

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Atovaquone/Proguanil EG 250 mg/100 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke Atovaquone/Proguanil EG-tablet bevat 250 mg atovaquon en 100 mg proguanilhydrochloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Rozebruine tot bruine, ronde, biconvexe, schuin afgeronde filmomhulde tabletten met opdruk '404' aan één zijde en 'G' aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Atovaquone/Proguanil EG is aangewezen voor:

- de profylaxe van malaria veroorzaakt door *Plasmodium falciparum* bij volwassenen en kinderen die meer dan 40 kg wegen
- de behandeling van acute, ongecompliceerde malaria veroorzaakt door *Plasmodium falciparum* bij volwassenen en kinderen die meer dan 11 kg wegen.

Zowel de officiële richtlijnen als de lokale informatie over het optreden van resistentie tegen antimalariamiddelen moeten in acht genomen worden. Officiële richtlijnen bevatten normaal zowel de richtlijnen van de Wereldgezondheidsorganisatie (WGO) als die van de publieke gezondheidsautoriteiten.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Wijze van toediening

De dagelijkse dosis moet elke dag op hetzelfde tijdstip ingenomen worden met voedsel of met een melkdrank (om de maximale absorptie van atovaquon te verzekeren).

Indien patiënten geen voedsel kunnen verdragen, moet Atovaquone/Proguanil EG wel toegediend worden maar de systemische blootstelling aan atovaquon zal verminderd zijn. In geval van braken binnen het uur na inname dient een nieuwe dosis ingenomen te worden.

Dosering

Profylaxe:

Profylaxe moet:

- gestart worden 24 tot 48 uren vóór het betreden van een gebied waar malaria endemisch voorkomt,
- voortgezet worden tijdens het hele verblijf,
- voortgezet worden gedurende 7 dagen na het verlaten van het gebied.

De veiligheid en doeltreffendheid van atovaquon/proguanil werden vastgesteld in studies tot 12 weken bij inwoners (semi-immuun) van een endemisch gebied.

Dosering bij volwassenen en adoloescenten die meer dan 40 kg wegen:

Eén Atovaquone/Proguanil EG-tablet per dag.

Atovaquone/Proguanil EG-tabletten worden niet aanbevolen als malariaprofylaxe bij personen met een lichaamsgewicht onder de 40 kg.

Behandeling:

Dosering bij volwassenen

Vier Atovaquone/Proguanil EG-tabletten, in één enkele inname, gedurende drie opeenvolgende dagen.

Dosering bij kinderen die meer dan 11 kg wegen

11 - 20 kg lichaamsgewicht. Eén tablet per dag gedurende drie opeenvolgende dagen.

21 - 30 kg lichaamsgewicht. Twee tabletten in één enkele inname, gedurende drie opeenvolgende dagen.

31 - 40 kg lichaamsgewicht. Drie tabletten in één enkele inname, gedurende drie opeenvolgende dagen.

> 40 kg lichaamsgewicht. Dezelfde dosis als voor volwassenen.

Speciale populaties

Dosering bij oudere personen

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

Dosering bij leverinsufficiëntie

Een farmacokinetische studie geeft aan dat er geen doseringsaanpassingen nodig zijn bij patiënten met een milde tot matig verminderde leverfunctie.

Hoewel er geen studies zijn uitgevoerd bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie is het nemen van speciale voorzorgen of het aanpassen van de dosering niet te verwachten (zie rubriek 5.2).

Dosering bij nierinsufficiëntie

Farmacokinetische studies geven aan dat er geen doseringsaanpassingen nodig zijn bij patiënten met een milde tot matig verminderde nierfunctie. Bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 30ml/min) dient waar mogelijk een alternatief voor Atovaquone/Proguanil EG aanbevolen te worden voor de behandeling van acute *Plasmodium falciparum*-malaria (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Voor de profylaxe van *Plasmodium falciparum*-malaria bij patiënten met verschillende verminderde nierfuncties, zie rubriek 4.3.

