

VALMISTEYHTEENVETO

1 LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rumbabor 62,5 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2 VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 62,5 mg atovakonia ja 25 mg proguaniilihydrokloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3 LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Rumbabor 62,5 mg/25 mg kalvopäällysteinen tabletti

Tabletit ovat kalvopäällysteisiä vaaleanpunaisia, pyöreitä ja kaksoiskuperia, toisella puolella merkintä ”I” ja toisella ”11”. Tabletit ovat 3,00 mm (\pm 0,30) paksuja ja niiden halkaisija on 7,40 mm (\pm 0,20).

4 KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Plasmodium falciparum -malarian ennaltaehkäisy aikuisilla ja 11–40 kg:n painoisilla lapsilla.

Akuutin, komplisoitumattoman *Plasmodium falciparum* -malarian hoito lapsilla, joiden paino on \geq 5 kg ja <11 kg.

On syytä huomioida viralliset ohjeet ja paikallinen tieto malarialääkeresistensseistä. Virallisia ohjeita ovat WHO:n ja julkisten terveydenhuoltoviranomaisten ohjeet.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annostus *P. falciparum* -malarian ennaltaehkäisyssä ja akuutin, komplisoitumattoman sairauden hoito lapsilla vaihtelee painon mukaan.

ENNALTAEHKÄISY

Annostus aikuisilla ja 11–40 kg:n painoisilla lapsilla

Paino (kg)	Annostus/vrk		Tablettien määrä
	Atovakoni (mg)	Proguaniili (mg)	
11–20	62,5	25	Yksi Rumbabor-tabletti
21–30	125	50	Kaksi Rumbabor-tablettia
31–40	187,5	75	Kolme Rumbabor-tablettia
>40	250	100	Henkilöiden, joiden paino on >40 kg, tulisi ottaa päivittäin YKSI tabletti, joka sisältää 250 mg

			atovakonia ja 100 mg proguaniilihydrokloridia.
--	--	--	--

Atovakonin ja proguaniilihydrokloridin yhdistelmän turvallisuutta ja tehoa malarian ennaltaehkäisyssä ei ole osoitettu alle 11 kg painavilla lapsilla.

Ennaltaehkäisy:

- on aloitettava 24–48 tuntia ennen saapumista malaria-endeemiselle alueelle
- lääkitystä täytyy jatkaa koko alueella oleskelun ajan
- lääkitystä on jatkettava 7 vrk alueelta poistumisen jälkeen.

Endeemisellä alueella asuvilla osittain immuuneilla henkilöillä atovakonin ja proguaniilihydrokloridin yhdistelmän teho ja turvallisuus on osoitettu 12 viikkoa kestäneissä tutkimuksissa (ks. kohta 5.1).

Kliinisissä tutkimuksissa keskimääräinen altistus ei-immuuneilla henkilöillä oli 27 päivää.

HOITO

Annostus 5–11 kg:n painoisille lapsille

	Annostus/vrk		
Paino (kg)	Atovakoni (mg)	Proguaniili (mg)	Annostus
5–8	125	50	Kaksi Rumbabor-tablettia vuorokaudessa kolmena perättäisenä päivänä
9–10	187,5	75	Kolme Rumbabor-tablettia vuorokaudessa kolmena perättäisenä päivänä

Atovakonin ja proguaniilihydrokloridin yhdistelmän turvallisuutta ja tehoa malarian hoidossa ei ole osoitettu alle 5 kg painavilla lapsilla.

Akuutin, komplisoitumattoman *P. falciparum* -malarian hoidossa aikuisilla ja vähintään 11 kg:n painoisilla lapsilla ensisijainen hoitovaihtoehto ovat tabletit, jotka sisältävät 250 mg atovakonia ja 100 mg proguaniilihydrokloridia. Katso tälle painoryhmälle suositeltava annostus 250 mg/100 mg:n tablettien valmisteyhteenvedosta. Kyseiset vaihtoehdot tabletit ovat neljä kertaa niin voimakkaita kuin Rumbabor-tabletit.

Jos saatavana ei ole tabletteja, joissa on 250 mg atovakonia ja 100 mg proguaniilihydrokloridia, voidaan käyttää Rumbabor-tabletteja.

Annostus potilaille, joiden maksan toiminta on heikentynyt

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla lapsilla tehtyjä tutkimuksia ei ole. Aikuisilla tehdyn farmakokineettisen tutkimuksen perusteella annosta ei kuitenkaan tarvitse muuttaa potilaille, joiden maksan toiminta on heikentynyt vähän tai kohtalaisesti. Vaikka tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joiden maksan toiminta on voimakkaasti heikentynyt, erityisvaroituksia tai annosten muuttamista ei katsota tarpeelliseksi (katso kohta 5.2).

