

ATOVAQUON/PROGUANIL HCl TEVA 250 MG/100 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 16 maart 2020
Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Atovaquon/Proguanil HCl Teva 250 mg/100 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 250 mg atovaquon en 100 mg proguanilhydrochloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Roze, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten met de inscriptie "H" aan de ene zijde en "175" aan de andere zijde. De tabletten hebben een diameter van 10,90 – 11,30 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Profylaxe

Profylaxe van malaria moet:

- 24 tot 48 uur vóór het betreden van het malariarisicogebied worden gestart;
- gedurende de verblijfsperiode worden gebruikt,
- tot 7 dagen na het verlaten van het risicogebied worden gecontinueerd.

ATOVAQUON/PROGUANIL HCl TEVA 250 MG/100 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 16 maart 2020
Bladzijde : 2

De veiligheid en werkzaamheid van atovaquon-proguanil zijn vastgesteld gedurende studies van 12 weken bij semi-immune inwoners van een risicogebied.

Bij volwassenen en kinderen die meer dan 40 kg wegen

Eenmaal daags 1 atovaquon-proguanil tablet.

Atovaquon/Proguanil HCl Teva 250 mg/100 mg filmomhulde tabletten worden niet aanbevolen voor profylaxe van malaria bij personen met een lichaamsgewicht van minder dan 40 kg.

Behandeling

Bij volwassenen

Gedurende drie opeenvolgende dagen eenmaal daags vier atovaquon-proguanil tabletten.

Bij kinderen die 11 kg of meer wegen

| | Dosering/dag |
|-----------------------------|---|
| lichaamsgewicht (kg) | Aantal tabletten |
| 11-20 | gedurende 3 opeenvolgende dagen eenmaal daags 1 tablet |
| >20-30 | gedurende 3 opeenvolgende dagen eenmaal daags 2 tabletten |
| >30-40 | gedurende 3 opeenvolgende dagen eenmaal daags 3 tabletten |
| >40 | zie volwassenendosering |

Dosering bij ouderen (ouder dan 65 jaar)

Een farmacokinetische studie geeft aan dat er geen doseringsaanpassingen nodig zijn voor deze groep patiënten (zie rubriek 5.2).

Dosering bij 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).

Dosering bij verminderde nierfunctie

ATOVAQUON/PROGUANIL HCl TEVA 250 MG/100 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 16 maart 2020
Bladzijde : 3

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/proguanil aanbevolen te worden voor de behandeling van acute *P. falciparum* malaria (zie rubrieken 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 van atovaquon te garanderen).

Indien een patiënt geen voedsel verdraagt, dient Atovaquon/Proguanil HCl Teva 250 mg/100 mg wel ingenomen te worden, maar de systemische blootstelling aan atovaquon 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 bestanddelen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

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/Proguanil HCl Teva 250 mg/100 mg filmomhulde tabletten als profylaxe of voor de behandeling van malaria gebruiken moeten bij braken binnen een 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 atovaquon verminderd zijn, maar dit is niet geassocieerd met een verminderde werkzaamheid in klinische studies met atovaquon-proguanil als malariaprofylaxe. Echter, zoals ook bij andere antimalariamiddelen, wordt aan personen met diarree of braken geadviseerd door te gaan met het toepassen van malaria preventiemaatregelen door het gebruik 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/Proguanil HCl Teva 250 mg/100 mg filmomhulde tabletten bij deze patiënten wordt gebruikt om malaria te behandelen, moeten deze goed worden gecontroleerd op parasitemie en klinische conditie.

Atovaquon-proguanil is niet onderzocht bij de behandeling van cerebrale malaria of andere ernstige manifestaties van gecompliceerde malaria, waaronder hyperparasitemie, pulmonaal oedeem of nierfalen.

