

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Atovaquone/Proguanil Teva 250mg/100mg filmomhulde tabletten.

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat: atovaquon 250 mg
proguanilhydrochloride 100 mg

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten

Roze, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten bedrukt met 'H' op één zijde en '175' op de andere zijde. 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 die minstens 40 kg wegen.

Behandeling van acute, ongecompliceerde *Plasmodium falciparum* malaria bij volwassenen en kinderen die 11 kg of meer wegen.

De officiële richtlijnen en de lokale informatie over de prevalentie van resistentie tegen antimalariamiddelen moeten in acht worden genomen. De officiële richtlijnen omvatten normaal de richtlijnen van de WHO en de openbare gezondheidsinstanties.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Profylaxe

Profylaxe moet

- gestart worden 24 tot 48 uur vóór het betreden van een gebied waar malaria endemisch voorkomt,
- voortgezet worden gedurende de verblijfsperiode,
- voortgezet worden gedurende 7 dagen na het verlaten van het gebied.

De veiligheid en werkzaamheid van atovaquon/proguanil zijn vastgesteld in studies gedurende tot 12 weken bij inwoners (semi-immune personen) van endemische gebieden.

Dosering bij volwassenen en kinderen die minstens 40 kg wegen

Eén tablet Atovaquone/Proguanil Teva per dag.
Atovaquone/Proguanil Teva 250mg/100mg tabletten worden niet aanbevolen voor de profylaxe van malaria bij personen die minder dan 40 kg wegen.

Behandeling

Dosering bij volwassenen

Vier tabletten Atovaquone/Proguanil Teva, toegediend in één enkele inname, gedurende drie opeenvolgende dagen.

Dosering bij kinderen die 11 kg of meer wegen

	Dosering/dag
Lichaamsgewicht (kg)	Aantal tabletten
11-20	Eén tablet Atovaquone/Proguanil Teva per dag, gedurende 3 opeenvolgende dagen
>20-30	Twee tabletten Atovaquone/Proguanil Teva in één enkele inname, gedurende 3 opeenvolgende dagen
>30-40	Drie tabletten Atovaquone/Proguanil Teva in één enkele inname, gedurende 3 opeenvolgende dagen
>40	Dezelfde dosis als voor volwassenen

Dosering bij ouderen

Een farmacokinetische studie geeft aan dat er geen dosisaanpassingen nodig zijn bij oudere personen (zie rubriek 5.2).

Dosering bij leverfunctiestoornis

Een farmacokinetische studie geeft aan dat er geen dosisaanpassingen nodig zijn bij patiënten met lichte tot matige leverfunctiestoornis. Hoewel er geen studies werden uitgevoerd bij personen met ernstige leverfunctiestoornis, is het nemen van bijzondere voorzorgen of het aanpassen van de dosering niet te verwachten (zie rubriek 5.2).

Dosering bij nierfunctiestoornis

Farmacokinetische studies geven aan dat er geen dosisaanpassingen nodig zijn bij patiënten met lichte tot matige nierfunctiestoornis. Bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min) moeten, waar mogelijk, alternatieven voor atovaquon/proguanil worden aanbevolen 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 ernstige nierfunctiestoornis, zie rubriek 4.3.

Wijze van toediening

De dagelijkse dosis moet elke dag op hetzelfde tijdstip worden ingenomen met voedsel of een melkdrank (om een maximale absorptie te verzekeren). Als de patiënten geen voedsel kunnen verdragen, moet Atovaquone/Proguanil Teva wel toegediend worden, maar de systemische blootstelling aan atovaquon zal verminderd zijn. In geval van braken binnen 1 uur na inname moet een nieuwe dosis worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1. vermelde hulpstoffen.