Annostus potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla lapsilla tehtyjä tutkimuksia ei ole. Aikuisilla tehtyjen farmakokineettisten tutkimusten perusteella annosta ei kuitenkaan tarvitse muuttaa potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt vähän tai kohtalaisesti. Koska asianmukaista annostusta

koskevia tietoja ei ole saatavissa, Rumbabor on vasta-aiheinen malarian ennaltaehkäisyyn aikuisilla ja lapsilla, joiden munuaisten toiminta on vakavasti heikentynyt (kreatiniinipuhdistuma <30 ml/min; ks. kohdat 4.3 ja 5.2).

Antotapa

Päivittäinen annos otetaan kerran päivässä joka päivä samaan aikaan, ruoan tai maitoa sisältävän juoman kanssa (edistää imeytymistä).

Jos potilaat eivät pysty ottamaan ruokaa, Rumbabor olisi silti otettava, vaikka systeeminen altistus atovakonille jääkin pienemmäksi. Jos potilas oksentaa tunnin sisällä lääkkeen ottamisesta, lääkettä on otettava uusi annos.

Rumbabor on mieluiten nieltävä kokonaisena. Jos annostus pienille lapsille on vaikeaa, tabletit voidaan murskata ja sekoittaa ruokaan tai maitoa sisältävään juomaan juuri ennen lääkkeen antamista.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Rumbabor on vasta-aiheinen *P. falciparum* -malarian ennaltaehkäisyyn potilaille, joiden munuaisten toiminta on vakavasti heikentynyt (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Henkilöiden, jotka ottavat Rumbaboria malarian ennaltaehkäisyyn tai hoitoon, tulee ottaa uusi annos lääkettä, jos he oksentavat tunnin sisällä lääkkeen ottamisesta. Jos henkilöllä on ripulia, annostusta jatketaan normaaliin tapaan. Atovakonin imeytyminen voi olla heikompaa potilailla, joilla on ripuli tai jotka oksentelevat, mutta ripuliin tai oksenteluun ei kuitenkaan atovakonin ja proguaniilin yhdistelmällä tehdyissä kliinisissä malarian estohoitotutkimuksissa liittynyt tehon heikkenemistä. Kuten muidenkin malarialääkkeiden kohdalla, henkilöitä, joilla on ripulia tai jotka oksentelevat, on kehoitettava suojaamaan itsensä malarialta ennalta karkotteiden ja hyttysverkkojen jne. avulla.

Vaihtoehtoisia hoitoja on harkittava akuuttia malariaa sairastaville, jotka tulevat vastaanotolle kertoen oksentelevansa tai ripuloivansa. Jos Rumbaboria käytetään näillä potilailla malarian hoitoon, tulee kliinistä tilaa ja parasitemiaa seurata tarkoin.

Atovakonin ja proguaniilin yhdistelmää ei ole tutkittu aivomalarian hoidossa eikä muidenkaan vakavien komplisoitujen malariamuotojen hoidossa, kuten potilailla, joilla on hyperparasitemiaa, keuhkoedeemaa tai munuaisten vajaatoimintaa.

Atovakonin ja proguaniilin yhdistelmää saavilla potilailla on raportoitu satunnaisesti vaikeita allergisia reaktioita (mukaan lukien anafylaksia). Jos potilaalle ilmaantuu allerginen reaktio, Rumbabor-lääkitys tulee lopettaa heti ja aloittaa asianmukainen hoito (ks. kohta 4.8).

Atovakonin ja proguaniilin yhdistelmän on todettu olevan tehoton *Plasmodium vivax* -hypnotsoiitteihin, sillä parasitologisia relapseja tapahtui usein, kun *P. vivax* -malariaa hoidettiin ainoastaan atovakonin ja proguaniilin yhdistelmällä. Matkailijoille, joilla on suuri *P. vivax*- tai *P. ovale* -altistus sekä niille, jotka saavat jommankumman aiheuttaman malarian, on annettava lisäksi lääkettä, joka tehoaa hypnotsoiitteihin.

Jos *P. falciparum* -infektio uusii atovakonin ja proguaniilin yhdistelmähoidon jälkeen tai jos estohoito ei tehoa, potilaita on hoidettava jollain muulla skitsontisidillä, sillä nämä tapahtumat voivat viitata resistenttiin parasiittiin.

Parasitemiaa on seurattava tarkoin potilailla, jotka saavat samanaikaisena hoitona tetrasykliiniä (katso kohta 4.5).

Rumbaborin ja efaviretsiinin tai tehostettujen proteaasi-inhibiittoreiden samanaikaista antoa tulee mahdollisuuksien mukaan välttää (ks. kohta 4.5).

Rumbaborin antamista samanaikaisesti rifampisiinin tai rifabutiinin kanssa ei suositella (katso kohta 4.5).

