

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Atovaquon Glenmark 750 mg/5 ml suspensie voor oraal gebruik

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml suspensie bevat 150 mg atovaquon.

Een eenheidsdosis van 5 ml bevat 750 mg atovaquon.

Hulpstof(fen) met bekend effect: elke 5 ml suspensie bevat 50,00 mg benzylalcohol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor oraal gebruik.

Atovaquon Glenmark suspensie voor oraal gebruik is een heldere gele vloeistof.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Atovaquon Glenmark is geïndiceerd voor:

de acute behandeling van lichte tot matige vormen van *Pneumocystis carinii* (geherclassificeerd tot *P. jiroveci*) pneumonie (PCP) (verschil van de alveolaire en de arteriële zuurstofspanning  $[(A-a) DO_2] \leq 45$  mmHg (6 kPa) en zuurstofspanning in arterieel bloed  $(PaO_2) \geq 60$  mmHg (8 kPa) wanneer omgevingslucht wordt ingeademd) bij patiënten die intolerant zijn voor behandeling met co-trimoxazol (zie rubriek 4.4).

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

Men dient patiënten er nadrukkelijk op te wijzen dat de volledige voorgeschreven dosis Atovaquon Glenmark met voedsel moet worden ingenomen. De aanwezigheid van voedsel – in het bijzonder voedsel met een hoog vetgehalte – vergroot de biologische beschikbaarheid met een factor twee tot drie.

##### **Dosering bij volwassenen**

*Pneumocystis* (geherclassificeerd tot *P. jiroveci*) pneumonie:

De aanbevolen orale dosering is 750 mg tweemaal daags (oftewel 1 x 5 ml 's ochtends en 1 x 5 ml 's avonds) in te nemen met voedsel gedurende 21 dagen.

Hogere doseringen kunnen wellicht effectiever zijn voor bepaalde patiënten (zie rubriek 5.2).

##### **Dosering bij kinderen**

De klinische werkzaamheid is niet onderzocht.

### **Dosering bij ouderen**

Er zijn geen onderzoeken met Atovaquon Glenmark bij ouderen verricht (zie rubriek 4.4).

### **Patiënten met nier- of leverinsufficiëntie**

Atovaquon Glenmark is niet specifiek onderzocht bij patiënten met ernstige nier- of leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2 voor de farmacokinetiek bij volwassenen). Indien het noodzakelijk is om dergelijke patiënten met Atovaquon Glenmark te behandelen, wordt voorzichtigheid geadviseerd en dient de toediening nauwgezet te worden gecontroleerd. Atovaquon Glenmark bevat benzylalcohol (zie rubriek 4.4).

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Het is aangetoond dat diarree bij het begin van de behandeling is geassocieerd met significant lagere plasmaspiegels van atovaquon. Deze houden op hun beurt verband met een hogere incidentie van falen van de behandeling en een geringer overlevingspercentage. Om deze reden dienen andere behandelingen te worden overwogen bij dergelijke patiënten en bij patiënten die moeite hebben om Atovaquon Glenmark in te nemen met voedsel.

Patiënten die gelijktijdig tetracycline gebruiken, dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening van atovaquon en efavirenz of boosted proteaseremmers moet waar mogelijk worden vermeden (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening van atovaquon met rifampicine of rifabutine wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

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

Atovaquon kan de spiegels van etoposide en de metabolieten ervan verhogen (zie rubriek 4.5).

De werkzaamheid van Atovaquon Glenmark is niet systematisch onderzocht:

- i) bij patiënten bij wie andere PCP-therapie faalde, met inbegrip van co-trimoxazol;
- ii) bij de behandeling van ernstige episoden van PCP [(A-a) DO<sub>2</sub> > 45 mm Hg (6 kPa)];
- iii) als profylactisch middel tegen PCP
- iv) in vergelijking met intraveneus pentamidine voor de behandeling van PCP.