ATOVAQUON/PROGUANIL HCl TEVA 250 MG/100 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 16 maart 2020
Bladzijde : 4

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

Atovaquon-proguanil heeft bewezen niet werkzaam te zijn tegen hypnozoïten van *Plasmodium vivax* omdat een terugkeer van de parasiet regelmatig optrad wanneer *P. vivax* malaria werd behandeld met alleen atovaquon-proguanil. 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 een opnieuw uitbrekende infectie van *P. falciparum* na behandeling met Atovaquon/Proguanil HCl Teva 250 mg/100 mg filmomhulde tabletten of in geval van het falen van chemoprophylaxe met atovaquon-proguanil moeten de patiënten worden behandeld met een ander bloedschizonticide omdat zulke gebeurtenissen kunnen duiden op resistentie van de parasiet. Op parasitemie moet goed worden gecontroleerd bij patiënten die tegelijkertijd tetracycline gebruiken (zie rubriek 4.5).

De gelijktijdige toediening van Atovaquon/Proguanil HCl Teva 250 mg/100 mg filmomhulde tabletten en efavirenz of gebooste protease-inhibitoren

Moet indien mogelijk worden vermeden (zie rubriek 4.5).

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

Gelijktijdig gebruik van metoclopramide wordt niet aanbevolen. Er moet een behandeling met een ander anti-emeticum worden gegeven (zie rubriek 4.5).

Voorzichtigheid is geboden bij het starten of stoppen van malaria profylaxe of behandeling met atovaquon-proguanil bij patiënten op continue behandeling met warfarine en andere op cumarine gebaseerde anticoagulantia (zie rubriek 4.5).

Atovaquon kan plasmaspiegels van etoposide en zijn metabolieten verhogen (zie rubriek 4.5).

Bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 30 ml/min) dient, waar mogelijk, een alternatief voor atovaquon-proguanil aanbevolen te worden voor de behandeling van acute *P. falciparum* malaria (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 5.2).

De veiligheid en werkzaamheid van Atovaquon/Proguanil HCl Teva 250 mg/100 mg filmomhulde tabletten is niet onderzocht voor profylaxe van malaria bij patiënten die minder dan 40 kg wegen, of bij de behandeling van malaria in pediatrische patiënten die minder dan 11 kg wegen.

Hulpstof(fen)

ATOVAQUON/PROGUANIL HCl TEVA 250 MG/100 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 16 maart 2020
Bladzijde : 5

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdige toediening van atovaquon-proguanil met rifampicine of rifabutine wordt niet aanbevolen omdat bekend is dat hierdoor de plasmaspiegels van atovaquon met respectievelijk ongeveer 50% en 34% worden gereduceerd (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdige behandeling met metoclopramide is in verband gebracht met een significante afname (ongeveer 50%) in plasmaconcentraties van atovaquon (zie rubriek 4.4). Een ander anti-emeticum moet worden gegeven.

Wanneer atovaquon wordt gegeven met efavirenz of gebooste protease-inhibitoren kunnen atovaquon concentraties met wel 75% afnemen. Deze combinatie moet, indien mogelijk, worden vermeden (zie rubriek 4.4)

Proguanil kan het effect van warfarine en andere op coumarine gebaseerde anticoagulantia versterken wat tot een verhoging van het risico op bloedingen kan leiden. Het mechanisme van deze mogelijke interactie is niet bekend. Voorzichtigheid is geboden bij het starten of beëindigen van malariaprofylaxe of behandeling met atovaquon-proguanil bij patiënten die chronisch behandeld worden met orale anticoagulantia. De dosis van het orale antistollingsmiddel dient op basis van INR-resultaten te worden aangepast tijdens of na het stoppen van de atovaquon-proguanil-behandeling.

Gelijktijdige behandeling met tetracycline is geassocieerd met dalingen van plasmaconcentraties van atovaquon.

Het is aangetoond dat de toediening van atovaquon bij doses van 45 mg/kg/dag bij kinderen (n = 9) met acute lymfatische leukemie voor profylaxe van PCP de plasmaconcentraties (AUC) van etoposide en de metaboliet etoposide catechol verhoogd met een mediaan van 8,6% (P = 0,055) en 28,4% (P = 0,031) (respectievelijk in vergelijking met de toediening van etoposide en trimethopriemsulfamethoxazol). Voorzichtigheid moet in acht worden genomen bij patiënten die gelijktijdige behandeling met etoposide ondergaan (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdige toediening van atovaquon en indinavir leidt tot een afname van de C_{max} van indinavir (23% afname; 90% BI 8-35%). Voorzichtigheid moet worden betracht bij het voorschrijven van atovaquon met indinavir als gevolg van de daling van de dalspiegels van indinavir.

