

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Atovaquon/Proguanilhydrochloride Glenmark 250 mg /100 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere Atovaquon/Proguanilhydrochloride Glenmark 250 mg /100 mg filmomhulde tablet bevat 250 mg atovaquone en 100 mg proguanilhydrochloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Rozeachtig bruin tot bruin gekleurde, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten met schuine rand met '404' ingegraveerd aan de ene kant en 'G' aan de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Atovaquon/Proguanilhydrochloride Glenmark 250 mg /100 mg filmomhulde tabletten is een vaste dosiscombinatie van atovaquon en proguanilhydrochloride die werkt als schizonticide in het bloed en ook actief is tegen de leverschizonten van *Plasmodium falciparum*.

Het is geïndiceerd voor:

- Profylaxe van *Plasmodium falciparum* malaria bij volwassenen en kinderen zwaarder dan 40 kg.
- Behandeling van acute ongecompliceerde *Plasmodium falciparum* malaria bij volwassenen en kinderen met een gewicht van 11 kg of meer.

Daarom wordt Atovaquon/Proguanilhydrochloride Glenmark 250 mg /100 mg filmomhulde tabletten speciaal aanbevolen voor profylaxe en behandeling van *Plasmodium falciparum* malaria in gebieden waar het pathogeen resistent is tegen andere antimalariamiddelen en ook voor behandeling van patiënten die geïnfecteerd zijn met *Plasmodium falciparum*.

Officiële richtlijnen en lokale informatie over de prevalentie van resistentie tegen antimalariamiddelen moeten in acht worden genomen. Voorbeelden hiervan zijn onder andere WHO- en volksgezondheidsrichtlijnen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Profylaxe:

Profylaxe moet:

- 24 tot 48 uur vóór het betreden van een malaria-endemisch gebied • gedurende de periode van het verblijf worden gebruikt
- gedurende 7 dagen na het verlaten van het gebied worden gecontinueerd.

De veiligheid en doeltreffendheid van Atovaquon/Proguanilhydrochloride Glenmark 250 mg /100 mg filmomhulde tabletten werden vastgesteld in studies tot 12 weken bij inwoners (semi-immuun) van een endemisch gebied.

Bij niet-immune personen was de gemiddelde duur van blootstelling in klinische studies 27 dagen.

Dosering bij volwassenen en adolescenten met een lichaamsgewicht van meer dan 40 kg:

Eenmaal daags 1 Atovaquon/Proguanilhydrochloride Glenmark 250 mg /100 mg filmomhulde tablet. Atovaquon/Proguanilhydrochloride Glenmark 250 mg /100 mg filmomhulde tabletten worden niet aanbevolen als malariaprofylaxe bij personen met een lichaamsgewicht van minder dan 40 kg.

Behandeling:

Volwassenen

Gedurende drie opeenvolgende dagen eenmaal daags vier Atovaquon/Proguanilhydrochloride Glenmark 250 mg /100 mg filmomhulde tabletten.

De dosering bij kinderen met een gewicht van 11 kg of meer:

≥ 11 tot 21 kg lichaamsgewicht. Gedurende 3 opeenvolgende dagen eenmaal daags 1 tablet.

≥ 21 tot 31 kg lichaamsgewicht. Gedurende 3 opeenvolgende dagen eenmaal daags 2 tabletten.

≥31 tot 40 kg lichaamsgewicht. Gedurende 3 opeenvolgende dagen eenmaal daags 3 tabletten.

meer dan 40 kg lichaamsgewicht. Zie dosering bij volwassenen.

Ouderen

Een farmacokinetische studie geeft aan dat er geen doseringsaanpassingen nodig zijn bij ouderen (zie rubriek 5.2).

Verminderde leverfunctie

Een farmacokinetische studie geeft aan dat er geen doseringsaanpassingen nodig zijn bij patiënten met licht tot matig verminderde leverfunctie. Hoewel er geen studies zijn uitgevoerd bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie, is het nemen van speciale voorzorgen of het doen van doseringsaanpassingen niet te verwachten (zie rubriek 5.2).