4.3 Contra-indicaties

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

Atovaquone/Proguanil EG is gecontra-indiceerd voor de profylaxe van *Plasmodium falciparum*-malaria bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 30 ml/min).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Personen die atovaquon/proguanil als malariaprofylaxe of -behandeling innemen moeten een tweede dosis nemen bij braken binnen het uur na inname van de tabletten. In geval van diarree, moet het normale toedieningsschema voortgezet worden. De absorptie van atovaquon kan verminderd zijn bij patiënten met diarree of braken, maar bij patiënten die niet met de behandeling stopten, werd diarree of braken niet geassocieerd met een verminderde doeltreffendheid in klinische studies met atovaquon/proguanil voor malariaprofylaxe. Echter, zoals ook bij andere antimalariageesmiddelen, moet iedereen, ook personen

die diarree hebben of die braken, aangeraden worden verder te voldoen aan de persoonlijke beschermende maatregelen (insectenwerende middelen, muskietennetten).

Bij patiënten met acute malaria die met diarree of braken gepaard gaat, moet een andere therapie worden overwogen. Als atovaquon/proguanil gebruikt wordt om malaria te behandelen bij deze patiënten, moeten de parasitemie alsook de klinische toestand van de patiënt nauwkeurig worden gecontroleerd.

Atovaquon/proguanil werd niet bestudeerd bij de behandeling van hersenmalaria, noch bij de behandeling van andere ernstige verschijnselen van gecompliceerde malaria, zoals hyperparasitemie, longoedeem of nierfalen.

Occasioneel werden ernstige allergische reacties (inclusief anafylaxie) gemeld bij patiënten die atovaquon/proguanil innamen. Als een patiënt een allergische reactie ondervindt (zie rubriek 4.8), moet de inname van atovaquon/proguanil meteen worden stopgezet en een geschikte behandeling worden ingesteld.

Atovaquon/proguanil toonde geen activiteit tegen hypnozoïten van *Plasmodium vivax*, daar een terugkeer van de parasiet vaak optrad wanneer malaria veroorzaakt door *Plasmodium vivax* enkel met atovaquon/proguanil werd behandeld. Reizigers die intens zijn blootgesteld aan *Plasmodium vivax* of *Plasmodium ovale* en diegenen die malaria ontwikkelen, veroorzaakt door één van deze parasieten, vereisen extra behandeling met een geneesmiddel dat actief is tegen hypnozoïten.

In geval van heropflakkerende infecties veroorzaakt door *Plasmodium falciparum* na behandeling met atovaquon/proguanil of falen van chemoprophylaxe met atovaquon/proguanil, moeten de patiënten behandeld worden met een andere bloedschizonticide, daar dergelijke voorvallen kunnen wijzen op een resistentie van de parasiet.

De parasitemie moet nauwlettend gevolgd worden bij patiënten die gelijktijdig tetracycline toegediend krijgen (zie rubriek 4.5).

De gelijktijdige toediening van atovaquon/proguanil en efavirenz of versterkte protease-inhibitoren moet vermeden worden waar mogelijk (zie rubriek 4.5). De gelijktijdige toediening van atovaquon/proguanil en rifampicine of rifabutine is niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdig gebruik van metoclopramide is niet aanbevolen. Een andere anti-emetische behandeling dient te worden gegeven (zie rubriek 4.5).

Voorzichtigheid wordt aanbevolen wanneer een preventieve of curatieve behandeling met atovaquon/proguanil wordt gestart of stopgezet bij patiënten onder continue behandeling met warfarine en andere coumarineanticoagulantia (zie rubriek 4.5).

Atovaquon kan de bloedspiegels van etoposide en zijn metaboliet verhogen (zie rubriek 4.5). Bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring <30 ml/min) dient waar mogelijk een alternatief voor atovaquon/proguanil aanbevolen te worden voor de behandeling van acute *Plasmodium falciparum*-malaria (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 5.2).

