

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Malarone 250 mg/100 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi Malarone tabletti sisältää 250 mg atovakvonia ja 100 mg proguaniilihydrokloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Tabletit ovat vaaleanpunaisia, pyöreitä ja kaksoiskuperia, toisella puolella merkintä ”GX CM3”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Malarone on atovakvonin ja proguaniilihydrokloridin yhdistelmä, joka toimii veressä skitsontosidinä ja se tehoaa myös *Plasmodium falciparum* -maksaskitsoaatteihin. Sen käyttöaiheita ovat:

Plasmodium falciparum malarian ennaltaehkäisy.

Akuutin, komplisoitumattoman *Plasmodium falciparum* malarian hoito.

Koska Malarone tehoaa sekä lääkkeille herkkiin että lääkeresistentteihin *P. falciparum* -kantoihin, sitä suositellaan erityisesti *P. falciparum* malarian ennaltaehkäisyyn ja hoitoon alueilla, joilla patogeeneit voivat olla resistenttejä muille malarialääkkeille.

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

4.2 Annostus ja antotapa

Antotapa

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

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

Annostus

Ennaltaehkäisy:

Ennaltaehkäisy on

- aloitettava 24 - 48 tuntia ennen saapumista malaria-endeemiselle alueelle.

- Ennaltaehkäisevää lääkitystä on otettava koko alueella oleskelun ajan.
- Lääkitystä on jatkettava 7 vrk alueelta poistumisen jälkeen.

Endemisellä alueella asuvilla osittain immuuneilla henkilöillä Malaronen teho ja turvallisuus on osoitettu 12 viikkoa kestäneissä tutkimuksissa.

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

Annostus aikuisille

Yksi Malarone tabletti vuorokaudessa.

Malaronea ei suositella malarian ennaltaehkäisyyn alle 40 kiloa painaville. Malarone 62,5 mg/25 mg tabletteja suositellaan malarian ennaltaehkäisyyn henkilöille, jotka painavat < 40 kg.

Hoito

Annostus aikuisille

Neljä Malarone tablettia yhtenä annoksena kolmena perättäisenä päivänä.

Annostus lapsille

11 - 20 kg: Yksi tabletti kolmena perättäisenä päivänä

21 - 30 kg: Kaksi tablettia yhtenä annoksena kolmena perättäisenä päivänä

31 - 40 kg: Kolme tablettia yhtenä annoksena kolmena perättäisenä päivänä.

> 40 kg: Annostus kuten aikuisille

Annostus iäkkäille

Farmakokineettisen tutkimuksen perusteella annosta ei tarvitse muuttaa vanhuksille (ks. kohta 5.2.).

Annostus potilaille, joiden maksan toiminta on heikentynyt

Farmakokineettisen tutkimuksen perusteella annosta ei 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 (ks. kohta 5.2.).

Annostus potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt

Farmakokineettisten tutkimusten perusteella annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joiden munuaisten toiminta on lievästi tai kohtalaisesti heikentynyt. Potilaille, joiden munuaisten toiminta on vakavasti heikentynyt (glomerulussuodosnopeus < 30 ml/min) Malarone-hoidolle on syytä suositella vaihtoehtoista lääkettä akuutin *P. falciparum* malarian hoitoon, aina kun se on mahdollista (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). *P. falciparum* malarian ennaltaehkäisy potilaille, joiden munuaisten toiminta on vakavasti heikentynyt: ks. kohta 4.3.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai jollekin apuaineelle, jotka on lueteltu kohdassa 6.1.

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Henkilöiden, jotka ottavat Malaronea malarian ennaltaehkäisyyn tai hoitoon, tulee ottaa uusi annos lääkettä, jos he oksentavat tunnin sisällä lääkkeen ottamisesta. Jos henkilöllä on ripulia, annostusta jatketaan normaaliin tapaan. Atovakvonin imeytyminen voi olla heikompaa potilailla, joilla on ripuli tai jotka oksentelevat, mutta ripuliin tai oksenteluun ei kuitenkaan 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 Malaronea käytetään näillä potilailla malarian hoitoon, tulee kliinistä tilaa ja parasitemiaa seurata tarkoin.

