

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Atovaquone / Proguanil Glenmark 250 mg/100 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett Atovaquone / Proguanil Glenmark 250 mg/100 mg filmdragerade tabletter innehåller 250 mg atovakvon och 100 mg proguanilhydroklorid .

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Rosabrun till brunfärgad, rund, filmdragerad tablett med bikonvexa fasade kanter och "404"präglat på ena sidan och "G"präglat på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Atovaquone / Proguanil Glenmark tabletter är en kombination av atovakvon och proguanil med effekt på schizonter i röda blodkroppar och även är verksamt mot schizonter av *Plasmodium falciparum* i leverstadiet.

Det är indicerat för:

- Profylax av *Plasmodium falciparum*-malaria hos vuxna och barn som väger mer än 40 kg.
- Behandling av akut, okomplicerad *Plasmodium falciparum*-malaria hos vuxna och barn som väger 11 kg eller mer.

Eftersom Atovaquone / Proguanil Glenmark 250 mg/100 mg filmdragerade tabletter är effektivt mot *P. falciparum* som är känslig eller resistent mot andra malariamedel så rekommenderas det framför allt som profylax och behandling av *P. falciparum* malaria i områden där denna patogen kan ha utvecklat resistens mot andra malariamedel.

Officiella riktlinjer och lokal information om allmän förekomst av resistens mot malariamedel ska beaktas. Officiella riktlinjer inkluderar normalt Världshälsoorganisationens (WHO) och hälsovårdsmyndigheternas riktlinjer.

4.2 Dosering och administreringsätt

Administreringsätt

Den dagliga dosen bör tas med mat eller mjölk (för att säkerställa maximal absorption) vid samma tidpunkt varje dag.

Tabletterna bör helst inte krossas.

Om en patient inte tolererar föda ska Atovaquone / Proguanil Glenmark ändå ges, men den systemiska exponeringen för atovakvon kommer att minska. I händelse av kräkning inom 1 timme efter dosintag ska en upprepade dos tas.

Dosering

Profylax:

Profylax ska:

- inledas 24 till 48 timmar före ankomst till det malaria-endemiska området,
- fortsätta under hela vistelsen,
- fortsätta i 7 dagar efter att området lämnats.

Säkerhet och effekt av Atovaquone / Proguanil Glenmark 250 mg/100 mg filmdragerade tabletter har fastställts i studier på upp till 12 veckor hos bofasta (semi-immuna personer) i endemiska områden. Hos icke-immuna personer var den genomsnittliga exponeringstiden i kliniska studier 27 dagar.

Dosering till vuxna och ungdomar över 40 kg:

En tablett Atovaquone / Proguanil Glenmark 250 mg/100 mg filmdragerade tabletter dagligen.

Atovaquone / Proguanil Glenmark 250 mg/100 mg filmdragerade tabletter rekommenderas inte för malariaprofylax hos personer som väger mindre än 40 kg.

Behandling:

Dosering till vuxna

Fyra Atovaquone / Proguanil Glenmark 250 mg/100 mg filmdragerade tabletter en gång om dagen under tre dagar i rad.

Dosering till barn som väger 11 kg eller mer

≥ 11 till < 21 kg kroppsvikt. En tablett om dagen under tre dagar i rad.

≥ 21 till < 31 kg kroppsvikt. Två tabletter en gång om dagen under tre dagar i rad.

≥ 31 till ≤ 40 kg kroppsvikt. Tre tabletter en gång om dagen under tre dagar i rad.

>40 kg kroppsvikt. Dos som för vuxna.

Dosering till äldre

En farmakokinetisk studie indikerar att ingen dosjustering behövs för äldre patienter (se avsnitt 5.2).

Dosering vid nedsatt leverfunktion

En farmakokinetisk studie indikerar att ingen dosjustering behövs för patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Även om inga studier har utförts på patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion, förväntas inga särskilda försiktighetsåtgärder eller dosjusteringar (se avsnitt 5.2).