Atovaquon/proguanil is gecontra-indiceerd voor de profylaxe van *P. falciparum* malaria bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Personen die Atovaquone/Proguanil Teva gebruiken voor de profylaxe of de behandeling van malaria, moeten een nieuwe dosis innemen als ze braken binnen 1 uur na de inname van de tabletten. In geval van diarree moet de normale toediening worden voortgezet. De absorptie van atovaquon kan verminderd zijn bij patiënten met diarree of braken, maar diarree of braken was niet geassocieerd met een verminderde werkzaamheid in klinische studies van atovaquon/proguanil voor de profylaxe van malaria. Echter, zoals met andere antimalaria middelen, moeten personen met diarree of braken geadviseerd worden om de preventieve maatregelen tegen malaria voort te zetten door de persoonlijke beschermende maatregelen te respecteren (insectenwerende middelen, muskietennetten).

Bij patiënten met acute malaria die diarree of braken vertonen, moet een alternatieve behandeling worden overwogen. Als Atovaquone/Proguanil Teva wordt gebruikt om malaria te behandelen bij deze patiënten, moeten de parasitemie en de klinische toestand van de patiënt strikt worden opgevolgd.

Atovaquon/proguanil werd niet geëvalueerd voor de behandeling van hersenmalaria of andere ernstige manifestaties van gecompliceerde malaria waaronder hyperparasitemie, longoedeem of nierinsufficiëntie.

Occasioneel werden ernstige allergische reacties (inclusief anafylaxie) gemeld bij patiënten die atovaquon/proguanil gebruikten. Als patiënten een allergische reactie vertonen (zie rubriek 4.8), moet de behandeling met Atovaquone/Proguanil Teva onmiddellijk worden stopgezet en moet een aangepaste behandeling worden ingesteld.

Atovaquon/proguanil bleek geen werkzaamheid te vertonen tegen hypnozoïeten van *Plasmodium vivax* omdat een terugkeer van de parasiet vaak optrad wanneer *P. vivax* malaria werd behandeld met atovaquon/proguanil alleen. Reizigers die intens zijn blootgesteld aan *P. vivax* of *P. ovale*, en patiënten die malaria hebben ontwikkeld die veroorzaakt is door één van deze parasieten, zullen een bijkomende behandeling nodig hebben met een geneesmiddel dat actief is tegen hypnozoïeten.

In geval van opnieuw uitbrekende infecties met *P. falciparum* na behandeling met Atovaquone/Proguanil Teva, of falen van chemoprophylaxe met Atovaquone/Proguanil Teva, moeten de patiënten behandeld worden met een ander bloedschizonticide omdat dergelijke voorvallen kunnen wijzen op resistentie van de parasiet.

De parasitemie moet strikt gecontroleerd worden bij patiënten die gelijktijdig een tetracycline krijgen (zie rubriek 4.5).

De gelijktijdige toediening van Atovaquone/Proguanil Teva en efavirenz of versterkte proteaseremmers moet, waar mogelijk, worden vermeden (zie rubriek 4.5). De gelijktijdige toediening van Atovaquone/Proguanil Teva en rifampicine of rifabutine wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Het gelijktijdig gebruik van metoclopramide wordt niet aanbevolen. Er moet een andere anti-emetische behandeling worden gegeven (zie rubriek 4.5).

Voorzichtigheid wordt aanbevolen bij het instellen of stoppen van malariaprofylaxe of behandeling met Atovaquone/Proguanil Teva bij patiënten die continu behandeld worden met warfarine en andere coumarine-anticoagulantia (zie rubriek 4.5). Atovaquon kan de spiegels van etoposide en zijn metaboliet verhogen (zie rubriek 4.5). Bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min) moeten, waar mogelijk, alternatieven voor Atovaquone/Proguanil Teva worden aanbevolen voor de behandeling van acute *P. falciparum* malaria (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 5.2).

De veiligheid en werkzaamheid van Atovaquone/Proguanil Teva (atovaquon 250mg/proguanilhydrochloride 100mg tabletten) zijn niet vastgesteld voor de profylaxe van malaria bij patiënten die minder dan 40 kg wegen, of voor de behandeling van malaria bij pediatrische patiënten die minder dan 11 kg wegen.

