	1
Totaal beoordeelbaar	107	70	37
Gunstig	98 (92%)	63 (90%)	35 (95%)
Ongunstig	9 (8%)	7 (10%)	2 (5%)

XDR (WHO-definitie van voor 2021): extensief resistent (resistent tegen isoniazide, rifampicine, een fluoroquinolon en een tweedelijs injecteerbaar antibacterieel geneesmiddel)

MI/NR MDR: medicatie-intolerant of niet-responsief multiresistent (resistent tegen zowel isoniazide als rifampicine en intolerant voor of niet-responsief op standaardbehandeling)

De uitkomsten waren vergelijkbaar bij zowel hiv-negatieve als hiv-positieve patiënten. Van de 9 ongunstige uitkomsten, waren er 6 sterfgevallen tijdens de behandeling. Nog eens twee patiënten hadden een terugval tijdens de follow-up na het einde van de behandeling; één van die patiënten is later overleden.

ZeNix-onderzoek

Pretomanide werd beoordeeld in een deels geblindeerd, gerandomiseerd fase 3-onderzoek ter beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van verschillende doses en behandelduren van linezolid plus bedaquiline en pretomanide (BPAL) bij patiënten met

- pulmonale TB veroorzaakt door *M. tuberculosis*, resistent tegen isoniazide, rifampicine, een fluoroquinolon en een tweedelijs injecteerbaar antibacterieel geneesmiddel (extensief resistente TB (XDR-TB), WHO-definitie van voor 2021),
- of pulmonale TB veroorzaakt door *M. tuberculosis*, resistent tegen rifampicine en hetzij een fluoroquinolon, hetzij een tweedelijs injecteerbaar antibacterieel geneesmiddel (pre-XDR-TB, WHO-definitie van voor 2021),
- of pulmonale TB veroorzaakt door *M. tuberculosis*, resistent tegen zowel isoniazide als rifampicine, die intolerant waren voor of niet reageren op standaardbehandeling (MI/NR MDR-TB).

In totaal werden 181 patiënten willekeurig ingedeeld in een van de 4 behandelarmen, waarvan respectievelijk 45 proefpersonen elk 1200 mg of 600 mg linezolid kregen in het BPAL-schema gedurende 26 weken, en 46 en 45 patiënten 1200 mg of 600 mg linezolid kregen in het BPAL-schema gedurende 9 weken. De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 37,1 jaar, waarvan 67,4% man was. De meerderheid van de deelnemers was wit (63,5%) en de resterende deelnemers waren zwart (36,5%). De meeste deelnemers hadden een actuele TB-diagnose (een stratificatiefactor) met pulmonale TB veroorzaakt door *M. tuberculosis*, resistent tegen rifampicine en hetzij een

fluorochinolon, hetzij een tweedelijs injecteerbaar antibacterieel geneesmiddel (47,0%) of pulmonale TB veroorzaakt door *M. tuberculosis*, resistent tegen isoniazide, rifampicine, een fluorochinolon en een tweedelijs injecteerbaar antibacterieel geneesmiddel (41,4%), en het resterende deel van de deelnemers had pulmonale TB veroorzaakt door *M. tuberculosis*, resistent tegen isoniazide en rifampicine, en was intolerant voor of niet-responsief op standaardbehandeling (respectievelijk 6,6% en 5,0%).

Het primaire werkzaamheidseindpunt was de incidentie van falen van de behandeling (ongunstige uitkomst) gedefinieerd als bacteriologisch falen of bacteriologische terugval of klinisch falen bij 6 maanden (26 weken) na het einde van de therapie. Deelnemers werden geclassificeerd als deelnemers met een gunstige, ongunstige of niet-beoordeelbare status bij 6 maanden (26 weken) na het einde van de behandeling.

De uitkomst van de primaire werkzaamheidsanalyse wordt in de onderstaande tabel gepresenteerd.