De veiligheid en doeltreffendheid van atovaquon 250 mg/proguanilhydrochloride 100 mg tabletten werden niet vastgesteld voor de preventie van malaria bij patiënten die minder dan 40 kg wegen of voor de behandeling van malaria bij patiënten die minder dan 11 kg wegen.

Hulpstoffen

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdige toediening van rifampicine of rifabutine wordt niet aanbevolen aangezien het bekend is dat deze de plasmaconcentraties van atovaquon met respectievelijk 50% en 34% verminderen (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdige behandeling met metoclopramide werd geassocieerd met een significante vermindering (ongeveer 50%) van de plasmaconcentraties van atovaquon (zie rubriek 4.4). Een andere anti-emetische behandeling moet worden gegeven.

Wanneer het samen met efavirenz of versterkte protease-inhibitoren werd toegediend, werd een daling gaande tot 75% opgemerkt van de atovaquonconcentraties. Indien mogelijk wordt deze combinatie best vermeden (zie rubriek 4.4). Gelijktijdige toediening van atovaquon en indinavir resulteert in een verlaging van de C_{\min} van indinavir (verlaging van 23%; 90% CI 8-35%). Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van atovaquon met indinavir als gevolg van de verlaging van de dalspiegels van indinavir.

Proguanil kan het effect van warfarine en andere coumarineanticoagulantia versterken wat kan leiden tot een verhoogd bloedingsrisico. Het mechanisme van deze mogelijke geneesmiddeleninteractie werd niet vastgesteld. Voorzichtigheid is geboden bij het opstarten of stoppen van malariaprofylaxe of –behandeling met atovaquon/proguanil bij patiënten onder continue behandeling met orale anticoagulantia. Afhankelijk van de INR-waarden kan het nodig zijn de dosering van orale anticoagulantia aan te passen tijdens een behandeling met atovaquon/proguanil of na de stopzetting ervan.

Gelijktijdige behandeling met tetracycline werd geassocieerd met een vermindering van de plasmaconcentraties van atovaquon.

De gelijktijdige toediening van atovaquon in een dosis van 45mg/kg/dag aan kinderen (n=9) met acute lymfoblastische leukemie ter profylaxe van PCP bleek geassocieerd te zijn met een verhoging van de plasmaspiegels (AUC) van etoposide en zijn metaboliet etoposide catechol met een mediaan van 8,6% (P=0,055) en 28,4% (P=0,031) (respectievelijk vergeleken met de gelijktijdige toediening van etoposide en sulfamethoxazol-trimethoprim). Voorzichtigheid is aanbevolen bij patiënten die concomitante therapie met etoposide krijgen (zie rubriek 4.4).

Proguanil wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd via CYP2C19. Nochtans zijn potentiële farmacokinetische interacties met andere substraten, inhibitoren (zoals moclobemide, fluvoxamine) of inductoren (zoals 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 mogelijke risico is niet bekend.

Experimenteel onderzoek bij dieren met de combinatie gaven geen aanwijzingen voor teratogeniciteit. De individuele componenten hadden geen effect op de bevalling of pre- en postnatale ontwikkeling. Bij een teratogeniciteitsstudie werd maternale toxiciteit gevonden bij zwangere konijnen (zie rubriek 5.3). Het gebruik van atovaquon/proguanil 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.

De atovaquon/proguanil-component proguanil werkt als remmer van het dihydrofolaatreductase-enzym van de parasiet. Er zijn geen klinische gegevens die aangeven dat foliumzuursupplementen een verminderde doeltreffendheid van het geneesmiddel veroorzaken. Zwangere vrouwen of vrouwen die zwanger willen worden, die foliumzuursupplementen gebruiken ter preventie van geboortefwijkingen aan

de neurale buis, moeten het gebruik van deze supplementen voortzetten terwijl zij atovaquon/proguanil innemen.