Hulpstof *Natrium*

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De gelijktijdige toediening van rifampicine of rifabutine wordt niet aanbevolen omdat het bekend is dat ze de plasmaconcentraties van atovaquon met ongeveer 50% en 34%, respectievelijk, verminderen (zie rubriek 4.4).

De gelijktijdige behandeling met metoclopramide werd in verband gebracht met een significante vermindering (ongeveer 50 %) van de plasmaconcentraties van atovaquon (zie rubriek 4.4). Er moet een andere anti-emetische behandeling worden gegeven.

Bij toediening met efavirenz of versterkte proteaseremmers werd een daling van wel 75% in de concentraties van atovaquon waargenomen. Deze combinatie moet, waar mogelijk, worden vermeden (zie rubriek 4.4)

Proguanil kan het effect van warfarine en andere coumarine-anticoagulantia versterken, wat kan leiden tot een verhoogd bloedingsrisico. Het werkingsmechanisme van deze potentiële geneesmiddeleninteractie werd niet vastgesteld. Voorzichtigheid wordt aanbevolen bij het instellen of stoppen van malariaprofylaxe of -behandeling met atovaquon/proguanil bij patiënten die continu behandeld worden met orale anticoagulantia. Het kan nodig zijn om de dosis van het oraal anticoagulans aan te passen tijdens de behandeling met atovaquon/proguanil of na stopzetting ervan, afhankelijk van de INR-resultaten.

De gelijktijdige behandeling met tetracycline werd geassocieerd met dalingen in de plasmaconcentraties van atovaquon.

De gelijktijdige toediening van atovaquon in dosissen van 45mg/kg/dag bij kinderen (n=9) met acute lymfoblastische leukemie voor de profylaxe van PCP bleek de plasmaconcentraties (AUC) van etoposide en zijn metaboliet etoposidecatechol met een mediaan van 8,6% (P=0,055) en 28,4% (P=0,031) te verhogen (respectievelijk in vergelijking met de gelijktijdige toediening van etoposide en sulfamethoxazol-trimethoprim). Voorzichtigheid moet aanbevolen worden bij patiënten die een gelijktijdige behandeling met etoposide krijgen (zie rubriek 4.4).

De gelijktijdige toediening van atovaquon en indinavir resulteert in een daling van de C_{min} van indinavir (daling van 23%; 90% CI 8-35%). Voorzichtigheid moet in acht worden genomen bij het voorschrijven van atovaquon in combinatie met indinavir omwille van de afname van de dalsspiegels van indinavir.

Proguanil wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP2C19. Nochtans zijn potentiële farmacokinetische interacties met andere substraten, remmers (bijv. moclobemide, fluvoxamine) of inductoren (bijv. artemisinine, carbamazepine) van CYP2C19, onbekend (zie rubriek 5.2).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De veiligheid van atovaquon en proguanilhydrochloride wanneer gelijktijdig toegediend voor gebruik tijdens de zwangerschap bij de mens werd niet vastgesteld en het potentiële risico is onbekend.

Dierstudies gaven geen aanwijzingen voor teratogeniciteit van de combinatie. De individuele componenten bleken geen effecten te hebben op de bevalling of de pre- en postnatale ontwikkeling. Bij konijnen die behandeld werden met atovaquon tijdens

de zwangerschap, werd embryotoxiciteit alleen waargenomen indien zwangerschapsvergiftiging aanwezig was (zie rubriek 5.3).

Het gebruik van Atovaquone/Proguanil Teva tijdens de zwangerschap mag alleen overwogen worden indien het verwachte voordeel voor de moeder groter is dan het potentiële risico voor de foetus.

De proguanil component van Atovaquone/Proguanil Teva werkt door remming van het parasitair hydrofolaatreductase.

