

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Atovaquone/Proguanil Viatris 250 mg/100 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 250 mg atovaquon en 100 mg proguanilhydrochloride.

Hulpstof met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat ook 3,82 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet)

Bruingele, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten aan één kant bedrukt met "A-P" over "2" en aan de andere kant met "M".

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Atovaquone/Proguanil Viatris is een vaste dosiscombinatie van atovaquon en proguanilhydrochloride met een schizonticide werking in het bloed en die ook werkzaam is tegen de schizonten van *Plasmodium falciparum* in de lever. Het is geïndiceerd voor:

- Profylaxe van *Plasmodium falciparum*-malaria.
- Behandeling van acute, ongecompliceerde *Plasmodium falciparum*-malaria.

Aangezien Atovaquone/Proguanil Viatris zowel doeltreffend is tegen geneesmiddelgevoelige als tegen geneesmiddelresistente *P. falciparum*, is het specifiek aanbevolen voor de profylaxe en de behandeling van *Plasmodium falciparum*-malaria door kiemen die mogelijk resistent zijn tegen andere antimalariamiddelen.

Er moet rekening worden gehouden met de officiële richtlijnen en de lokale informatie over de prevalentie van resistentie tegen antimalariamiddelen. De officiële richtlijnen omvatten de richtlijnen van de WGO en van de gezondheidsautoriteiten.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Profylaxe

Profylaxe moet

- beginnen 24 of 48 uur voor het afreizen naar een streek waar malaria endemisch is,
- worden voortgezet gedurende het hele verblijf
- en moet worden voortgezet tot 7 dagen na het verlaten van de streek.

Bij mensen die in endemische gebieden wonen (semi-immune mensen) zijn de veiligheid en de werkzaamheid van atovaquon/proguanil aangetoond in studies van hoogstens 12 weken.

Bij niet-immune mensen bedroeg de gemiddelde duur van de blootstelling in klinische studies 27 dagen.

Dosering bij volwassenen

Eén tablet per dag.

Atovaquone/Proguanil Viatris wordt niet aanbevolen voor de profylaxe van malaria bij mensen die minder dan 40 kg wegen. Andere farmaceutische sterktes kunnen meer geschikt zijn voor de profylaxe van malaria bij personen met een gewicht van minder dan 40 kg .

Behandeling

Volwassenen

Vier tabletten in één keer drie dagen na elkaar.

Kinderen

Spreiding lichaamsgewicht (kg)	Dosering/dag
	Aantal tabletten
11-20	Eén tablet per dag drie dagen na elkaar
21-30	Twee tabletten in één keer drie dagen na elkaar
31-40	Drie tabletten in één keer drie dagen na elkaar
>40	Dosering zoals bij volwassenen

Ouderen

In een farmacokinetische studie werd vastgesteld dat er geen aanpassing van de dosering vereist is bij ouderen (zie rubriek 5.2).

Leverinsufficiëntie

In een farmacokinetische studie werd vastgesteld dat er geen aanpassing van de dosering vereist is bij patiënten met een lichte tot matige leverinsufficiëntie. Hoewel er geen studies werden uitgevoerd bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie, zijn allicht geen speciale voorzorgen of aanpassing van de dosering vereist (zie rubriek 5.2).

Nierinsufficiëntie

In farmacokinetische studies werd vastgesteld dat er geen aanpassing van de dosering vereist is bij patiënten met een lichte tot matige nierinsufficiëntie. Bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) worden waar mogelijk alternatieven voor Atovaquone/Proguanil Viatris aanbevolen bij 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 nierinsufficiëntie, zie rubriek 4.3.

Wijze van toediening

De dagdosis moet elke dag op hetzelfde uur worden ingenomen met voedsel of een melkachtige drank (om een maximale absorptie van atovaquon te verzekeren).

Als de patiënten geen voedsel kunnen verdragen, moet Atovaquone/Proguanil Viatris worden toegediend, maar de systemische blootstelling aan atovaquon zal lager zijn. In geval van braken binnen 1 uur na inname van de dosis moet een nieuwe dosis worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Atovaquone/Proguanil Viatris is gecontra-indiceerd voor de profylaxe van *P. falciparum* malaria bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De veiligheid en de werkzaamheid van Atovaquone/Proguanil Viatris tabletten bij de profylaxe van malaria bij patiënten die minder wegen dan 40 kg, of bij de behandeling van malaria bij pediatrische patiënten die minder dan 11 kg wegen, zijn niet vastgesteld.