Malaronea ei ole tutkittu aivomalarian hoidossa eikä muidenkaan vakavien komplisoitujen malaria-muotojen hoidossa, kuten potilailla, joilla on hyperparasitemiaa, keuhkoedeemaa tai munuaisten vajaatoimintaa.

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

Malaronen on todettu olevan tehoton *Plasmodium vivax* -hypnotsoiitteihin, sillä parasitologisia relapseja tapahtui usein, kun *P. vivax* malariaa hoidettiin ainoastaan Malaronella. 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* infektiio uusii Malarone-hoidon jälkeen tai, jos estohoito ei tehoa, potilaita on hoidettava jollain muulla skitsontosidillä, sillä nämä tapahtumat voivat viitata resistenttiin parasiittiin.

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

Malaronen ja efavirensin tai tehostettujen proteaasi-inhibiittoreiden samanaikaista antoa tulee mahdollisuuksien mukaan välttää (ks. kohta 4.5). Malaronen antamista samanaikaisesti rifampisiin tai rifabutiinin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

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

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

Atovakvoni voi lisätä etoposidin ja sen metaboliitin pitoisuuksia (ks. kohta 4.5). Potilaille, joiden munuaisten toiminta on voimakkaasti heikentynyt (glomerulussuodosnopeus < 30 ml/min), on aina kun se on mahdollista, suositeltava akuutin *P. falciparum* malarian hoitoon muita hoitoja kuin Malaronea (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 5.2).

Malaronen (atovakvoni 250 mg/proguaniilihydrokloridi 100 mg) turvallisuutta ja tehoa malarian ennaltaehkäisyssä ei ole osoitettu potilailla, jotka painavat alle 40 kg. Turvallisuutta ja tehoa malarian hoidossa ei ole osoitettu alle 11 kg painavilla lapsilla.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Rifampisiin tai rifabutiinin samanaikaista antoa ei suositella, sillä niiden käytön on osoitettu alentavan atovakvonipitoisuuksia noin 50 % ja 34 % (ks. kohta. 4.4).

Metoklopramidin samanaikaiseen käyttöön Malaronen kanssa on liittynyt atovakvonin pitoisuuksien merkittävää laskua plasmassa (noin 50 %) (ks. kohta 4.4). Pahoinvointiin tulee käyttää muuta lääkettä.

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

Proguaniili saattaa vahvistaa varfariinin ja muiden kumariinijohdannaisten veren hyytymistä estävää vaikutusta, mikä saattaa johtaa verenvuodon lisääntyneeseen riskiin. Potentiaalisen lääkeinteraktion mekanisme ei tunneta. Kun malarian ennaltaehkäisevä lääkitys aloitetaan tai lopetetaan atovakvoni-proguaniiliyhdistelmällä, on varovaisuutta noudatettava potilailla, jotka saavat jatkuvaa oraalista antikoagulanttihoitoa, Malarone-hoidon aikana tai sen loputtua oraalisen antikoagulantin annosta on ehkä tarpeen muuttaa INR-arvojen perusteella.

Tetrasykliinien samanaikaiseen antoon on liittynyt atovakvonin pitoisuuksien laskua plasmassa.

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

Proguaniili pilkkoutuu pääasiassa CYP2C19 kautta. Tämän entsyymiin substraattien, inhibiittorien (esim. moklobemidi, fluvoksamiini) tai indusoidijien (esim. artemisiini, karbamatsepiini) ja proguaniilin farmakokineettisiä interaktioita ei tunneta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Atovakvonin 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.

Teratogeenisuustutkimuksessa kantavilla kaneilla havaittiin toksisuutta (ks. kohta 5.3). Malaronen käyttöä raskauden aikana tulee harkita vain, jos odotettu hyöty äidille on suurempi kuin mahdollinen riski sikiölle.

Malaronen sisältämä proguaniili estää parasiitin dihydrofoolihapporeduktaasia. Ei ole kliinistä tietoa siitä, että folaattisubstituutio vähentäisi lääkkeen tehoa. Folaattisubstituutiota on jatkettava Malarone-hoidon aikana niille hedelmällisessä iässä oleville naisille, jotka saavat folaattisubstituutiota synnynnäisten hermostoputkivaurioiden estämiseksi.

