

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Atovaquon/Proguanil HCl AmaroX 62,5 mg/25 mg filmomhulde tabletten.

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet Atovaquon/Proguanil HCl AmaroX bevat 62,5 mg atovaquon en 25 mg proguanilhydrochloride.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke tablet Atovaquon/Proguanil HCl AmaroX bevat minder dan 1 mmol natrium en is dus in wezen 'natriumvrij'.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Roze, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten met de opdruk 'I' op de ene kant en '11' op de andere kant. De tabletten hebben een diameter van 7,20 - 7,60 mm.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Profylaxe van *Plasmodium falciparum* malaria bij volwassenen en kinderen met een gewicht van 11-40 kg.

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

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.

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	Eén Atovaquon/Proguanil HCl AmaroX 62,5 mg/25 mg filmomhulde tablet

21-30	125	50	Twee Atovaquon/Proguanil HCl Amarox 62,5 mg/25 mg filmomhulde tabletten
31-40	187,5	75	Drie Atovaquon/Proguanil HCl Amarox 62,5 mg/25 mg filmomhulde tabletten
>40	250	100	Personen > 40 kg moeten eenmaal daags EEN Atovaquon/Proguanil HCl AmaroX 250/100 mg filmomhulde tablet innemen

De veiligheid en werkzaamheid van atovaquon/proguanil 62,5 mg/25 mg tabletten bij de profylaxe van malaria bij kinderen die minder dan 11 kg wegen zijn niet vastgesteld.

Bij de profylaxe van malaria moet dit middel:

- 24 tot 48 uur vóór het betreden van het endemische malariagebied worden gestart
- gedurende de hele verblijfsperiode worden gebruikt
- tot 7 dagen na het verlaten van het gebied worden gecontinueerd.

De veiligheid en werkzaamheid van atovaquon/proguanil 62,5 mg/25 mg tabletten zijn vastgesteld gedurende studies van 12 weken bij semi-immune inwoners van een endemisch gebied (zie rubriek 5.1).

Bij personen die niet immuun zijn, was de gemiddelde duur van blootstelling in klinische studies 27 dagen.

Behandeling

Dosering bij personen met een gewicht van 5-11 kg

	Dosering/dag		
Lichaamsgewicht (kg)	Atovaquon (mg)	Proguanil (mg)	Aantal tabletten
5-8	125	50	eenmaal daags twee Atovaquon/Proguanil HCl AmaroX 62,5 mg/25 mg filmomhulde tabletten, gedurende 3 operevolgende dagen
9-10	187,5	75	eenmaal daags drie Atovaquon/Proguanil HCl AmaroX 62,5 mg/25 mg filmomhulde tabletten, gedurende 3 operevolgende dagen
≥ 11	Zie de SmPC van Atovaquon/Proguanil HCl AmaroX 250 mg/100 mg filmomhulde tabletten		

De veiligheid en werkzaamheid van atovaquon/proguanil 62,5 mg/25 mg tabletten bij de behandeling van malaria bij kinderen die minder dan 5 kg wegen 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 AmaroX 250 mg/100 mg filmomhulde tabletten. Raadpleeg de samenvatting van de productkenmerken van Atovaquon/Proguanil HCl AmaroX 250 mg/100 mg filmomhulde tabletten voor de aanbevolen doseringsschema's bij deze personen. Atovaquon/Proguanil

HCl AmaroX 250 mg/100 mg filmomhulde tabletten zijn viermaal zo sterk als Atovaquon/Proguanil HCl AmaroX 62,5 mg/25 mg filmomhulde tabletten. In omstandigheden waarbij onvoldoende Atovaquon/Proguanil HCl AmaroX 250 mg/100 mg beschikbaar is kan Atovaquon/Proguanil HCl AmaroX 62,5 mg/25 mg worden voorgeschreven.

Leverinsufficiëntie

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 naar verwachting niet nodig (zie rubriek 5.2).

Nierinsufficiëntie

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 AmaroX 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).