Er zijn geen gegevens beschikbaar bij immunogecompromitteerde patiënten (zonder HIV) die lijden aan PCP.

Er is geen klinische ervaring opgedaan met behandeling met atovaquon bij oudere patiënten. Om deze reden dient het gebruik bij ouderen zorgvuldig te worden gecontroleerd.

Patiënten met een longziekte dienen zorgvuldig te worden onderzocht op andere oorzaken van hun aandoening dan PCP en zo nodig met additionele middelen te worden behandeld. Naar verwachting is Atovaquon Glenmark niet werkzaam tegen ziekten veroorzaakt door andere schimmels, bacteriën, mycobacteriën of virussen.

### **Benzylalcohol**

Atovaquon Glenmark bevat benzylalcohol wat allergische reacties kan veroorzaken.

Benzylalcohol is in verband gebracht met het risico op accumulatie bij pasgeboren babies (jonger dan 4 weken oud) vanwege metabole onvolgroeidheid. Intraveneuze toediening van benzylalcohol is in verband gebracht met ernstige bijwerkingen en overlijden bij neonaten ('gaspings'-syndroom). De minimale hoeveelheid benzylalcohol waarbij toxiciteit kan optreden is niet bekend.

Niet langer dan een week gebruiken bij jonge kinderen (jonger dan 3 jaar) vanwege het risico op accumulatie.

Moet voorzichtig worden gebruikt en alleen indien nodig, vooral bij zwangere of borstvoedende patiënten of bij patiënten met een lever- of nierfunctiestoornis vanwege het risico op accumulatie en toxiciteit (metabole acidose).

#### Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 5 ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Aangezien de ervaring beperkt is, dient men voorzichtig te zijn met het gelijktijdige gebruik van andere geneesmiddelen in combinatie met Atovaquon Glenmark.

Gelijktijdige toediening van atovaquon met rifampicine of rifabutine wordt niet aanbevolen omdat bekend is dat hierdoor de plasmaconcentratie van atovaquon met respectievelijk ongeveer 50% en 34% wordt 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). Er moet een andere antiemeticumbehandeling worden gegeven.

Er is waargenomen dat de atovaquon concentratie met 75% kan afnemen wanneer het in combinatie met efavirenz of boosted proteaseremmers gebruikt wordt. Deze combinatie dient waar mogelijk te worden vermeden (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdige behandeling met tetracycline werd in verband gebracht met afnames van de plasmaconcentratie van atovaquon.

Het gelijktijdig toedienen van atovaquon in doses van 45 mg/kg/dag voor de profylaxe van PCP bij kinderen (n=9) met acute lymfoblastische leukemie, verhoogde de plasmaconcentratie (AUC) van etoposide en zijn metaboliet etoposidecatechol tot een mediaan van 8,6% en 28,4% (respectievelijk in vergelijking met de gelijktijdige toediening van etoposide en sulfamethoxazol-trimethoprim). Voorzichtigheid moet worden betracht bij patiënten die een gelijktijdige behandeling met etoposide ontvangen (zie rubriek 4.4).

In klinische onderzoeken met Atovaquon Glenmark werden geringe dalingen van de plasmaconcentraties van atovaquon (gemiddeld < 3 µg/ml) geassocieerd met gelijktijdige toediening van paracetamol, benzodiazepines, aciclovir, opiaten, cefalosporines, antidiarrhoïca en laxemiddelen. Het oorzakelijk verband tussen de veranderingen in plasmaconcentraties van atovaquon en de hierboven genoemde geneesmiddelen is onbekend.