Er zijn geen klinische gegevens die aangeven dat folaatsuppletie de werkzaamheid van het geneesmiddel vermindert. Bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die folaatsupplementen gebruiken om geboortefwijkingen aan de neurale buis te voorkomen, mogen deze supplementen voortgezet worden tijdens het gebruik van atovaquon/proguanil.

Borstvoeding

De concentraties van atovaquon in de moedermelk, waren, in een studie bij ratten, 30% van de maternelle plasmaconcentraties van atovaquon op hetzelfde tijdstip. Het is niet bekend of atovaquon wordt uitgescheiden in de moedermelk bij de mens. Proguanil wordt in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk bij de mens.

Atovaquone/Proguanil Teva mag niet gebruikt worden door vrouwen die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de effecten van de combinatie op de vruchtbaarheid, maar studies over de individuele componenten atovaquon en proguanil toonden geen effecten op de vruchtbaarheid.

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

Er werd melding gemaakt van duizeligheid. De patiënten moeten gewaarschuwd worden dat ze, als ze daar last van hebben, geen voertuig mogen besturen, geen machines mogen bedienen en niet mogen deelnemen aan activiteiten waardoor ze zichzelf of anderen in gevaar kunnen brengen.

4.8 Bijwerkingen

In klinische studies van atovaquon/proguanil voor de behandeling van malaria waren de meest frequente gemelde bijwerkingen: buikpijn, hoofdpijn, anorexie, misselijkheid, braken, diarree en hoesten. In klinische studies van atovaquon/proguanil voor de profylaxe van malaria, waren de meest frequent gemelde bijwerkingen: hoofdpijn, buikpijn en diarree.

De volgende tabel geeft een overzicht van de bijwerkingen waarvoor een vermoedelijk (op zijn minst mogelijk) causaal verband met de behandeling met atovaquon-proguanil werd gemeld in klinische studies en spontane post-marketing meldingen. De volgende conventie wordt gebruikt voor de classificatie van de frequenties: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $<1/10$); soms ($\geq 1/1000$ tot

<1/100); zelden ($\geq 1/10\ 000$ tot <1/1000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Pediatrische patiënten

Er zijn beperkte gegevens over de langetermijnveiligheid bij kinderen. In het bijzonder werden de langetermijneffecten van atovaquon/proguanil op de groei, de puberteit en de algemene ontwikkeling niet bestudeerd.

Systeem/Orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend²
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 Psychische stoornissen
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Slapeloosheid Duizeligheid			Convulsies
Hartaandoeningen			Palpataties		Tachycardie
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid ¹ Braken Diarree Buikpijn		Stomatitis		Maagklachten ³ Mondzweren ³
Lever- en galaandoeningen		Verhoogde leverenzymen ¹			Hepatitis Cholestase ³
Huid- en onderhuidaandoeningen		Pruritus Huiduitslag	Haaruitval Urticaria		Stevens-Johnson syndroom Erythema multiforme ² Blaarvorming Afschilfering van de huid Fotosensibiliteitsreacties
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Koorts			
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Hoest			

1. Frequentie afkomstig uit de bijsluiter van atovaquon. Patiënten die deelnamen aan klinische studies met atovaquon, kregen hogere dosissen en hadden vaak complicaties van gevorderde humane immunodeficiëntie virus (HIV)-ziekte. Het is mogelijk dat deze bijwerkingen in een lagere frequentie of helemaal niet werden waargenomen in de klinische studies met atovaquon-proguanil.
2. Afkomstig van spontane post-marketing meldingen; de frequentie is bijgevolg 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 het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie - EUROSTATION II - Victor Hortaplein, 40/ 40 - B-1060 Brussel - Website: www.fagg.be - e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

Er is onvoldoende ervaring om de gevolgen te voorspellen of een specifieke aanpak van overdosering met atovaquon/proguanil voor te stellen. In de gemelde gevallen van overdosering met atovaquon echter, waren de waargenomen effecten in overeenstemming met de bekende bijwerkingen van het geneesmiddel. In geval van overdosering moet de patiënt bewaakt worden en een standaard ondersteunende behandeling moet toegepast worden.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antimalariamiddelen, ATC-code: P01B B51

Werkingsmechanisme

Atovaquone/Proguanil Teva is een vaste combinatie van atovaquon en proguanilhydrochloride, die werkt als een bloedschizonticide en die ook activiteit vertoont tegen hepatische schizonten van *Plasmodium falciparum*.