Verminderde nierfunctie

Farmacokinetische studies geven aan dat er geen doseringsaanpassingen nodig zijn bij patiënten met licht tot matig verminderde nierfunctie. Bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring <30 ml/min) dient waar mogelijk een alternatief voor Atovaquon/Proguanilhydrochloride Glenmark 250 mg /100 mg filmomhulde tabletten aanbevolen te worden voor de behandeling van acute *P. falciparum* malaria (zie rubriek 4.4 en 5.2). Voor de profylaxe van *P. falciparum* malaria bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie wordt verwezen naar rubriek 4.3.

Wijze van toediening

De dagelijkse dosering moet iedere dag op hetzelfde tijdstip worden ingenomen met voedsel of een zuiveldrank (om de maximale absorptie te garanderen).

De tabletten moeten bij voorkeur niet worden fijn gemaakt.

Indien een patiënt geen voedsel verdraagt, dienen Atovaquon/Proguanilhydrochloride Glenmark 250 mg /100 mg filmomhulde tabletten wel ingenomen te worden, maar de systemische blootstelling aan atovaquone is dan verlaagd. Indien de patiënt binnen 1 uur na het innemen van de tablet moet braken, dan moet een nieuwe dosering worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Atovaquon/Proguanilhydrochloride Glenmark 250 mg /100 mg filmomhulde tabletten zijn gecontra-indiceerd voor de profylaxe van *P. falciparum* malaria bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring <30 ml/min).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Personen die Atovaquon/Proguanilhydrochloride Glenmark 250 mg /100 mg filmomhulde tabletten als profylaxe of voor de behandeling van malaria gebruiken, moeten bij braken binnen 1 uur na het innemen van de tabletten een nieuwe dosering nemen. In het geval van diarree moet het normale doseringsschema gevolgd worden. Bij patiënten met diarree of braken kan de absorptie van atovaquone verminderd zijn, maar dit is niet geassocieerd met een verminderde werkzaamheid in klinische studies met Atovaquon/Proguanilhydrochloride Glenmark 250 mg /100 mg filmomhulde tabletten als malariaprofylaxe. Echter, zoals ook bij andere antimalariamiddelen, wordt aan alle personen inclusief die met diarree of braken geadviseerd door te gaan met het toepassen van persoonlijke beschermende maatregelen (insectenwerend middel, muskietennet).

Indien bij patiënten met acute malaria diarree of braken optreedt, moet een andere therapie worden overwogen. Als Atovaquon/Proguanilhydrochloride Glenmark 250 mg /100 mg filmomhulde tabletten wordt gebruikt om malaria te behandelen bij deze patiënten, moeten de parasitemie alsook de klinische toestand van de patiënt nauwkeurig worden gecontroleerd.

Atovaquon/Proguanilhydrochloride Glenmark 250 mg /100 mg filmomhulde tabletten is niet onderzocht bij de behandeling van cerebrale malaria of andere ernstige manifestaties van gecompliceerde malaria, waaronder hyperparasitemie, pulmonaal oedeem of nierfalen.

Een enkele keer zijn ernstige allergische reacties (met inbegrip van anafylaxie) gemeld bij patiënten die Atovaquon/Proguanilhydrochloride Glenmark 250 mg /100 mg filmomhulde tabletten gebruiken. Wanneer bij patiënten een allergische reactie optreedt (zie rubriek 4.8), dan moet het gebruik van Atovaquon/Proguanilhydrochloride Glenmark 250 mg /100 mg filmomhulde tabletten onmiddellijk worden gestopt en worden vervangen door een geschikte behandeling.

Atovaquon/Proguanilhydrochloride Glenmark 250 mg /100 mg filmomhulde tabletten toonde geen activiteit tegen hypnozoïeten van *P. vivax* daar een terugkeer van de parasite regelmatig optrad wanneer malaria veroorzaakt door *P. vivax* met enkel Atovaquon/Proguanilhydrochloride Glenmark 250 mg /100 mg filmomhulde tabletten werd behandeld. Reizigers die intensief zijn blootgesteld aan *P. vivax* of *P. ovale*, en diegenen die malaria hebben ontwikkeld die veroorzaakt is door een van deze parasieten, vereisen extra behandeling met een geneesmiddel dat actief is tegen hypnozoïeten.