Imetys

Rotilla tehdyissä tutkimuksissa atovakvonipitoisuudet maidossa olivat 30 % samanaikaisesta atovakvonipitoisuudesta plasmassa. Tietoa siitä erittykö atovakvoni äidinmaitoon, ei ole käytettävissä.

Proguaniili erittyy jonkin verran äidinmaitoon.

Malaronea ei pidä käyttää imetyksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Huimausta on raportoitu. Potilaat, joilla esiintyy huimausta, eivät saa ajaa autoa, käyttää koneita tai osallistua sellaisiin aktiviteetteihin, joissa he itse tai muut joutuvat vaaraan.

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä malarian hoitotutkimuksissa yleisimmin raportoituja haittavaikutukset Malaronella olivat mahakivut, päänsärky, anoreksia, pahoinvointi, oksentelu, ripuli ja yskä. Kliinisissä malarian estohoitotutkimuksissa yleisimmin raportoituja haittavaikutukset olivat päänsärky, mahakivut ja ripuli.

Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa (spontaanit raportit) atovakvoni-proguaniilin seuraavilla haittavaikutuksilla on raportoitu olevan epäilty (tai ainakin mahdollinen) kausaalinen syy-yhteys lääkitykseen. Haittavaikutukset esitetään frekvenssien mukaan: hyvin yleiset ($\geq 1/10$); yleiset ($\geq 1/100$ ja $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1000$ ja $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10000$ ja $< 1/1000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Lapsilla on rajoitetusti turvallisuustietoja pitkäaikaiskäytöstä. Erityisesti Malaronen pitkäaikaisvaikutuksia kasvuun, puberteettiin tai yleiseen kehitykseen ei ole tutkittu.

Elinjärjestelmät	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	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 anorexia	kohonneet amylaasiarvot ¹		
Psyykkiset häiriöt		epänormaalit unet masennus	ahdistuneisuus	hallusinaatiot	paniikkikohtaukset itku painajaiset psykoottiset häiriöt
Hermosto	päänsärky	unettomuus huimaus			kouristukset
Sydän			palpitaatiot		takykardia
Ruoansulatuselimistö	pahoinvointi ¹ oksentelu ripuli mahakipu		stomatiitti		mahalaukkuun liittyvä intoleranssi ³ suun haavaumat ³
Maksa ja sappi		kohonneet maksaentsyymi-arvot ¹			hepatiitti kolestaasi ³
Iho ja ihonalainen kudosis		kutina ihottuma	hiusten lähtö urtikaria		Stevens–Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme-rakkulat, ihon hilseily, valoherkkyysreaktiot
Yleisoireet ja antopaikassa tavattavat haitat		kuume			
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Yskä			

¹ Frekvenssit otettu atovakvoniin valmisteyhteenvedosta. Potilaat, jotka osallistuivat kliinisiin tutkimuksiin atovakvonilla, olivat saaneet korkeampia annoksia ja heillä oli usein pitkälle edenneen HIV-taudin komplikaatioita. Näitä haittavaikutuksia on saattanut esiintyä matalammalla frekvenssillä

tai ei ollenkaan atovakvoni-proguaniililla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa.

²Raportoitu spontaanisti markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa ja frekvenssi on siksi tuntematon.

³ Raportoitu proguaniililla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Tämä mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Kokemus ei riitä ennustamaan Malaronen yliannostuksen seuraamuksia, eikä ehdottamaan spesifistä hoitoa. Raportoiduissa atovakvonin yliannostustapauksissa havaitut vaikutukset olivat kuitenkin yhdenmukaiset lääkeaineen tunnettujen ei-toivottujen vaikutusten kanssa. Yliannostustapauksissa potilasta on seurattava ja tavanomaista tukihoitoa on annettava.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: malarialääke, ATC-koodi: P01BB51

