FASS

Atovakvon/Proguanil Glenmark

MRx (F)

Glenmark Pharmaceuticals Nordic

Filmdragerad tablett 250 mg/100 mg
(rosabrun till brunfärgad, rund (11,1 mm), filmdragerad tablett, med bikonvexa, fasade kanter, "404" präglat på ena sidan och "G" på den andra)

Antimalariamedel, biguanider, proguanil, kombinationer

Aktiva substanser (i bokstavsordning):
Atovakvon
Proguanil

ATC-kod:
P01BB51

Läkemedel från Glenmark Pharmaceuticals Nordic omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Subventioneras inte vid malariaprofylax.

Texten är baserad på produktresumé: 2019-02-06.

Indikationer

Atovakvon / Proguanil Glenmark tabletter är en kombination av atovakvon och proguanil med effekt på schizonter i röda blodkroppar och även är verksam 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 Atovakvon / 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.

Kontraindikationer

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

Dosering

Administreringssätt

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 Atovakvon / Proguanil Glenmark ändå ges, men den systemiska exponeringen för atovakvon kommer att minskas. I händelse av kräkning inom 1 timme efter dosintag ska en upprepad 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 Atovakvon / 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 Atovakvon / Proguanil Glenmark 250 mg/100 mg filmdragerade tabletter dagligen.

Atovakvon / 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 Atovakvon / 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 Farmakokinetik).

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 Farmakokinetik).

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 Atovakvon / Proguanil Glenmark för behandling av akut *P. falciparum*-malaria rekommenderas när så är möjligt (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakokinetik). För profylax av *P. falciparum*-malaria hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion, se avsnitt Kontraindikationer.

Varningar och försiktighet

Personer som tar Atovakvon / 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 Atovakvon / 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 Atovakvon / Proguanil Glenmark används för behandling av malaria hos dessa patienter ska parasitemin och patientens kliniska tillstånd noggrant övervakas.
Atovakvon / 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 Atovakvon / Proguanil Glenmark 250 mg/100 mg filmdragerade tabletter . Om patienter

upplever en allergisk reaktion (se avsnitt Biverkningar) bör Atovakvon / Proguanil Glenmark 250 mg/100 mg filmdragerade tabletter sättas ut omedelbart och lämplig behandling inledas.
Atovakvon / Proguanil Glenmark har ingen effekt på Plasmodium vivax hypnozoiter eftersom återfall av *vivax* plasmodier var vanligt när *P. vivax* malaria behandlades med enbart Atovakvon / 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 Atovakvon / Proguanil Glenmark eller misslyckad respons på kemoprofylax med Atovakvon / 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 Interaktioner).
Samtidig administrering av Atovakvon / Proguanil Glenmark och efavirenz eller boostrade proteashämmare bör om möjligt undvikas (se avsnitt Interaktioner).
Samtidig administrering av Atovakvon / Proguanil Glenmark och rifampicin eller rifabutin rekommenderas inte (se avsnitt Interaktioner).
Samtidig användning av metoklopramid rekommenderas ej. Annan antiemetisk behandling bör ges (se avsnitt Interaktioner).
Försiktighet ska iakttas när malariaprofylax eller behandling påbörjas och avslutas med Atovakvon / Proguanil Glenmark 250 mg/100 mg filmdragerade tabletter hos patienter som står på kontinuerlig behandling med warfarin eller andra kumarinliknande antikoagulantia (se avsnitt Interaktioner).

Atovakvon kan öka nivåerna av etoposid och dess metaboliter (se avsnitt Interaktioner).
Hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) ska andra alternativ till Atovakvon / Proguanil Glenmark för behandling av akut *Plasmodium falciparum*-malaria rekommenderas när så är möjligt (se avsnitt Dosering, Kontraindikationer och Farmakokinetik).
Säkerhet och effekt av Atovakvon / 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.

Interaktioner

Samtidig administrering av rifampicin eller rifabutin rekommenderas inte eftersom det reducerar nivån av atovakvon med ca 50 % respektive 34% (se avsnitt Varningar och försiktighet).
Samtidig behandling med metoklopramid har medfört signifikant lägre (ca 50 %) plasmakoncentration av atovakvon (se avsnitt Varningar och försiktighet). 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 Varningar och försiktighet).
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 iakttas 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 Atovakvon / 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 iakttas 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 iakttas hos patienter som samtidigt behandlas med etoposid (se avsnitt Varningar och försiktighet).
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 Farmakokinetik).