Samanaikaista metoklopramidin antoa ei suositella. Pahoinvointiin tulee käyttää muuta lääkettä (ks. kohta 4.5).

Potilailla, joilla on jatkuva varfariini- tai muu kumariinantikoagulanttilääkitys, on noudatettava varovaisuutta, kun aloitetaan tai lopetetaan ennaltaehkäisevä tai hoitava Rumbabor-lääkitys (ks. kohta 4.5).

Atovakoni voi lisätä etoposidin ja sen metaboliittien pitoisuuksia (ks. kohta 4.5).

Potilaille, joiden munuaisten toiminta on voimakkaasti heikentynyt (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) on aina kun se on mahdollista suositeltava akuutin *P. falciparum* -malarian hoitoon muita hoitoja kuin atovakonin ja proguaniilin yhdistelmää (katso kohdat 4.2, 4.3 ja 5.2).

Atovakoni 62,5 mg ja proguaniilihydrokloridi 25 mg tablettien turvallisuutta ja tehoa malarian ennaltaehkäisyssä ei ole osoitettu potilailla, jotka painavat alle 11 kg. Turvallisuutta ja tehoa malarian hoidossa ei ole osoitettu alle 5 kg painavilla lapsilla.

Rumbabor ei ole indisoitu akuutin komplisoitumattoman *P. falciparum* -malarian hoitoon ihmisillä, joiden paino on 11–40 kg. Tällaisilla henkilöillä on käytettävä tabletteja, joissa on 250 mg atovakonia ja 100 mg proguaniilihydrokloridia (ks. kohta 4.2).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Rifampisiinin tai rifabutiinin samanaikaista antoa ei suositella, sillä niiden käytön on osoitettu alentavan atovakonipitoisuuksia plasmassa noin 50 % ja 34 % (katso kohta 4.4).

Metoklopramidin samanaikaiseen käyttöön on liittynyt atovakonin pitoisuuksien merkittävää laskua plasmassa (noin 50 %) (katso kohta 4.4). Pahoinvointiin tulee käyttää muuta lääkettä.

Vaikka kliinisissä tutkimuksissa on annettu atovakonin ja proguaniilin yhdistelmää joillekin lapsille samanaikaisesti metoklopramidin kanssa, lääkkeiden kliinisesti merkitsevän yhteisvaikutuksen vaikutusta ei voida poissulkea.

Efavirentsin tai tehostettujen proteaasi-inhibiittoreiden samanaikaisen annon on havaittu laskevan atovakonin pitoisuuksia niinkin paljon kuin 75 %. Tätä yhdistelmää tulee mahdollisuuksien mukaan välttää (ks. kohta 4.4).

Atovakonin ja indinaviirin samanaikainen käyttö ei muuttanut indinaviirin vakaan tilan AUC- ja C_{max} -arvoja, mutta se laski indinaviirin C_{min} -arvoa (lasku 23 %, 90 % CI 8–35 %). Atovakonin ja indinaviirin samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta indinaviirin minimipitoisuuksien laskun vuoksi.

Proguaniili saattaa vahvistaa varfariinin ja muiden kumariinijohdannaisten veren hyytymistä estävää vaikutusta, mikä saattaa johtaa verenvuodon lisääntyneeseen riskiin. Potentiaalisen lääketeinteraktion mekanismeja ei tunneta. Kun malarian ennaltaehkäisevä lääke aloitetaan tai

lopetetaan atovakoni-proguaniiliyhdistelmällä, on varovaisuutta noudatettava potilailla, jotka saavat jatkuvaa oraalista antikoagulanttihoitoa. Atovakoni-proguaniiliyhdistelmähoidon aikana tai sen loputtua oraalisen antikoagulantin annosta on ehkä tarpeen muuttaa INR-arvojen perusteella.

Tetrasykliinien samanaikaiseen antoon on liittynyt atovakonin pitoisuuksien laskua plasmassa.

Kun atovakonia annettiin akuuttia lymfoblastileukemiaa sairastaville lapsille (n=9) 45 mg/kg päivässä PCP-profylaksiin samanaikaisesti etoposidin kanssa, etoposidin ja sen metaboliitin, katekolin, AUC-arvot plasmassa nousivat 8,6 % (mediaaniarvo, P=0,055) ja 28,4 % (mediaaniarvo, P=0,031), vastaavasti (verrattuna etoposidin ja sulfametoksatsolin-trimetopriimin samanaikaiseen antoon). Varovaisuutta on noudatettava potilailla, jotka saavat samanaikaisesti etoposidia (ks. kohta 4.4).