Proguanil wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP2C19. Potentiële farmacokinetische interacties met andere substraten, remmers (bijvoorbeeld moclobemide, fluvoxamine) of inductoren (artemisinine, carbamazepine) van CYP2C19 zijn echter onbekend (zie rubriek 5.2).

ATOVAQUON/PROGUANIL HCl TEVA 250 MG/100 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 16 maart 2020
Bladzijde : 6

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De veiligheid van atovaquon en proguanilhydrochloride bij gelijktijdige toediening tijdens de zwangerschap bij de mens is niet vastgesteld en het mogelijke risico is onbekend. Proefdierstudies 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-proguanil 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-proguanil 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-proguanil innemen.

Borstvoeding

In een studie met ratten waren de atovaquonconcentraties in moedermelk 30% van de atovaquonconcentraties in het plasma van de moeder op hetzelfde tijdstip. Het is niet bekend of atovaquon bij de mens wordt uitgescheiden in de moedermelk.

Proguanil wordt in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk bij de mens. Atovaquon/Proguanil HCl Teva 250 mg/100 mg dient niet te worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van het combinatiemiddel op de vruchtbaarheid, maar onderzoek bij de individuele componenten atovaquon en proguanil toonden geen effect op de vruchtbaarheid.

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

Tijdens klinisch onderzoek van atovaquon-proguanil voor de behandeling van malaria, waren de meest gemelde bijwerkingen: buikpijn, hoofdpijn, anorexia, nausea, braken, diarree en hoesten.

Tijdens klinisch onderzoek van atovaquon-proguanil voor de profylaxe van malaria waren de meest

ATOVAQUON/PROGUANIL HCl TEVA 250 MG/100 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 16 maart 2020
Bladzijde : 7

gemelde bijwerkingen: hoofdpijn, buikpijn en diarree.

Onderstaande tabel geeft een samenvatting van bijwerkingen die zijn gerapporteerd omdat ze een mogelijk verband hadden met de behandeling met atovaquon-proguanil tijdens klinische studies en spontane postmarketing meldingen. Frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $<1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $<1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$), onbekend (kan niet worden bepaald uit de beschikbare gegevens).

Pediatrische gegevens

Er zijn beperkte lange termijn veiligheidsgegevens bij kinderen. Met name de effecten op lange termijn van atovaquon-proguanil op groei, puberteit en algemene ontwikkeling zijn niet onderzocht.

| Systeem/orgaanklassen | Zeer vaak | Vaak | Soms | Zelden | Onbekend² |
|--|---|--|--|---------------|---|
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen | | Anemie Neutropenie ¹ | | | Pancytopenie |
| Immuunsysteem aandoeningen | | Allergische reacties | | | Angio-oedeem ³ Anafylaxie(zie rubriek 4.4) Vasculitis ³ |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | | Hyponatriëmie ¹ Anorexia | Verhoogde amylasespiegels ¹ | | |
| Psychische stoornissen | | Abnormale dromen Depressie | Angst | Hallucinaties | Paniek aanval Huilen Nachtmerries Psychische aandoeningen |
| Zenuwstelselaandoeningen | Hoofdpijn | Insomnia Duizeligheid | | | Insult |
| Hartaandoeningen | | | Hartkloppingen | | Tachycardie |
| Maagdarmsel aandoeningen | Misselijkheid ¹ Braken Diarree | | Stomatitis | | Maagpijn ³ Ontsteking van het mond-slijmvlies ³ |

ATOVAQUON/PROGUANIL HCl TEVA 250 MG/100 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 16 maart 2020
Bladzijde : 8

| | | | | | |
|---|----------|---|-------------------------|--|--|
| | Buikpijn | | | | |
| Lever- en galaandoeningen | | Verhoogde leverenzymspiegels ¹ | | | Hepatitis Cholestase ³ |
| Huid- en onderhuidsaandoeningen | | Pruritus Uitslag | Haaruitval Urticaria | | Stevens-Johnson syndroom Erythema multiforme Blaren Huidexfoliatie Fotosensitiviteits reacties |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | | Koorts | | | |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | | Hoesten | | | |