Vaikutustapa

Malaronen vaikuttavat aineet, atovakvoni ja proguaniilihydrokloridi, vaikuttavat kahta eri reittiä nukleiinihappojen replikaatioon tarvittavien pyrimidiinien biosynteesiin. Atovakvoni vaikuttaa *P.falciparumiin* estämällä mitokondriossa tapahtuvaa elektronien kuljetusta sytokromi bc₁-kompleksitasolla ja näin mitokondrioiden membraanipotentiaali laskee. Proguaniili vaikuttaa kahdella eri tavalla. Toisaalta proguaniili vaikuttaa sykloguaniilimetaboliittinsa kautta estämällä dihydrofolaatireduktaasia, joka puolestaan vaikuttaa deoksitymidyyliisynteesin. Toisaalta vaikutus välittyy sykloguaniilimetaboliitista riippumatta, sillä proguaniili, mutta ei sykloguaniini, pystyy malariaparasiteissa potentoimaan atovakvonin aiheuttamaa mitokondrioiden membraanipotentiaalilaskua. Viimeksi mainittu vaikutustapa saattaa selittää atovakvonin ja proguaniilin välillä havaittavaa synergiaa, kun lääkeaineita käytetään samanaikaisesti.

Mikrobiologia

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

Atovakvonilla ei ole risti-resistenssiä muiden nykyisin käytettävissä olevien malarialääkkeiden kanssa. *In vitro* -resistenssiä on tutkittu yli 30:llä 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 atovakvonille (0 % kannoista).

Proguaniilin antimalarinen aktiveetti välittyy sen pääasiallisen metaboliitin, sykloguaniilin, kautta (*in vitro* IC₅₀ eri *P. falciparum* -kantoja vastaan pitoisuuksien ollessa 4–20 ng/ml; proguaniililla ja sen toisella metaboliitilla, 4-klorofenylibiguanidilla, havaitaan vähäistä aktiveettia *in vitro* pitoisuuksien ollessa 600–3000 ng/ml).

Atovakvonin ja proguaniilin yhdistelmähoito on *in vitro* osoitettu olevan synergistinen *P. falciparumia* vastaan. Tämä lisääntynyt teho on myös osoitettu kliinisissä lääketutkimuksissa sekä immuuneilla että ei-immuuneilla potilailla.

5.2 Farmakokinetiikka

Atovakvonin ja proguaniilin välillä ei ole farmakokineettisiä interaktioita suositelluilla annoksilla. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa lapset saivat Malarone annosteltuna per kg, atovakvonin, proguaniilin ja sykloguaniilin minimipitoisuudet olivat yleensä verrattavissa aikuisten pitoisuuksiin.

Imeytyminen

Atovakvoni on erittäin lipofiilinen aine (vähäinen liukenevuus veteen). HIV-tartunnan saaneilla potilailla absoluuttinen biologinen hyötyosuus aterian yhteydessä otetun 750 mg:n kerta-annoksen jälkeen oli 23 %. Vaihteluväli henkilöiden välillä oli 45 %.

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

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

Jakautuminen

Atovakvonin ja proguaniilin näennäinen jakautuminen riippuu potilaan painosta.

Atovakvoni 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 atovakvonin jakautumistilavuus on oraalisen annostelun jälkeen noin 8,8 l/kg.

Proguaniili sitoutuu proteiineihin 75 %:sti. Aikuisilla ja lapsilla proguaniilin jakautumistilavuus on oraalisen annostelun jälkeen 20–42 l/kg.

Ihmisen plasmassa atovakvoni ja proguaniili eivät vaikuttaneet toistensa sitoutumiseen.

Biotransformaatio

Atovakvonin metaboliitteja ei tunneta. Atovakvoni erittyy mitättömän vähän virtsaan. Yli 90 % atovakvonista 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 Malaronea käytetään suositelluilla annoksilla.

Eliminaatio

Atovakvonin eliminaation puoliintumisaika on noin 2–3 päivää aikuisilla ja 1–2 päivää lapsilla.

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

Atovakvonin ja proguaniilin oraalinen puhdistuma nousee painon mukana. Puhdistuma on noin 70 % korkeampi 80 kg painavalla henkilöllä verrattuna 40 kg painavaan henkilöön. Keskimääräinen

oraalinen puhdistuma lapsilla ja aikuisilla (10–80 kg) oli atovakvonilla 0,8–10,8 l/h ja proguaaniililla 15–106 l/h.