Proguaniili pilkkoutuu pääasiassa CYP2C19:n kautta. Tämän entsyymiin substraattien, inhibiittorien (esim. moklobemidi, fluvoksamiini) tai indusoidijien (esim. artemisiini, karbamatsapiini) ja proguaniilin farmakokineettisiä interaktioita ei tunneta (ks. kohta 5.2).

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Atovakonin ja proguaniilihydrokloridin yhteiskäytön turvallisuutta ihmisellä raskauden aikana ei ole selvitetty eikä mahdollista riskiä tunneta.

Eläinkokeissa yhdistelmähoito ei ole osoittanut merkkejä teratogeenisuudesta.

Vaikuttavilla aineilla ei erikseen annettuna ole ollut vaikutusta synnytykseen eikä pre- ja postnataalikehitykseen. Kantavilla kaniineilla, joille annettiin atovakonia, embryotoksisuutta havaittiin ainoastaan emälle toksisilla pitoisuuksilla (katso kohta 5.3).

Rumbaborin käyttöä raskauden aikana tulee harkita vain, jos odotettu hyöty äidille on suurempi kuin mahdollinen riski sikiölle.

Rumbaborin sisältämä proguaniili estää parasiitin dihydrofoolihapporeduktaasia.

Ei ole kliinistä tietoa siitä, että folaattisubstituutio vähentäisi lääkkeen tehoa. Folaattisubstituutiota on jatkettava Rumbabor-hoidon aikana niille hedelmällisessä iässä oleville naisille, jotka saavat folaattisubstituutiota synnynnäisten hermostoputkivaurioiden estämiseksi.

Imetys

Rotilla tehdyissä tutkimuksissa atovakonipitoisuudet maidossa olivat 30 % samanaikaisesta atovakonipitoisuudesta imettävän naaraan plasmassa. Tietoa siitä, erittyykö atovakoni äidinmaitoon, ei ole käytettävissä.

Proguaniili erittyy jonkin verran äidinmaitoon.

Imettävien naisten ei tule ottaa Rumbaboria.

Hedelmällisyys

Käytettävissä ei ole tietoja yhdistelmän vaikutuksista hedelmällisyyteen, mutta yhdistelmän komponenteilla (atovakoni ja proguaniili) tehdyissä eläinkokeissa ei ole havaittu vaikutuksia hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Atovakonin ja proguaniliin yhdistelmän vaikutuksia ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu, mutta yhdistelmän komponenttien farmakologian perusteella haitallisia vaikutuksia ei ole odotettavissa.

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä malarian hoitotutkimuksissa yleisimmin raportoidut haittavaikutukset atovakonin ja proguaniliin yhdistelmällä olivat mahakivut, päänsärky, anoreksia, pahoinvointi, oksentelu, ripuli ja yskä.

Kliinisissä malarian estohoitotutkimuksissa yleisimmin raportoidut haittavaikutukset atovakonin ja proguaniliin yhdistelmällä olivat päänsärky, mahakivut ja ripuli.

Seuraavassa taulukossa on yhteenveto haittavaikutuksista, joilla on kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa (spontaanit raportit) raportoitu olevan epäilty (tai ainakin mahdollinen) kausaalinen syy-yhteys atovakoni-proguanililääkitykseen. Haittavaikutukset esitetään frekvenssien mukaan: hyvin yleiset ($\geq 1/10$); yleiset ($\geq 1/100 - <1/10$); melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000 - <1/100$); tuntematon (koska saatavilla oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Tuntematon ²
Veri ja imukudos		anemia neutropenia ¹		pansytopenia
Immuunijärjestelmä		allergiset reaktiot		angioedeema ³ anafylaksia (ks. kohta 4.4). vaskuliitti ³
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		hyponatremia ¹ anoreksia	kohonneet amylaasiarvot ¹	
Psyykkiset häiriöt		epänormaalit unet masennus	ahdistuneisuus	paniikkikohtaukset itku hallusinaatiot painajaiset
Hermosto	päänsärky	unettomuus huimaus		kouristukset
Sydän			sydämentykytys	takykardia
Ruoansulatuselimistö	pahoinvointi ¹ oksentelu ripuli vatsakipu		stomatiitti	mahalaukkuun liittyvä intoleranssi ³ suun haavaumat ³
Maksa ja sappi		kohonneet maksaentsyymiarvot ¹		hepatiitti kolestaasi ³
Iho ja ihonalainen kudος		kutina ihottuma	hiustenlähtö urtikaria	Stevens-Johnsonin oireyhtymä erythema multiforme rakkulat ihon hilseily valoherkkyysreaktiot
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		kuume		

Hengityselimet, rintakehä ja välrikarsina		yskä		
---	--	------	--	--

1. Frekvenssi on otettu atovakonin valmisteyhteenvedosta. Potilaat, jotka osallistuivat klinisiin tutkimuksiin atovakonilla, olivat saaneet korkeampia annoksia ja heillä oli usein pitkälle edenneen HIV-taudin komplikaatioita. Näitä haittavaikutuksia on saattanut esiintyä matalammalla frekvenssillä tai ei ollenkaan atovakoni-proguaniililla tehdyissä klinisissä tutkimuksissa.
2. Raportoitu spontaanisti markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa ja frekvenssi on siksi tuntematon.
3. Raportoitu proguaniililla.