Borstvoeding

De atovaquonconcentraties in de melk bedroegen in een studie met de rat 30% van de gelijktijdig voorkomende atovaquonconcentraties in het plasma van de moeder. Of atovaquon bij de mens in de moedermelk wordt afgescheiden is niet bekend.

Proguanil wordt in kleine hoeveelheden in de moedermelk afgescheiden.

Atovaquon/proguanil mag niet worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven.

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

Studies over het effect op de rijvaardigheid en het vermogen machines te bedienen werden niet uitgevoerd.

Er werd duizeligheid gemeld. Patiënten moeten worden gewaarschuwd dat, als zij daar last van hebben, zij noch mogen rijden, noch machines mogen bedienen, noch mogen deelnemen aan activiteiten die een risico kunnen vormen voor zichzelf of voor anderen.

4.8 Bijwerkingen

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

De volgende tabel geeft een overzicht van de bijwerkingen die gerapporteerd werden met een vermoedelijk (of op zijn minst mogelijke) causaal verband met een behandeling met atovaquon/proguanil afkomstig van klinische studies en spontane meldingen na het in de handel brengen. De volgende overeenkomst wordt gebruikt voor de frequentieclassificatie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bij kinderen zijn de veiligheidsgegevens op lange termijn beperkt. Meer bepaald werden de effecten op lange termijn van atovaquon/proguanil op de groei, de puberteit en de algemene ontwikkeling niet bestudeerd.

Systeem/orgaanklassen	Zeer vaak	Vaak	Soms	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 Anorexia	Verhoogde amylasespiegels ¹	

Psychische stoornissen		Abnormale dromen Depressie	Angst	Paniek aanvallen Huilen Hallucinaties Nachtmerries
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Slapeloosheid Duizeligheid		Epilepsieaanval
Hartaandoeningen			Palpaties	Tachycardie
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid d ¹ Braken Diarree Buikpijn		Stomatitis	Maagklachten ³ Mondzweren ³
Lever- en galaandoeningen		Verhoogde leverenzymspiegels ¹		Hepatitis Cholestasis ³
Huid- en onderhuidaandoeningen		Pruritus Rash	Haaruitval Urticaria	stevens-johnsonsyndroom Erythema multiforme Blaarvorming ³ Afschilfering van de huid Lichtgevoeligheidsreacties
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 verwickelingen van gevorderde ziekte veroorzaakt

door het Humaan-Immunodeficiëntievirus (HIV). Het is mogelijk dat deze voorvallen met een lagere frequentie of helemaal niet waargenomen werden in klinische studies met atovaquon/proguanil.

2. Afkomstig van spontane meldingen na het in de handel brengen. Daarom is de frequentie niet gekend.
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:

België:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) – Afdeling Vigilantie – Postbus 97 – B-1000 Brussel Madou of via de website: www.eenbijwerkingmelden.be.

Luxemburg:

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54511 Vandoeuvre Les Nancy Cedex
Tel.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87
E-mail: crpv@chru-nancy.fr

of

Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
20, rue de Bitbourg
L-1273 Luxembourg-Hamm
Tel.: (+352) 2478 5592

E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu
Website: <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

4.9 Overdosering

Er is onvoldoende ervaring om de gevolgen van een overdosering met atovaquon/proguanil te voorspellen, of om hiervoor een specifiek beleid voor te stellen. Bij de gerapporteerde gevallen van overdosering met atovaquon waren de waargenomen effecten echter in lijn met de gekende bijwerkingen van het geneesmiddel. Indien een overdosering vastgesteld wordt, moet de patiënt gemonitord worden en een standaard ondersteunende therapie ingesteld worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antimalariamiddelen, Biguaniden, Proguanil, combinaties
ATC-code: P01B B51.

De filmomhulde tabletten van Atovaquone/Proguanil EG vormen een vaste dosiscombinatie van atovaquon en proguanilhydrochloride die ageert als een bloedschizonticide en ook werkt tegen hepatische schizonts van *Plasmodium falciparum*.