Dosering vid nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiska studier indikerar att ingen dosjustering behövs för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion. Hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) ska andra alternativ till Atovaquone / Proguanil Glenmark för behandling av akut *P. falciparum*-malaria rekommenderas när så är möjligt (se avsnitt 4.4 och 5.2). För profylax av *P. falciparum*-malaria hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion, se avsnitt 4.3.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Atovaquone / Proguanil Glenmark är kontraindicerat för profylax av *P. falciparum*-malaria hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min).

4.4 Varningar och försiktighet

Personer som tar Atovaquone / Proguanil Glenmark för profylax eller behandling av malaria ska upprepa dosen om kräkning inträffar inom 1 timme efter intag. Vid diarré ska normal dosering

fortsätta. Absorptionen av atovakvon kan reduceras hos patienter med diarré eller kräkningar, men i kliniska prövningar med Atovaquone / Proguanil Glenmark som malariaprofylax sågs inget samband mellan diarré eller kräkningar och minskad effekt. Liksom vid behandling med andra malariamedel rekommenderas personer med diarré eller kräkningar fortsätta med malariaförebyggande åtgärder i form av personliga skyddsåtgärder (myggmedel och myggnät).

Hos patienter med akut malaria som lider av diarré eller kräkningar bör alternativ behandling övervägas. Om Atovaquone / Proguanil Glenmark används för behandling av malaria hos dessa patienter ska parasitemin och patientens kliniska tillstånd noggrant övervakas.

Atovaquone / Proguanil Glenmark har inte utvärderats för behandling av cerebral malaria eller andra allvarliga reaktioner från komplicerad malaria såsom hyperparasitemi, lungödem eller njursvikt.

Enstaka fall av allvarliga allergiska reaktioner (inklusive anafylaxi) har rapporterats hos patienter som tar Atovaquone / Proguanil Glenmark 250 mg/100 mg filmdragerade tabletter. Om patienter upplever en allergisk reaktion (se avsnitt 4.8) bör Atovaquone / Proguanil Glenmark 250 mg/100 mg filmdragerade tabletter sättas ut omedelbart och lämplig behandling inledas.

Atovaquone / Proguanil Glenmark har ingen effekt på *Plasmodium vivax* hypnozoiter eftersom återfall av *vivax* plasmodier var vanligt när *P. vivax* malaria behandlades med enbart Atovaquone / Proguanil Glenmark. Resenärer med intensiv exponering för *P. vivax* eller *P. ovale*, och de som utvecklar malaria orsakad av någon av dessa parasiter, behöver tilläggsbehandling med ett läkemedel som är verksamt mot hypnozoiter.

I händelse av förnyade utbrott av *Plasmodium falciparum* efter behandling med Atovaquone / Proguanil Glenmark eller misslyckad respons på kemoprofylax med Atovaquone / Proguanil Glenmark bör patienterna behandlas med ett annat medel mot schizonter, eftersom detta kan tyda på resistens hos parasiten.

Parasitemin ska kontrolleras noggrant hos patienter som samtidigt behandlas med tetracyklin (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering av Atovaquone / Proguanil Glenmark och efavirenz eller boostrade proteashämmare bör om möjligt undvikas (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering av Atovaquone / Proguanil Glenmark och rifampicin eller rifabutin rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning av metoklopramid rekommenderas ej. Annan antiemetisk behandling bör ges (se avsnitt 4.5).

Försiktighet ska iakttas när malariaprofylax eller behandling påbörjas och avslutas med Atovaquone / Proguanil Glenmark 250 mg/100 mg filmdragerade tabletter hos patienter som står på kontinuerlig behandling med warfarin eller andra kumarinliknande antikoagulantia (se avsnitt 4.5).

Atovakvon kan öka nivåerna av etoposid och dess metaboliter (se avsnitt 4.5).

Hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) ska andra alternativ till Atovaquone / Proguanil Glenmark för behandling av akut *Plasmodium falciparum*-malaria rekommenderas när så är möjligt (se avsnitt 4.2, 4.3 och 5.2).

Säkerhet och effekt av Atovaquone / Proguanil Glenmark som malariaprofylax hos patienter som väger mindre än 40 kg och vid behandling av malaria hos barn som väger mindre än 11 kg har inte fastställts.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig administrering av rifampicin eller rifabutin rekommenderas inte eftersom det reducerar nivån av atovakvon med ca 50 % respektive 34% (se avsnitt 4.4).

Samtidig behandling med metoklopramid har medfört signifikant lägre (ca 50 %) plasmakoncentration av atovakvon (se avsnitt 4.4). Annan antiemetisk behandling bör ges.

Det har observerats att koncentrationen av atovakvon sänktes med så mycket som 75 % när det gavs samtidigt som efavirenz eller boostrade proteashämmare. Kombination bör om möjligt undvikas (se avsnitt 4.4).

Proguanil kan förstärka effekten av warfarin och andra kumarin antikoagulantia, vilket kan leda till en ökad risk för blödning. Mekanismen för denna potentiella läkemedelsinteraktion har inte fastställts. Försiktighet bör iaktas vid insättande eller utsättande av malariaprofylax eller behandling med atovakvon-proguanil hos patienter som står på kontinuerlig behandling med orala antikoagulantia. Baserat på INR-värdet kan dosen av orala antikoagulantia eventuellt behöva justeras under pågående eller efter avslutad behandling med Atovaquone / Proguanil Glenmark 250 mg/100 mg filmdragerade tabletter.

Samtidig behandling med tetracyklin har medfört lägre plasmakoncentration av atovakvon.

Samtidig administrering av atovakvon och indinavir leder till en minskning av C_{min} för indinavir (23 % minskning, 90 % CI 8-35 %). Försiktighet bör iaktas vid förskrivning av atovakvon med indinavir på grund av sänkningen i dalvärdet för indinavir.

Samtidig administrering av atovakvon i doser om 45 mg/kg/dag vid profylax mot PCP till barn (n=9) med akut lymfoblastisk leukemi ökade plasmakoncentrationerna (AUC) av etoposid och dess metabolit etoposid-katekol med i genomsnitt 8,6 % ($P=0,055$) och 28,4 % ($P=0,031$) (i jämförelse med samtidig administrering av etoposid respektive sulfametoxazol/trimetoprim). Försiktighet ska iaktas hos patienter som samtidigt behandlas med etoposid (se avsnitt 4.4).

Proguanil metaboliseras huvudsakligen via CYP2C19. Emellertid är eventuella farmakokinetiska interaktioner med andra substrat, hämmare (t ex moklobenid, fluvoxamin) eller inducerare (t ex artemisinin, karbamazepin) av CYP2C19, okända (se avsnitt 5.2).

Atovakvon är högradigt proteinbundet (>99 %) men konkurrerar inte med andra läkemedel med hög proteinbindning *in vitro*, vilket indikerar att signifikanta läkemedelsinteraktioner som beror på förändring är osannolika.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Säkerheten för atovakvon och proguanilhydroklorid vid samtidig administrering under graviditet har inte fastställts och den eventuella risken är okänd.

Djurstudier visade inga tecken på teratogenicitet för kombinationen. De individuella komponenterna har inte visat någon effekt på partus eller pre- och postnatal utveckling. Maternell toxicitet observerades hos dräktiga kaniner under en teratogenicitetsstudie (se avsnitt 5.3). Användningen av Atovaquone / Proguanil Glenmark under graviditet bör endast övervägas om den förväntade nyttan för modern överväger de eventuella riskerna för fostret.