*Met behulp van klinische onderzoeken is de interactie van Atovaquon Glenmark tabletten onderzocht met:*

Zidovudine - Zidovudine blijkt de farmacokinetiek van atovaquon niet te beïnvloeden. Farmacokinetische gegevens wijzen er echter op dat atovaquon de snelheid waarmee zidovudine tot zijn glucuronidemetaboliet wordt omgezet, verlaagt (AUC van zidovudine bij steady-state was met 33% vergroot en de piek

plasmaconcentratie van het glucuronide was met 19% verminderd). Bij doseringen van zidovudine van 500 of 600 mg/dag lijkt het echter onwaarschijnlijk dat een 3 weken durende gelijktijdige behandeling met Atovaquon Glenmark wegens acute PCP zal leiden tot een verhoogde incidentie van bijwerkingen die te wijten zijn aan hogere plasmaspiegels van zidovudine.

Didanosine (ddI) - In een prospectieve, "multidose", interactiestudie van atovaquon met didanosine (ddI) is vastgesteld dat de farmacokinetiek van atovaquon niet door ddI wordt beïnvloed. Echter, de AUC-waarde van ddI nam met 24% af na gelijktijdige toediening met atovaquon. Het is onwaarschijnlijk dat dit van klinisch significante betekenis is.

Niettemin, aangezien de werkingsmechanismen van de interacties onbekend zijn, kunnen de effecten van toediening van atovaquon op zidovudine en ddI groter zijn na toediening van atovaquon als suspensie voor oraal gebruik. De mogelijk hogere plasmaspiegels van atovaquon na toediening van de suspensie voor oraal gebruik, zouden grotere veranderingen in de AUC-waarden van zidovudine of ddI kunnen induceren dan de

veranderingen waargenomen na toediening van atovaquon als tabletten. Patiënten die atovaquon en zidovudine gebruiken, dienen regelmatig te worden gecontroleerd op met zidovudine geassocieerde bijwerkingen.

Gelijktijdige toediening van Atovaquon Glenmark en indinavir resulteert in een significante afname van de C<sub>min</sub> van indinavir (23% afname; 90% BI 8-35%) en van de AUC (9% afname; 90% BI, 1-18%). Voorzichtigheid moet worden betracht voor het gelijktijdig toepassen met atovaquon door het mogelijke risico op het mislukken van de behandeling met indinavir.

De volgende geneesmiddelen werden in klinische onderzoeken met Atovaquon Glenmark niet in verband gebracht met een verandering in de steady-state plasmaconcentraties van atovaquon: fluconazol, clotrimazol, ketoconazol, antacida, systemische corticosteroïden, niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), anti-emetica (metoclopramide uitgezonderd) en H<sub>2</sub>-antagonisten.

Atovaquon is in grote mate aan plasma-eiwitten gebonden en voorzichtigheid moet worden betracht wanneer Atovaquon Glenmark gelijktijdig wordt toegediend met andere geneesmiddelen met een grote plasma-eiwitbinding en een geringe therapeutische breedte. *In vivo* wordt de farmacokinetiek, metabolisme of de mate van

eiwitbinding van fenytoïne niet beïnvloed door atovaquon. *In vitro* is er op het niveau van de plasma-eiwitbinding geen interactie tussen atovaquon en kinine, fenytoïne, warfarine, sulfamethoxazol, indometacine of diazepam.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Er is geen informatie over de effecten van toediening van atovaquon tijdens de zwangerschap bij de mens. Atovaquon dient tijdens de zwangerschap niet te worden gebruikt tenzij het therapeutische voordeel voor de moeder opweegt tegen elk mogelijk risico voor de zich ontwikkelende foetus. Atovaquon Glenmark bevat benzylalcohol (zie rubriek 4.4).

Er zijn onvoldoende gegevens uit dieronderzoeken om het mogelijke risico voor het vermogen tot voortplanting te kunnen beoordelen.

## Borstvoeding

Het is niet bekend of atovaquon in moedermelk wordt uitgescheiden en derhalve wordt het geven van borstvoeding niet aanbevolen. Atovaquon Glenmark bevat benzylalcohol (zie rubriek 4.4).

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot het effect van Atovaquon Glenmark op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen, maar een nadelig effect op zulke activiteiten wordt op basis van de farmacologie van het geneesmiddel niet verwacht.