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

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 Farmakokinetik). Användningen av Atovakvon / Proguanil Glenmark under graviditet bör endast övervägas om den förväntade nyttan för modern överväger de eventuella riskerna för fostret.
Proguanilkomponenten i Atovakvon / 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 forsätta med detta tillägg under Atovakvon / 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 bröstmjölk.
Proguanil utsöndras i bröstmjölk i små mängder.
Atovakvon / Proguanil Glenmark ska inte tas av ammande kvinnor.

Fertilitet

Obefintlig eller otillräcklig data för manlig och kvinnlig infertilitet.

Trafik

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.

Biverkningar

De vanligaste rapporterade biverkningarna i kliniska prövningar med Atovakvon / 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 Atovakvon / Proguanil Glenmark 250 mg/100 mg filmdragerade tabletter vid malariaprofylax 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 (1/10), vanliga (1/100 till <1/10), mindre vanliga (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 Atovakvon / 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			AngioödemAnaphylaxis (se avsnitt Varningar och försiktighet) Vaskulit[3]
Ämnesomsättningssjukdomar och metabola störningar		Hyponatremi[1] Anorexi	Förhöjda amylasnivåer[1]		
Psykiska störningar		Onormala drömmar Depression[1]	Ångest	Hallucinationer	Panikattack Gråter Mardrömm

stinum					



administre ringsställe t					
Besvär i andningsv ägar, bröstkorg och media stinum		Hosta			

administre ringsställe t					
Besvär i andningsv ägar, bröstkorg och media stinum		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 Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdosering

Det finns otillräckligt med erfarenhet för att kunna förutsäga konsekvenserna eller föreslå särskild hantering vid överdosering med Atovakvon / 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 gängse understödjande behandling ges.

Farmakodynamik

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

Verkningsmekanism

Beståndsdelarna i Atovakvon / 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 bc_1-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 metabolism en mot cycloguanil, och proguanil, men inte cykloguanil, 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* IC_{50} 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* IC_{50} 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 resistenta mot andra antimalariamedel, t ex klorokin, halofantrin, meflokin, amidiaquine 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.

Farmakokinetik

Det finns inga farmakokinetiska interaktioner mellan atovakvon och proguanil vid rekommenderad dos. I kliniska prövningar, där barn har fått Atovakvon / 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 höggradigt 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 Atovakvon / Proguanil Glenmark 250/100 mg filmdragerade tabletter -tabletterna tillsammans med mateller mjölk (se avsnitt Dosering).

Proguanilhydroklorid absorberas snabbt och fullständigt oberoende av födointaget.

Distribution

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

Atovakvon är höggradigt 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 Atovakvon / 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. Medelvärdet 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 gradem 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 Dosering).

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 ($t_{½}$ 39 h) och cykloguanil ($t_{½}$ 37 h) förlängd, vilket resulterar i en möjlig ackumulation av läkemedel vid upprepad dosering (se avsnittDosering och Varningar och försiktighet).

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 halveringstid en 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 Dosering).

Prekliniska uppgifter

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 Atovakvon / 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 råtta 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.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

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

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

Blandbarhet

Ej tillämpligt.

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för atovakvon är framtagen av företaget GlaxoSmithKline för Malarone®, Malarone® Junior, Wellvone®

Miljörisk: Risk för miljöpåverkan av atovakvon kan inte uteslutas då det inte finns tillräckliga ekotoxikologiska data.
Nedbrytning: Det kan inte uteslutas att atovakvon är persistent, då data saknas.
Bioackumulering: Atovakvon har hög potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Detailed background information

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

PEC (µg/L) = $(A*10^{9}*(100-R))/(365*P*V*D*100) = 1.37*10^{-6}$ *A(100-R)

PEC = $1.79*10^{-2}$ µg/L

Where:
A = 130.3998 kg (total sold amount API in Sweden year 2021, data from IQVIA).

R = 0% removal rate (conservatively, it has been assumed there is no loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation).

P = number of inhabitants in Sweden = $10*10^{6}$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Reference 1)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Reference 1)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Algae:
No data

Water flea (Daphnia magna):
Acute toxicity
EC50 48 h (immobility) = 3.50 µg/L (OECD 202) (Reference 3)

Water flea (Ceriodaphnia dubia):

Chronic toxicity
NOEC 8 days (reproduction) = 0.083 µg/L (USEPA 1002) (Reference 9)

Fish
Acute toxicity
No data

Chronic toxicity
No data

Other ecotoxicity data:
Microbial Inhibition Concentration (Reference 5)
MIC > 11 µg/l, Aspergillus flavus
MIC > 11 µg/l, Azotobacter chroococcum
MIC > 11 µg/l, Chaetomium globosum
MIC > 11 µg/l, Nostoc sp.
MIC > 11 µg/l, Pseudomonas acidovorans

Earthworm (*Eisenia foetida*):
NOEC 14 days (lethality) = 1000 mg/kg (OECD 207) (Reference 4)

PNEC cannot be calculated because data is not available for all three (algae, crustacean and fish) of the toxicity endpoints.