Tabel 3: Primaire werkzaamheidsanalyse voor ZeNix

	Linezolid 1200 mg 26 weken (N = 45) n (%)	Linezolid 1200 mg 9 weken (N = 46) n (%)	Linezolid 600 mg 26 weken (N = 45) n (%)	Linezolid 600 mg 9 weken (N = 45) n (%)	Totaal (N = 181) n (%)
Niet-beoordeelbaar	1	1	0	1	3
Totaal beoordeelbaar	44	45	45	44	178
Gunstig	41 (93,2%)	40 (88,9%)	41 (91,1%)	37 (84,1%)	159 (89,3%)
Ongunstig	3 (6,8%)	5 (11,1%)	4 (8,9%)	7 (15,9%)	19 (10,7%)
95%-BI voor gunstig	81,3% tot 98,6%	75,9% tot 96,3%	78,8% tot 97,5%	69,9% tot 93,4%	83,8% tot 93,4%

BI = betrouwbaarheidsinterval; N = totaal aantal deelnemers in de relevante analysepopulatie; n = aantal deelnemers in elke categorie.

Gunstige en ongunstige status zoals gedefinieerd in het statistische-analyseplan voor de 'modified intent-to-treat'-populatie.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met pretomanide in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met multiresistente tuberculose (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische eigenschappen van pretomanide zijn gelijk bij gezonde volwassen patiënten en bij met tuberculose geïnfecteerde volwassen patiënten.

Absorptie

De absolute biologische beschikbaarheid van pretomanide is niet vastgesteld. Twee massabalansstudies hebben aangegeven dat de absolute biologische beschikbaarheid hoger is dan 53% en 64%.

De mediane t_{max} -waarden variëren van 4 tot 5 uur.

Toediening van 200 mg pretomanide met een vetrijke, calorierijke maaltijd verhoogde de gemiddelde C_{max} met 76% en de gemiddelde AUC_{0-inf} met 88% in vergelijking met toediening in nuchtere toestand.

Distributie

De binding van pretomanide aan humane plasmaproteïnen is 86,4%, dus de ongebonden fractie (f_u) is 13,6%. De binding aan humaan serumalbumine was vergelijkbaar (82,7%), wat erop duidt dat de binding aan albumine verantwoordelijk is voor de binding van pretomanide aan humane plasmaproteïnen.

Het gemiddelde schijnbaar verdelingsvolume (V_d/F) na een enkele dosis van 200 mg in de gevoede toestand was 97 l bij een gemiddeld gewicht van 72 kg.

Biotransformatie

Het metabool profiel van pretomanide is nog niet volledig opgehelderd. Pretomanide wordt in hoge mate gemetaboliseerd met meer dan 19 geïdentificeerde metabolieten via meerdere metabole routes. In de massabalansstudie had pretomanide een halfwaardetijd van 16 uur, terwijl die van de totale radioactiviteit 18 dagen bedroeg, wat wijst op de aanwezigheid van deels nog niet geïdentificeerde langlevende metabolieten.

In vitro werd pretomanide matig gemetaboliseerd door CYP3A4. Een rol van CYP3A4 werd verder ondersteund door een klinische geneesmiddelinteractiestudie met CYP3A4-inductoren. Nitro-reductie in *Mycobacterium tuberculosis* en potentieel in de gastro-intestinale microflora is eveneens betrokken bij het metabolisme van pretomanide.

Pretomanide is *in vitro* geen substraat van cytochroom P450 (CYP) 2C9, 2C19 of 2D6.

Eliminatie

De teruggevonden totale radioactiviteit na een enkele dosis ^{14}C -pretomanide was ongeveer 90% waarbij ongeveer 53-65% werd uitgescheiden in de urine en 26-38% in de feces.

Pretomanide is, bij klinisch relevante concentraties, geen substraat of remmer voor de transporters galzuuruitscheidingspomp (BSEP), multidrug and toxin extrusion protein (MATE)1, MATE2-K, organische aniontransporter (OAT)1, OAT1B1 en organische kationtransporter (OCT)1. Pretomanide is geen substraat van OAT3, borstkankerresistentie-eiwit (BCRP), P-glycoproteïne (Pgp), OCT2 en organisch aniontransporterend polypeptide (OATP)1B3. Het potentieel van pretomanide om Pgp, OATP1B3, OCT2 en BCRP te remmen, is niet onderzocht bij klinisch relevante concentraties. De schijnbare klaring (CL/F) na een enkele dosis was 7,6 en 3,9 l/u in respectievelijk gevoede en nuchtere toestand. De eliminatiehalfwaardetijd was 17 uur.

Non-lineariteit

In nuchtere toestand daalde de biologische beschikbaarheid naarmate de dosis toenam (50 tot 1500 mg/dag), met verzadiging van de absorptie boven 1000 mg. In gevoede toestand waren er geen significante verschillen in biologische beschikbaarheid in doses van 50 mg tot 200 mg.