De bestanddelen van Atovaquone/Proguanil Teva, atovaquon en proguanilhydrochloride, interfereren met twee verschillende trajecten die betrokken zijn bij de biosynthese van pyrimidines die nodig zijn voor de replicatie van nucleïnezuur. Het werkingsmechanisme van atovaquon tegen *P. falciparum* is gebaseerd op remming van het mitochondriale elektronentransport, op het niveau van het cytochroom bc₁ complex, en het verstoren van de mitochondriale membraanpotentialiaal. Een werkingsmechanisme van proguanil, via zijn metaboliet cycloguanil, is remming van dihydrofolaatreductase, wat de synthese van deoxythymidylaat verstoort. Proguanil heeft ook een antimalaria-activiteit die onafhankelijk is van zijn metabolisme tot cycloguanil. Proguanil is, in tegenstelling tot

cycloguanil, ook in staat om het membraanpotentiaal-verstorende vermogen van atovaquon in malariaparasieten te versterken. Dit laatste mechanisme zou de synergie kunnen verklaren die waargenomen wordt bij gebruik van de combinatie van atovaquon en proguanil.

Microbiologie

Atovaquon heeft een krachtige werking tegen *Plasmodium* spp (*in vitro* IC₅₀ tegen *P. falciparum* 0,23-1,4 ng/ml).

Resistentie

In *in-vitro* studies met meer dan 30 *P. falciparum* isolaten werd resistentie gedetecteerd tegen chloroquine (41 % van de isolaten), kinine (32 % van de isolaten), mefloquine (29 % van de isolaten), en halofantrine (48 % van de isolaten) en niet tegen atovaquon (0% van de isolaten).

Wat de *in vivo* gegevens betreft, zijn in de literatuur echter gevallen gepubliceerd van het uitblijven van een reactie op atovaquon-proguanil als gevolg van resistentie van *P. falciparum* stammen. Het resistentiemechanisme werd niet volledig opgehelderd. Het zou onder meer kunnen gaan om de betrokkenheid van puntmutaties in het doelgen van atovaquon, het *P. falciparum* mitochondriale *cytochroom b*-gen.

De prevalentie van resistentie kan geografisch en in de tijd variëren. Informatie over resistentie kan verkregen worden van de officiële richtlijnen zoals de richtlijnen van de openbare gezondheidsinstanties en de WHO.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

In de aanbevolen dosering zijn er geen farmacokinetische interacties tussen atovaquon en proguanil.

Absorptie

Atovaquon is een sterk lipofiele stof met geringe oplosbaarheid in water. Bij HIV-besmette patiënten is de absolute biologische beschikbaarheid van een enkele dosis atovaquon tabletten van 750 mg ingenomen met voedsel 23%, met een interindividuele variabiliteit van ongeveer 45%. De inname van voedsel dat vet bevat in combinatie met atovaquon, verhoogt de snelheid en de mate van de absorptie; de AUC neemt 2- tot 3-maal toe en de C_{max} neemt 5-maal toe vergeleken met de nuchtere inname. De patiënten worden aanbevolen om Atovaquone/Proguanil Teva in te nemen met voedsel of een melkdrank (zie rubriek 4.2).

Proguanilhydrochloride wordt snel en uitgebreid geabsorbeerd, onafhankelijk van de inname van voedsel.

Distributie

Het schijnbare distributievolume van atovaquon en proguanil is afhankelijk van het lichaamsgewicht.