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

Risk of environmental impact of atovaquone cannot be excluded, since there is not sufficient ecotoxicity data available.

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability:

No data

Inherent degradability:

No Data

Soil Metabolism:

50% degradation in < 1 day (OECD 307) (Reference 6)

Abiotic degradation

Hydrolysis:

No data

Photolysis:

50 % degradation in 2.63 h (TAD3.10). (Reference 8)

STP Removal

Soil-sediment Sorption log Koc = 4.15 – 4.58 (Reference 7)

Atovaquone is predicted to strongly sorb to organic matrices such as soil, sediment and sludge. Therefore, this substance is likely to be significantly removed from the aquatic environment via sorption to sludge solids. It is anticipated that atovaquone will reach the terrestrial environment via the spreading of sludge solids on agricultural land. EUSES (SimpleTreat) modelling predicts that 78.40% of this substance will distribute to sludge (Reference 3). This is consistent with ADME observation that 94% of the drug substance dose is found in faeces (Reference 2) and not urine.

Approximately, 21% of atovaquone will enter the aquatic environment where significant binding to water sediments is expected.

Justification of chosen degradation phrase:

Atovaquone is rapidly degraded in soil, the compartment to which it is likely to partition. For the terrestrial compartment the phrase ‘atovaquone is degraded in the environment’ is appropriate. However, for the aquatic compartment the phrase “The potential for persistence of Atovaquone cannot be excluded, due to lack of data” is thus chosen.

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:
Log Kow = 5.31 at pH 7 (TAD 3.02). (Reference 10)

Justification of chosen bioaccumulation phrase:
Since log Kow > 4 at pH 7, the substance has a high potential for bioaccumulation.

Excretion (metabolism)

Greater than 94% of the dose was recovered as unchanged atovaquone in the feces over 21 days. There was little or no excretion of atovaquone in the urine (less than 0.6%). There is indirect evidence that atovaquone may undergo limited metabolism; however, a specific metabolite has not been identified. (Reference 2)

PBT/vPvB assessment

The appropriate degradation data are not available to assign PBT/vPvB criteria.

Please, also see Safety data sheets on http://www.msds-gsk.com/ExtMSDSlist.asp.

References

1. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.

2. Product Information Mepron. Prescribing information GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC, May 2008.

3. http://www.rivm.nl/rvs/Risicobeoordeling/Modellen_voor_risicobeo

4. Sewell IG and Bartlett AJ. 566C80: Acute Toxicity to Daphnia magna. Report No. 303/786. Safepharm Laboratories Limited, June 1997.

5. Wetton PM. Atovaquone: Acute Toxicity to Earthworms (Eisenia foetida). Report No. 1127/299. Safepharm Laboratories Limited, July 2004.

6. Hopkins BT. Microbial Inhibition with 566C80. Report No. 40173. ABC Laboratories Limited, September 1992.

7. Roulstone P and Mckenzie J. Atovaquone: Aerobic Biodegradation in Soil. Report No. 1127/302. Safepharm Laboratories Limited, November 2004.

8. Gorman M and Abney BS. Soil-Sediment Adsorption-Desorption of 566C80. Report No. 40174. ABC Laboratories Limited, September 1992.

9. Gorman M and Pratt M. Determination of the Aqueous Photodegradatio of 14C 566C80. Report No. 40175. ABC Laboratories Limited, September 1992.

10. Goodband TJ and Mullee DM. Atovaquone: Daphnid, Ceriodaphnia Dubia Survival and Reproduction Test. Report No. 1127/1774. Harlan Laboratories Limited, September 2010.

11. Material Safety Data Sheet for Malarone® Tablets. SDS number 123528. GlaxoSmithKline plc, July 2008.

Miljöinformationen för proguanil är framtagen av företaget GlaxoSmithKline för Malarone®, Malarone® Junior

Miljörisk: Användning av proguanil har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.
Nedbrytning: Proguanil är potentiellt persistent.
Bioackumulering: Proguanil har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Detailed background information

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

PEC (µg/L) = $(A*10^9*(100-R))/(365*P*V*D*100) = 1.37*10^{-6}$ *A(100-R)

PEC = 0.0027 µg/L

Where:
A = 19.44 kg (total sold amount API in Sweden year 2020, data from IQVIA.
R = 0% removal rate (conservatively, it has been assumed there is no loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation).

