

 25. august 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Atovaquone "Glenmark", oral suspension**

**0. D.SP.NR.**

31560

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Atovaquone "Glenmark"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver ml suspension indeholder 150 mg atovaquon.

En dosis á 5 ml indeholder 750 mg atovaquon.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: Hver 5 ml oral suspension indeholder 50,00 mg benzylalkohol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Oral suspension

Klar, gul væske.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Atovaquone "Glenmark" suspension er indiceret til:

Akut behandling af mild til moderat Pneumocystis‑pneumoni (PCP, forårsaget af *Pneumocystis jiroveci*, tidligere klassificeret som *P. carinii*) (alveolær-arteriel forskel i iltmætning [(A-a) DO2] ≤ 45 mm Hg (6 kPa) og iltspænding i arterielt blod (PaO2) ≥ 60 mm Hg (8 kPa) ved anvendelse ved normalt tryk) hos patienter, som er intolerante over for behandling med co‑trimoxazol (se pkt. 4.4).

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

**Dosering**

Vigtigheden i at tage hele den ordinerede dosis af Atovaquone "Glenmark" sammen med mad skal understreges over for patienten. Tilstedeværelsen af mad, især mad med højt fedtindhold, øger biotilgængeligheden 2‑3 gange.

Dosering til voksne

*Pneumocystis pneumoni*

Den anbefalede orale dosis er 750 mg to gange daglig (1×5 ml morgen og aften) administreret sammen med mad i 21 dage.

Hos nogle patienter kan højere doser være mere effektive (se pkt. 5.2).

Dosering til børn

Den kliniske virkning er ikke undersøgt.

Dosering til ældre

Der er ikke udført studier med Atovaquone "Glenmark" hos ældre (se pkt. 4.4).

Nedsat nyre- eller leverfunktion

Atovaquone "Glenmark" er ikke undersøgt specifikt hos patienter med signifikant nedsat lever- eller nyrefunktion (se pkt. 5.2 for farmakokinetik hos voksne). Hvis behandling med Atovaquone "Glenmark" er nødvendig hos disse patienter, bør der udvises forsigtighed og patienten bør overvåges nøje under behandlingen. Atovaquone “Glenmark” indeholder benzylalkohol (se pkt. 4.4).

**4.3 Kontraindikationer**

Atovaquone "Glenmark" er kontraindiceret til personer med kendt overfølsomhed over for atovaquon eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Det er vist, at diarré i starten af behandlingen er forbundet med signifikant lavere plasmaniveau af atovaquon. Dette er forbundet med en højere incidens af behandlingssvigt og en lavere overlevelsesrate. Derfor bør alternativ behandling overvejes til sådanne patienter, samt til patienter, som har problemer med at tage Atovaquone "Glenmark" sammen med mad.

Patienter, som samtidig får behandling med tetracyclin, bør overvåges nøje (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af atovaquon og efavirenz eller boostede proteasehæmmere bør, om muligt, undgås (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af atovaquon og rifampicin eller rifabutin anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Samtidig brug af metoclopramid anbefales ikke. Der bør gives anden antiemetisk behandling (se pkt. 4.5).

Atovaquon kan øge niveauerne af etoposid og dets metabolit (se pkt. 4.5).

Effekten af Atovaquone "Glenmark" er ikke blevet evalueret systemisk i) hos patienter, som har haft behandlingssvigt med anden behandling mod PCP, herunder co‑trimoxazol, ii) til behandling af svær PCP [(A‑a) DO2 > 45 mm Hg (6 kPa)], iii) som profylaktisk middel mod PCP, eller iv) *versus* intravenøst pentamidin til behandling af PCP.

Der er ingen tilgængelige data hos immunkompromitterede patienter, der ikke har hiv, som lider af PCP.

Der er ingen klinisk erfaring med atovaquon‑behandling hos ældre patienter. Derfor bør behandling hos ældre overvåges nøje.

Patienter med lungesygdom bør udredes nøje for anden ætiologi end PCP og behandles med yderligere midler efter behov. Det forventes ikke, at behandling med Atovaquone "Glenmark" er virksomt mod svampe-, bakterie-, mykobakterie- eller virussygdomme.

Benzylalkohol

Atovaquone “Glenmark” indeholder benzylalkohol, hvilket kan medføre allergiske reaktioner.