Mensen die Atovaquone/Proguanil Viatris innemen voor de profylaxe of de behandeling van malaria, moeten een nieuwe dosis innemen als ze braken binnen 1 uur na inname. In geval van diarree moet de normale dosering moeten worden voortgezet.

De absorptie van atovaquon kan verminderen bij patiënten met diarree of bij braken, maar diarree of braken gingen in klinische studies met atovaquon/proguanil voor de profylaxe van malaria niet gepaard met een lagere werkzaamheid. Zoals met andere antimalariamiddelen moeten mensen met diarree of bij braken echter de raad krijgen om door te gaan met de preventiemaatregelen tegen malaria door persoonlijke beschermingsmiddelen te gebruiken (insectenafstotend middel, geïmpregneerd muskietennet).

Bij patiënten met acute malaria die diarree of braken vertonen, moet een andere behandeling worden overwogen. Als Atovaquone/Proguanil Viatris wordt gebruikt om bij die patiënten malaria te behandelen, moeten de parasitemie en de klinische toestand van de patiënt van dichtbij worden gevolgd.

Atovaquon/proguanil werd niet geëvalueerd bij de behandeling van cerebrale malaria of andere ernstige uitingen van gecompliceerde malaria zoals hyperparasitemie, longoedeem en nierfalen.

Af en toe werden ernstige allergische reacties (waaronder anafylaxie) gerapporteerd bij patiënten die atovaquon/proguanil innamen. Als patiënten een allergische reactie vertonen (zie rubriek 4.8), moet Atovaquone/Proguanil Viatris meteen worden stopgezet en moet een geschikte behandeling worden gestart.

Het is bewezen dat atovaquon/proguanil niet werkzaam is tegen hypnozoïeten van *Plasmodium vivax* aangezien een relaps van parasieten vaak is opgetreden bij behandeling van *P. vivax* malaria met atovaquon/proguanil alleen. Reizigers met een intense blootstelling aan *P. vivax* of *P. ovale* en reizigers die malaria ontwikkelen veroorzaakt door één van die parasieten, hebben een aanvullende behandeling nodig met een geneesmiddel dat actief is tegen hypnozoïeten.

In geval van een heropflakking van een *P. falciparum* infectie na behandeling met Atovaquone/Proguanil Viatris of falen van een chemoprophylaxe met atovaquon/proguanil moeten de patiënten worden behandeld met een ander schizonticide, omdat dergelijke evenementen kunnen wijzen op resistentie van de parasiet.

De parasitemie moet van dichtbij worden gevolgd bij patiënten die tegelijkertijd tetracycline krijgen (zie rubriek 4.5).

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

Concomitante toediening van atovaquon/proguanil en rifampicine of rifabutine wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

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

Voorzichtigheid is geboden bij het starten of stopzetten van profylaxe of behandeling van malaria met atovaquon/proguanil bij patiënten die een continue behandeling krijgen met warfarine of andere op coumarine gebaseerde anticoagulantia (zie rubriek 4.5).

Atovaquon kan de spiegels van etoposide en zijn metaboliet verhogen (zie rubriek 4.5).

Bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) moeten waar mogelijk alternatieven voor atovaquon/proguanil worden aanbevolen voor de behandeling van acute *P. falciparum* malaria (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 5.2).

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame hereditaire problemen van galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet innemen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Concomitante toediening van rifampicine of rifabutine wordt niet aanbevolen omdat dat de plasmaconcentraties van atovaquon met respectievelijk ongeveer 50% en 34% verlaagt (zie rubriek 4.4).

Concomitante behandeling met metoclopramide veroorzaakt een significante daling (met ongeveer 50%) van de plasmaconcentraties van atovaquon (zie rubriek 4.4). Er moet een ander anti-emeticum worden gegeven.

Bij toediening met efavirenz of boosted proteaseremmers daalden de concentraties van atovaquon met 75%. Die combinatie moet waar mogelijk worden vermeden (zie rubriek 4.4)

Proguanil kan het effect van warfarine en andere op coumarine gebaseerde anticoagulantia verhogen, wat kan leiden tot een toename van het bloedingsrisico. Het mechanisme van die potentiële medicamenteuze interactie is niet vastgesteld. Voorzichtigheid is geboden bij het starten of stopzetten van een profylaxe of behandeling van malaria met atovaquon/proguanil bij patiënten die een continue behandeling met orale anticoagulantia krijgen. De dosering van het orale anticoagulans moet misschien worden aangepast tijdens behandeling met atovaquon/proguanil of na stopzetting ervan afhankelijk van de INR-resultaten.