In het geval van opnieuw uitbrekende infecties veroorzaakt door *P. falciparum* na behandeling met Atovaquon/Proguanilhydrochloride Glenmark 250 mg /100 mg filmomhulde tabletten of falen van chemoprofylaxe met Atovaquon/Proguanilhydrochloride Glenmark 250 mg /100 mg filmomhulde tabletten, moeten de patiënten behandeld worden met een ander bloedschizonticide daar dergelijke voorvallen kunnen wijzen op een resistentie van de parasie.

Op parasitemie moet goed worden gecontroleerd bij patiënten die tegelijkertijd metoclopramide of tetracycline gebruiken (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening van Atovaquon/Proguanilhydrochloride Glenmark 250 mg /100 mg filmomhulde tabletten en efavirenz of versterkte protease-inhibitoren moet vermeden worden waar mogelijk (zie rubriek 4.5).

De gelijktijdige toediening van Atovaquon/Proguanilhydrochloride Glenmark 250 mg /100 mg filmomhulde tabletten met rifampicine of rifabutine wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdig gebruik van metoclopramide is niet aanbevolen. Een andere anti-emetische behandeling dient te worden gegeven (zie rubriek 4.5).

Voorzichtigheid wordt aanbevolen wanneer een preventieve of curatieve behandeling met Atovaquon/Proguanilhydrochloride Glenmark 250 mg /100 mg filmomhulde tabletten wordt gestart of stopgezet bij patiënten op continue behandeling met warfarine of andere coumarineanticoagulantia (zie rubriek 4.5).

Atovaquon kan de bloedspiegels van etoposide en zijn metaboliet verhogen (zie rubriek 4.5).

Bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring <30 ml/min) dient, waar mogelijk, een alternatief voor Atovaquon/Proguanilhydrochloride Glenmark 250 mg /100 mg filmomhulde tabletten aanbevolen te worden voor de behandeling van acute *P. falciparum* malaria (zie rubriek 4.2, 4.3 en 5.2).

De veiligheid en de doeltreffendheid van Atovaquon/Proguanilhydrochloride Glenmark 250 mg /100 mg filmomhulde tabletten werd niet vastgesteld voor de preventie van malaria bij patiënten die minder dan 40 kg wegen of voor de curatieve behandeling van malaria bij patiënten die minder dan 11 kg wegen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdige toediening van rifampicine of rifabutine wordt niet aanbevolen aangezien het bekend is dat deze de plasmaconcentratie van atovaquon met respectievelijk 50% en 34% verminderen (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdige behandeling met metoclopramide bleek te resulteren in een significante vermindering (met ongeveer 50%) in de plasmaconcentratie van atovaquon (zie rubriek 4.4). Er moet een andere anti-emetische behandeling worden gegeven.

Wanneer het samen met efavirenz of versterkte protease-inhibitoren wordt toegediend, werd een daling gaande tot 75% opgemerkt in de atovaquonconcentratie. Indien mogelijk wordt deze combinatie best vermeden (zie rubriek 4.4).

Proguanil kan het effect van warfarine en andere op coumarine gebaseerde anticoagulantia versterken wat kan leiden tot een verhoogd bloedingsrisico. Het mechanisme van deze mogelijke interactie is niet bekend. Voorzichtigheid is geboden bij het starten of beëindigen van malariaprofylaxe of behandeling met atovaquone-proguanil bij patiënten die chronisch behandeld worden met op anticoagulantia. Afhankelijk van de INR-waarden kan het nodig zijn de dosering van orale anticoagulantia aan te passen tijdens een behandeling met Atovaquon/Proguanilhydrochloride Glenmark 250 mg /100 mg filmomhulde tabletten of na de stopzetting ervan.