Indien een patiënt geen voedsel verdraagt, dient Atovaquon/Proguanil HCl AmaroX 62,5 mg/25 mg filmomhulde tabletten 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 AmaroX 62,5 mg/25 mg filmomhulde tabletten moeten bij voorkeur heel doorgeslikt worden. Als er problemen worden ondervonden met het toedienen van de tabletten aan kleine kinderen, kunnen de tabletten vlak voor inname fijngemaakt worden en vermengd met voedsel of met een zuiveldrank.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen). Atovaquon/Proguanil HCl AmaroX is gecontra-indiceerd voor de profylaxe van *P. falciparum* malaria bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 30 ml/min).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De veiligheid en werkzaamheid van Atovaquon/Proguanil HCl AmaroX 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 AmaroX 62,5 mg/25 mg filmomhulde tabletten als profylaxe of voor de behandeling van malaria gebruiken, moeten bij braken binnen één 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 HCl AmaroX als malariaprofylaxe. Echter, zoals ook bij andere antimalariamiddelen, wordt aan personen met diarree of braken geadviseerd door te gaan met het toepassen van malariapreventiemaatregelen door het gebruik van persoonlijke beschermende maatregelen (insectenwerend middel, klamboe).

Indien bij patiënten met acute malaria diarree of braken optreedt, moet een andere therapie worden overwogen. Als Atovaquon/Proguanil HCl AmaroX bij deze patiënten wordt gebruikt om malaria te behandelen, moet bij deze patiënten parasitemie en klinische conditie goed worden gemonitord.

Atovaquon/proguanil is niet onderzocht voor 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 HCl AmaroX onmiddellijk worden gestopt en een geschikte behandeling worden ingesteld.

Het is aangetoond dat Atovaquon/proguanil niet werkzaam is tegen hypnozoïten van *Plasmodium vivax* omdat een terugkeer van de parasiet regelmatig optrad wanneer *P. vivax malaria* werd behandeld met alleen atovaquon/proguanil. Reizigers met intensieve blootstelling aan *P. vivax* of *P. ovale*, en diegenen die malaria hebben ontwikkeld, veroorzaakt door een van deze parasieten, vereisen extra behandeling met een geneesmiddel dat actief is tegen hypnozoïeten.

In geval van weer terugkerende infecties veroorzaakt door *P. falciparum* na behandeling met Atovaquon/Proguanil HCl AmaroX, of falen van chemoprophylaxe met Atovaquon/Proguanil HCl AmaroX 62,5 mg/25 mg moeten de patiënten worden behandeld met een ander bloedschizonticide omdat zulke gebeurtenissen kunnen duiden op resistentie van de parasiet.

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

Gelijktijdige toediening van Atovaquon/Proguanil HCl AmaroX en efavirenz of boosted proteaseremmers moet waar mogelijk worden vermeden (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening van Atovaquon/Proguanil HCl AmaroX 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).

Voorzichtigheid is geboden bij het starten of stoppen van malariaprofylaxe of behandeling met Atovaquon/Proguanil HCl AmaroX bij patiënten op continue behandeling met warfarine en andere op coumarine gebaseerde anticoagulantia (zie rubriek 4.5).

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

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

Atovaquon/Proguanil HCl AmaroX 62,5 mg/25 mg is niet geïndiceerd voor de behandeling van acute ongecompliceerde *P. falciparum* malaria bij personen met een gewicht van 11 kg tot en met 40 kg. Atovaquon/Proguanil HCl AmaroX 62,5 mg/25 mg tabletten (Atovaquon/Proguanil HCl 250mg/100 mg tabletten) moeten bij deze personen worden gebruikt (zie rubriek 4.2).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdige toediening 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 anti-emeticumbehandeling 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 HCl AmaroX en metoclopramide, kan een mogelijk klinisch-significante interactie niet worden uitgesloten.

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).

Proguanil kan het anticoagulant 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. Het kan nodig zijn de dosering van orale anticoagulantia aan te passen tijdens de behandeling met atovaquon-proguanil, of na het staken van de behandeling, afhankelijk van de INR-resultaten.

Gelijktijdige behandeling met tetracycline is 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% (P=0,055) en 28,4% (P=0,031) (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).

Proguanil wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door CYP2C19. Potentiële farmacokinetische interacties met andere substraten, remmers (bijvoorbeeld moclobemide, fluvoxamine) of inductoren (artemisinine, carbamazepine) van CYP2C19 zijn echter niet bekend (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 niet bekend.

Proefdierstudies hebben geen bewijs laten zien voor teratogeniteit van de combinatie.

De individuele componenten hadden geen effect op de bevalling of de pre- en postnatale ontwikkeling.