Atovaquon is sterk eiwitgebonden (> 99%) maar verdringt andere sterk eiwitgebonden geneesmiddelen *in vitro* niet, wat erop wijst dat het optreden van significante geneesmiddeleninteracties als gevolg van verdringing onwaarschijnlijk is. Na orale toediening is het distributievolume van atovaquon bij volwassenen en kinderen ongeveer 8,8 l/kg.

Proguanil is voor 75% gebonden aan eiwitten. Na orale toediening varieerde het distributievolume 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 gemetaboliseerd wordt en de excretie van atovaquon in de urine is verwaarloosbaar. De moederstof wordt hoofdzakelijk (> 90%) onveranderd in de feces uitgescheiden.

Proguanilhydrochloride wordt gedeeltelijk gemetaboliseerd, voornamelijk door het polymorf cytochroom P450 isoenzym 2C19, waarbij minder dan 40% onveranderd in de urine wordt uitgescheiden. Zijn metabolieten cycloguanil en 4-chloorfenylbiguanide worden ook in de urine uitgescheiden.

Tijdens de toediening van atovaquon/proguanil in de aanbevolen dosissen blijkt de metabolismestatus van proguanil geen implicaties te hebben voor de behandeling of de profylaxe van malaria.

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd van atovaquon is ongeveer 2-3 dagen bij volwassenen en 1-2 dagen bij kinderen.

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

De orale klaring van atovaquon en proguanil stijgt met een toenemend lichaamsgewicht en is ongeveer 70% hoger bij een persoon van 80 kg dan bij een persoon van 40 kg. De gemiddelde orale klaring bij pediatrische en volwassen patiënten die 10 tot 80 kg wegen, varieerde van 0,8 tot 10,8 l/u voor atovaquon en van 15 tot 106 l/u voor proguanil.

Farmacokinetiek bij kinderen

In klinische studies waarin kinderen atovaquon/proguanil kregen in functie van hun lichaamsgewicht, lagen de dalspiegels van atovaquon, proguanil en cycloguanil bij kinderen gewoonlijk binnen het interval dat waargenomen werd bij volwassenen.

Farmacokinetiek bij ouderen

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

Farmacokinetiek bij nierfunctiestoornis

Bij patiënten met lichte tot matige nierfunctiestoornis worden waarden in dezelfde range waargenomen voor de orale klaring en/of de AUC als bij patiënten met een normale nierfunctie.

De C_{max} en de AUC van atovaquon zijn met 64% en 54%, respectievelijk, verminderd bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornis.

Bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornis zijn de eliminatiehalfwaardetijden van proguanil ($t_{1/2}$ 39u) en cycloguanil ($t_{1/2}$ 37u) verlengd, wat mogelijk kan resulteren in

een accumulatie van het geneesmiddel bij herhaalde toediening (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Farmacokinetiek bij leverfunctiestoornis

Bij patiënten met lichte tot matige leverfunctiestoornis is er geen klinisch significante verandering in de blootstelling aan atovaquon vergeleken met gezonde patiënten. Bij patiënten met lichte tot matige leverfunctiestoornis is er een toename van 85% in de AUC van proguanil zonder verandering in de eliminatiehalfwaardetijd en er is een afname van 65-68% in de C_{max} and AUC van cycloguanil.

Er zijn geen gegevens beschikbaar bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteit bij herhaalde dosering

De resultaten van toxiciteitsstudies bij herhaalde dosering met de combinatie atovaquon/proguanilhydrochloride waren volledig proguanil-gerelateerd en werden waargenomen in doseringen die geen significante marge van blootstelling gaven ten opzichte van de verwachte klinische blootstelling. Omdat proguanil uitgebreid en veilig is gebruikt voor de behandeling en de profylaxe van malaria in doseringen die gelijk zijn aan deze die gebruikt worden in de combinatie, worden de resultaten als klinisch weinig relevant beschouwd.