Pediatriiset potilaat

Atovakonia 62,5 mg/proguaniilihydrokloridia 25 mg sisältävillä tableteilla tehdyissä klinisissä tutkimuksissa, jotka koskivat malarian ennaltaehkäisyä, atovakonin ja proguaniilin yhdistelmää sai 357 lasta tai nuorta, joiden paino oli 11 – ≤ 40 kg. Useimmat heistä asuivat alueilla, joilla malariaa esiintyy endeemisenä, ja he käyttivät atovakoni-/proguaniilitabletteja noin 12 viikon ajan. Muut tutkittavat matkustivat alueille, joilla malaria on endeemistä, ja useimmat heistä käyttivät atovakonin ja proguaniilin yhdistelmää 2–4 viikon ajan.

Avoimissa klinisissä tutkimuksissa on tutkittu hoitoa lapsilla, joiden paino on ≥ 5 kg – <11 kg, ja niissä on havaittu, että turvallisuusprofiili on samankaltainen kuin 11–40 kg painavilla lapsilla ja aikuisilla.

Pitkäaikaisesta turvallisuudesta lapsilla on käytettävissä vain vähän tietoa. Etenkään atovakonin ja proguaniilin yhdistelmän pitkäaikaisvaikutuksia kasvuun, puberteettiin ja yleiseen kehitykseen ei ole tutkittu.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [www-sivusto: www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri. PL 55. FI-00034 Fimea.

4.9 Yliannostus

Kokemus ei riitä ennustamaan atovakonin ja proguaniilin yhdistelmän yliannostuksen seuraamuksia eikä ehdottamaan spesifistä hoitoa. Raportoiduissa atovakonin yliannostustapauksissa havaitut vaikutukset olivat kuitenkin yhdenmukaiset lääkeaineen tunnettujen ei-toivottujen vaikutusten kanssa. Yliannostustapauksissa potilasta on seurattava ja tavanomaista tukihoidoa on annettava.

5 FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: malarialääke,
ATC-koodi: P01B B51

Vaikutusmekanismi

Rumbabor sisältää kiinteän annoksen atovakonin ja proguaniilihydrokloridin yhdistelmää, jolla on skitsontisidivaikutus ja joka vaikuttaa *Plasmodium falciparum*in aiheuttamiin skitsontteihin maksassa. Atovakoni ja proguaniilihydrokloridi vaikuttavat kahta eri reittiä nukleiinihappojen replikaatioon tarvittavien pyrimidiinien biosynteesiin. Atovakoni vaikuttaa *P.falciparumiin* estämällä mitokondrioissa tapahtuvaa elektronien kuljetusta sytokromi bc₁ – kompleksitasolla ja näin mitokondrioiden membraanipotentiaali laskee. Proguaniili vaikuttaa kahdella eri tavalla. Toisaalta proguaniili vaikuttaa sykloguaniilimetaboliittinsa kautta estämällä dihydrofolaattireduktaasia, joka puolestaan vaikuttaa deoksitymidyyliisynteesiin. Toisaalta vaikutus välittyy sykloguaniilimetaboliitista riippumatta, sillä proguaniili, mutta ei syklogualiini, pystyy malariaparasiteissa potentoimaan atovakonin aiheuttamaa mitokondrioiden membraanipotentiaalilaskua. Viimeksi mainittu vaikutustapa saattaa selittää atovakonin ja proguaniilin välillä havaittavaa synergiaa, kun lääkkeitä käytetään samanaikaisesti.

Mikrobiologia

Atovakonilla on voimakasta aktiiviteettiä *Plasmodium spp*:tä vastaan (*in vitro* IC₅₀ *P. falciparumia* vastaan 0,23–1,43 ng/ml).

Resistenssi

In vitro resistenssiä on tutkittu yli 30 eristetyllä *P. falciparum* -kannalla. Resistenssiä havaittiin klorokiinille (41 %:lla kannoista), kiniinille (32 %:lla kannoista), meflokiinille (29 %:lla kannoista) ja halofantriinille (48 %:lla kannoista) mutta ei atovakonille (0 % kannoista).