Bijzondere patiëntengroepen

Verminderde leverfunctie

De farmacokinetiek van pretomanide is niet vastgesteld bij patiënten met een verminderde leverfunctie.

Verminderde nierfunctie

De farmacokinetiek van pretomanide is niet vastgesteld bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van pretomanide is niet vastgesteld bij pediatrische patiënten.

Ouderen

Er zijn beperkte klinische gegevens (n=5) over het gebruik van pretomanide bij oudere patiënten (≥ 65 jaar).

Ras

Er waren geen klinisch betekenisvolle verschillen in de farmacokinetiek van pretomanide tussen negroïde en Kaukasische patiënten. De farmacokinetiek van pretomanide is niet vastgesteld bij andere etnische populaties.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er ontwikkelde zich cataract bij ratten die pretomanide kregen in een dosis van 300 mg/kg/dag gedurende 13 weken, wat een blootstelling betekende van 7 keer de maximaal aanbevolen dosis bij mensen (MRHD) en in een dosis van 100 mg/kg/dag gedurende 26 weken met een blootstelling van 3-4 maal de MRHD. Er was aan het einde van de toediening geen sprake van cataract bij apen die oraal pretomanide kregen in doseringen van 450 mg/kg/dag (10,5 maal de MRHD-blootstelling) gedurende 4 weken en 300 mg/kg/dag (5,4 maal de MRDH-blootstelling) gedurende nog eens 12 weken, maar er werd wel cataract waargenomen bij 2 van de 12 apen tijdens de 13 weken durende herstelperiode na de behandeling. In een daarop volgende studie bij apen werden na 13 weken behandeling met tot 300 mg/kg/dag oraal pretomanide (5 maal de MRHD-blootstelling) en tijdens de 20 weken durende herstelperiode na de behandeling geen cataracten waargenomen. Bovendien werden er geen cataracten waargenomen in onderzoeken op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering van tot 9 maanden bij apen (ongeveer 2-3 maal de MRHD-blootstelling). Bovendien heeft pretomanide in een tweejarige carcinogeniciteitsstudie bij ratten geleid tot een toegenomen incidentie van cataracten bij 10 mg/kg/dag. Deze blootstelling komt ongeveer overeen met de MRHD. De klinische relevantie van deze bevinding is onbekend.

In onderzoeken met herhaalde dosering bij ratten werden convulsies waargenomen bij systemische blootstellingen die 4 tot 10 keer hoger lagen dan de klinische blootstelling bij de MHRD van 200 mg/dag ($C_{\max} = 3,1 \mu\text{g/ml}$ en $\text{AUC}_{0-24} = 57 \text{ u} \times \mu\text{g/ml}$). In onderzoeken met herhaalde dosering bij apen werden convulsies waargenomen bij blootstellingen die 2 tot 8 keer hoger lagen dan de blootstelling bij de MHRD. Bij beide soorten werden convulsies waargenomen bij lagere blootstellingen tijdens studies die langer duurden (6 maanden rat en 9 maanden aap). Het mechanisme van convulsies in niet-klinische studies met pretomanide is niet bekend. De klinische relevantie van deze bevinding is niet bekend.

Pretomanide beschikt over het potentieel om de repolarisatie van het hart te beïnvloeden via blokkade van hERG-kaliumkanalen en/of andere ionkanalen in het hart, waaronder Nav1.5 en KCNQ1/minK.

Testiculaire toxiciteit werd waargenomen bij ratten en muizen zonder blootstellingsmarge aan de MRHD. Verminderde vruchtbaarheid tot volledige onvruchtbaarheid werd waargenomen bij mannelijke ratten die met oraal pretomanide waren behandeld. Er waren geen directe effecten van pretomanide op de geslachtsorganen bij apen die gedurende 3 maanden en 9 maanden oraal pretomanide hadden gekregen. Verminderde spermamotiliteit, totale spermatelling en in verhouding meer afwijkend sperma werden waargenomen bij apen. Preklinische gegevens duiden erop dat knaagdieren gevoelig zijn voor door pretomanide geïnduceerd testisletsel. De serumspiegels van mannelijke geslachtshormonen zijn biomarkers die veranderen in samenhang met dit letsel. In de preklinische studie met primaten werden geen aan pretomanide gerelateerde wijzigingen in de testis of mannelijke geslachtshormonen waargenomen.