## **4.8 Bijwerkingen**

Patiënten die deelnamen aan klinische onderzoeken met atovaquon hadden vaak bijwerkingen ervaren die consistent zijn met het verloop van gevorderd Humaan Immunodeficiëntie Virus (HIV) ziekte of met gelijktijdig gebruikte middelen. De volgende bijwerkingen zijn gemeld en blijken een verwacht (ten minste mogelijk) causaal verband te hebben met de behandeling met atovaquon, in de hieronder vermelde frequenties.

De frequenties worden gedefinieerd als zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), onbekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

### *Bloed- en lymfestelselaandoeningen*

Vaak: anemie, neutropenie

### *Voedings- en stofwisselingsstoornissen*

Vaak: hyponatriëmie

### *Psychische stoornissen*

Vaak: slapeloosheid

### *Zenuwstelselaandoeningen*

Vaak: hoofdpijn

### *Maagdarmstelselaandoeningen*

Zeer vaak: misselijkheid

Vaak: diarree, braken

### *Lever- en galaandoeningen*

Vaak: verhoogde leverenzymwaarden

### *Immuunsysteemaandoeningen*

Vaak: overgevoelighedsreacties, inclusief angio-oedeem, bronchospasme en keelbeklemming

### *Huid- en onderhuidaandoeningen*

Zeer vaak: huiduitslag, pruritus

Vaak: urticaria

Niet bekend: erythema multiforme, Stevens-Johnson-syndroom

### *Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen*

Vaak: koorts

### *Onderzoeken*

Soms: verhoogde amylasespiegels

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

## 4.9 Overdosering

Er is onvoldoende ervaring om de gevolgen van een overdosering met atovaquon te voorspellen of een specifieke behandeling voor te stellen. Echter, in de gemelde gevallen van overdosering kwamen de waargenomen effecten overeen met de bekende bijwerkingen van het geneesmiddel. In het geval van overdosering dient de patiënt te worden gecontroleerd en dient standaard ondersteunende behandeling te worden toegepast.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antiprotozoa, ATC-code: P01A X06.

#### Werking

Atovaquon is een selectieve en sterke remmer van de eukaryotische mitochondriale elektronentransportketen in een aantal van de parasitaire protozoën en de parasietenschimmel *P. jiroveci*. Het aangrijpingspunt blijkt het cytochroom-bc<sub>1</sub>-complex (complex III) te zijn. Het uiteindelijke metabole effect van een dergelijke blokkade is waarschijnlijk de remming van de nucleïnezuur en de ATP-synthese.

#### Microbiologie

Atovaquon heeft een sterke activiteit, zowel *in vitro* als in diermodellen, tegen *Pneumocystis* sp (IC<sub>50</sub> 0,5-8 µg/ml).

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

#### Absorptie

Atovaquon is een zeer lipofiele verbinding met een geringe oplosbaarheid in water. De mate van binding aan plasma-eiwitten is 99,9%. De biologische beschikbaarheid van het geneesmiddel vertoont een relatieve afname bij enkelvoudige doses boven 750 mg en kent een aanzienlijke interindividuele variabiliteit. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid van een enkelvoudige dosis van 750 mg atovaquon suspensie voor oraal gebruik toegediend met voedsel aan volwassen, HIV-positieve mannen is 47% (voor Atovaquon Glenmark tabletten is dit 23%). Na intraveneuze toediening bedraagt het verdelingsvolume  $0,62 \pm 0,19$  l/kg en de klaring  $0,15 \pm 0,09$  ml/min/kg.

