

ATOVAQUON/PROGUANIL HCl TEVA 62,5 MG/25 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 62,5 mg /25 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere tablet bevat 62,5 mg atovaquon en 25 mg proguanilhydrochloride.
Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Roze, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten met de inscriptie "1" aan de ene zijde en "11" aan de andere zijde. De tabletten hebben een diameter van 7,2 – 7,6 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Profylaxe van *Plasmodium falciparum* malaria bij personen met een gewicht van 11 tot en met 40 kg.

Behandeling van acute ongecompliceerde *Plasmodium falciparum* malaria bij kinderen met een gewicht ≥ 5 kg en < 11 kg.

Voor de behandeling van acute ongecompliceerde *Plasmodium falciparum* malaria bij personen met een gewicht van 11 tot en met 40 kg wordt verwezen naar de Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC) van Atovaquon/Proguanil HCl Teva 250 mg/100 mg filmomhulde tabletten.

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

De dosering bij de profylaxe en behandeling van acute ongecompliceerde *P. falciparum* malaria bij kinderen is gebaseerd op het lichaamsgewicht.

ATOVAQUON/PROGUANIL HCl TEVA 62,5 MG/25 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 16 maart 2020
Bladzijde : 2

Profylaxe

Dosering bij personen met een gewicht van 11 - 40 kg.

| | Dosering/dag | | |
|-----------------------------|-----------------------|-----------------------|--|
| Lichaamsgewicht (kg) | Atovaquon (mg) | Proguanil (mg) | Aantal tabletten |
| 11-20 | 62,5 | 25 | 1 tablet Atovaquon/Proguanil HCl Teva 62,5 mg/25 mg |
| 21-30 | 125 | 50 | 2 tabletten Atovaquon/Proguanil HCl Teva 62,5 mg/25 mg |
| 31-40 | 187,5 | 75 | 3 tabletten Atovaquon/Proguanil HCl Teva 62,5 mg/25 mg |
| >40 | 250 | 100 | Patiënten met een lichaamsgewicht van meer dan 40 kg dienen 1 tablet Atovaquon/Proguanil HCl Teva 250 mg/100 mg te gebruiken |

De veiligheid en werkzaamheid van atovaquon/proguanil HCl bij de profylaxe van malaria bij kinderen die minder dan 11 kg wegen zijn niet vastgesteld.

Bij de 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 risico gebied worden gecontinueerd

De veiligheid en werkzaamheid van Atovaquon/Proguanil HCl Teva 62,5 mg/25 mg zijn vastgesteld gedurende studies van 12 weken bij semi-immune inwoners van een risicogebied (zie rubriek 5.1).

Behandeling

Dosering bij personen met een gewicht van 5 tot 11 kg. Dosering / dag

| Lichaamsgewicht (kg) | Atovaquon (mg) | Proguanil (mg) | Aantal tabletten |
|-----------------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------|
| 5-8 | 125 | 50 | eenmaal daags 2 |

ATOVAQUON/PROGUANIL HCl TEVA 62,5 MG/25 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 16 maart 2020
Bladzijde : 3

| | | | |
|------|-------|----|---|
| | | | Atovaquon/Proguanil HCl Teva 62,5 mg/25 mg tabletten, gedurende 3 opeenvolgende dagen |
| 9-10 | 187,5 | 75 | eenmaal daags 3 Atovaquon/Proguanil HCl Teva 62,5 mg/25 mg tabletten, gedurende 3 opeenvolgende dagen |

De veiligheid en werkzaamheid van Atovaquon/Proguanil HCl Teva 62,5 mg/25 mg bij de behandeling van malaria bij kinderen met een gewicht van minder dan 5 kg zijn niet vastgesteld.

Bij personen met een gewicht van 11 kg of meer, is de eerste keuze voor behandeling van acute ongecompliceerde *P. falciparum* malaria een behandeling met Atovaquon/Proguanil HCl Teva 250 mg/100 mg filmomhulde tabletten. Raadpleeg de samenvatting van de productkenmerken van Atovaquon/Proguanil HCl Teva 250 mg/100 mg voor de aanbevolen doseringsschema's bij deze personen. Atovaquon/Proguanil HCl Teva 250 mg/100 mg filmomhulde tabletten zijn viermaal zo sterk als Atovaquon/Proguanil HCl Teva 62,5 mg/25 mg filmomhulde tabletten.