Reproductietoxiciteitsstudies

Bij ratten en konijnen werd er geen bewijs van teratogeniciteit gevonden voor de combinatie. Er zijn geen gegevens beschikbaar in verband met de effecten van de combinatie op de vruchtbaarheid of de pre- en postnatale ontwikkeling, maar studies met de individuele componenten toonden geen effecten op deze parameters. Bij konijnen veroorzaakte atovaquon zwangerschapsvergiftiging in plasmaconcentraties die ongeveer 0,6- tot 1,3-maal hoger waren dan de geschatte blootstelling bij de mens tijdens de behandeling van malaria.

Ongewenste foetale effecten bij konijnen, waaronder een verminderde foetale lichaamslengte, toegenomen vroege resorpties en post-implantatie verliezen, werden alleen waargenomen in aanwezigheid van zwangerschapsvergiftiging.

Bij konijnen was de combinatie van atovaquon en proguanilhydrochloride niet teratogeen of embryotoxisch voor konijnenfoetussen in plasmaconcentraties die tot 0,34- en 0,82-maal, respectievelijk, hoger lagen dan de geschatte blootstelling bij de mens tijdens de behandeling van malaria.

Mutageniciteit

Een uitgebreide reeks van mutageniciteitstesten liet geen bewijs zien dat atovaquon of proguanil als afzonderlijke middelen een mutagene activiteit hebben.

Er werden geen mutageniciteitsstudies uitgevoerd met de combinatie atovaquon-proguanil.

Cycloguanil, de actieve metaboliet van proguanil, was ook negatief in de Ames-test, maar was positief in de Muis-Lymfoom-test en de Muis-Micronucleus-test. Deze positieve effecten met cycloguanil (een dihydrofolaat antagonist) waren significant verminderd of verdwenen met foliumzuursuppletie.

Carcinogeniciteit

Oncogeniteitsstudies bij muizen met atovaquon alleen toonden een verhoogde incidentie van hepatocellulaire adenomen en carcinomen. Deze bevindingen werden niet waargenomen bij ratten en de mutageniciteitstesten waren negatief. Deze bevindingen lijken verband te houden met de inherente gevoeligheid van muizen voor atovaquon en worden niet als klinisch relevant beschouwd.

Oncogeniteitsstudies met proguanil alleen toonden geen bewijs van carcinogeniciteit bij ratten en muizen. Oncogeniteitsstudies met proguanil in combinatie met atovaquon werden niet uitgevoerd.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Poloxameer 188

Microkristallijne cellulose (E460)

Laag gesubstitueerde hydroxypropylcellulose (E463)

Povidon K30 (E2101)

Natriumzetmeelglycolaat (Type A)

Magnesiumstearaat (E572)

Watervrij colloïdaal siliciumdioxide (E551)

Omhulling

Hypromellose (E464)

Titaandioxide (E171)

Macrogol 400

Macrogol 8000

Rood ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

HDPE flessen:

Houdbaarheid tijdens gebruik: 90 dagen

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Heldere Alu-PVC blisterverpakking, Aluminium/Aluminium blisterverpakking en HDPE flessen.

Verpakkingsgrootte:

Alu-Alu blisterverpakking: 1, 12, 21, 24, 28, 36 filmomhulde tabletten

Alu-PVC blisterverpakking: 1, 12, 21, 24, 28, 36 filmomhulde tabletten

HDPE fles met 38mm PP kindveilige sluiting: 100 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde 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

Teva Pharma Belgium N.V.
Laarstraat 16
B-2610 Wilrijk

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

Alu-PVC blisterverpakking: BE440377
Aluminium/Aluminium blisterverpakking: BE440395
HDPE fles: BE440413

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16/07/2013
Datum van laatste verlenging: 14/11/2017

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van laatste herziening van de SKP: 06/2020
Datum van laatste goedkeuring van de SKP: 06/2020