Proguanilkomponenten i Atovaquone / Proguanil Glenmark 250 mg/100 mg filmdragerade tabletter verkar genom inhibering av parasitär dihydrofolatreduktas. Det finns inga kliniska data som tyder på

att folsyratillskott minskar effekten av läkemedlet.

Kvinnor i fertil ålder som får folat för att förhindra neuralrörsdefekter ska försätta med detta tillägg under Atovaquone / Proguanil Glenmark 250 mg/100 mg filmdragerade tabletter -behandling.

Amning

Atovakvonkoncentrationen i mjölken, i en studie på råtta, var 30 % av den samtidiga atovakvonkoncentrationen i moderns plasma. Det är okänt om atovakvon utsöndras i human bröstmjolk.

Proguanil utsöndras i bröstmjolk i små mängder.

Atovaquone / Proguanil Glenmark ska inte tas av ammande kvinnor.

Fertilitet

Obefintlig eller otillräcklig data för manlig och kvinnlig infertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Yrsel har rapporterats. Patienter bör varnas om att om man drabbas av detta ska man inte framföra fordon, använda maskiner eller delta i aktiviteter där man utsätter sig själv eller andra för risker.

4.8 Biverkningar

De vanligaste rapporterade biverkningarna i kliniska prövningar med Atovaquone / Proguanil Glenmark 250 mg/100 mg filmdragerade tabletter vid behandling av malaria var magsmärtor, huvudvärk, anorexi, illamående, kräkningar, diarré och hosta.

De vanligaste rapporterade biverkningarna i kliniska prövningar med Atovaquone / Proguanil Glenmark 250 mg/100 mg filmdragerade tabletter vid malariaprophylax var huvudvärk, magsmärtor och diarré.

Följande tabell ger en sammanfattning av biverkningarna som har rapporterats ha ett misstänkt (åtminstone möjligt) samband med behandling av atovakvon eller proguanil i kliniska prövningar och spontanrapportering efter godkännandet för försäljning.

Följande konvention används för klassificering av frekvens: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $<1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $<1/100$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Det finns begränsade långtidsdata avseende säkerhet hos barn. Särskilt långtidseffekter av Atovaquone / Proguanil Glenmark 250 mg/100 mg filmdragerade tabletter på tillväxt, pubertet och generell utveckling har inte studerats.

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanlig	Sällsynt	Ingen känd frekvens ²
Blod- och lymfsystemsstörningar		Anemi Neutropeni ²			Pancytopeni hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion ³
Störningar i immunsystemet		Allergiska reaktioner			Angioödem Anaphylaxis (se avsnitt 4.4) Vaskulit ³
Ämnesomsättningssjukdomar och metabola störningar		Hyponatremi ¹ Anorexi	Förhöjda amylasnivåer ¹		
Psykiska störningar		Onormala drömmar Depression ¹	Ångest	Hallucinationer	Panikattack Gråter Mardrömmar Psykotiska störningar
Störningar i nervsystemet	Huvudvärk	Sömnlöshet Yrsel			Anfall
Hjärtbesvär			Hjärtklappning		Takykardi
Störningar i mag-tarmkanalen	Illamående Kräkningar ¹ Diarré Buksmärtor		Stomatit		Tarminolerans ³ Munsår ³
Lever- och gallvägsstörningar		Förhöjda leverenzym ¹			Hepatit Gallstas ³

Störningar i hud och subkutan vävnad		Klåda Hudutslag	Håravfall Urtikaria		Stevens-Johnsons syndrom Erythema multiforme Blåsor Flagande hud Foto-sensitivitetsreaktioner
Allmänna besvär och besvär vid administreringsstället		Feber			
Besvär i andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		Hosta			

¹ Frekvens tagen från märkningen för atovakvon. Patienter som deltar i kliniska prövningar med atovakvon har fått högre doser och har ofta haft komplikationer av avancerad humant immunbristvirus (HIV). Därför är det svårt att utvärdera det kausala sambandet mellan biverkningarna och atovakvon. Biverkningarna kan ha förekommit med lägre frekvens eller inte alls i kliniska prövningar med atovakvon-proguanil.