Dosering bij verminderde leverfunctie

Er zijn geen studies uitgevoerd bij kinderen met een verminderde leverfunctie. Echter, een farmacokinetische studie bij volwassenen geeft aan dat geen doseringsaanpassingen nodig zijn bij patiënten met licht tot matig verminderde leverfunctie. Alhoewel 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

Er zijn geen studies uitgevoerd bij kinderen met een verminderde nierfunctie. Echter, farmacokinetische studies bij volwassenen geven aan dat geen doseringsaanpassingen nodig zijn bij patiënten met licht tot matig verminderde nierfunctie. Door onvoldoende gegevens over de juiste dosering, is Atovaquon/Proguanil HCl Teva gecontra-indiceerd bij de profylaxe van malaria bij volwassenen en kinderen met een ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 30 ml/min; zie rubrieken 4.3 en 5.2).

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).

ATOVAQUON/PROGUANIL HCl TEVA 62,5 MG/25 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 16 maart 2020
Bladzijde : 4

Indien een patiënt geen voedsel verdraagt, dient Atovaquon/Proguanil HCl Teva 62,5 mg/25 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.

Atovaquon/Proguanil HCl Teva 62,5 mg/25 mg tabletten moeten bij voorkeur heel doorgeslikt worden. Als kleine kinderen de tabletten echt niet kunnen doorslikken dan kunnen de tabletten vlak voor inname fijngemaakt worden en vermengd met voedsel of met een zuiveldrank worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen of voor één van de andere bestanddelen.

Profylaxe van *P. falciparum* malaria bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 30 ml/min).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De veiligheid en werkzaamheid van Atovaquon/Proguanil HCl Teva 62,5 mg/25 mg filmomhulde tabletten is niet onderzocht voor profylaxe van malaria bij patiënten die minder dan 11 kg wegen, of bij de behandeling van malaria in pediatrische patiënten die minder dan 5 kg wegen.

Personen die Atovaquon/Proguanil HCl Teva 62,5 mg/25 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 62,5 mg/25 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.

Een enkele keer zijn ernstige allergische reacties (met inbegrip van anafylaxie) gemeld bij patiënten,

ATOVAQUON/PROGUANIL HCl TEVA 62,5 MG/25 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 16 maart 2020
Bladzijde : 5

die atovaquon-proguanil gebruiken. Wanneer bij patiënten een allergische reactie optreedt (zie rubriek 4.8), dan moet het gebruik van Atovaquon/Proguanil HCl Teva 62,5 mg/25 mg filmomhulde tabletten onmiddellijk worden gestopt en worden vervangen door een geschikte behandeling.

Atovaquon-proguanil heeft bewezen niet werkzaam te zijn tegen hypnozoïeten 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 62,5 mg/25 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 62,5 mg/25 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 62,5 mg/25 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).

Hulpstof(fen)

Natrium

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

ATOVAQUON/PROGUANIL HCl TEVA 62,5 MG/25 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 16 maart 2020
Bladzijde : 6

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.

Ondanks het feit dat bij enkele kinderen in klinische studies geen verlaagde bescherming tegen malaria werd aangetoond na gelijktijdige toediening van Atovaquon/Proguanil en metoclopramide, kan een mogelijk klinisch significante interactie niet worden uitgesloten.

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 trimethoprim-sulfamethoxazol). 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 plasmaspiegels van indinavir.

Proguanil wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP2C19. Potentiële farmacokinetische interacties met andere substraten, remmers (bijvoorbeeld moclobemide, fluvoxamine) of inductoren (artemisinine,

ATOVAQUON/PROGUANIL HCl TEVA 62,5 MG/25 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 16 maart 2020
Bladzijde : 7

carbamazepine) van CYP2C19 zijn echter onbekend (zie rubriek 5.2).

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 62,5 mg/25 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 HCl Teva 62,5 mg/25 mg voor de profylaxe van malaria kregen 357 kinderen en/of adolescenten met een lichaamsgewicht van 11 kg tot ≤ 40 kg

ATOVAQUON/PROGUANIL HCl TEVA 62,5 MG/25 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 16 maart 2020
Bladzijde : 8

Atovaquon/Proguanil HCl Teva 62,5 mg/25 mg toegediend. Het merendeel was inwoner van een risicogebied en gebruikte Atovaquon/Proguanil HCl Teva 62,5 mg/25 mg gedurende ongeveer twaalf weken. De rest was op reis naar risicogebieden en de meesten gebruikten Atovaquon/Proguanil HCl Teva 62,5 mg/25 mg gedurende twee tot vier weken.