Een concomitante behandeling met tetracycline ging gepaard met een daling van de plasmaconcentraties van atovaquon.

Gelijktijdige toediening van atovaquon in een dosering van 45 mg/kg/dag bij kinderen (n = 9) met acute lymfatische leukemie voor de profylaxe van PCP verhoogde de plasmaconcentraties (AUC) van etoposide en diens metaboliet etoposidecatechol met een mediane waarde van respectievelijk 8,6% (p = 0,055) en 28,4% (p = 0,031) (in vergelijking met gelijktijdige

toediening van etoposide en sulfametroxazol-trimethoprim). Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die een concomitante behandeling met etoposide krijgen (zie rubriek 4.4).

Proguanil wordt vooral gemetaboliseerd door CYP2C19. Het is echter niet bekend of er farmacokinetische interacties kunnen optreden met andere substraten, remmers (vb. moclobemide, fluvoxamine) of inductoren (vb. artemisinine, carbamazepine) van CYP2C19 (zie rubriek 5.2).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De veiligheid van atovaquon en proguanilhydrochloride bij gelijktijdige toediening voor gebruik bij zwangere vrouwen is niet vastgesteld en het mogelijke risico is niet bekend.

De resultaten van dieronderzoek (bij ratten en konijnen) met de combinatie duiden niet op teratogeniciteit (zie rubriek 5.3).

De individuele bestanddelen hadden geen effecten op de worp of de pre- en postnatale ontwikkeling. In een teratogeniciteitsstudie bij drachtige konijnen werd toxiciteit bij de moederdieren waargenomen (zie rubriek 5.3). Het gebruik van Atovaquone/Proguanil Viatris tijdens de zwangerschap mag alleen worden overwogen als het verwachte voordeel voor de moeder opweegt tegen het mogelijke risico voor de foetus.

De proguanilcomponent van atovaquon/proguanil werkt door remming van het dihydrofolaatreductase van de parasiet. Er zijn geen klinische gegevens die erop wijzen dat folaatsupplementen de werkzaamheid van het geneesmiddel verminderen. Bij vrouwen van vruchtbare leeftijd die folaatsupplementen krijgen om afwijkingen van de neurale buis te voorkomen, moeten dergelijke supplementen worden voortgezet tijdens inname van Atovaquone/Proguanil Viatris.

Borstvoeding

In een studie bij ratten waren de concentraties van atovaquon in de moedermelk 30% van de concentraties van atovaquon in het plasma van de moederdieren. Het is niet bekend of atovaquon bij de mens in de moedermelk wordt uitgescheiden. Proguanil wordt bij de mens in kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden.

Atovaquone/Proguanil Viatris mag niet worden ingenomen door vrouwen die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de effecten van de combinatie op de vruchtbaarheid, maar in dierstudies hadden de afzonderlijke componenten atovaquon en proguanil geen effecten op de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

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

Duizeligheid is gerapporteerd. De patiënten moeten weten dat ze, als ze duizelig zijn, niet mogen rijden, geen machines mogen bedienen en niet mogen deelnemen aan activiteiten waarbij ze zichzelf of anderen in gevaar kunnen brengen.

4.8 Bijwerkingen

In klinische studies met atovaquon/proguanil voor de behandeling van malaria waren de frequentste bijwerkingen buikpijn, hoofdpijn, anorexie, nausea, braken, diarree en hoesten.

In klinische studies met atovaquon/proguanil voor de profylaxe van malaria waren de frequentste bijwerkingen hoofdpijn, buikpijn en diarree.

De volgende tabel geeft een samenvatting van de bijwerkingen met een vermoedelijk (of minstens mogelijk) verband met behandeling met atovaquon/proguanil die werden gerapporteerd in klinische studies en spontane postmarketingrapporten. De volgende conventie wordt gebruikt voor de classificatie van de frequentie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $<1/10$); soms ($\geq 1/1000$ tot $<1/100$); zelden ($\geq 1/10,000$ to $<1/1,000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Er zijn beperkte gegevens over de veiligheid op lange termijn bij kinderen. De langetermijneffecten van atovaquon/proguanil op de groei, de puberteit en de algemene ontwikkeling werden niet onderzocht.