Bij konijnen die tijdens de dracht atovaquone toegediend kregen, werd er alleen embryotoxiciteit waargenomen in samenhang met toxiciteit bij de moeder. (zie rubriek 5.3).

Het gebruik van Atovaquon/Proguanil HCl AmaroX 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.

Proguanil werkt als een remmer van dihydrofolaatreductase van de parasiet. Er zijn geen klinische gegevens die erop wijzen dat folaat-suppletie een verminderde werkzaamheid van het geneesmiddel veroorzaakt. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd die folaat-supplementen gebruiken ter preventie van geboortefwijkingen aan de neurale buis, moeten dit gebruik voortzetten terwijl zij Atovaquon/Proguanil HCl AmaroX 62,5 mg/25 mg innemen.

Borstvoeding

De atovaquonconcentraties in de 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 HCl AmaroX 62,5 mg/25 mg dient niet te worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Proguanilhydrochloride had bij blootstellingen die lager waren dan de therapeutische doses bij de mens geen effecten op de vruchtbaarheid van de rat. Verder zijn er geen gegevens over het mogelijke effect van atovaquon en proguanilhydrochloride op de vruchtbaarheid.

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

Duizeligheid is gemeld. Patiënten moeten worden gewaarschuwd, 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 een klinische studie van atovaquon/proguanil 62,5 mg/25 mg voor de profylaxe van malaria kregen 357 kinderen of adolescenten met een lichaamsgewicht van 11 kg tot ≤ 40 kg atovaquon/proguanil 62,5 mg/25 mg toegediend. Het merendeel was inwoner van een risicogebied en gebruikte atovaquon/proguanil 62,5 mg/25 mg gedurende ongeveer twaalf weken. De rest was op reis naar risicogebieden en de meesten gebruikten atovaquon/proguanil 62,5 mg/25 mg gedurende twee tot vier weken.

Open label klinische studie naar de behandeling 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 op de groei, de puberteit en de algemene ontwikkeling.

Tijdens klinische studies met atovaquon/proguanil voor de behandeling van malaria, waren de meest gemelde bijwerkingen: buikpijn, hoofdpijn, anorexie, nausea, braken, diarree en hoesten.

Tijdens klinische studies met atovaquon/proguanil 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 vermoedelijk (op zijn minst 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 ($\geq 1/100$ - $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ - $< 1/1000$), niet bekend (kan niet worden bepaald uit de beschikbare gegevens).

Systeem / orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend ²
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Anemie Neutropenie ¹			Pancytopenie
Immuunsysteemaandoeningen		Allergische reacties			Angio-oedeem ³ Anafylaxie (zie rubriek 4.4). Vasculitis ³
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Hyponatriëmie ¹ Anorexie	Verhoogde amylasespiegels ¹		
Psychische stoornissen		Abnormale dromen Depressie	Angst	Hallucinaties	Paniek aanval Huilen Nachtmerries Psychotische aandoening
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Slapeloosheid Duizeligheid			Insult
Hartaandoeningen			Hartkloppingen		Tachycardie
Maag-darmstelselaandoeningen	Nausea ¹ Braken Diarree Buikpijn		Stomatitis		Maag-intolerantie ³ Maagzweertjess ³
Lever- en galaandoeningen		Verhoogde leverenzymen ¹			Hepatitis Cholestase ³
Huid- en onderhuidaandoeningen		Pruritus Rash	Haaruitval Urticaria		Syndroom van Stevens-Johnson Erythema multiforme

					Blaren Exfoliatie van de huid Fotosensibiliteitsreacties
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Koorts			
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Hoest			

1. Frequentie genomen uit de SmPC van atovaquon. Patiënten die deelgenomen hebben aan klinische studies met atovaquon hebben hogere doses ontvangen en hebben vaak complicaties gehad behorende bij het ziekteverloop van gevorderde Humaan Immunodeficiëntie Virus (hiv-) infectie. Deze gebeurtenissen kunnen minder vaak of helemaal niet gezien zijn in klinische studies met atovaquon-proguanil.
2. Spontane postmarketingmeldingen en daardoor is de frequentie niet bekend.
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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

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

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antimalariamiddelen
ATC-code: P01B B51

Werkingsmechanisme

Atovaquon/Proguanil HCl AmaroX is een vaste-dosiscombinatie van atovaquon en proguanilhydrochloride, dat als een bloedschizonticide werkt en een werking heeft tegen leverschizontiden van *P. falciparum*.