1. Frequentie genomen uit de SmPC van atovaquon. Patiënten die deelgenomen hebben aan klinische onderzoeken met atovaquon hebben hogere doseringen ontvangen en hebben vaak complicaties gehad

behorende bij het ziekteverloop van gevorderde Humaan Immunodeficiëntie Virus (HIV). Deze gebeurtenissen kunnen minder vaak of helemaal niet gezien zijn in klinische onderzoeken met atovaquon-proguanil.

2. Spontane postmarketing meldingen en daardoor is de frequentie onbekend.

3. Waargenomen met proguanil.

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

ATOVAQUON/PROGUANIL HCl TEVA 250 MG/100 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 16 maart 2020
Bladzijde : 9

melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er is onvoldoende ervaring om de gevolgen te voorspellen van een overdosis met atovaquon-proguanil of een specifieke behandeling aan te bevelen. Echter, in de gemelde gevallen van atovaquon overdosis, waren de waargenomen effecten consistent met bekende ongewenste effecten van het geneesmiddel. Bij een overdosis, moet de patiënt worden gecontroleerd en standaard ondersteunende behandelingen worden toegepast.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antimalariamiddelen,
ATC code: P01B B51

Werkingsmechanisme

Atovaquon/Proguanil HCl Teva 250 mg/100 mg is een combinatie van atovaquon en proguanilhydrochloride wat als een bloedschizonticide werkt en een werking heeft tegen leverschizontiden van *P. falciparum*.

De werkzame bestanddelen van Atovaquon/Proguanil HCl Teva 250 mg/100 mg, atovaquon en proguanilhydrochloride, grijpen in op twee verschillende routes die betrokken zijn bij de biosynthese van pyrimidines noodzakelijk voor de nucleïnezuurreplicatie. Atovaquon 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 atovaquon op het mitochondriale membraanpotentiaal te versterken. Dit laatste mechanisme zou de waargenomen synergie kunnen verklaren bij het gebruik van de combinatie van atovaquon en proguanil.

Microbiologie

Atovaquon heeft een hoge werkzaamheid tegen *Plasmodium spp* (*in vitro* IC50 tegen *P. falciparum* 0,23-1,43 ng/ml).

Resistentie

In vitro is bij meer dan 30 *P. falciparum* isolaten resistentie gedetecteerd tegen chloroquine (41% van

ATOVAQUON/PROGUANIL HCl TEVA 250 MG/100 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 16 maart 2020

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 10

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).

Echter, met betrekking tot *in-vivo*-gegevens, zijn er gevallen gepubliceerd van falende reactie op atovaquon-proguanil geassocieerd met resistentie van *P. falciparum* stammen. Het resistentiemechanisme is niet volledig opgehelderd. Het kan zijn dat puntmutaties in het doelgen van atovaquon, het *P. falciparum* mitochondriale *cytochrome b* gen, erbij betrokken zijn.

De prevalentie van resistentie kan geografisch en met de tijd variëren. Informatie over de resistentie is te verkrijgen uit officiële richtlijnen, zoals de autoriteiten voor volksgezondheid en richtlijnen van de WHO.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Er zijn geen farmacokinetische interacties tussen atovaquon en proguanil bij de aanbevolen doseringen.

Absorptie

Atovaquon is een sterk lipofiele verbinding met een geringe oplosbaarheid in water. De absolute biologische beschikbaarheid bij met HIV-geïnficeerde patiënten na een enkele dosis atovaquon van 750 mg ingenomen met voedsel is 23%, met een interindividuele variabiliteit van ongeveer 45%. De mate en snelheid van absorptie van atovaquon 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 Atovaquon/Proguanil HCl Teva 250 mg/100 mg met voedsel of een zuiveldrank in te nemen (zie rubriek 4.2). Proguanilhydrochloride wordt snel en goed geabsorbeerd met of zonder voedsel.