Stysteem- /orgaanklasse	Zeerv vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend ²
Bloed- en lymfestelselaandoen ingen		Anemie Neutropenie ¹			Pancytopenie
Immuunsysteemaan doeningen		Allergische reacties			Angio-oedeem ³ , Anafylaxie (zie rubriek 4.4) Vasculitis ³
Voedings- en stofwisselingsstoorni ssen		Hyponatriëmie ¹ Anorexie	Verhoogde amylasenspi egel ¹		
Psychische stoornissen		Abnormale dromen Depressie	Angst	Hallucinaties	Paniek aanval Huilen Nachtmerries Psychische stoornissen
Zenuwstelselaandoe ningen	Hoofdpijn	Insomnia Duizeligheid			Epilepsieaanval
Hartaandoeningen			Hartklopping en		Tachycardie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoe ningen		Hoest			
Maag- darmstelselaandoeni ngen	Nausea ¹ Braken Diarree Buikpijn		Stomatitis		Maaglast ³ Mondulceratie ³
Lever- en galaandoeningen		Verhoogde leverenzymen ¹			Hepatitis Cholestase ³
Huid- en onderhuidaandoenin gen		Jeuk Uitslag	Haarverlies Urticaria		Stevens-Johnson syndroom, Erythema multiforme Blaren Exfoliatie van de huid Fotosensitiviteitsr eactie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatssto ornissen		Koorts			

1. Frequentie zoals vermeld in de bijsluiter van atovaquon. De patiënten die hebben deelgenomen aan klinische studies met atovaquon, kregen hogere doseringen en vertoonden vaak complicaties van een gevorderde hiv-ziekte (humane-immunodeficiëntievirus). Die bijwerkingen werden minder vaak of helemaal niet gezien in klinische studies met atovaquon/proguanil. 2. Waargenomen in spontane postmarketingrapporten en de frequentie is dus 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:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie
Postbus 97
1000 Brussel

Madou

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Er is onvoldoende ervaring om de gevolgen te voorspellen of om een specifieke behandeling van een overdosering van atovaquon/proguanil voor te stellen. In de gerapporteerde gevallen van overdosering van atovaquon stroomden de waargenomen effecten met de bekende bijwerkingen van het geneesmiddel. Als er een overdosering optreedt, moet de patiënt worden gevolgd en moet een standaard ondersteunende behandeling worden gegeven.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antiprotozoïca, antimalariamiddelen, biguaniden

ATC-code: P01BB51

Werkingsmechanisme

De bestanddelen van Atovaquone/Proguanil Viatrix, atovaquon en proguanilhydrochloride, interfereren met twee verschillende wegen die een rol spelen bij de biosynthese van pyrimidines, die nodig zijn voor de nucleïnezuurreplicatie. Het werkingsmechanisme van atovaquon tegen *P. falciparum* is remming van het mitochondriale elektrontransport op niveau van het cytochroom bc₁-complex en sterke daling van de membraanpotentiaal van de mitochondria. Eén werkingsmechanisme van proguanil via zijn metaboliet cycloguanil is remming van het dihydrofolaatreductase, wat de deoxythymidylaatsynthese belemmert. Proguanil heeft ook een antimalaria-activiteit die losstaat van zijn metabolisme tot cycloguanil, en proguanil, maar niet cycloguanil, potentieert het vermogen van atovaquon om de membraanpotentiaal van de mitochondria van malariaparasieten sterk te verlagen. Dat laatste mechanisme kan de synergie verklaren dat wordt gezien als atovaquon en proguanil in combinatie worden gebruikt.

Microbiologie

Atovaquon heeft een sterke activiteit tegen *Plasmodium* spp (*in vitro* IC₅₀ tegen *P. falciparum* 0,23-1,43 ng/ml).

Resistentie

Atovaquon vertoont geen kruisresistentie met andere antimalariamiddelen die momenteel worden gebruikt. In *in-vitro* studies met meer dan 30 *P. falciparum* stammen werd resistentie gedetecteerd tegen chloroquine (41% van de stammen), kinine (32% van de stammen), mefloquine (29% van de stammen) en halofantrine (48% van de stammen) en niet tegen atovaquon (0% van de stammen).