Werkingsmechanisme

De actieve bestanddelen atovaquon en proguanilhydrochloride in de tabletten van Atovaquone/Proguanil EG interfereren met twee verschillende routes die betrokken zijn bij de biosynthese van pyrimidines die nodig zijn voor de replicatie van het nucleïnezuur. Atovaquon werkt tegen *P. falciparum* door remming van het mitochondriale elektronentransport op het niveau van het cytochroom bc₁-complex en het verstoren van de mitochondriale membraanpotentiaal. Eén werkingsmechanisme van proguanil, via zijn metaboliet cycloguanil, is de remming van dihydrofolaatreductase, wat de deoxythymidylaatsynthese verstoort. Proguanil heeft ook een antimalariawerking die onafhankelijk is van zijn metabolisme tot cycloguanil. In tegenstelling tot cycloguanil is proguanil in staat het membraanpotentiaal verstorende vermogen van atovaquon in malariaparasieten te versterken. Dit laatste mechanisme zou de waargenomen synergie kunnen verklaren bij het gebruik van de combinatie van atovaquon en proguanil.

Resistentie

In de literatuur werden gevallen van gefaalde reacties op atovaquon/proguanil, geassocieerd met de resistentie van *P. falciparum* stammen, gepubliceerd. Het resistentiemechanisme houdt mogelijk de betrokkenheid in van puntmutaties in het doelgen van atovaquon, *P. falciparum* mitochondrisch cytochroom b-gen. Het resistentiemechanisme werd echter niet helemaal verhelderd.

De resistentieprevalentie kan variëren volgens plaats en tijd. Informatie over resistentie kan verkregen worden van officiële richtlijnen zoals die van publieke gezondheidsautoriteiten en van de WGO.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Er zijn geen farmacokinetische interacties tussen atovaquon en proguanil bij de aanbevolen doseringen. Tijdens klinische studies, waarin kinderen atovaquon/proguanil kregen in dosissen volgens hun lichaamsgewicht, lagen de minimale plasmaspiegels van atovaquon, proguanil en cycloguanil bij kinderen doorgaans binnen het bij de volwassenen waargenomen interval.

Absorptie

Atovaquon is een sterk lipofiele verbinding met een geringe oplosbaarheid in water. Bij HIV-patiënten is de absolute biodisponibiliteit van één enkele dosis atovaquon van 750 mg met voedsel 23%, met een interindividuele variabiliteit van ongeveer 45%.

Vetrijke voeding ingenomen samen met atovaquon verhoogt de absorptiesnelheid en -intensiteit van atovaquon, verhoogt de oppervlakte onder de curve (AUC) met een factor 2 tot 3 en de C_{max} met een factor 5, in vergelijking met de inname op een nuchtere maag. Het is dus aan te bevelen dat patiënten atovaquon/proguanil-tabletten innemen met voedsel, bij voorkeur een vetrijke maaltijd, of met een melkdrank (zie rubriek 4.2).

De absorptie van proguanilhydrochloride verloopt snel en in belangrijke mate, ongeacht of het al dan niet met voedsel ingenomen wordt.

Distributie

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

Atovaquon is sterk aan plasma-eiwitten gebonden (> 99%), maar verdringt andere sterk eiwitgebonden geneesmiddelen *in vitro* niet, wat erop wijst dat het optreden van significante geneesmiddeleninteracties ten gevolge van verdringing onwaarschijnlijk zijn.

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

De eiwitbinding van proguanil bedraagt 75%. Na orale toediening varieert 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 wordt gemetaboliseerd, en de excretie van atovaquon in de urine is verwaarloosbaar. Atovaquon wordt hoofdzakelijk (> 90%) onveranderd geëlimineerd in de feces.

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

Bij de toediening van atovaquon/proguanil in de aanbevolen dosissen blijkt de mate van metabolisering van proguanil geen invloed te hebben op de behandeling of profylaxe van malaria.

