

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Atovaquon/Proguanil HCl CF 250/100 mg</b> , filmomhulde tabletten	RVG 118552	
Atovaquon/Proguanil hydrochloride		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-1

## Samenvatting van de productkenmerken

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Atovaquon/Proguanil HCl CF 250/100 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-achtig 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/Proguanil HCl CF 250/100 mg 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.

Atovaquon/proguanil is zowel effectief tegen stammen van *Plasmodium falciparum* die gevoelig en ongevoelig zijn voor andere antimalariamiddelen. Daarom wordt het speciaal aanbevolen voor profylaxe en behandeling van *Plasmodium falciparum* malaria in gebieden waar het pathogeen resistent is tegen andere antimalariamiddelen.

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:*

Bij de profylaxe moet Atovaquon/Proguanil HCl CF 250/100 mg:

- 24 tot 48 uur vóór het betreden van een malaria-endemisch gebied worden gestart

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 12-2021	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW160335	<b>Rev.</b> 2.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Atovaquon/Proguanil HCl CF 250/100 mg</b> , filmomhulde tabletten	RVG 118552	
Atovaquon/Proguanil hydrochloride		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-2

- 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/proguanil werden vastgesteld in studies tot 12 weken bij inwoners (semi-immuun) van een endemisch gebied.

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

Eenmaal daags 1 tablet Atovaquon/Proguanil HCl CF 250/100 mg.

Atovaquon/Proguanil HCl CF 250/100 mg tabletten worden niet aanbevolen als malariaprofylaxe bij personen met een lichaamsgewicht van minder dan 40 kg.

Behandeling:

Dosering bij volwassenen

Gedurende drie opeenvolgende dagen eenmaal daags vier tabletten Atovaquon/Proguanil HCl CF 250/100 mg.

Dosering bij kinderen met een gewicht van 11 kg of meer:

11 - 20 kg lichaamsgewicht. Gedurende 3 opeenvolgende dagen eenmaal daags 1 tablet.

21 - 30 kg lichaamsgewicht. Gedurende 3 opeenvolgende dagen eenmaal daags 2 tabletten.

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

> 40 kg lichaamsgewicht. Zie dosering bij volwassenen.

Dosering bij ouderen

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

Dosering bij 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/Proguanil HCl CF 250/100 mg aanbevolen te worden voor de behandeling van acute *Plasmodium falciparum* malaria (zie rubriek 4.4 en 5.2). Voor de profylaxe van *Plasmodium falciparum* malaria bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie wordt verwezen naar rubriek 4.3.

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).

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 CF 250/100 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 stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 12-2021	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW160335	<b>Rev.</b> 2.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Atovaquon/Proguanil HCl CF 250/100 mg</b> , filmomhulde tabletten	RVG 118552	
Atovaquon/Proguanil hydrochloride		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-3

Atovaquon/Proguanil HCl CF 250/100 mg is gecontra-indiceerd voor de profylaxe van *Plasmodium 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 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 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 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/proguanil wordt gebruikt om malaria te behandelen bij deze patiënten, moeten de parasitemie alsook de klinische toestand van de patiënt nauwkeurig worden gecontroleerd.

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 die atovaquon/proguanil gebruiken. Wanneer bij patiënten een allergische reactie optreedt (zie rubriek 4.8), dan moet het gebruik van atovaquon/proguanil onmiddellijk worden gestopt en worden vervangen door een geschikte behandeling.

Atovaquon/proguanil toonde geen activiteit tegen hypnozoïten van *Plasmodium vivax* daar een terugkeer van de parasite regelmatig optrad wanneer malaria veroorzaakt door *Plasmodium vivax* met enkel atovaquon/proguanil werd behandeld. Reizigers die intensief zijn blootgesteld aan *Plasmodium vivax* of *Plasmodium 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 hypnozoïten.

In het geval van opnieuw uitbrekende infecties veroorzaakt door *Plasmodium falciparum* na behandeling met atovaquon/proguanil of falen van chemoprofylaxe met atovaquon/proguanil, moeten de patiënten behandeld worden met een ander bloedschizonticide daar dergelijke voorvallen kunnen wijzen op een resistentie van de parasiet.