Benzylalkohol er forbundet med risiko for akkumulering hos nyfødte børn (op til 4 uger) på grund af metabolisk umodenhed. Intravenøs administration af benzylalkohol er blevet forbundet med alvorlige bivirkninger og død hos nyfødte (”gasping syndrome”). Den mindste mængde benzylalkohol, hvor der kan forekomme toksicitet, er ikke kendt.

Bør ikke anvendes i mere end én uge til små børn (under 3 år) på grund af øget risiko for akkumulering.

Bør anvendes med forsigtighed og kun hvis nødvendigt, især hos kvinder, der er gravide eller ammer, eller hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion på grund af risikoen for akkumulering og toksicitet (metabolisk acidose).

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 5 ml, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Eftersom klinisk erfaring er begrænset, bør der udvises forsigtighed ved kombination af Atovaquone "Glenmark" og andre lægemidler.

Samtidig administration af rifampicin eller rifabutin anbefales ikke, da det reducerer plasmakoncentrationen af atovaquon med henholdsvis cirka 50 % og 34 % (se pkt. 4.4).

Samtidig behandling med metoclopramid er blevet forbundet med et signifikant fald (cirka 50 %) i plasmakoncentrationen af atovaquon (se pkt. 4.4). Der bør gives anden antiemetisk behandling.

Ved samtidig administration med efavirenz eller boostede proteasehæmmere er det observeret at koncentrationen af atovaquon nedsættes med helt op til 75 %. Denne kombination bør, så vidt muligt, undgås (se pkt. 4.4).

Samtidig behandling med tetracyclin er blevet forbundet med nedsat plasmakoncentration af atovaquon.

Samtidig administration af atovaquon i doser á 45 mg/kg/dag som profylakse mod PCP hos børn (n = 9) med akut lymfoblastær leukæmi, har vist at øge plasmakoncentrationer (AUC) af etoposid og dets metabolit etoposidcatechol med en median på henholdsvis 8,6 % og 28,4 % (sammenlignet med samtidig administration af etoposid og sulfamethoxazol-trimethoprim). Forsigtighed tilrådes hos patienter, som får samtidig behandling med etoposid (se pkt. 4.4).

I kliniske studier med Atovaquone "Glenmark" blev mindre fald i plasmakoncentration af atovaquon (gennemsnit <3 µg/ml) forbundet med samtidig administration af paracetamol, benzodiazepiner, acyclovir, opiater, cefalosporiner, midler mod diarré og laksativer. Det kausale forhold mellem ændringen i plasmakoncentrationen af atovaquon og administrationen af ovennævnte lægemidler er ukendt.

Kliniske studier har evalueret interaktionen af Atovaquone "Glenmark" tabletter med:

Zidovudin – Zidovudin synes ikke at påvirke atovaquons farmakokinetik. Farmakokinetiske data har imidlertid vist, at atovaquon synes at nedsætter metabolismen af zidovudin og dets glucuronidmetabolit (*steady state* AUC for zidovudin blev øget med 33 % og den maksimale plasmakoncentration af glucuronid blev nedsat med 19 %). Ved zidovudin‑doser på 500 eller 600 mg/dag forekommer det at være usandsynligt, at 3 ugers samtidig brug af Atovaquone "Glenmark" til behandling af akut PCP skulle resultere i en øget forekomst af bivirkninger, der kan tilskrives højere plasmakoncentration af zidovudin.

Didanosin (ddI) – I et prospektivt flerdosis interaktionsstudie med atovaquon og ddI blev det påvist, at ddI ikke påvirker atovaquons farmakokinetik. Der blev imidlertid set et fald på 24 % i AUC for ddI, når det blev administreret samtidig med atovaquon, men det er ikke sandsynligt, at det har klinisk betydning.

Da interaktionsmekanismen er ukendt, kan virkningen af atovaquon på zidovudin og ddI dog være større med atovaquon suspension. Den højere koncentration af atovaquon, som muligvis forekommer med suspension, kan forårsage større ændringer i AUC-værdierne for zidovudin eller ddI end dem, der blev observeret med tabletterne. Patienter, som får atovaquon og zidovudin bør regelmæssigt overvåges for bivirkninger forbundet med zidovudin.

Samtidig administration af Atovaquone "Glenmark" og indinavir resulterer i et signifikant fald i Cmin for indinavir (23 % fald, 90 % CI 8‑35 %) og AUC (9 % fald, 90 % CI 1‑18 %). Der bør udvises forsigtighed i forhold til den mulige risiko for behandlingssvigt af indinavir, når det administreres samtidig med atovaquon.