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd van atovaquon bedraagt ongeveer 2 tot 3 dagen bij volwassenen en 1 tot 2 dagen bij kinderen.

De eliminatiehalfwaardetijd van proguanil en cycloguanil bedraagt ongeveer 12 tot 15 uur, zowel bij volwassenen als bij kinderen.

De orale klaring van atovaquon en proguanil stijgt met een toenemend lichaamsgewicht en is bijna 70% hoger bij een patiënt van 80 kg in vergelijking met een patiënt van 40 kg. De gemiddelde orale klaring bij pediatrische en volwassen patiënten van 10 tot 80 kg varieert van 0,8 tot 10,8 l/u voor atovaquon en van 15 tot 106 l/u voor proguanil.

Farmacokinetiek bij de 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 de ouderen vergeleken met de 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 verminderde nierfunctie

Bij patiënten met een mild tot matig verminderde nierfunctie worden waarden in hetzelfde bereik gevonden voor de orale klaring en/of AUC voor atovaquon, proguanil en cycloguanil 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%.

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

Farmacokinetiek bij verminderde leverfunctie

Bij patiënten met een mild tot matig verminderde leverfunctie is er in vergelijking met gezonde patiënten geen klinisch significant verschil in de blootstelling aan atovaquon waargenomen.

Bij patiënten met mild tot matig verminderde leverfunctie is een toename van proguanil-AUC te zien met 85% zonder verschil in de eliminatiehalfwaardetijd, alsook een verlaging van de C_{max} en AUC voor cycloguanil met 65 – 68%.

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteit bij herhaalde toediening:

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

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, pre- en postnatale ontwikkeling. Echter, studies met de individuele componenten van atovaquon/proguanil hebben geen effect laten zien op deze parameters. In een teratogeniciteitsstudie bij konijnen waarin de combinatie gebruikt werd, werd een onverklaarde toxiciteit bij de moeder gevonden bij een systemische blootstelling gelijk aan die waargenomen bij de mens aan therapeutische doses.

Mutageniciteit:

Een omvangrijke reeks mutageniciteitstesten heeft niet bewezen dat atovaquon of proguanil als afzonderlijke verbindingen mutagene activiteit hebben.

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

Cycloguanil, de actieve metabooliet van proguanil, was eveneens negatief bij de amestest, maar positief bij de muislymfoomtest en de muis micronucleustest. Deze positieve resultaten met cycloguanil (een dihydrofolaatantagonist) waren significant verminderd of afwezig met foliumzuursuppletie.

Carcinogeniciteit:

Oncogeniciteitsstudies bij muizen met alleen atovaquon toonden een verhoogde incidentie van hepatocellulair adenoom en carcinoom. Deze bevindingen werden niet waargenomen bij ratten, en mutageniciteitstesten waren negatief. Deze bevindingen lijken verband te houden met de intrinsieke gevoeligheid van muizen voor atovaquon, en werden niet relevant geacht voor klinische situaties.

Oncogeniciteitsstudies met alleen proguanil lieten geen aanwijzingen zien van carcinogeniciteit bij ratten en muizen.

Oncogeniciteitsstudies met proguanil in combinatie met atovaquon werden niet uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern

Poloxameer 188

Microkristallijne cellulose

Laaggesubstitueerde hydroxypropylcellulose
Povidon K30
Natriumzetmeelglycolaat Type A
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Magnesiumstearaat

Omhulling

Hypromellose
Titaandioxide (E171)
IJzeroxide rood (E172)
Macrogol 400
Macrogol 8000

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

Blisterverpakkingen uit PVC/PVDC- (helder) en hard getemperde PVC/PVDC-aluminiumfolie met 12 tabletten.

Verpakkingsgrootten: 12, 24, 36, 48, 60

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

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

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
1020 Brussel

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE422441

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14/06/2012

Datum van de laatste verlenging: 24/03/2017

10. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 04/2021

Datum van herziening van de tekst: 04/2021