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

Gelijktijdige toediening van atovaquon/proguanil en efavirenz of versterkte protease-inhibitoren moet vermeden worden waar mogelijk (zie rubriek 4.5). De gelijktijdige toediening van atovaquon/proguanil 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/proguanil 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).

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 12-2021	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW160335	<b>Rev.</b> 2.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Atovaquon/Proguanil HCl CF 250/100 mg</b> , filmomhulde tabletten	RVG 118552	
Atovaquon/Proguanil hydrochloride		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-4

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 *Plasmodium falciparum* malaria (zie rubriek 4.2, 4.3 en 5.2).

De veiligheid en de doeltreffendheid van atovaquon/proguanil 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.

#### Hulpstoffen

Dit geneesmiddel 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 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 vermeden (zie rubriek 4.4).

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.

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 atovaquon/proguanil bij patiënten die chronisch behandeld worden met orale anticoagulantia. Afhankelijk van de INR-waarden kan het nodig zijn de dosering van orale anticoagulantia aan te passen tijdens een behandeling met atovaquon/proguanil of na de stopzetting ervan.

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

De gelijktijdige toediening van atovaquon in een dosis van 45 mg/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 sulfamethoxazol/trimethoprim). 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).

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 12-2021	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW160335	<b>Rev.</b> 2.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Atovaquon/Proguanil HCl CF 250/100 mg</b> , filmomhulde tabletten	RVG 118552	
Atovaquon/Proguanil hydrochloride		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-5

#### 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.

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/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

De atovaquonconcentraties in moedermelk van ratten waren 30% van de plasmaconcentraties 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 dient niet te worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven.

#### 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 atovaquon/proguanil voor de behandeling van malaria, waren de meest algemeen gerapporteerde bijwerkingen: buikpijn, hoofdpijn, anorexie, misselijkheid, braken, diarree en hoesten. In klinische studies van atovaquon/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  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ), 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/proguanil op de groei, de puberteit en de algemene ontwikkeling niet bestudeerd.

Stelsel/orgaan-klasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend <sup>2</sup>
-----------------------	-----------	------	------	--------	--------------------------

Department of Regulatory Affairs	Date: 12-2021	Authorisation	Disk: JW160335	Rev. 2.0	Approved MEB
----------------------------------	---------------	---------------	----------------	----------	--------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Atovaquon/Proguanil HCl CF 250/100 mg</b> , filmomhulde tabletten	RVG 118552	
Atovaquon/Proguanil hydrochloride		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-6

<b>Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen</b>		Anemie Neutropenie <sup>1</sup>			Pancytopenie
<b>Immuunsysteem-aandoeningen</b>		Allergische reacties			Angio-oedeem <sup>3</sup> Anafylaxie (zie rubriek 4.4) Vasculitis <sup>3</sup>
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>		Hyponatriëmie <sup>1</sup> Anorexie	Verhoogde amylase-spiegels <sup>1</sup>		
<b>Psychische stoornissen</b>		Abnormale dromen Depressie	Angst	Hallucinaties	Paniek aanval Huilen Nachtmerries Psychotische stoornissen
<b>Zenuwstelsel-aandoeningen</b>	Hoofdpijn	Insomnia Duizeligheid			Insult
<b>Hartaandoeningen</b>			Hartkloppingen		Tachycardie
<b>Maagdarmsstelsel-aandoeningen</b>	Misselijkheid <sup>1</sup> Braken Diarree Buikpijn		Stomatitis		Maagpijn <sup>3</sup> Ontsteking van het mond-slijmvlies <sup>3</sup>
<b>Lever- en gal-aandoeningen</b>		Verhoogde leverenzymen <sup>1</sup>			Hepatitis Cholestase <sup>2</sup>
<b>Huid- en onderhuid-aandoeningen</b>		Pruritus Uitslag	Haaruitval Urticaria		Stevens-Johnson syndroom Erythema multiforme Blaren Huidexfoliatie Fotosensitiviteits reacties
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>		Koorts			
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen</b>		Hoesten			

<sup>1</sup> Frequentie genomen uit de SmPC van atovaquon. Patiënten die deelgenomen hebben aan klinische onderzoeken met atovaquon hebben hogere doses 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.