De werkzame bestanddelen van Atovaquon/Proguanil HCl AmaroX 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 collaps van het mitochondriale membraanpotentiala. Een werkingsmechanisme van proguanil, via zijn

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, maar niet cycloguanil, is in staat het versturende vermogen van atovaquon op het mitochondriale membraanpotentiaal bij malariaparasieten 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 werkzaamheid tegen *Plasmodium* spp (*in vitro* IC₅₀ tegen *P. falciparum* 0,23-1,43 nanogram/ml).

Resistentie

Atovaquon vertoont geen kruisresistentie met andere gangbare antimalariamiddelen. Geïsoleerde gevallen van therapiefalen die verband hielden met mutaties in codon 268 van cytochroom b, zijn gemeld na behandeling met atovaquon-proguanil.

De IC₅₀ van de primaire metaboliet van proguanil-cycloguanil tegen verschillende *P. falciparum*-stammen was 4-20 nanogram/ml; enige activiteit van proguanil en een andere metaboliet, 4-chloorfenylbiguanide, is *in vitro* gezien bij 600-3000 nanogram/ml).

Het is aangetoond dat de combinatie van atovaquon en proguanil tegen *P. falciparum* *in vitro* synergistisch is. In klinische studies naar de behandeling van malaria bij zowel immune als niet-immune patiënten, bleek de combinatie effectiever te zijn dan elk van de middelen afzonderlijk.

Klinische werkzaamheid

Profylaxe

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

Gegevens over pediatrische patiënten zijn beschikbaar van twee studies waarbij voornamelijk de veiligheid van Atovaquon/Proguanil HCl AmaroX 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 HCl AmaroX 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.

Behandeling

Een open label, gerandomiseerde, parallellegroep-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 AmaroX 62,5 mg/25 mg ofwel amodiaquinesuspensie. In de “intent-to-treat” (ITT)-populatie, was het 28-daagse genezingspercentage 87% in de Atovaquon/Proguanil HCl AmaroX-groep (87/100 deelnemers). In de “per-protocol” (PP) populatie was het 28-daagse genezingspercentage 95% in de Atovaquon/Proguanil HCl AmaroX-groep (87/92 deelnemers). De genezingspercentages op basis van parasitologie voor de

Atovaquon/Proguanil HCl AmaroX-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.

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

Dalplasmaconcentraties [gemiddelde $\pm$ SD, (spreiding)] van atovaquon, proguanil en cycloguanil gedurende de profylaxe met Atovaquon/Proguanil HCl AmaroX bij kinderen* en volwassenen

Atovaquon/proguanil HCl dagelijkse dosering	62,5 mg:25 mg	125 mg:50 mg	187,5 mg:75 mg	250mg:100 mg
[gewichtscategorie]	[11-20 kg]	[21-30 kg]	[31-40 kg]	volwassen(> 40 kg)
Atovaquon (microgram/ml) <i>aantal personen</i>	2,2 $\pm$ 1,1 (0,2-5,8) <i>n</i> =87	3,2 $\pm$ 1,8 (0,2-10,9) <i>n</i> =88	4,1 $\pm$ 1,8 (0,7-8,8) <i>n</i> =76	2,1 $\pm$ 1,2 (0,1-5,7) <i>n</i> =100
Proguanil (nanogram/ml) <i>aantal personen</i>	12,3 $\pm$ 14,4 (<5,0-14,3) <i>n</i> =72	18,8 $\pm$ 11,2 (<5,0-87,0) <i>n</i> =83	26,8 $\pm$ 17,1 (5,1-55,9) <i>n</i> =75	26,8 $\pm$ 14,0 (5,2-73,2) <i>n</i> =95
Cycloguanil (nanogram/ml) <i>aantal personen</i>	7,7 $\pm$ 7,2 (<5,0-43,5) <i>n</i> =58	8,1 $\pm$ 6,3 (<5,0-44,1) <i>n</i> =69	8,7 $\pm$ 7,3 (6,4-17,0) <i>n</i> =66	10,9 $\pm$ 5,6 (5,0-37,8) <i>n</i> =95

*gepoolde gegevens van 2 studies

Absorptie:

Atovaquon is een zeer lipofiele verbinding met een geringe oplosbaarheid in water. Hoewel er geen biologischebeschikbaarheidsgegevens zijn van atovaquon bij gezonde personen, is de absolute biologische beschikbaarheid bij met hiv geïnfecteerde patiënten van een enkele dosis atovaquon van 750 mg ingenomen met voedsel 21% (90% BI: 17% - 27%).