De biologische beschikbaarheid van atovaquon is groter wanneer atovaquon wordt toegediend met voedsel dan in een nuchtere toestand. Bij gezonde vrijwilligers vergrootte een standaardontbijt (23 g vet; 610 kcal) de biologische beschikbaarheid twee- tot drievoudig na een enkelvoudige dosis van 750 mg. De gemiddelde oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijd curve (AUC) van atovaquon was met een factor 2,5 toegenomen en de gemiddelde C<sub>max</sub> was met een factor 3,4 toegenomen. De gemiddelde ( $\pm$  SD) AUC-waarden voor de suspensie voor oraal gebruik waren  $324,3 (\pm 115,0)$  µg/ml.uur in nuchtere toestand en  $800,6 (\pm 319,8)$  µg/ml.uur na inname met voedsel.

In een veiligheids- en farmacokinetisch onderzoek bij patiënten met PCP werden de volgende resultaten verkregen:

doseringschema	750 mg tweemaal daags	1000 mg tweemaal daags
----------------	-----------------------	------------------------

Aantal patiënten	18	9
C <sub>average, ss</sub> (spreiding)	22 µg/ml (6-41)	25,7 µg/ml (15-36)
% patiënten met C <sub>average, ss</sub> > 15 µg/ml	67%	100%

In een kleine studie naar veiligheid en farmacokinetiek met twee hogere doseringsschema's (750 mg driemaal daags [n=8] en 1500 mg tweemaal daags [n=8]) bij HIV-geïnfecteerde vrijwilligers met ernst van de ziektecriteria vergelijkbaar met die van patiënten met PCP, werden vergelijkbare C<sub>average</sub> bereikt voor de twee doseringen. Deze waren voor de 750 mg driemaal daags en voor de 1500 mg tweemaal daags: 24,8 µg/ml (7-40) en 23,4 µg/ml (7-35) respectievelijk. Bovendien werd bij beide doseringsschema's een C<sub>average, ss</sub> > 15 µg/ml bereikt in 87,5% van de patiënten.

Een gemiddelde steady-state concentratie boven 15 µg/ml voorspelt een hoog (> 90%) slagingspercentage.

Bij gezonde vrijwilligers en bij patiënten met AIDS is de halfwaardetijd van atovaquon 2 tot 3 dagen.

#### *Biotransformatie/Eliminatie*

Bij gezonde vrijwilligers zijn er geen aanwijzingen dat het geneesmiddel wordt gemetaboliseerd en de uitscheiding van atovaquon in de urine is verwaarloosbaar; de oorspronkelijke stof wordt voornamelijk (> 90%) onveranderd met de feces uitgescheiden.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

#### **Carcinogeniteit**

Oncogeniteitsonderzoeken bij muizen laten een toename van incidenties zien van hepatocellulaire adenomen en carcinomen zonder bepaling van het "geen waargenomen bijwerkingen" niveau. Deze bevindingen werden niet bij ratten waargenomen en mutageniteitstesten waren negatief. Deze bevindingen lijken samen te hangen met de inherente gevoeligheid van muizen voor atovaquon en kunnen in de klinische situatie als niet relevant worden beschouwd.

#### **Reproductietoxiciteit**

Onderzoeken bij konijnen in het doseringsbereik van 600 tot 1200 mg/kg gaven aanwijzingen voor maternale- en embryotoxiciteit.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Benzylalcohol  
Xanthaangom  
Poloxameer 188  
Hypromellose  
Natriumsaccharinedihydraat  
Citroenzuurmonohydraat  
Natriumcitraatdihydraat  
Gezuiverd water

Tutti-Frutti-smaak (051880 AP0551) die de smaakstoffen maïsmaltodextrine, propyleenglycol en alfa-tocoferol bevat.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

Na de eerste opening kan de suspensie 21 dagen worden bewaard.

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

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

226 ml in een plastic fles (HDPE) met voor kinderen moeilijk te openen dop (polypropyleen).

Een 5 ml maatlepel (polypropyleen) is meegeleverd.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere hantering**

Niet verdunnen.

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

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

Glenmark Arzneimittel GmbH  
Industriestr. 31  
82194 Gröbenzell  
Duitsland

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

RVG 119618

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 maart 2018

Datum van laatste verlenging: 5 januari 2023

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 10 juni 2022