In vivo on kuitenkin raportoitu tapauksia, joissa atovakonin ja proguaniilin yhdistelmähoito ei ole tehonnut, koska kyseessä on ollut resistentti *P. falciparum* -kanta. Resistenssin aiheuttavaa mekanismia ei ole selvitetty. Siihen voi liittyä atovakonin kohdegeenin, *P. falciparum*in mitokondrion sytokromi b -geenin pistemutaatioita.

Resistenssin esiintyvyys voi vaihdella maantieteellisesti ja ajan mittaan. Tietoa resistenssistä saa virallisista ohjeista, kuten julkisten terveydenhuoltoviranomaisten ja WHO:n ohjeista.

Kliininen teho

Ennaltaehkäisy

Tehoa ei-immuuneilla pediatriisilla potilailla ei ole osoitettu suoraan, mutta teho voidaan olettaa ekstrapoloimalla enintään 12 viikon mittaisten, endeemisten alueiden pediatriisilla asukkailla (osittain immuuni) tehtyjen turvallisuutta ja tehoa koskevien tutkimusten tulosten ja osittain immuuneilla ja ei-immuuneilla aikuisilla tehtyjen turvallisuutta ja tehoa koskevien tutkimusten tulosten perusteella.

Pediatria potilaita koskevia tietoja on saatavana kahdesta tutkimuksesta, joissa arvioitiin pääasiassa atovakonia ja proguaniilia sisältävien, lapsille tarkoitettujen tablettien turvallisuutta ja tehoa (ei-immuuneilla) endeemisille alueille matkustavilla lapsilla. Tutkimuksessa tutkittiin alle 40 kg painavia matkailijoita. Heistä yhteensä 93:lle annettiin atovakonin ja proguaniilin yhdistelmää, ja 93 matkailijaa sai muuta malarian estolääkitystä (81 sai klorokiinin ja proguaniilin yhdistelmää ja 12 metflokiinia). Valtaosa matkailijoista matkusti Afrikkaan ja viipyi siellä keskimäärin 2–3 viikkoa. Malariaa ei todettu yhdelläkään tutkimusten osallistujista.

Hoito

Gabonissa tehdyssä avoimessa, satunnaistetussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa tutkimuksessa hoidettiin 200 lasta, joiden paino oli ≥ 5 kg ja < 11 kg ja joilla oli vahvistettu, komplisoitumaton *P. falciparum* -malaria. Hoitona käytettiin lapsille tarkoitettuja atovakoni-/proguaniiliyhdistelmätabletteja tai amodiakiinisuspensiota. Satunnaistetuista potilaista 28 päivän kuluessa parani 87 % atovakiinia ja proguaniilia saaneesta ryhmästä (87/100 tutkittavaa). Ennalta sovitut kriteerit täyttävistä potilaista 28 päivän kuluessa parani 95 % atovakiinia ja proguaniilia saaneesta ryhmästä (87/92 tutkittavaa). Atovakoni-/proguaniiliryhmän parasitologiset

paranemisosuudet olivat 88 % satunnaistettujen potilaiden populaatiossa ja 95 % kriteerit täyttävien potilaiden populaatiossa.

5.2 Farmakokinetiikka

Atovakinonin ja proguaaniilin välillä ei ole farmakokineettisiä interaktioita suositelluilla annoksilla.

Estohoitoon liittyvissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa lapset saivat atovakonin ja proguaaniilin yhdistelmää annosteltuna per kg, atovakonin, proguaaniilin ja sykloguaaniilin minimipitoisuudet olivat yleensä verrattavissa aikuisten pitoisuuksiin (ks. seuraava taulukko).

Atovakonin, proguaaniilin ja sykloguaaniilin alhaisimmat pitoisuudet [keskiarvo \pm keskihajonta, (vaihteluväli)] atovakonilla ja proguaaniililla toteutetun estohoidon aikana lapsilla* ja aikuisilla

	62,5 mg/25 mg	125 mg/50 mg	187,5 mg/75 mg	250 mg/100 mg
[Painoluokka]	[11–20 kg]	[21–30 kg]	[31–40 kg]	Aikuinen (>40 kg)
Atovakoni (mikrog/ml) <i>Tutkittavien määrä</i>	2,2 \pm 1,1 (0,2–5,8) <i>n=87</i>	3,2 \pm 1,8 (0,2–10,9) <i>n=88</i>	4,1 \pm 1,8 (0,7–8,8) <i>n=76</i>	2,1 \pm 1,2 (0,1–5,7) <i>n=100</i>
Proguaaniili (ng/ml) <i>Tutkittavien määrä</i>	12,3 \pm 14,4 (<5,0–14,3) <i>n=72</i>	18,8 \pm 11,2 (<5,0–87,0) <i>n=83</i>	26,8 \pm 17,1 (5,1–55,9) <i>n=75</i>	26,8 \pm 14,0 (5,2–73,2) <i>n=95</i>
Sykloguaaniili (ng/ml) <i>Tutkittavien määrä</i>	7,7 \pm 7,2 (<5,0–43,5) <i>n=58</i>	8,1 \pm 6,3 (<5,0–44,1) <i>n=69</i>	8,7 \pm 7,3 (6,4–17,0) <i>n=66</i>	10,9 \pm 5,6 (5,0–37,8) <i>n=95</i>