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van embryofetale ontwikkeling en peripostnatale ontwikkeling.

De overdracht van pretomanide via de moedermelk van het moederdier op de jongen is onderzocht bij ratten. Na 14 dagen toediening van 20 mg/kg/dag, was de gemiddelde maternale plasmaconcentratie 6 uur na toediening $2,84 \mu\text{g/ml}$, wat vergelijkbaar is met de gemiddelde steady state C_{\max} voor 200 mg

pretomanide bij mensen. Tegelijkertijd was de gemiddelde concentratie in de melk 4,07 µg/ml, en de gemiddelde plasmaconcentratie in rattenjongen was 0,119 µg/ml. De concentratie pretomanide in de moedermelk bij de rat voorspelt niet noodzakelijkerwijs de concentratie pretomanide in de moedermelk bij de mens.

Er werden geen mutagene en clastogene effecten gedetecteerd in conventionele genotoxiciteitsonderzoeken met pretomanide. Een circulerende metaboliet van pretomanide, M50, was mutageen in een bacteriële terugmutatietest. Er kwam geen carcinogeen potentieel naar voren in een 6 maanden durend onderzoek bij transgene muizen waar dit metaboliet werd geproduceerd. In een tweejarige studie bij ratten werd een toegenomen incidentie van Leydig-celadenoom waargenomen bij een dosis van 10 mg/kg/dag. Deze waarneming is waarschijnlijk minder relevant voor mensen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose
Natriumzetmeelglycolaat
Magnesiumstearaat
Silica, colloïdaal
Natriumlaurylsulfaat
Povidon

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Hogedichtheidpolyethyleen (HDPE) flessen met polypropyleen schroefdop met een pulp liner en een absorberend watje of een opvulling.
Verpakkingsgrootte: 26 tabletten.

PVC/PVdC-aluminiumfolie blisterverpakkingen.
Verpakkingsgrootten: 14, 14 × 1 (dosiseenheid), 182, 182 × 1 (dosiseenheid) tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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. DATUM VAN DE EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 31 juli 2020
Datum van laatste verlenging: 23 juni 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1.
Komarom
2900
Hongarije

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

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS (BLISTER)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dovprela 200 mg tabletten
pretomanide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 200 mg pretomanide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose.
Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Tablet

Blisters:

14 tabletten

182 tabletten

Geperforeerde eenheidsblisterverpakking

14 × 1 tablet

182 × 1 tablet

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Dovprela 200 mg tabletten

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dovprela 200 mg tabletten
pretomanide

2. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Mylan IRE Healthcare Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS (FLES)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Dovprela 200 mg tabletten
pretomanide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 200 mg pretomanide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose.
Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

26 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1437/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Dovprela 200 mg tabletten

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dovprela 200 mg tabletten
pretomanide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 200 mg pretomanide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose.
Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

26 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1437/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Dovprela 200 mg tabletten pretomanide

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen, want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Dovprela en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Dovprela en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Dovprela bevat de werkzame stof pretomanide, een type antibioticum. Antibiotica zijn geneesmiddelen die worden gebruikt om bacteriën te doden die ziekten veroorzaken.

Dovprela wordt gebruikt bij volwassenen (18 jaar en ouder) in combinatie met twee andere antibiotica, linezolid en bedaquiline, voor de behandeling van de longziekte tuberculose:

- die ongevoelig is voor meerdere andere klassen van antibiotica (isoniazide, rifampicine, een fluorochinolon en een tweedelijns injecteerbaar antimycobacterieel geneesmiddel) of
- die alleen ongevoelig is voor isoniazide en rifampicine, wanneer u niet reageert op de standaardbehandeling of deze niet kan verdragen.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor pretomanide, antibiotica behorend tot de groep nitroimidazolen of voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Aangezien pretomanide wordt gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen tegen tuberculose - linezolid en bedaquiline - moet u ook de rubriek "Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?" van de bijsluiters van deze geneesmiddelen lezen. Als u twijfelt over informatie in de bijsluiters, neem dan contact met uw arts of apotheker.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel inneemt als u:

- een verminderde leverfunctie heeft
- regelmatig alcohol drinkt
- een verminderde nierfunctie heeft
- hartritmestoornissen heeft of heeft gehad of als iemand in uw familie hartritmestoornissen heeft
- hartfalen heeft
- een langzaam werkende schildklier heeft of heeft gehad
- verlaagde calcium-, magnesium- of kaliumgehaltes in het bloed heeft

Leverschade

Er bestaat een risico op leverschade als u met Dovprela, linezolid en bedaquiline wordt behandeld. Uw arts zal u daarom controleren op tekenen van leverschade en vóór het begin van de behandeling en regelmatig tijdens de behandeling bloedmonsters afnemen.