I kliniske studier med Atovaquone "Glenmark" blev følgende lægemidler ikke forbundet med en ændring i *steady state*-plasmakoncentrationer for atovaquon: Fluconazol, clotrimazol, ketoconazol, antacida, systemiske kortikosteroider, non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID), antiemetika (undtaget metoclopramid) og H2‑antagonister.

Atovaquon er i høj grad bundet til plasmaproteiner og der bør udvises forsigtighed ved administrering af Atovaquone "Glenmark" samtidig med andre lægemidler med et snævert terapeutisk indeks, der er bundet til plasmaproteiner i høj grad. Atovaquon påvirker ikke phenytoins farmakokinetik, metabolisme eller proteinbindingsgrad *in vivo*. Der er ingen interaktion i forhold til plasmaproteinbinding mellem atovaquon og kinin, phenytoin, warfarin, sulfamethoxazol, indometacin eller diazepam *in vitro*.

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen information vedrørende effekten af atovaquon-administration under human graviditet. Atovaquon bør ikke anvendes under graviditet medmindre de terapeutiske fordele for moderen opvejer de mulige risici for fosteret. Atovaquone “Glenmark” indeholder benzylalkohol (se pkt. 4.4).

Tilgængelige data fra dyrestudier er utilstrækkelige til at vurdere risiciene for eventuelle skader på reproduktionsprocessen.

Amning

Det er ukendt, om atovaquon udskilles i human mælk. Amning anbefales derfor ikke. Atovaquone “Glenmark” indeholder benzylalkohol (se pkt. 4.4).

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke udført studier til vurdering af effekten af Atovaquone "Glenmark" på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, men med tanke på lægemidlets farmakologiske egenskaber, forventes der ikke negativ påvirkning på evnen til at foretage sådanne aktiviteter.

**4.8 Bivirkninger**

Patienter, der deltog i kliniske studier med atovaquon, har ofte oplevet bivirkninger, der er forenelige med forløbet af human immundefekt virus (hiv) i fremskredent stadie eller med samtidig behandling. Følgende bivirkninger er blevet observeret og rapporteret som havende en mistænkt (i det mindste mulig) årsagssammenhæng til behandling med atovaquon med følgende hyppigheder:

Følgende konvention er anvendt til klassificering af hyppigheder: Meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

*Blod og lymfesystem*

Almindelig: Anæmi, neutropeni

*Metabolisme og ernæring*

Almindelig: Hyponatriæmi

*Psykiske forstyrrelser*

Almindelig: Søvnløshed

*Nervesystemet*

Almindelig: Hovedpine

*Mave-tarm-kanalen*

Meget almindelig: Kvalme

Almindelig: Diarré, opkastning

*Lever og galdeveje*

Almindelig: Forhøjede leverenzymniveauer

*Immunsystemet*

Almindelig: Overfølsomhedsreaktioner, herunder angioødem, bronkospasme eller træghedsfornemmelse i svælget

*Hud og subkutane væv*

Meget almindelig: Udslæt, kløe

Almindelig: Urticaria

Ikke kendt: Erythema multiforme, Stevens-Johnson's syndrom

*Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet*

Almindelig: Feber

*Undersøgelser*

Ikke almindelig: Forhøjet amylaseniveau

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Der er ikke tilstrækkelig erfaring til at forudsige konsekvenserne eller foreslå konkret behandling af en overdosis af atovaquon. I de indberettede tilfælde af overdosering var de observerede virkninger dog i overensstemmelse med kendte bivirkninger af lægemidlet. Såfremt der forekommer overdosering, bør patienten overvåges og understøttende standardbehandling iværksættes.

**4.10 Udlevering**

BEGR (kun til sygehuse)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: P 01 AX 06. Midler mod protozo-sygdomme.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme

Atovaquon er en selektiv og potent hæmmer af den mitokondrielle elektrontransportkæde i eukaryote celler hos flere parasitære protozoer og den parasitære svamp *P. jiroveci*. Virkningsstedet synes at være cytochrom bc1‑komplekset (kompleks III). Den endelige metaboliske virkning af en sådan blokade er sandsynligvis hæmning af nukleinsyre og ATP‑syntese.