* Kahdesta tutkimuksesta kootut tiedot

Imeytyminen

Atovakoni on erittäin lipofiilinen aine (vähäinen liukenevuus veteen). Vaikka saatavana ei ole tietoja atovakonin biologisesta hyötysuhteesta terveillä henkilöillä, HIV-tartunnan saaneilla potilailla absoluuttinen biologinen hyötysuus aterian yhteydessä otetun 750 mg:n kerta-annoksen jälkeen oli 23 % (90 % CI: 17–27 %).

Rasvainen ruoka lisää atovakonin imeytymisnopeutta ja -määrää; AUC nousee 2–3-kertaiseksi ja C_{\max} 5-kertaiseksi paastoarvoihin verrattuna. Potilaita kehoitetaan ottamaan Rumbabor-tabletit ruoan tai maitojuoman kanssa (katso kohta 4.2.)

Proguaaniilihydrokloridi imeytyy nopeasti ja erittäin hyvin. Ruoka ei vaikuta imeytymiseen.

Jakautuminen

Atovakonin ja proguaaniilin näennäinen jakautuminen riippuu potilaan painosta.

Atovakoni sitoutuu proteiineihin > 99 %:sti mutta ei syrjäytä muihin proteiineihin voimakkaasti sitoutuvia lääkeaineita *in vitro*. Merkittäviä lääkeaineinteraktioita ei siis ole odotettavissa tätä kautta.

Aikuisilla ja lapsilla atovakonin ja proguaaniilin jakautumistilavuus on oraalisen annostelun jälkeen noin 8,8 l/kg.

Proguaniili sitoutuu proteiineihin 75 %:sti. Aikuisilla ja lapsilla (> 5 kg) proguaniilin jakautumistilavuus on oraalisen annostelun jälkeen 20–79 l/kg.

Ihmisen plasmassa atovakoni ja proguaniili eivät vaikuttaneet toistensa sitoutumiseen.

Biotransformaatio

Atovakonin metaboliitteja ei tunneta. Atovakoni erittyy mitättömän vähän virtsaan. Yli 90 % atovakonista poistuu muuttumattomana ulosteen mukana.

Proguaniilihydrokloridi metaboloituu osittain pääasiassa polymorfisen sytokromi P450 isoentsyymin 2C19 kautta. Alle 40 % erittyy muuttumattomana virtsaan. Sen metaboliitit sykloguaniili ja 4- klorofenylibiguanidi erittyvät myös virtsaan.

Proguaniilin metaboliilla ei näytä olevan merkitystä malarian ennaltaehkäisyyn tai hoitoon, kun atovakonin ja proguaniilin yhdistelmää käytetään suositelluilla annoksilla.

Eliminaatio

Atovakonin eliminaation puoliintumisaika on noin 1–2 päivää lapsilla.

Proguaniilin ja sykloguaniilin eliminaation puoliintumisajat ovat noin 12–15 tuntia lapsilla.

Atovakonin ja proguaniilin oraalinen puhdistuma nousee painon mukana. Puhdistuma on noin 70 % korkeampi 40 kg painavalla henkilöllä verrattuna 20 kg painavaan henkilöön. Keskimääräinen oraalinen puhdistuma lapsilla ja aikuisilla (5–40 kg) oli atovakonilla 0,5– 6,3 l/h ja proguaniililla 8,7– 64 l/h.

Farmakokinetiikka potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla lapsilla tehtyjä tutkimuksia ei ole.

Aikuispotilailla lievässä tai kohtalaisessa munuaisten vajaatoiminnassa atovakonin, proguaniilin ja sykloguaniilin oraalinen puhdistuma ja/tai AUC-arvot vastaavat niitä arvoja, joita on havaittu normaalin munuaistoiminnan omaavilla potilailla.

Atovakonin C_{max} ja AUC pienenevät 64 %:lla ja 54 %:lla aikuispotilailla, joilla on vakava munuaisten vajaatoiminta (< 30 ml/min/1,73 m²).

Aikuispotilailla vakavassa munuaisten vajaatoiminnassa proguaniilin eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2}$ 39 h) ja sykloguaniilin eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2}$ 37 h) pidentyvät, mikä johtaa mahdolliseen lääkeaineen akkumulaatioon toistuvassa annostelussa (katso kohdat 4.2 ja 4.4).

Farmakokinetiikka potilailla, joiden maksan toiminta on heikentynyt

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla lapsilla tehtyjä tutkimuksia ei ole.