De activiteit van proguanil tegen malaria wordt uitgeoefend via de primaire metaboliet cycloguanil (*in vitro* IC₅₀ tegen verschillende stammen van *P. falciparum* van 4-20 ng/ml; *in vitro* wordt bij 600-3000 ng/ml enige activiteit waargenomen van proguanil en een andere metaboliet, 4-chloorfenylbiguanide).

In *in-vitro* studies met *P. falciparum* vertoonde de combinatie van atovaquon en proguanil een synergistische werking. Die hogere werkzaamheid werd ook in klinische studies aangetoond, zowel bij immune als bij niet-immune patiënten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Er zijn geen farmacokinetische interacties tussen atovaquon en proguanil in de aanbevolen dosering.

Absorptie

Atovaquon is een zeer lipofiele verbinding met een lage wateroplosbaarheid. Bij hiv-geïnfecteerde patiënten is de absolute biologische beschikbaarheid van atovaquon tabletten bij eenmalige toediening van een dosis van 750 mg met voedsel 23%, met een interindividuele variabiliteit van ongeveer 45%.

Bij inname van atovaquon samen met voedsel dat vetten bevat, stijgen de snelheid en de mate van absorptie, waardoor de AUC 2- tot 3-maal hoger is en de C_{max} 5-maal hoger dan in nuchtere toestand. De patiënten moeten de raad krijgen om Atovaquone/Proguanil Viatrix samen met voedsel of een melkachtige drank in te nemen (zie rubriek 4.2).

Proguanilhydrochloride wordt snel en sterk geabsorbeerd ondanks voedselinname.

Distributie

Het ogenschijnlijke distributievolume van atovaquon en proguanil hangt af van het lichaamsgewicht.

Atovaquon bindt zich sterk aan eiwitten (> 99%), maar verdringt *in vitro* andere sterk eiwitgebonden geneesmiddelen niet, wat erop wijst dat significante medicamenteuze interacties door verdringing van bindingsplaatsen onwaarschijnlijk zijn.

Na orale toediening is het distributievolume van atovaquon bij volwassenen en kinderen ongeveer 8,8 l/kg.

Proguanil bindt zich voor 75% aan eiwitten. Na orale toediening bedroeg het distributievolume van proguanil bij volwassenen en kinderen 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 gemetaboliseerd wordt en de excretie van atovaquon in de urine is verwaarloosbaar. Het moedermolecuul wordt overwegend (> 90%) in onveranderde vorm in de feces uitgescheiden.

Proguanilhydrochloride wordt gedeeltelijk gemetaboliseerd, vooral door het polymorfe cytochroom P 450-iso-enzym 2C19, waarbij minder dan 40% in onveranderde vorm in de urine wordt uitgescheiden. Ook zijn metabolieten cycloguanil en 4-chloorfenylbiguanide worden in de urine uitgescheiden.

Tijdens toediening van atovaquon-proguanil in de aanbevolen dosering blijkt de metabole status 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 het lichaamsgewicht en is ongeveer 70% hoger bij een proefpersoon van 80 kg dan bij een proefpersoon van 40 kg. De gemiddelde orale klaring van atovaquon bij pediatrische en volwassen patiënten van 10 tot 80 kg bedroeg 0,8 tot 10,8 l/uur en die van proguanil 15 tot 106 l/uur.

Farmacokinetiek bij kinderen

In klinische studies waarin kinderen atovaquon/proguanil kregen in een dosering die afhing van het lichaamsgewicht, waren de dalspiegels van atovaquon, proguanil en cycloguanil bij kinderen doorgaans binnen de waarden die werden waargenomen bij volwassenen.

Farmacokinetiek bij ouderen

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

Farmacokinetiek bij nierinsufficiëntie

Bij patiënten met een lichte tot matige nierinsufficiëntie zijn de orale klaring en/of AUC van atovaquon, proguanil en cycloguanil binnen de waarden die worden waargenomen bij patiënten met een normale nierfunctie.

Bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie is de C_{max} van atovaquon 64% lager en de AUC 54% lager.

Bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie neemt de eliminatiehalfwaardetijd van proguanil ($t_{1/2}$ 39 uur) en cycloguanil ($t_{1/2}$ 37 uur) toe, waardoor er accumulatie kan optreden bij herhaalde toediening (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Farmacokinetiek bij leverinsufficiëntie

Bij patiënten met een lichte tot matige leverinsufficiëntie is er geen klinisch significante verandering van de blootstelling aan atovaquon in vergelijking met patiënten met een normale leverfunctie.