Vertel het uw arts als u last krijgt van symptomen zoals:

- vermoeidheid
- gebrek aan of verlies van eetlust
- misselijkheid
- geel worden van de huid en ogen
- donkere urine
- buikpijn

De arts zal uw behandeling aanpassen als uw lever is aangetast.

Verminderd aantal bloedcellen

Behandeling met Dovprela, linezolid en bedaquiline kan het aantal bloedcellen, zoals bloedplaatjes, rode bloedcellen en witte bloedcellen (neutrofielen genoemd) ernstig verminderen. Neem direct contact op met uw arts als u tekenen van blauwe plekken, bloedingen of infecties opmerkt.

Uw arts zal vóór het begin van de behandeling en regelmatig tijdens de behandeling uw volledige bloedbeeld controleren. De arts zal uw behandeling aanpassen als u een verminderd aantal bloedcellen in het bloed heeft.

Zenuwaandoeningen aan handen, voeten of ogen

Zenuwaandoeningen aan handen, voeten of ogen kunnen optreden tijdens de behandeling. Neem direct contact op met uw arts als u tijdens de behandeling problemen heeft met uw zicht of last heeft van een doof, tintelend of brandend gevoel in uw handen of voeten. Uw arts zal uw behandeling in deze gevallen bijstellen. Als zich problemen met het zicht voordoen, neem dan contact op met een arts voor een direct oogonderzoek.

Verhoogd melkzuurgehalte in het bloed

Er kan tijdens de behandeling verzuring van het bloed, melkzuurvergiftiging genoemd, optreden.

Neem contact op met uw arts als u last heeft van terugkerende misselijkheid of braken. Uw arts kan uw behandeling in deze gevallen bijstellen.

Hartproblemen

Tijdens de behandeling kan zich een bepaalde hartritmestoornis, verlenging van het QT-interval genoemd, voordoen. Uw arts zal daarom vóór het begin van de behandeling en regelmatig tijdens de behandeling een ecg uitvoeren. Uw behandeling zal worden bijgesteld als zich hartritmestoornissen voordoen. Daarnaast zullen de kalium-, calcium- en magnesiumgehaltes worden gecontroleerd en bij afwijkingen worden gecorrigeerd.

De veiligheid en werkzaamheid van Dovprela zijn niet onderzocht in combinatie met andere geneesmiddelen dan linezolid en bedaquiline, en pretomanide mag dan ook niet worden gebruikt als onderdeel van een andere geneesmiddelencombinatie.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen voor kinderen en jongeren tot 18 jaar. Dit komt omdat het niet is onderzocht in deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Dovprela nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor kruidengeneesmiddelen. Deze geneesmiddelen kunnen de manier waarop Dovprela werkt beïnvloeden of het risico op bijwerkingen verhogen.

Vermijd gelijktijdige behandeling van Dovprela met de volgende geneesmiddelen. Deze geneesmiddelen kunnen het effect van Dovprela verlagen waardoor uw behandeling niet werkt; vertel het uw arts daarom direct als u één van de volgende middelen gebruikt:

- rifampicine, rifamycine, rifapentine, rifabutine: andere geneesmiddelen voor de behandeling van tuberculose of bepaalde andere infecties
- efavirenz, etravirine: geneesmiddelen voor de behandeling van hiv-infectie
- carbamazepine, fenytoïne: geneesmiddelen voor de behandeling van epilepsie en bepaalde pijnandoeningen
- sint-janskruid: een kruidengeneesmiddel voor de behandeling van depressie en angst

U dient tevens het gebruik te **vermijden** van geneesmiddelen die een schadelijk effect hebben op de lever (anders dan bedaquiline en linezolid). Praat met uw arts die u zal kunnen vertellen voor welke geneesmiddelen dit geldt.