<sup>2</sup> Spontane postmarketing meldingen. De frequentie is onbekend.

<sup>3</sup> Waargenomen met proguanil.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 12-2021	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW160335	<b>Rev.</b> 2.0	<b>Approved MEB</b>
----------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Atovaquon/Proguanil HCl CF 250/100 mg</b> , filmomhulde tabletten	RVG 118552	
Atovaquon/Proguanil hydrochloride		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-7

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](http://www.lareb.nl).

#### 4.9 Overdosering

Er is onvoldoende ervaring om de gevolgen van een overdosering met atovaquon/proguanil 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

##### Werkingsmechanisme:

De werkzame bestanddelen van Atovaquon/Proguanil HCl CF 250/100 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 elektrontransport, op het niveau van het cytochroom-bc<sub>1</sub>-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 oefent een krachtige werking uit op de stammen van *Plasmodium species* (IC<sub>50</sub> *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 hoofdmetaboliet cycloguanil (IC<sub>50</sub> *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, IC<sub>50</sub> *in vitro* van 600 - 3000 ng/ml).

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.

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 12-2021	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW160335	<b>Rev.</b> 2.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Atovaquon/Proguanil HCl CF 250/100 mg</b> , filmomhulde tabletten	RVG 118552	
Atovaquon/Proguanil hydrochloride		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-8

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Er zijn geen farmacokinetische interacties tussen atovaquon en proguanil bij de aanbevolen doseringen. In klinische studies, waarbij atovaquon/proguanil aan kinderen is toegediend in een dosering gebaseerd op het lichaamsgewicht, liggen de dalspiegels van atovaquon, proguanil en cycloguanil bij kinderen in het algemeen binnen de waarden zoals waargenomen bij volwassenen.

### Absorptie

Atovaquon is een sterk lipofiele verbinding met een geringe oplosbaarheid in water. De absolute biologische beschikbaarheid bij met HIV-geïnfecteerde 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 om atovaquon/proguanil 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 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

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 12-2021	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW160335	<b>Rev.</b> 2.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------



Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Atovaquon/Proguanil HCl CF 250/100 mg</b> , filmomhulde tabletten	RVG 118552	
Atovaquon/Proguanil hydrochloride		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-9

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 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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> en AUC van atovaquon verlaagd met respectievelijk 64% en 54%.

Tevens zijn de eliminatiehalfwaardetijden voor proguanil (t<sub>1/2</sub> 39 uur) en cycloguanil (t<sub>1/2</sub> 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 atovaquon 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<sub>max</sub> 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/proguanil 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 atovaquon of proguanil als afzonderlijke verbindingen mutagene activiteit hebben.

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 12-2021	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW160335	<b>Rev.</b> 2.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Atovaquon/Proguanil HCl CF 250/100 mg</b> , filmomhulde tabletten	RVG 118552	
Atovaquon/Proguanil hydrochloride		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-10

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

Cycloguanil, de actieve metabooliet 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 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 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 atovaquon zijn niet uitgevoerd.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern

Poloxameer 188  
Microkristallijn cellulose  
Laagesubstitueerd hydroxypropylcellulose  
Povidon K30  
Natriumzetmeelglycolaat, type A  
Silica, colloïdaal watervrij  
Magnesiumstearaat (E470b)

#### Tabletomhulling

Hypromellose  
Titaandioxide (E171)  
IJzeroxide rood (E172)  
Macrogol 400  
Macrogol 8000

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

36 maanden

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 12-2021	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW160335	<b>Rev.</b> 2.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Atovaquon/Proguanil HCl CF 250/100 mg</b> , filmomhulde tabletten	RVG 118552	
Atovaquon/Proguanil hydrochloride		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-11

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC (helder) en harde PVC/PVDC-aluminium blisterverpakkingen met 12 tabletten.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

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

Centrafarm B.V.  
Van de Reijtstraat 31-E  
4814 NE Breda  
Nederland

## 8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 118552 Atovaquon/Proguanil HCl CF 250/100 mg, filmomhulde tabletten

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 december 2016

Datum van verlenging van de vergunning: 26 september 2021

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 8 december 2021

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 12-2021	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW160335	<b>Rev.</b> 2.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------