Gelijktijdige behandeling met tetracycline is in verband gebracht met afname in plasmaconcentraties van atovaquone.

Gelijktijdige toediening van atovaquone en indinavir leidt tot een afname van de C_{min} van indinavir (23% afname, 90% BI 8-35%). Vanwege de verlaging van de dalspiegels van indinavir dient men bij het voorschrijven van atovaquone met indinavir voorzichtigheid in acht te nemen.

De gelijktijdige toediening van atovaquon in een dosis van 45mg/kg/dag aan kinderen (n=9) met acute lymfoblastische leukemie ter profylaxis van PCP bleek geassocieerd met een verhoging in de plasmaspiegels (AUC) van etoposide en zijn metaboliet etoposide catechol met een mediaan van 8,6% (P=0,055) en 28,4% (P=0,031) (respectievelijk vergeleken met de gelijktijdige toediening van etoposide en sulfamethoxazoltrimethoprim). Voorzichtigheid is aanbevolen bij patiënten die

concomitante therapie met etoposide krijgen (zie rubriek 4.4).

Proguanil wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd via CYP2C19. Nochtans zijn potentiële farmacokinetische interacties met andere substraten, inhibitoren (zoals moclobemide, fluvoxamine) of inductoren (zoals artemisinine, carbamazepine) van CYP2C19 onbekend (zie rubriek 5.2).

Atovaquone is sterk eiwitgebonden (> 99%), maar verdringt andere sterk eiwitgebonden geneesmiddelen *in vitro* niet. Hierdoor zijn geneesmiddeleninteracties die berusten op het verdringen van bindingsplaatsen, niet te verwachten.

4.6 Vruchtbaarheid , zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De veiligheid van atovaquone en proguanilhydrochloride bij gelijktijdige toediening tijdens de zwangerschap bij de mens is niet vastgesteld en het mogelijke risico is onbekend.

Dierstudies hebben geen bewijs laten zien voor teratogeniteit van de combinatie. De individuele componenten hadden geen effect op de bevalling of op de pre- en postnatale ontwikkeling. Bij een teratogeniteitsstudie werd bij zwangere konijnen toxiciteit bij de moeder gevonden (zie rubriek 5.3). Het gebruik van Atovaquon/Proguanilhydrochloride Glenmark 250 mg /100 mg filmomhulde tabletten tijdens de zwangerschap dient alleen in overweging te worden genomen als het verwachte voordeel voor de moeder groter is dan het mogelijke risico voor de foetus.

Het proguanil bestanddeel van Atovaquon/Proguanilhydrochloride Glenmark 250 mg /100 mg filmomhulde tabletten werkt als een remmer van dihydrofolaatreductase van de parasiet. Er zijn geen klinische gegevens die erop wijzen dat foliumzuursuppletie een verminderde werkzaamheid van het geneesmiddel veroorzaakt.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd die foliumzuursupplementen gebruiken ter preventie van geboortefwijkingen aan de neurale buis, moeten dit gebruik voortzetten terwijl zij Atovaquon/Proguanilhydrochloride Glenmark 250 mg /100 mg filmomhulde tabletten innemen.

Borstvoeding

De atovaquoneconcentraties in moedermelk van ratten waren 30% van de plasmaconcentraties van de moeder op hetzelfde tijdstip. Het is niet bekend of atovaquone bij de mens wordt uitgescheiden in de moedermelk.

Proguanil wordt in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk bij de mens.

Atovaquon/Proguanilhydrochloride Glenmark 250 mg /100 mg filmomhulde tabletten dienen niet te worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Geen of onvoldoende gegevens met betrekking tot de vruchtbaarheid van mannen en vrouwen.

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

Duizeligheid is gemeld. Patiënten moeten erop worden gewezen, dat als zij duizelig worden zij geen voertuigen moeten besturen, geen machines moeten bedienen en niet moeten deelnemen aan activiteiten waarbij zij zichzelf of anderen in gevaar kunnen brengen.