² Observerat efter spontana rapporter efter saluförandet.

³ Observerat med proguanil. Frekvensen är okänd.

⁴ Kliniska prövningar med atovakvon-proguanil tyder på att de onormala leverfunktionsvärdena var reversibla och inte associerade med ogynnsamma kliniska effekter.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Det finns otillräckligt med erfarenhet för att kunna förutsäga konsekvenserna eller föreslå särskild hantering vid överdosering med Atovaquone / Proguanil Glenmark 250 mg/100 mg filmdragerade tabletter. Emellertid var de observerade effekterna som rapporterats vid överdosering med atovakvon jämförbara med läkemedlets kända biverkningar. Vid fall av överdosering ska patienten övervakas och gämsse understödande behandling ges.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: ANTIMALARIAMEDEL, biguanider, proguanil, kombinationer ATC-kod: P01BB51

Atovaquone / Proguanil Glenmark 250 mg/100 mg filmdragerade tabletter är en kombination av atovakvon och proguanil med effekt på schizonter i röda blodkroppar och är också verksamt mot schizonter av *Plasmodium falciparum* i leverstadiet.

Verkningsmekanism

Beståndsdelarna i Atovaquone / Proguanil Glenmark, atovakvon och proguanilhydroklorid, stör två olika steg i pyrimidinsyntesen som krävs för replikation av nukleinsyra. Verkningsmekanismen för atovakvon mot *P. falciparum* är via hämmande av mitokondriell elektrontransport i nivån av cytokrom bc₁-komplex, och kollaps av mitokondriell membranpotential. En verkningsmekanism för proguanil, via dess metabolit cycloguanil, är hämmande av dihydrofolatreduktas, vilket avbryter deoxitymidylatsyntesen. Proguanil har också antimalariaaktivitet oberoende av metabolismen mot cycloguanil, och proguanil, men inte cycloguanil, kan förstärka atovakvons förmåga att kollapsa mitokondriell membranpotential i malariaparasiter. Den senare mekanismen kan förklara den synergistiska effekten som ses när atovakvon och proguanil kombinerat.

Mikrobiologi

Atovakvon har en potent aktivitet mot *Plasmodium* spp (*in vitro* IC₅₀ mot *P. falciparum* är 0,23-1,43 ng/ml).

Ingen korsresistens föreligger mellan atovakvon och något annat malariamedel som används för närvarande. Bland mer än 30 *P. falciparum*-isolat var resistens påvisad *in vitro* mot klorokin (41% av isolaten), kinin (32% av isolaten), meflokin (29% av isolaten) och halofantrin (48% av isolaten) men inte mot atovakvon (0% av isolaten).

Proguanils antimalariaeffekt utövas framför allt via huvudmetaboliten cycloguanil (*in vitro* IC₅₀ mot olika *P. falciparum*-stammar är 4-20 ng/ml; viss aktivitet hos proguanil och en annan metabolit (4-klorfenylbiguanid) ses *in vitro* vid 600-3000 ng/ml).

Atovakvon-proguanil agerar som schizonter och även som aktivitet mot lever schizonter av *P. falciparum* som är resistent mot andra antimalariamedel, t ex klorokin, halofantrin, meflokin, amodiaquine och klorokin + pyrimethamide / sulfadoxine.

Synergistisk effekt mot *P. falciparum* har visats av kombinationen atovakvon och proguanil i *in vitro*-studier. Denna förstärkta effekt har även visats i kliniska studier på både immuna och icke-immuna patienter.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Det finns inga farmakokinetiska interaktioner mellan atovakvon och proguanil vid rekommenderad dos. I kliniska prövningar, där barn har fått Atovaquone / Proguanil Glenmark 250/100 mg filmdragerade tabletter doserat efter kroppsvikt, ligger dalvärdet för atovakvon, proguanil och cycloguanil hos barn vanligtvis inom intervallet som observerats hos vuxna.