De mate en snelheid van absorptie van atovaquon neemt toe als het wordt ingenomen met een vet bevattend dieet; 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 AmaroX 62,5 mg/25 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. Dit impliceert dat significante geneesmiddeleninteracties, voortkomend uit het verdringen van bindingsplaatsen, niet waarschijnlijk is.

Na orale toediening is het verdelingsvolume van atovaquon en proguanil ongeveer 8,8 l/kg. Proguanil is 75% eiwitgebonden. Na orale toediening varieert het verdelingsvolume van proguanil bij volwassenen en kinderen (> 5 kg) van 20 tot 79 l/kg.

In humaan plasma werd 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 HCl AmaroX in de aanbevolen doseringen blijkt de metabolismestatus van proguanil geen gevolgen te hebben voor de behandeling of profylaxe van malaria.

Eliminatie:

De eliminatiehalfwaardetijd van atovaquon is 1-2 dagen bij kinderen.

De eliminatiehalfwaardetijden van zowel proguanil als cycloguanil zijn ongeveer 12-15 uur bij 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 bij volwassenen die tussen de 5 en 40 kg wegen varieerde van 0,5 tot 6,3 l/uur voor atovaquon en van 8,7 tot 64 l/uur voor proguanil.

Farmacokinetiek bij kinderen:

In klinische studies, waarbij atovaquon/proguanil HCl aan kinderen is toegediend in een dosis gebaseerd op het lichaamsgewicht, liggen de dalspiegels van atovaquon, proguanil en cycloguanil bij kinderen doorgaans binnen de spreiding zoals waargenomen bij volwassenen.

Farmacokinetiek bij nierinsufficiëntie

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

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/1,73m²) 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 leverinsufficiëntie

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 met geen 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 na herhaalde toediening:

De uitkomsten van herhaalde toedieningen met atovaquon/proguanilhydrochloride-combinaties in toxiciteitsstudies waren geheel proguanil-gerelateerd en werden waargenomen bij doseringen zonder significant hogere marge van 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 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. Studies met de individuele bestanddelen van Atovaquon/Proguanil HCl AmaroX 62,5 mg/25 mg hebben geen effect laten zien op deze parameters. Bij konijnen die tijdens de dracht met atovaquon werden behandeld, werden bij voor het moederdier toxische doseringen een verlaagd foetaal gewicht en verhoogde vroege resorpties waargenomen. De systemische blootstelling was vergelijkbaar met die na klinisch gebruik bij mensen. Bij ratten en konijnen die werden behandeld met de combinatie in blootstellingen rond of onder de humane therapeutische blootstelling, werden geen teratogeniteit of embryotoxiciteit waargenomen.

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 werkzame metabool van proguanil, was eveneens negatief in de Ames-test, maar positief in 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. Dit soort bevindingen werd niet

waargenomen bij ratten en mutageniteitstesten waren negatief. Deze bevindingen lijken het gevolg te zijn van de intrinsieke gevoeligheid van muizen voor atovaquon en niet klinisch van belang.

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

Kern van de tablet

Poloxameer 188

Microkristallijne cellulose (E460)

Laag-gesubstitueerd hydroxypropylcellulose (E463)

Povidon K30 (E1201)

Natriumzetmeelglycollaat (type A)

Magnesiumstearaat (E572)

Colloïdaal watervrij siliciumdioxide (E551)

Coating

Hypromellose (E464)

Titaandioxide (E171)

Macrogol 400 (E1521)

Macrogol 8000 (E1521)

Rood ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloze Alu-PVC blisterverpakking, Aluminium/Aluminium blisterverpakking en HDPE-containers

Verpakkingsgrootte:

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: 30 en 100 filmomhulde tabletten

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Amarox Pharma B.V.
Rouboslaan 32
2252TR Voorschoten
Nederland

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

RVG 122575

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 mei 2019
Datum van verlenging van de vergunning: 19 maart 2024.

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 12 juli 2023.

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (www.cbg-meb.nl).