Aikuispotilailla lievässä tai kohtalaisessa maksan vajaatoiminnassa ei ole kliinisesti merkittävää muutosta potilaan altistumisessa atovakonille verrattuna normaalin maksatoiminnan omaaviin potilaisiin.

Aikuispotilailla, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta, proguaniilin AUC-arvoissa on 85 %:in nousu. Eliminaation puoliintumisajassa ei ole muutosta. Sykloguaniilin C_{max} - ja AUC-arvot pienenevät 65–68 %.

Vakavassa maksan vajaatoiminnassa aikuispotilailla lääkitystä ei ole tutkittu (katso 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvien annosten toksisuus

Löydökset toistuvan annostelun toksisuustutkimuksissa atovakoni-proguaniilihydrokloridi-kombinaatiolla olivat täysin proguaniilista riippuvaisia. Ne havaittiin annoksilla, jotka eivät tuoneet merkittävää altistumiseroa verrattuna odotettuun kliiniseen altistumiseen. Koska proguaniilia on käytetty runsaasti ja turvallisesti malarian ennaltaehkäisyssä ja hoidossa samalla annostuksella kuin yhdistelmätablettissa, näitä löydöksiä ei pidetä kliinisesti merkittävänä.

Lisääntymiseen liittyvät toksikologiset tutkimukset

Rotilla ja kaniineilla ei yhdistelmä lääkkitykselle havaittu todisteita teratogeenisuudesta. Ei tiedetä, miten yhdistelmä lääkkitys vaikuttaa fertiiliteettiin tai pre- ja postnataalikehitykseen. Yksittäiset vaikuttavat aineet eivät ole osoittaneet mitään vaikutuksia näihin parametreihin. Kaniineilla atovakonilla todettiin toksisuutta emälle plasmapitoisuuksilla, jotka vastasivat noin 0,6–1,3 kertaa ihmisen malarian hoidossa arvioitua altistumista. Kaniineilla havaittiin haittavaikutuksia sikiöille, kuten sikiön lyhenemistä, resorptioiden ja implantaation jälkeisten menetysten lisääntymistä, vain emälle toksisilla pitoisuuksilla.

Kaniineilla atovakonin ja proguaniilihydrokloridin yhdistelmä ei ollut teratogeeninen tai alkiolle myrkyllinen kaniinin sikiöillä, kun plasmapitoisuus oli enintään 0,34 ja vastaavasti 0,82 kertaa ihmisillä malarian hoidossa havaittavan altistuksen taso.

Mutageenisuus

Laajat mutageenisuustutkimukset eivät ole tuoneet esiin todisteita siitä, että atovakoni tai proguaniili olisi mutageeninen yksittäisinä aineina.

Mutageenisuustutkimuksia ei ole suoritettu atovakonin ja proguaniilin yhdistelmä lääkkityksellä.

Sykloguaniili, joka on proguaniilin aktiivinen metaboliitti, antoi Amesin testissä negatiivisen tuloksen mutta Mouse Lymphoma- ja Mouse Micronucleus -testit antoivat positiivisen tuloksen. Nämä sykloguaniilin (dihydrofolaaatin antagonisti) positiiviset tulokset alenivat huomattavasti tai hävisivät kokonaan, kun samanaikaisesti annettiin foolihappoa.

Karsinogeenisuus

Onkogeneisuustutkimukset yksinään atovakonilla osoittivat hiirillä, että hepatosellulaaristen adenoomien ja karsinoomien insidenssi nousee. Rotilla ei näitä löydöksiä havaittu ja mutageenisuustutkimukset olivat negatiivisia. Löydösten ajatellaan johtuvan siitä, että hiiri luonnostaan on atovakonille herkkä, eikä löydöksillä näin ollen ole merkitystä kliinisessä käytössä.

Onkogeeniset tutkimukset proguaniililla eivät osoittaneet karsinogeenisuutta rotilla ja hiirillä.

Onkogeneisuustutkimuksia proguaniililla yhdessä atovakonin kanssa ei ole tehty.

6 FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin:

Poloksameeri

Mikrokiteinen selluloosa

Matalasubstituoitu hydroksiopropyyliselluloosa

Povidoni K30

Natriumtärkkelysglykolaatti (Tyyppi A)

Magnesiumstearaatti

Vedetön kolloidinen piidioksidi

Tabletin kalvopäällys:

Hypromelloosi

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli

Punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Al/Al-läpipainopakkaus, jossa 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48 kalvopäällysteistä tablettia.

Läpikuultava PVC-Al-läpipainopakkaus: 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7 MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 Copenhagen S

Tanska

8 MYYNTILUVAN NUMERO(T)

30683.

9 MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10 TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.06.2013