4.8 Bijwerkingen

In klinische studies van atovaquone-proguanil voor de behandeling van malaria, waren de meest algemeen gerapporteerde bijwerkingen: buikpijn, hoofdpijn, anorexie, misselijkheid, braken, diarree

en hoesten.

In klinische studies van atovaquone-proguanil voor de profylaxe van malaria, waren de meest algemeen gerapporteerde bijwerkingen: hoofdpijn, buikpijn en diarree.

De volgende tabel geeft een overzicht van de bijwerkingen gerapporteerd als hebbende een verdachte (of op zijn minst mogelijke) causale relatie met behandeling met atovaquon-proguanil afkomstig van klinische studies of van spontane meldingen na het in de handel brengen. Frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $<1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $<1/100$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bij kinderen zijn de veiligheidsgegevens op lange termijn beperkt. Meer bepaald werden de effecten op lange termijn van Atovaquon/Proguanilhydrochloride Glenmark 250 mg /100 mg filmomhulde tabletten op de groei, de puberteit en de algemene ontwikkeling niet bestudeerd

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend²
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Anemie Neutropenie ¹			Pancytopenie bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie ³
Immuunsysteem-aandoeningen		Allergische reacties			Angioedeem ³ Anafylaxie (zie rubriek 4.4) Vasculitis ³
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Hyponatriëmie ¹ Anorexia	Verhoogde amylase-spiegels ¹		
Psychische stoornissen		Abnormale dromen Depressie	Angst	Hallucinaties	Paniek aanval Huilen Nachtmerries Psychotische stoornissen
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Insomnia Duizeligheid			Insult
Hartaandoeningen			Hartkloppingen		Tachycardie
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid ¹ Braken Diarree Buikpijn		Stomatitis		Maagpijn ³ Ontsteking van het mondslijmvlies ³
Lever- en galaandoeningen		Verhoogde leverenzym-spiegels ¹			Hepatitis Cholestase ³

Huid- en onderhuidaandoeningen		Pruritis Uitslag	Haaruitval Urticaria		Stevens- Johnson syndroom Erythema multiforme Blaren Huidexfoliatie Foto- sensitiviteits- reacties
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Koorts			
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Hoesten			

¹ Frequentie genomen uit de SmPC van atovaquone. Patiënten die deelgenomen hebben aan klinische onderzoeken met atovaquone hebben hogere doses ontvangen en hebben vaak complicaties gehad behorende bij het ziekteverloop van gevorderde Humaan Immunodeficiëntie Virus (HIV). Daarom is het causale verband tussen bijwerkingen en atovaquone moeilijk te evalueren. Deze gebeurtenissen kunnen minder vaak of helemaal niet gezien zijn in klinische onderzoeken met atovaquone-proguanil.

² Spontane postmarketing meldingen. De frequentie is onbekend.

³ Waargenomen met proguanil. De frequentie is onbekend.

⁴ Gegevens uit klinische onderzoeken voor atovaquone-proguanil duiden erop dat abnormaliteiten in leverfunctietesten omkeerbaar waren en niet geassocieerd waren met ongewenste klinische gebeurtenissen.

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er is onvoldoende ervaring om de gevolgen van een overdosering met Atovaquon/Proguanilhydrochloride Glenmark 250 mg /100 mg filmomhulde tabletten te voorspellen, of om hiervoor een specifiek beleid voor te stellen. Bij de gerapporteerde gevallen van overdosering met atovaquon waren de waargenomen effecten echter in lijn met de gekende nevenwerkingen van het geneesmiddel. Indien een overdosering vastgesteld wordt, moet de patiënt gemonitord worden en een standaard ondersteunende therapie ingesteld worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antimalariamiddelen, biguaniden, proguanil, combinaties ATC-code: P01BB51

Atovaquon/Proguanilhydrochloride Glenmark 250 mg /100 mg filmomhulde tabletten is een vaste combinatie van atovaquon en proguanilhydrochloride. Atovaquon/Proguanilhydrochloride Glenmark 250 mg /100 mg filmomhulde tabletten werkt als schizonticide in het bloed en is ook actief tegen de leverschizonten van *Plasmodium falciparum*.