Bij patiënten met een lichte tot matige leverinsufficiëntie stijgt de AUC van proguanil met 85%; de eliminatiehalfwaardetijd verandert niet en de C_{max} en de AUC van cycloguanil dalen met 65-68%. Er zijn geen gegevens bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteit bij herhaalde toediening

De bevindingen in studies van de toxiciteit bij herhaalde toediening van de combinatie atovaquon-proguanilhydrochloride waren volledig toe te schrijven aan proguanil en werden waargenomen in doseringen die geen significante marge van blootstelling gaven in vergelijking met de verwachte klinische blootstelling. Aangezien proguanil op grote schaal en zonder veiligheidsproblemen werd gebruikt bij de behandeling en de profylaxe van malaria in doseringen die vergelijkbaar waren met de doseringen die in de combinatie worden gebruikt, worden die bevindingen weinig relevant geacht voor de klinische situatie.

Onderzoek op het gebied van reproductietoxiciteit

Bij ratten en konijnen waren er geen aanwijzingen van teratogeniciteit met de combinatie. Er zijn geen gegevens voorhanden over de effecten van de combinatie op de vruchtbaarheid of de pre- en postnatale ontwikkeling, maar in studies met de individuele componenten van atovaquon-proguanil tabletten werden geen effecten op die parameters waargenomen. In een studie van de teratogeniciteit van de combinatie bij konijnen werd onverklaarde toxiciteit voor de moederdieren waargenomen bij een systemische blootstelling die vergelijkbaar was met de blootstelling die bij de mens wordt waargenomen na klinisch gebruik.

Mutageniciteit

In een ruime reeks mutageniciteitstests waren er geen aanwijzingen dat atovaquon of proguanil in monotherapie mutagene activiteit hadden.

Er werden geen mutageniciteitsstudies uitgevoerd met atovaquon in combinatie met proguanil.

Cycloguanil, de actieve metabooliet van proguanil, was ook negatief in de Amestest, maar was positief in de muizenlymfoomtest en de muizenmicronucleustest. Die positieve effecten met cycloguanil (een dihydrofolaatantagonist) verminderden significant of volledig na toediening van folinezuursupplementen.

Carcinogeen potentieel

In oncogeniciteitsstudies met atovaquon alleen bij muizen werd een verhoogde incidentie van hepatocellulaire adenomen en carcinomen waargenomen. Dat werd niet waargenomen bij ratten en mutageniciteitstests waren negatief. Die bevindingen lijken te wijten te zijn aan de inherente gevoeligheid van muizen voor atovaquon en worden niet relevant geacht in de klinische situatie.

In oncogeniciteitsstudies met proguanil alleen waren er geen aanwijzingen van carcinogeen potentieel bij ratten en muizen.

Er werden geen oncogeniciteitsstudies met proguanil in combinatie met atovaquon uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern

Microkristallijn cellulose
Povidon (K-30)
Crospovidon type A
Poloxamer 188
Magnesiumstearaat

Filmomhulling

Titaandioxide (E171)

Lactosemonohydraat

Macrogol 4000

Hypromellose 15cP (E464)

Hypromellose 50cP (E464)

Hypromellose 3cP (E464)

Rood ijzeroxide (E172)

Zwart ijzeroxide (E172)

Geel ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

PVC-Aluminiumfolieblisterverpakking: 2 jaar.

OPA/Aluminium/PVC – Aluminiumfolieblisterverpakking: 2 jaar.

PVC/PVdC – Aluminiumfolieblisterverpakking: 3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Alleen PVC-Aluminiumfolieblisterverpakking: bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC-Aluminiumfolieblisterverpakking

OPA/Aluminium/PVC-Aluminiumfolieblisterverpakking

PVC/PVdC-Aluminiumfolieblisterverpakking.

Verpakkingsgrootten: 12, 24, 30, 36, 48 tabletten of 12 x 1, 24 x 1, 30 x 1, 36 x 1, 48 x 1 tabletten in geperforeerde unidosisblisterverpakkingen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

Viatrix GX

Terhulpseseenweg 6A

B-1560 Hoeilaart

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

BE428127 (PVC-ALU)

BE428136 (OPA/ALU/PVC-ALU)

Samenvatting van de productkenmerken

BE428145 (PVC/PVdC-ALU)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28/09/2012

Datum van laatste verlenging: 07/07/2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 04/2023

Goedkeuringsdatum: 06/2023