P = number of inhabitants in Sweden = $10*10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Reference 1)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Reference 1)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Algae (Selenastrum capricornutum):
EC50 72 h (growth rate) = 730 µg/L (OECD 201) (Reference 4)
NOEC = 250 µg/L

Water flea (Daphnia magna):
Acute toxicity
EC50 48 h (immobility) = 16,400 µg/L (OECD 202) (Reference 3)

Water flea (Ceriodaphnia dubia):
Chronic toxicity
NOEC 8 days (reproduction) = 5,600 µg/L (USEPA 1002) (Reference 5)

Rainbow trout (Oncorhyncus mykiss):
Acute toxicity
LC50 48 h (lethality) = 100,000 µg/L (OECD 203) (Reference 7)
Chronic toxicity
No data

Other ecotoxicity data:
Microorganisms in activated sludge:
EC50 3 h (inhibition) = 39,800 µg/L (OECD 209) (Reference 3)

PNEC = 250/50 = 5 µg/L
PNEC (µg/L) = lowest NOEC/50, where 50 is the assessment factor applied for two long-term NOECs. NOEC for green alga (= 250 ug/L) has been used for this calculation since it is the most sensitive of the three tested species.

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC = 0.0027/5= 0.00054, i.e., PEC/PNEC ≤ 0.1 which justifies the phrase “Use of proguanil has been considered to result in insignificant environmental risk.”

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability:
4.03% degradation in 28 days (TAD 3.11) (Reference 3)

Inherent degradability:
< 4% degradation in 28 days (OECD 302B) (Reference 6)

Abiotic degradation

Hydrolysis:
No data

Photolysis:

Justification of chosen degradation phrase:
Proguanil is not readily degradable or inherently degradable. The phrase “proguanil is potentially persistent in the environment” is thus chosen.

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:
Log Dow = 0.99 at pH 7 (TAD 3.02). (Reference 3)

Log Dow at pH 5 = 0.99
Log Dow at pH 7 = 0.99
Log Dow at pH 9 = 1.56

Justification of chosen bioaccumulation phrase:
Since log Dow < 4 at pH 7, the substance has low potential for bioaccumulation.

Excretion (metabolism)

Between 40% to 60% of proguanil is excreted by the kidneys. Proguanil is metabolized to cycloguanil (primarily via CYP2C19) and 4-chlorophenylbiguanide. The main routes of elimination are hepatic biotransformation and renal excretion. (Reference 2)

PBT/vPvB assessment

Proguanil does not fulfil the criteria for PBT and/or vBvP.

All three properties, i.e. ‘P’, ‘B’ and ‘T’ are required in order to classify a compound as PBT (Reference 1). Proguanil does not fulfil the criteria for PBT and/or vBvP based on log Pow < 4.

Please, also see Safety data sheets on

http://www.msds-gsk.com/ExtMSDSlist.asp.

References

1. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.

2. Product Information: Malarone Prescibing Information. GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC, June 2008.
3. Proguanil hydrochloride; Environmental Fate and Effects Tests. Report no. K21784. ABC Laboratories, April 1998.

4. Shillabeer N, Smyth DV and Kent SJ. Proguanil hydrochloride: Toxicity to Green Alga Selenastrum capricornutum. Report No. BL7677/B. Brixham Environmental Laboratories, July 2004.

5. Young BE and Kent SJ. Proguanil hydrochloride: Determination of the 3 brood (7 day)chronic toxicity to Ceriodaphnia dubia. Report No. BL8266/B. Brixham Environmental Laboratories, April 2006.

6. Shillabeer N and Magor SE. Proguanil hydrochloride: Determination of Inherent Biodegradability (Zahn-Wellens Test). Report No. BL7678/B. Brixham Environmental Laboratories, June 2004.

7. Material Safety Data Sheet for Malarone® Tablets. SDS number 123528. GlaxoSmithKline plc, July 2008.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver ingen särskild förvaring.

Särskilda anvisningar för destruktion

Egenskaper hos läkemedelsformen

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

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 250 mg/100 mg (rosabrun till brunfärgad, rund (11,1 mm), filmdragerad tablett, med bikonvexa, fasade kanter, "404" präglat på ena sidan och "G" på den andra)
12 tablett(er) blister, 105:89, (F)