Werkingsmechanisme

De werkzame bestanddelen van Atovaquon/Proguanilhydrochloride Glenmark 250 mg /100 mg filmomhulde tabletten, atovaquone en proguanilhydrochloride, grijpen in op twee verschillende routes die betrokken zijn bij de biosynthese van pyrimidines noodzakelijk voor de nucleïnezuurreplicatie. Atovaquone werkt tegen *P. falciparum* door remming van het mitochondriale elektronentransport, op het niveau van het cytochroom-bc₁-complex, en het verstoren van het mitochondriale membraanpotentiaal. Eén werkingsmechanisme van proguanil, via de metaboliet cycloguanil, is als remmer van dihydrofolaatreductase. Dit verstoort de deoxythymidylaatsynthese. Proguanil heeft ook een antimalariawerking die onafhankelijk is van het metabolisme tot cycloguanil. Proguanil is, in tegenstelling tot cycloguanil, in staat bij malariaparasieten het versturende vermogen van atovaquone op het mitochondriale membraanpotentiaal te versterken. Dit laatste mechanisme zou de waargenomen synergie kunnen verklaren bij het gebruik van de combinatie van atovaquone en proguanil.

Microbiologie

Atovaquon oefent een krachtige werking uit op de stammen van *Plasmodium species* (IC₅₀ *in vitro* tegen *P. Falciparum* van 0,23 - 1,43 ng/ml).

Atovaquon vertoont geen kruisresistentie met andere huidige gebruikte antimalaria middelen. *In-vitro* is bij meer dan 30 *P. falciparum* isolaten resistentie gedetecteerd tegen chloroquine (41 % van de isolaten), kinine (32% van de isolaten), mefloquine (29 % van de isolaten) en halofantrine (48 % van de isolaten) maar niet tegen atovaquon (0 % van de isolaten).

De antimalariawerking van proguanil berust op de hoofdmoleculen cycloguanil (IC₅₀ *in vitro* tegen diverse stammen van *P. falciparum* van 4 - 20 ng/ml; proguanil en 4-chloorfenylbiguanide, een andere metaboliet, oefenen een zekere werking uit, IC₅₀ *in vitro* van 600 - 3000 ng/ml).

Atovaquon-proguanil fungeert als een bloedschizonticide en ook als activiteit tegen lever schizonten van *P. falciparum* die resistent zijn tegen andere malariamiddelen, bijv. chloroquine, halofantrine, mefloquine, amodiaquine en chloroquine + pyrimethamide / sulfadoxine.

Uit *in vitro* studies met *P. falciparum* is gebleken dat de combinatie van atovaquon met proguanil een synergetische werking uitoefent. Deze verhoogde doeltreffendheid werd eveneens aangetoond in klinische studies bij zowel geïmmuniseerde als bij niet-geïmmuniseerde patiënten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Er zijn geen farmacokinetische interacties tussen atovaquone en proguanil bij de aanbevolen doseringen. In klinische studies, waarbij Atovaquon/Proguanilhydrochloride Glenmark 250 mg /100 mg filmomhulde tabletten aan kinderen zijn toegediend in een dosering gebaseerd op het lichaamsgewicht, liggen de dalspiegels van atovaquone, proguanil en cycloguanil bij kinderen in het algemeen binnen de waarden zoals waargenomen bij volwassenen.

Absorptie

Atovaquone is een sterk lipofiele verbinding met een geringe oplosbaarheid in water. De farmacokinetiek van atovaquon is vergelijkbaar voor gezonde proefpersonen en HIV-geïnfecteerde patiënten. Er is geen biologische gegevens voor gezonde personen. De absolute biologische

beschikbaarheid bij met HIV-geïnficeerde patiënten na een enkele dosis atovaquone van 750 mg ingenomen met voedsel is 23%, met een interindividuele variabiliteit van ongeveer 45%.