Vertel het uw arts als u de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- methotrexaat: een geneesmiddel voor de behandeling van ernstige gewrichtsontsteking, kanker en de huidziekte psoriasis
- benzylpenicilline, ciprofloxacine: geneesmiddelen voor de behandeling van bacteriële infecties
- indomethacine: een geneesmiddel voor de behandeling van pijn en ontsteking
- ritonavir: een geneesmiddel voor de behandeling van hiv-infectie

Dovprela met alcohol

Vermijd het drinken van alcohol tijdens uw behandeling met Dovprela aangezien dit het risico op ernstige leverschade verhoogt.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voor advies voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

- **Zwangerschap**
Er is zeer beperkte kennis over het gebruik van Dovprela tijdens de zwangerschap. Om die reden wordt Dovprela alleen tijdens de zwangerschap gebruikt als het voordeel van de patiënt opweegt tegen het mogelijke risico voor de foetus. Uw arts zal besluiten of u behandeld moet worden met Dovprela.
- **Borstvoeding**
Het is niet bekend of pretomanide in de moedermelk wordt uitgescheiden. Uw arts moet besluiten of u met de borstvoeding moet stoppen of een behandeling met Dovprela moet vermijden.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

U kunt zich duizelig voelen na het innemen van Dovprela of u kunt problemen krijgen met uw zicht. Bestuur geen voertuig en bedien geen machines als dit gebeurt.

Dovprela bevat lactose en natrium

Als uw arts u heeft verteld dat u sommige suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet. Dat wil zeggen dat het in wezen “natriumvrij” is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Dovprela wordt gebruikt in combinatie met linezolid en bedaquiline. Lees ook de bijsluiters van deze geneesmiddelen. Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering is

- Dovprela: eenmaal daags 1 tablet
- linezolid: 600 mg per dag
- bedaquiline: 400 mg eenmaal daags gedurende 2 weken gevolgd door 200 mg 3 keer per week (met ten minste 48 uur tussen de doses). U kunt de bedaquiline vanaf week 3 bijvoorbeeld elke week innemen op maandag, woensdag en vrijdag.

Wijze van gebruik

Neem Dovprela op hetzelfde tijdstip in als linezolid en bedaquiline. Slik de tabletten door met een glas water en neem ze in met voedsel.

De tabletten worden ingenomen onder direct toezicht van een zorgverlener of in overeenstemming met de lokale praktijk.

Gebruiksduur

De duur van de behandeling met de combinatie Dovprela, linezolid en bedaquiline is 26 weken. Uw arts kan besluiten om deze periode te verlengen of de toediening te onderbreken om te waarborgen dat de behandeling veilig en werkzaam voor u is.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Neem direct contact op met uw arts en neem de verpakking van het geneesmiddel mee.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Het wordt aanbevolen een eventueel gemiste dosis pretomanide en bedaquiline aan het einde van de behandeling in te halen. Het wordt niet aanbevolen om doses linezolid die zijn overgeslagen vanwege bijwerkingen van linezolid, in te halen. Neem contact op met uw arts of apotheker als u een dosis heeft overgeslagen en niet zeker weet wat u moet doen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met het innemen van Dovprela of de daarmee in combinatie ingenomen geneesmiddelen linezolid of bedaquiline zonder toestemming van uw arts. Het overslaan van doses of het niet afmaken

van de volledige kuur kan de behandeling minder werkzaam maken waardoor uw tuberculose erger kan worden. Daarnaast vergroot dit de kans dat bacteriën resistent worden voor deze geneesmiddelen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Als Dovprela samen met linezolid en bedaquiline werd gebruikt, zijn de volgende bijwerkingen gemeld:

Neem direct contact op met uw arts als u last krijgt van één van de volgende verschijnselen:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- Verminderd aantal rode bloedcellen
Mogelijke verschijnselen zijn vermoeidheid, zwakte, kortademigheid, verlies van bewustzijn en meer dorst.
- Toegenomen leverenzymwaarden in het bloed van leverenzymen genaamd transaminase zoals ALAT, ASAT
Vertel het uw arts als u last krijgt van symptomen zoals vermoeidheid, gebrek aan eetlust, misselijkheid, geel worden van de huid en ogen, donkere urine of buikpijn.

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- Verminderd aantal witte bloedcellen of plaatjes
Mogelijke verschijnselen zijn blauwe plekken, bloedingen of infecties.
- Toegenomen leverenzymwaarden in het bloed van een leverenzym genaamd gamma-GT (geven aan hoe goed de lever werkt)
- Verhoogd melkzuurgehalte in het bloed
Neem contact op met uw arts als u last heeft van terugkerende misselijkheid of braken.