Open label klinisch onderzoek naar de behandeling van malaria bij kinderen met een lichaamsgewicht tussen ≥ 5 kg en <11 kg heeft aangetoond dat het veiligheidsprofiel in deze groep gelijk is aan het veiligheidsprofiel bij kinderen met een lichaamsgewicht tussen 11 kg en 40 kg en bij volwassenen.

Er zijn slechts beperkte langetermijnveiligheidsgegevens bij kinderen. In het bijzonder is geen onderzoek gedaan naar de langetermijneffecten van Atovaquon/Proguanil HCl op de groei, de puberteit en de algemene ontwikkeling.

Tijdens klinisch onderzoek met Atovaquon/Proguanil voor de behandeling van malaria, waren de meest gemelde bijwerkingen: buikpijn, hoofdpijn, anorexia, misselijkheid, braken, diarree en hoesten. Tijdens klinisch onderzoek met Atovaquon/Proguanil HCl voor de profylaxe van malaria, waren de meest gemelde bijwerkingen: hoofdpijn, buikpijn en diarree.

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

| Systeem/orgaan klassen | 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 |

ATOVAQUON/PROGUANIL HCl TEVA 62,5 MG/25 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 16 maart 2020
Bladzijde : 9

| | | | | | |
|---|---|--|-------------------------|--|---|
| | | | | | Psychische aandoeningen |
| Zenuwstelselaandoeningen | Hoofdpijn | Insomnia Duizeligheid | | | Insult |
| Hartaandoeningen | | | Hartkloppingen | | Tachycardie |
| Maagdarmstelselaandoeningen | Misselijkheid ¹ Braken Diarree Buikpijn | | Stomatitis | | Maagpijn ³ Ontsteking van het mond-slijmvlies ³ |
| Lever- en gelaandoeningen | | Verhoogde leverenzymspiegels ¹ | | | Hepatitis Cholestase ³ |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | | Pruritis Uitslag | Haaruitval Urticaria | | Stevens-Johnson syndroom Erythema multiforme Blaren Huidexfoliatie Fotosensitiviteitsreacties |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | | Koorts | | | |
| Ademhalingsstelsel-, borstkassen mediastinum aandoeningen | | 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

ATOVAQUON/PROGUANIL HCl TEVA 62,5 MG/25 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 16 maart 2020
Bladzijde : 10

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 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 62,5 mg/25 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 62,5 mg/25 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

ATOVAQUON/PROGUANIL HCl TEVA 62,5 MG/25 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 16 maart 2020
Bladzijde : 11

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 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.

Klinische Effectiviteit

Klinische werkzaamheid bij profylaxe

De werkzaamheid bij niet-immune jonge reizigers is niet direct vastgesteld maar deze kan worden geschat door extrapolatie van de resultaten met betrekking tot de veiligheid en werkzaamheid in studies van 12 weken bij jonge inwoners (semi-immuun) van risicogebieden en tevens door extrapolatie van de resultaten met betrekking tot de veiligheid en werkzaamheid bij zowel niet-immune als semi-immune volwassenen.

Gegevens over kinderen zijn beschikbaar van twee studies waarbij voornamelijk de veiligheid van atovaquon/proguanil HCl 62,5 mg/25 mg bij (niet-immune) reizigers naar risicogebieden is onderzocht. In deze studies ontvingen in totaal 93 reizigers met een gewicht minder dan 40 kg atovaquon/proguanil en 93 ontvingen een andere profylactische antimalariabehandeling (81 chloroquine/proguanil en 12 mefloquine). Het merendeel van deze reizigers ging naar Afrika en de gemiddelde verblijfsduur was tussen de twee en drie weken. Bij geen van de studiedeelnemers zijn gevallen van malaria gemeld.

Klinische werkzaamheid bij behandeling

Een open label, gerandomiseerde, parallelle groep studie is uitgevoerd in Gabon bij 200 kinderen met een gewicht van ≥ 5 tot < 11 kg met bevestigde, ongecompliceerde *P. falciparum* malaria. Behandeling vond plaats met ofwel atovaquon/proguanil HCl 62,5 mg/25 mg ofwel amodiaquine suspensie. In de

ATOVAQUON/PROGUANIL HCl TEVA 62,5 MG/25 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 16 maart 2020
Bladzijde : 12

