

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

### **1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Atovaquon/Proguanil HCl AmaroX 250 mg/100 mg filmomhulde tabletten.

### **2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke tablet Atovaquon/Proguanil HCl AmaroX bevat 250 mg atovaquon en 100 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 'H' op de ene kant en '175' op de andere kant. Ze hebben een diameter van 10,90-11,30 mm.

### **4 KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

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

Behandeling van acute ongecompliceerde *Plasmodium falciparum* malaria bij kinderen met een gewicht van 11 kg of meer.

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

#### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

##### Dosering

##### Profylaxe:

Bij de profylaxe van malaria moet dit middel:

- 24 tot 48 uur vóór het betreden van het endemisch 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 werden vastgesteld in studies tot 12 weken bij inwoners (semi-immuun) van een endemisch gebied.

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

*Dosering bij volwassenen en adolescenten met een lichaamsgewicht van ten minste 40 kg*

Eén Atovaquon/Proguanil HCl AmaroX 250 mg/100 mg filmomhulde tablet per dag

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

Atovaquon/Proguanil HCl AmaroX 62,5 mg/25 mg filmomhulde tabletten worden aanbevolen als malariaprofylaxe bij personen met een lichaamsgewicht van minder dan 40 kg.

### Behandeling

#### *Dosering bij volwassenen*

Gedurende drie opeenvolgende dagen eenmaal daags vier Atovaquon/Proguanil HCl AmaroX 250 mg/100 mg tabletten als enkele dosis

#### *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 drie opeenvolgende dagen twee tabletten in 1 dosis
31 - 40 kg lichaamsgewicht	Gedurende drie opeenvolgende dagen drie tabletten in 1 dosis
> 40 kg lichaamsgewicht	zie volwassenendosering

#### *Dosering bij ouderen*

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

#### *Dosering bij leverinsufficiëntie*

Een farmacokinetische studie 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 valt het nemen van speciale voorzorgen of het doen van doseringsaanpassingen niet te verwachten (zie rubriek 5.2).

#### *Dosering bij nierinsufficiëntie*

Farmacokinetische studies geven aan dat geen doseringsaanpassingen nodig zijn bij patiënten met licht tot matig verminderde nierfunctie. 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 4.4 en 5.2). Voor de profylaxe van *P. falciparum* malaria bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie wordt verwezen naar rubriek 4.3.

### Wijze van toediening

De dagelijkse dosering moet iedere dag op hetzelfde tijdstip worden ingenomen met voedsel of een zuiveldrank (om de maximale absorptie te garanderen).

Indien een patiënt geen voedsel verdraagt, dient Atovaquon/Proguanil HCl AmaroX 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 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 250 mg/proguanilhydrochloride 100 mg tabletten is niet onderzocht voor profylaxe van malaria bij patiënten die minder dan 40 kg wegen, of bij de behandeling van malaria bij pediatrische patiënten die minder dan 11 kg wegen.

Personen die Atovaquon/Proguanil HCl AmaroX 250 mg/100 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 de 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 werkzaam is tegen hypnozoïeten.

In geval van weer terugkerende infecties veroorzaakt door *P. falciparum* na behandeling met Atovaquon/Proguanil HCl AmaroX, of falen van chemoprofylaxe met Atovaquon/Proguanil HCl AmaroX 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).

#### **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.

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 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 HCl AmaroX, of na het staken van de behandeling, afhankelijk van de INR-resultaten.

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 met 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.

Het proguanil bestanddeel van Atovaquon/Proguanil HCl AmaroX werkt als een remmer van dihydrofolaatreductase van de parasiet. Er zijn geen klinische gegevens die erop wijzen dat folaatsuppletie een verminderde werkzaamheid van het geneesmiddel veroorzaakt. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd die folaatsupplementen gebruiken ter preventie van geboortefwijkingen aan de neurale buis, moeten dit gebruik voortzetten terwijl zij Atovaquon/Proguanil HCl AmaroX 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 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 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 postmarketingmeldingen. 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).