Andere bijwerkingen kunnen voorkomen met de volgende frequenties:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- misselijkheid, braken, maag- en darmstoornissen
- acne
- verminderde eetlust
- zenuwproblemen in de handen of voeten zoals pijn, brandend gevoel, abnormaal gevoel, doof gevoel

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- schimmelinfectie (waaronder candida, gisten en schimmels) in de mond of keel, die zich manifesteert als witte plekken
- slaapproblemen
- vermoeidheid
- smaakstoornis
- duizeligheid
- hoofdpijn
- spierspasme, spier- en skeletpijn, zoals gewrichtspijn, rugpijn, spierpijn
- diarree, obstipatie
- ontsteking van de maagwand, ontsteking van de alvleesklier
- terugvloeien van maagsappen in de slokdarm
- buikpijn
- haarverlies, droge huid, jeuk op de huid, huiduitslag
- irritatie of oogpijn, droog oog, problemen met het zicht

- schade aan de oogzenuw en/of ontsteking met zwellingen en visuele stoornissen
- abnormale elektrische activiteit van het hart (verlengd QT-interval op het elektrocardiogram)
- verhoogde gehalten in het bloed van:
 - amylase
 - bilirubine, het gele afbraakproduct van de rode bloedkleurstof
 - lipase
 - alkalische fosfatase
 - creatinine
 - creatinekinase
 - ureum
- lagere bloedsuikerspiegel
- verlaagd magnesiumgehalte in het bloed

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- schimmelinfectie
- te veel vochtverlies, lager volume lichaamsvocht
- angst, depressie
- vergrote lever
- geel worden van de huid, interne organen en/of het oogwit (geelzucht)
- ooglenaandoening
- verminderd vermogen om goed scherp te stellen op voorwerpen dichtbij
- jeuk aan het oog, zwelling van het oog
- zwelling van de discus nervi optici (leidend tot verlies van zicht)
- doofheid
- gevoel van een versnelde hartslag
- versnelde hartslag
- lage bloeddruk
- hoesten, bloedneus
- opgeblazen gevoel
- brandende tong, vergroting van de kleine bultjes aan de bovenkant van de tong
- eczeem, donkerder worden van de huid
- onvermogen om een erectie te hebben of te houden
- onregelmatig optredende bloedingen van de baarmoeder, met name tussen de verwachte menstruatieperiodes
- niet goed voelen
- abnormale aanwezigheid van het eiwit albumine in de urine
- bloed braken
- verminderde verwijdering van het afbraakproduct van spierweefsel creatinine via de nieren
- gebrek aan witte en rode bloedcellen en bloedplaatjes
- verlaagd calciumgehalte in het bloed
- verhoogde gehalten in het bloed van:
 - creatinekinase-iso-enzym (MB)
 - urinezuur

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos, de fles of de blister na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof is pretomanide. Elke tablet bevat 200 mg pretomanide.
- De andere stoffen zijn lactosemonohydraat, microkristallijne cellulose, natriumzetmeetsglycolaat, magnesiumstearaat, silica colloïdaal, natriumlaurylsulfaat, povidon.

Hoe ziet Dovprela eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Dovprela is een witte tot gebroken witte ovale tablet met de inscriptie "M" aan de ene zijde en "P200" aan de andere zijde. Afmetingen tablet: 18 x 9 mm.

De tabletten worden geleverd in:

Blisterverpakkingen met daarin 14, 14 × 1, 182 of 182 × 1 tabletten

Plastic flessen met daarin 26 tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Viatis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatis UAB

Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatis CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatis ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatis OÜ

Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viatis Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

España

Viatis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

Polska

Viatis Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

France

Viatis Santé

Tél: +33 1 40 80 15 55

Portugal

Viatis Healthcare, Lda

Tel: + 351 21 412 72 00

Hrvatska

Viatis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Ireland

Viatis Limited

Tel: +353 1 8711600

Slovenija

Viatis d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Viatis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Italia

Viatis Italia S.r.l.

Tel: + 39 (0)2 612 46921

Suomi/Finland

Viatis Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Sverige

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

Latvija

Viatis SIA
Tel: +371 676 055 80

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees
Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>