De mate en snelheid van absorptie van atovaquone neemt toe als het wordt ingenomen met voedsel dat vet bevat; de AUC neemt toe met een factor 2-3 en de C_{max} met een factor 5 ten opzichte van nuchter innemen. Patiënten wordt geadviseerd om Atovaquon/Proguanilhydrochloride Glenmark 250 mg /100 mg filmomhulde tabletten met voedsel, of een zuiveldrank in te nemen (zie rubriek 4.2).

Proguanilhydrochloride wordt snel en goed geabsorbeerd met of zonder voedsel.

Verdeling

Het schijnbare verdelingsvolume van atovaquone en proguanil is afhankelijk van het lichaamsgewicht.

Atovaquone is sterk eiwitgebonden (>99%), maar verdringt andere sterk eiwitgebonden geneesmiddelen *in vitro* niet. Hierdoor zijn geneesmiddeleninteracties, die berusten op het verdringen van bindingsplaatsen, niet te verwachten.

Na orale toediening is het verdelingsvolume van atovaquone bij volwassenen en kinderen ongeveer 8,8 l/kg.

Proguanil is 75% eiwitgebonden. Na orale toediening varieert het verdelingsvolume van proguanil bij volwassenen en kinderen van 20 tot 42 l/kg.

In humaan plasma was de binding van atovaquone en proguanil niet beïnvloed door elkaars aanwezigheid.

Biotransformatie

Er zijn geen aanwijzingen dat atovaquone wordt gemetaboliseerd en de excretie van atovaquone in de urine is verwaarloosbaar. Het geneesmiddel wordt vooral ($\geq 90\%$) onveranderd uitgescheiden in de feces.

Proguanilhydrochloride wordt gedeeltelijk gemetaboliseerd, voornamelijk door het polymorfe cytochroom P450 iso-enzym 2C19, waarbij minder dan 40% onveranderd wordt uitgescheiden in de urine. De metabolieten cycloguanil en 4-chloorfenylbiguanide worden ook uitgescheiden in de urine.

Gedurende de toediening van Atovaquon/Proguanilhydrochloride Glenmark 250 mg /100 mg filmomhulde tabletten in de aanbevolen doseringen blijkt de mate van metabolisme van proguanil geen gevolgen te hebben voor de behandeling of profylaxe van malaria.

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd van atovaquone is ongeveer 2 tot 3 dagen bij volwassenen en 1 tot 2 dagen bij kinderen.

De eliminatiehalfwaardetijden van zowel proguanil als cycloguanil zijn ongeveer 12 tot 15 uur bij volwassenen en kinderen.

De orale klaring van atovaquone en proguanil wordt groter bij een verhoogd lichaamsgewicht en is ongeveer 70% groter bij een patiënt van 80 kg dan bij een patiënt van 40 kg. De gemiddelde orale klaring bij kinderen en volwassenen die tussen de 10 en 80 kg wegen varieert van 0,8 tot 10,8 l/uur voor atovaquone en van 15 tot 106 l/uur voor proguanil.

Farmacokinetiek bij ouderen

Er is geen klinisch significant verschil in de gemiddelde snelheid of de mate van absorptie van atovaquone of proguanil tussen oudere en jongere patiënten. De systemische beschikbaarheid van

cycloguanil is hoger bij oudere dan bij jongere patiënten. De AUC is met 140% verhoogd en de C_{max} met 80%, maar er is geen klinisch significant verschil in eliminatiehalfwaardetijd (zie rubriek 4.2).

Farmacokinetiek bij patiënten met verminderde nierfunctie

Bij patiënten met een licht tot matig verminderde nierfunctie worden waarden in dezelfde range gevonden voor de orale klaring en/of de AUC voor atovaquon, proguanil en cycloguanil als bij patiënten met een normale nierfunctie.

Bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie zijn de C_{max} en AUC van atovaquone verlaagd met respectievelijk 64% en 54%.