“intent-to-treat” (ITT)-populatie, was het 28-daagse genezingspercentage 87% in de atovaquon/proguanil groep (87/100 deelnemers). In de “per-protocol” (PP) populatie was het 28-daagse genezingspercentage 95% in de atovaquon/proguanil groep (87/92 deelnemers). De genezingspercentages op basis van parasitologie voor de atovaquon/proguanil groep waren respectievelijk 88% en 95% voor de ITT- en PP-populaties.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

Bij klinische studies naar het profylactische effect, waarbij Atovaquon/Proguanil aan kinderen is toegediend in een dosis gebaseerd op het lichaamsgewicht, liggen de dalpiegels van atovaquon, proguanil en cycloguanil bij kinderen doorgaans binnen de waarden zoals waargenomen bij volwassenen (zie onderstaande tabel).

Dalplasmaconcentraties [gemiddelde ± SD, (spreiding)] van atovaquon, proguanil en cycloguanil gedurende de profylaxe met atovaquon/proguanil bij kinderen* en volwassenen

| atovaquon:proguanil HCl dagelijkse dosering | 62,5 mg:25 mg | 125 mg:50 mg | 187,5 mg:75 mg | 250 mg:100 mg |
|---|---------------------------|----------------------------|--------------------------|---------------------------|
| gewichtscategorie | 11 – 20 kg | 21 –30 kg | 31 –40 kg | volwassenen > 40 kg |
| atovaquon (µg/ml) | 2,2 ± 1,1 (0,2-5,8) | 3,2 ± 1,8 (0,2-10,9) | 4,1 ± 1,8 (0,7-8,8) | 2,1 ± 1,2 (0,1-5,7) |
| aantal personen | n=87 | n=88 | n=76 | n=100 |
| proguanil (ng/ml) | 12,3 ±14,4 (<5,0-14,3) | 18,8 ± 11,2 (<5,0-87,0) | 26,8 ±17,1 (5,1-55,9) | 26,8 ± 14,0 (5,2-73,2) |
| aantal personen | n=72 | n=83 | n=75 | n=95 |
| cycloguanil (ng/ml) | 7,7 ± 7,2 (<5,0-43,5) | 8,1 ±6,3 (<5,0-44,1) | 8,7 ± 7,3 (6,4-17,0) | 10,9 ± 5,6 (5,0-37,8) |
| aantal personen | n=58 | n=69 | n=66 | n=95 |

*gepoolde data van 2 studies

Absorptie

Atovaquon is een sterk lipofiele verbinding met een geringe oplosbaarheid in water. De absolute biologische beschikbaarheid bij met HIV-geïnfekteerde patiënten na een enkele dosis atovaquon van 750 mg ingenomen met voedsel is 23%, met een interindividuele variabiliteit van ongeveer 45%.

ATOVAQUON/PROGUANIL HCl TEVA 62,5 MG/25 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 16 maart 2020
Bladzijde : 13

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 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 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 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 40 kg dan bij een patiënt van 20 kg. De gemiddelde orale klaring bij kinderen en volwassenen die tussen de 5 en 40 kg wegen varieert van 0,5 tot 6,3 l/uur voor atovaquon en van 8,7 tot 64 l/uur voor proguanil.

Farmacokinetiek bij patiënten met verminderde nierfunctie

Er zijn geen studies uitgevoerd bij kinderen met een verminderde nierfunctie.

ATOVAQUON/PROGUANIL HCl TEVA 62,5 MG/25 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 16 maart 2020
Bladzijde : 14

Bij volwassen 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 volwassen patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (< 30 ml/min/1,73 m²) 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

Er zijn geen studies uitgevoerd bij kinderen met een verminderde leverfunctie.

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

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

Er zijn geen gegevens beschikbaar over volwassen 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 Atovaquon/Proguanil HCl Teva 250 mg/100 mg 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.

ATOVAQUON/PROGUANIL HCl TEVA 62,5 MG/25 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 16 maart 2020
Bladzijde : 15

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 metabool 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 supplementie met foliumzuur.

Carcinogeniteit

Oncogeniteitsstudies bij muizen met alleen atovaquon 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 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 silicium (E551)

Filmomhulling

Hypromellose (E464)
Titaandioxide (E171)
Macrogol 400
Macrogol 8000
Rood IJzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

ATOVAQUON/PROGUANIL HCl TEVA 62,5 MG/25 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 16 maart 2020
Bladzijde : 16

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

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 111744

ATOVAQUON/PROGUANIL HCl TEVA 62,5 MG/25 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 16 maart 2020
Bladzijde : 17

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

0320.6v.EV