Absorption

Atovakvon är en högggradigt lipofil substans med låg vattenlöslighet. Farmakokinetiken för atovakvon är likartad för friska frivilliga och HIV-infekterade patienter. Det finns ingen biotillgänglighet data för friska personer. Hos HIV-infekterade patienter är den absoluta biotillgängligheten av en engångsdos på 750 mg av atovakvontabletter som intas med mat 23 % med en individvariation på ca 45 %.

Kostfetter som intas med atovakvon ökar hastigheten och omfattningen av absorptionen, ökar AUC 2-3 gånger och $C_{\max}$ 5 gånger mot fasta. Patienter rekommenderas att ta Atovaquone / Proguanil Glenmark 250/100 mg filmdragerade tabletter -tabletterna tillsammans med mat eller mjölk (se avsnitt 4.2).

Proguanilhydroklorid absorberas snabbt och fullständigt oberoende av födointaget.

Distribution

Skenbar distributionsvolym av atovakvon och proguanil är en funktion av kroppsvikten.

Atovakvon är högradigt proteinbundet (>99 %) men konkurrerar inte med andra läkemedel med hög proteinbindning *in vitro*, vilket indikerar att signifikanta läkemedelsinteraktioner som beror på förändring är osannolika.

Efter oral administrering är distributionsvolymen av atovakvon hos vuxna och barn cirka 8,8 l/kg.

Proguanil är 75 % proteinbundet. Efter oral administrering varierade distributionsvolymen av proguanil hos vuxna och barn från 20 till 42 l/kg.

I human plasma var bindningen av atovakvon och proguanil opåverkad av närvaron av den andra.

Metabolism

Det finns inga belägg för att atovakvon metaboliseras och det är försumbar utsöndring av atovakvon i urinen där modersubstansen huvudsakligen (≥ 90 %) elimineras oförändrad i avföringen.

Proguanilhydroklorid metaboliseras delvis, främst via polymorft cytokrom P450 isoenzym 2C19, där mindre än 40 % utsöndras oförändrat i urinen. Dess metaboliter, cycloguanil och 4-klorfenylbiguanid, utsöndras också i urinen.

Under administrering av Atovaquone / Proguanil Glenmark 250/100 mg filmdragerade tabletter vid rekommenderade doser förefaller proguanils metabolismstatus inte ha några konsekvenser för behandling eller profylax av malaria.

Elimination

Halveringstiden för elimination av atovakvon är cirka 2-3 dygn hos vuxna och 1-2 dygn hos barn.

Halveringstiden för elimination av proguanil och cycloguanil är cirka 12-15 timmar hos både vuxna och barn.

Oral clearance för atovakvon och proguanil ökar med ökad kroppsvikt och är ca 70 % högre hos en person på 80 kg jämfört med en person på 40 kg. Medelvärde för oral clearance hos barn och vuxna patienter som väger 10 till 80 kg varierade från 0,8 till 10,8 l/h för atovakvon och från 15 till 106 l/h för proguanil.

Farmakokinetik hos äldre

Det finns ingen kliniskt signifikant förändring i den genomsnittliga hastigheten eller graden av absorption av atovakvon eller proguanil mellan äldre och yngre patienter. Den systemiska tillgängligheten av cycloguanil är högre hos äldre jämfört med yngre patienter (AUC ökar med 140 % och $C_{\max}$ ökar med 80 %), men det finns ingen kliniskt signifikant förändring i dess halveringstid (se avsnitt 4.2).

Farmakokinetik vid nedsatt njurfunktion

Hos patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion, är oral clearance och/eller AUC-data för atovakvon, proguanil och cycloguanil inom de värden som observerats hos patienter med normal njurfunktion.