Mikrobiologi

Atovaquon har en potent virkning mod *Pneumosystic sp.*, både *in vitro* og i dyremodeller, (IC50 0,5‑8 μg/ml).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Atovaquon er en stærkt lipofil substans med en lav vandopløselighed. Plasmaproteinbindingsgraden er 99,9 %. Der ses et relativt fald i lægemidlets biotilgængelighed med enkeltdoser over 750 mg og det udviser betydelig interindividuel variation. Den gennemsnitlige absolutte biotilgængelighed hos hiv‑positive voksne mænd, som indtager en enkeltdosis atovaquon suspension sammen med mad, er 47 % (sammenlignet med 23 % for atovaquon-tabletter). Efter intravenøs administration blev distributionsvolumet og ‑clerance beregnet til at være henholdsvis 0,62±0,19 l/kg og 0,15±0,09 ml/min/kg.

Biotilgængeligheden af atovaquon er højere, når det administreres sammen med mad, end når det administreres på tom mave. Hos raske frivillige, som indtog et standardiseret morgenmåltid (23 g fedt, 610 kcal), øgedes biotilgængeligheden to til tre gange efter en engangsdosis på 750 mg. Gennemsnitligt AUC og Cmax blev øget henholdsvis 2,5 gange og 3,4 gange. Gennemsnitligt AUC (±SD) for suspension var 324,3 (±115,0) µg/ml.t fastende og 800,6 (±319,8) µg/ml.t med mad.

Følgende resultater blev opnået i et sikkerheds- og farmakokinetikstudie hos patienter med PCP:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Dosering | 750 mg to gange daglig | 1.000 mg to gange daglig |
| Antal patienter | 18 | 9 |
| Gennemsnitlig *steady state*-koncentration (interval) | 22 µg/ml (6‑41) | 25,7 µg/ml (15-36) |
| Procentdel af patienter med gennemsnitlig *steady state*-koncentration>15 µg | 67 % | 100 % |

I et lille sikkerheds- og farmakokinetikstudie, hvor to højere doseringsregimer [750 mg tre gange daglig (n=8) og 1.500 mg to gange daglig (n=8)] blev administreret til hiv-smittede frivillige med alvorlighedskriterier, som var sammenlignelige med dem hos patienter med PCP, blev der opnået en tilsvarende gennemsnitlig koncentration med de to doser [for 750 mg tre gange daglig og 1.500 mg to gange daglig: henholdsvis 24,8 µg/ml (7‑40) og 23,4 µg/ml (7-35)]. Desuden blev der opnået en gennemsnitlig *steady state*-koncentration >15 µg/ml hos 87,5 % af patienterne.

Gennemsnitlige *steady state*-koncentrationer over 15 µg/ml giver forudsætning for en høj (>90 %) succesrate.

Hos raske frivillige og patienter med AIDS er halveringstiden af atovaquon 2‑3 dage.

Biotransformation/elimination

Hos raske frivillige er der ikke noget der tyder på, at substansen metaboliseres. Der udskilles kun en ubetydelig mængde atovaquon i urinen, medens modersubstansen hovedsageligt (>90 %) udskilles uændret i fæces.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Karcinogenicitet

Onkogenicitetsstudier hos mus viste en øget forekomst af hepatocellulære adenomer og karcinomer, med det kunne ikke klarlægges, ved hvilket dosisniveau disse bivirkninger forekom. Sådanne fund blev ikke observeret hos rotter og mutagenicitetsundersøgelserne var negative. Disse fund synes at skyldes artsspecifik modtagelighed hos mus og anses ikke for at være af klinisk betydning.

Reproduktionstoksicitet

Doser i intervallet fra 600‑1.200 mg hos kaniner indikerede maternelle og embryotoksiske påvirkninger.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Benzylalkohol

Xanthangummi

Poloxamer 188

Hypromellose

Saccharinnatriumdihydrat

Citronsyremonohydrat

Natriumcitratdihydrat

Renset vand

Tutti frutti smag (051880 AP0551) indeholdende aromastoffer, majsmaltodextrin, propylenglycol og alfa‑tocophenol.

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

Efter første åbning: 21 dage.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

226 ml i en plasticflaske (HDPE) med børnesikret lukning (polypropylen). Der medfølger en 5 ml måleske (polypropylen).

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Må ikke fortyndes.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Glenmark Arzneimittel GmbH

Industriestr. 31

82194 Gröbenzell

Tyskland

**Repræsentant**

Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB

Propellergatan 2

211 15 Malmö

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

62466

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

5. september 2019

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

25. august 2022