Distributie

Het schijnbare verdelingsvolume van atovaquon en proguanil is afhankelijk van het lichaamsgewicht. Atovaquon 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 atovaquon 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 atovaquon en proguanil niet beïnvloed door elkaars aanwezigheid.

Biotransformatie

Er zijn geen aanwijzingen dat atovaquon wordt gemetaboliseerd en de excretie van atovaquon in de urine is verwaarloosbaar. Het geneesmiddel wordt vooral (> 90%) onveranderd uitgescheiden in de

ATOVAQUON/PROGUANIL HCl TEVA 250 MG/100 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 16 maart 2020
Bladzijde : 11

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-proguanil 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 atovaquon 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 atovaquon 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 atovaquon en van 15 tot 106 l/uur voor proguanil.

Farmacokinetiek bij kinderen

In klinische studies, waar kinderen atovaquon-proguanil gedoseerd kregen op basis van het lichaamsgewicht, waren de dalspiegels van atovaquon, proguanil en cycloguanil bij kinderen over het algemeen binnen de range zoals waargenomen bij volwassenen.

Farmacokinetiek bij ouderen

Er is geen klinisch significant verschil in de gemiddelde snelheid of de mate van absorptie van atovaquon 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 atovaquon 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 rubrieken 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 atovaquon waargenomen. Bij patiënten met

ATOVAQUON/PROGUANIL HCl TEVA 250 MG/100 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 16 maart 2020
Bladzijde : 12

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 atovaquon en proguanil teratogeen zou zijn. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van de combinatie op fertiliteit of pre- en postnatale ontwikkeling. Studies met de individuele bestanddelen van atovaquonproguanilhydrochloride filmomhulde tabletten hebben geen effect laten zien op deze parameters. Bij konijnen veroorzaakte atovaquon maternale toxiciteit bij plasmaconcentraties van ongeveer 0,6 tot 1,3 keer de gemiddelde humane blootstelling tijdens de behandeling van malaria.

Foetale bijwerkingen bij konijnen, waaronder een verlaagd foetaal lichaamslengte, verhoogde resorpties en post-implantatie verlies zijn geobserveerd in de aanwezigheid van maternale toxiciteit.

Bij konijnen was de combinatie atovaquon en proguanilhydrochloride niet teratogeen of embryotoxisch bij konijn foetussen bij plasmaconcentraties van respectievelijk 0,34 en 0,82 keer de gemiddelde humane blootstelling tijdens de behandeling van malaria.

Mutageniteit

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

Er zijn geen mutageniteitsstudies uitgevoerd met atovaquon 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 atovaquon lieten een verhoogde incidentie van

ATOVAQUON/PROGUANIL HCl TEVA 250 MG/100 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 16 maart 2020
Bladzijde : 13

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 atovaquon en niet van klinisch belang te zijn.

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

Oncogeniteitsstudies met proguanil in combinatie met atovaquon zijn niet uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Poloxameer 188

Microkristallijn cellulose (E460)

Laaggesubstitueerd hydroxypropylcellulose (E463)

Povidon K30 (E1201)

Natriumzetmeelglycollaat, type A

Magnesiumstearaat (E572)

Watervrij colloidaal silicum (E551)

Filmomhulling

Hypromellose (E464)

Titaandioxide (E171)

Macrogol 400

Macrogol 8000

Rood IJzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

HDPE fles: Na openen: 90 dagen

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

ATOVAQUON/PROGUANIL HCl TEVA 250 MG/100 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 16 maart 2020
Bladzijde : 14

Doorzichtige Alu/PVC blisterverpakkingen, Aluminium/Aluminium blisterverpakkingen en HDPE flessen.

Verpakkingsgrootten:

Alu-Alu blisterverpakking: 1, 12, 21, 24, 28 en 36 filmomhulde tabletten

Alu-PVC blisterverpakking: 1, 12, 21, 24, 28 en 36 filmomhulde tabletten

HDPE flessen met een 38 mm sluiting: 100 filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

Teva Nederland BV
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

RVG 111742

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 september 2013

Datum van laatste verlenging: 29 mei 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4: 2 juni 2020

0320.5v.EV