Atovakvon $C_{\max}$ och AUC reduceras med 64 % respektive 54 % hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion.

Hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion är eliminationshalveringstiden för proguanil ($t_{1/2}$ 39 h) och cykloguanil ($t_{1/2}$ 37 h) förlängd, vilket resulterar i en möjlig ackumulation av läkemedel vid upprepad dosering (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Farmakokinetik vid nedsatt leverfunktion

Hos patienter med milt till måttligt nedsatt leverfunktion är det ingen kliniskt signifikant förändring i exponeringen för atovakvon jämfört med friska patienter.

Hos patienter med milt till måttligt nedsatt leverfunktion finns det en 85 % ökning av AUC för proguanil utan förändring i halveringstiden och det finns en 65-68 % minskning av $C_{\max}$ och AUC för cycloguanil.

Det finns ingen data tillgänglig för patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitet vid upprepade doser:

Resultaten i toxicitetsstudier med upprepad dosering med kombinationen atovakvon-proguanilhydroklorid var helt relaterade till proguanil och observerades vid doser som inte gav någon signifikant skillnad i exponeringsgrad jämfört med förväntad klinisk exponering. Eftersom proguanil har använts flitigt och säkert vid behandling och profylax av malaria vid doser motsvarande de som används i kombinationen, anses dessa fynd ha liten relevans i den kliniska situationen.

Reproduktionstoxikologiska studier:

Hos råttor och kaniner sågs inga tecken på teratogenicitet för kombinationen. Ingen data finns tillgängliga beträffande effekterna av kombinationen på fertilitet eller pre- och postnatal utveckling, men studier på de enskilda komponenterna i Atovaquone / Proguanil Glenmark 250/100 mg filmdragerade tabletter har inte visat någon effekt på dessa parametrar. I en teratogenicitetsstudie på kanin med denna kombination, observerades en oförklarlig toxicitet hos moderdjuret vid systemisk exponering motsvarande den som observerats hos människor efter klinisk användning.

Mutagenicitet:

Ett stort antal mutagenicitetstester har inte visat några tecken på att atovakvon eller proguanil har mutagen aktivitet som enskilda aktörer.

Mutagenicitetsstudier har inte utförts för atovakvon i kombination med proguanil.

Cykloguanil, den aktiva metaboliten av proguanil, var också negativ i Ames test, men var positiv i muslymfomtest och mikrokärntest på mus. De positiva effekterna med cycloguanil (en dihydrofolatantagonist) reducerades signifikant eller upphävdes med tillskott av folsyra.

Karcinogenicitet:

Onkogenicitetsstudier av enbart atovakvon på möss visade en ökad incidens av hepatocellulära adenom och karcinom. Inga sådana resultat observerades hos råttor och mutagenitetstesterna var negativa. Fynden förefaller vara orsakade av artspecifik känslighet för atovakvon hos mus och anses inte relevant i den kliniska situationen.

Onkogenicitetsstudier av enbart proguanil gav inga belägg för karcinogenicitet hos råttor och möss.

Onkogenicitetsstudier på proguanil i kombination med atovakvon har inte utförts.

6. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kärna

Poloxamer 188

Mikrokristallin cellulosa

Lågsubstituerad hydroxipropylcellulosa

Povidon K30

Natriumstärkelseglykolat typ A

Vattenfri kolloidal kiseldioxid

Magnesiumstearat

Dragering

Hypromellos

Titandioxid E171

Röd järnoxid E172

Makrogol 400

Makrogol 8000

6.2 Inkompatibiliteter

Ej tillämpligt.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver ingen särskild förvaring.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackning av PVC/PVDC (genomskinlig) och hårt härdad PVC/PVDC-aluminiumfolie som innehåller 12 tabletter

Förpackningsstorlek: 12, 24, 36, 60

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

7. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31

82194 Gröbenzell
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

49799

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2013-12-16/2015-09-20

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMEN

2025-01-28