Tevens zijn de eliminatiehalfwaardetijden voor proguanil ($t_{1/2}$ 39 uur) en cycloguanil ($t_{1/2}$ 37 uur) verlengd bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie. Dit kan mogelijk resulteren in een accumulatie van het geneesmiddel bij herhaalde toediening (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Farmacokinetiek bij patiënten met verminderde leverfunctie

Bij patiënten met een licht tot matig verminderde leverfunctie is er, vergeleken met gezonde patiënten, geen klinisch significant verschil in de blootstelling aan atovaquone waargenomen.

Bij patiënten met licht tot matig verminderde leverfunctie is 85% toename in proguanil AUC te zien zonder een verschil in de eliminatiehalfwaardetijd. Ook is er 65-68% verlaging van de C_{max} en AUC voor cycloguanil.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteit bij herhaalde toediening

De uitkomsten van herhaalde toedieningen van atovaquon-proguanilhydrochloride combinaties in toxiciteitsstudies waren geheel proguanil-gerelateerd en werden waargenomen bij doseringen zonder significant hogere blootstelling in vergelijking met de verwachte klinische blootstelling. Aangezien proguanil uitgebreid en veilig is gebruikt voor de behandeling en profylaxe van malaria met doseringen gelijk aan de doseringen die gebruikt worden in de combinatie, worden deze uitkomsten als klinisch weinig relevant beschouwd.

Reproductietoxiciteitsstudies

Bij ratten en konijnen werd er geen bewijs gevonden dat de combinatie teratogeen zou zijn. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van de combinatie op fertiliteit of pre- en postnatale ontwikkeling. Echter, studies met de individuele bestanddelen van Atovaquon/Proguanilhydrochloride Glenmark 250 mg /100 mg filmomhulde tabletten hebben geen effect laten zien op deze parameters. In een teratogeniteitsstudie bij konijnen waarin de combinatie gebruikt werd, werd een onverklaarde toxiciteit bij de moeder gevonden bij een systemische belasting die gelijk is aan de therapeutische dosering bij mensen.

Mutageniteit

Een uitgebreide reeks mutageniteitsstudies heeft geen bewijs laten zien dat atovaquone of proguanil als afzonderlijke verbindingen mutagene activiteit hebben.

Er zijn geen mutageniteitsstudies uitgevoerd met atovaquone in combinatie met proguanil.

Cycloguanil, de actieve metaboliet van proguanil, was eveneens negatief in de Ames-test, maar positief voor wat betreft de Muis-Lymfoom-test en de Muis-Micronucleus-test. Deze positieve resultaten met cycloguanil (een dihydrofolaatantagonist) waren significant verminderd of verdwenen bij suppletie met foliumzuur.

Carcinogeniteit

Oncogeniteitsstudies bij muizen met alleen atovaquone lieten een verhoogde incidentie van hepatocellulaire adenomen en carcinomen zien. Deze bevindingen werden niet waargenomen bij de rat en mutageniteitstesten waren negatief. Deze bevindingen blijken het gevolg te zijn van de intrinsieke gevoeligheid van muizen voor atovaquone en worden niet als van klinisch belang beschouwd.

Oncogeniteitsstudies met alleen proguanil lieten geen aanwijzingen zien van carcinogeniteit bij ratten en muizen.

Oncogeniteitsstudies met proguanil in combinatie met atovaquone zijn niet uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Poloxameer 188

Microkristallijn cellulose

Laaggesubstitueerd hydroxypropylcellulose

Povidon K30

Natriumzetmeelglycolaat, type A

Silica, colloïdaal watervrij

Magnesiumstearaat

Tabletomhulling

Hypromellose

Titaandioxide E171

IJzeroxide rood E172

Macrogol 400

Macrogol 8000

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC / PVDC (helder) en harde PVC / PVDC-aluminium doordrukstrips

Verpakkingsgrootte: 12, 24, 36, 60 tabletten

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Niet van toepassing.

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

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31
82194 Gröbenzell
Duitsland

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

RVG 105808

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 07 maart 2011
Datum van laatste verlenging: 20 september 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.8 en 9: 21 december 2023.