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.

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

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

## **4.9 Overdosering**

Er is onvoldoende ervaring om de gevolgen van een overdosering met atovaquon/proguanil 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 stoffen van Atovaquon/Proguanil HCl AmaroX, 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-bc<sub>1</sub>-complex, en collaps van het mitochondriale membraanpotentiaal. Eén werkingsmechanisme van proguanil, via zijn metabooliet 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 hoge werkzaamheid tegen *Plasmodium* spp (*in vitro* IC<sub>50</sub> 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 antimalariawerking van proguanil vindt plaats via de primaire metabooliet cycloguanil (*in vitro* IC<sub>50</sub> tegen verschillende *P. falciparum* stammen is 4-20 nanogram/ml; enige activiteit van proguanil en een andere metabooliet, 4-chlorofenylbiguanide, is *in vitro* gezien bij 600-3.000 nanogram/ml).

In *in vitro* studies met *P. falciparum* is aangetoond dat de combinatie van atovaquon en proguanil synergistisch is. Dit versterkte effect werd ook aangetoond in klinische studies bij zowel immune als niet-immune patiënten.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

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

### Absorptie:

Atovaquon is een zeer lipofiele verbinding met een geringe oplosbaarheid in water. De absolute biologische beschikbaarheid bij met hiv geïnfecteerde patiënten van 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 een vet bevattend dieet; de AUC neemt toe met een factor 2-3 en de C<sub>max</sub> met een factor 5 ten opzichte van nuchter innemen. Patiënten wordt geadviseerd Atovaquon/Proguanil HCl AmaroX 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 zijn..

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 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 metaboolieten 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 ongeveer 2-3 dagen bij volwassenen en 1-2 dagen bij kinderen.

De eliminatiehalfwaardetijden van zowel proguanil als cycloguanil zijn ongeveer 12 tot 15 uur bij volwassenen en kinderen.

De orale klaring van atovaquon en proguanil wordt groter bij een verhoogd lichaamsgewicht en is ongeveer 70% groter bij een patiënt van 80 kg dan bij een patiënt van 40 kg. De gemiddelde orale klaring bij kinderen en bij volwassenen die tussen de 10 en 80 kg wegen varieerde van 0,8 tot 10,8 l/uur voor atovaquon en van 15 tot 106 l/uur voor proguanil.

#### Farmacokinetiek bij kinderen:

In klinische studies, 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 spreiding zoals waargenomen bij volwassenen.

#### Farmacokinetiek bij ouderen

Er is geen klinisch significant verschil in de gemiddelde snelheid of de mate van absorptie van atovaquon of proguanil tussen oudere en jongere patiënten. De systemische beschikbaarheid van cycloguanil is hoger bij ouderen dan bij jongere patiënten. De AUC is met 140% verhoogd en de  $C_{max}$  met 80%, maar er is geen klinisch significant verschil in eliminatiehalfwaardetijd (zie rubriek 4.2).

#### Farmacokinetiek bij nierinsufficiëntie:

Bij patiënten met een licht tot matig verminderde nierfunctie worden waarden voor de orale klaring en/of de AUC voor atovaquon, proguanil en cycloguanil in dezelfde spreiding gevonden als bij patiënten met een normale nierfunctie..

Bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie zijn de  $C_{max}$  en AUC van atovaquon verlaagd met respectievelijk 64% en 54%.

Tevens zijn de eliminatiehalfwaardetijden voor proguanil ( $t_{1/2}$  39 uur) en cycloguanil ( $t_{1/2}$  37 uur) verlengd bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie. Dit kan mogelijk resulteren in een accumulatie van het geneesmiddel bij herhaalde toediening (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

#### Farmacokinetiek bij leverinsufficiëntie:

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

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

Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.2).

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

#### Toxiciteit 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 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 metabooliet 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-containers 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 122576

## **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](http://www.cbg-meb.nl)).