Farmakokinetiikka vanhuksilla

Atovakvonin tai proguaaniilin keskimääräisessä imeytymisnopeudessa tai -määrässä ei ole kliinisesti merkittävää eroa vanhusten ja nuorten välillä. Sykloguaaniilin systeeminen hyötyosuus on vanhuksilla suurempi kuin nuorilla (AUC nousi 140 %:lla ja C_{\max} 80 %:lla), mutta eliminaation puoliintumisajassa ei ole muutosta.

Farmakokinetiikka potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt

Lievässä tai kohtalaisessa munuaisten vajaatoiminnassa atovakvonin, proguaaniilin ja sykloguaaniilin oraalinen puhdistuma ja/tai AUC-arvot vastaavat niitä arvoja, joita on havaittu normaalin munuaistoiminnan omaavilla potilailla.

Atovakvonin C_{\max} ja AUC pienenevät 64 %:lla ja 54 %:lla potilailla, joilla on vakava munuaisten vajaatoiminta.

Vakavassa munuaisten vajaatoiminnassa proguaaniilin eliminaation puoliintumisaika (39 h) ja sykloguaaniilin eliminaation puoliintumisaika (37 h) pidentyvät, mikä johtaa mahdolliseen lääkeaineen akkumulaatioon toistuvassa annostelussa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Farmakokinetiikka potilailla, joiden maksan toiminta on heikentynyt

Lievässä tai kohtalaisessa maksan vajaatoiminnassa ei ole kliinisesti merkittävää muutosta potilaan altistumisessa atovakvonille verrattuna normaalin maksatoiminnan omaaviin potilaisiin.

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

Vakavassa maksan vajaatoiminnassa yhdistelmälääkitystä ei ole tutkittu (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvien annosten toksikologia

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

Lisääntymiseen liittyvät toksikologiset tutkimukset

Rotilla ja kaniineilla ei yhdistelmälääkitykselle havaittu todisteita teratogeenisuudesta. Ei tiedetä, miten yhdistelmälääkitys vaikuttaa fertiiliteettiin tai pre- ja postnataalikehitykseen. Malaronen yksittäiset vaikuttavat aineet eivät ole osoittaneet mitään vaikutuksia näihin parametreihin. Yhdistelmälääkityksellä kaneilla suoritettua teratogeenisuustutkimuksessa todettiin selittämätöntä toksisuutta emoon. Se todettiin samanlaisella systeemillä altistuksella, joka havaitaan ihmisellä kliinisen käytön yhteydessä.

Yhdessä kaniineilla suoritettua teratogeenisuustutkimuksessa yhdistelmälääkityksellä havaittiin selittämätöntä toksisuutta emolla, kun systeeminen altistus oli verrattavissa ihmisillä kliinisessä käytössä havaittavaan systeemiseen altistukseen.

Mutageenisuus

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

Mutageenisuustutkimuksia ei ole suoritettu atovakvonin ja proguaaniilin yhdistelmä-lääkityksellä.

Sykloguaaniili, joka on proguaaniilin aktiivinen metaboliitti, antoi Amesin testissä negatiivisen tuloksen mutta Mouse Lymphoma ja Mouse Micronucleus -testit antoivat positiivisen tuloksen. Nämä sykloguaaniilin (dihydrofolaatin antagonistin) positiiviset tulokset alenivat huomattavasti tai hävisivät kokonaan, kun samanaikaisesti annettiin foolihappoa.

Karsinogeenisuus

Onkogeenisuustutkimukset yksinään atovakvonilla 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 atovakvonille herkkä, eikä löydöksillä näin ollen ole merkitystä kliinisessä käytössä.

Onkogeeniset tutkimukset proguaaniililla eivät osoittaneet karsinogeenisuutta rotilla ja hiirillä.

Onkogeenisuustutkimuksia proguaaniililla tai yhdessä atovakvonin kanssa ei ole tehty.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:
poloksameeri 188
mikrokiteinen selluloosa
matala-substituoitu hydroksipropyyliselluloosa
povidoni K30
natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
magnesiumstearaatti

Tabletin kalvopäällyys:
hypromelloosi
titaanidioksidi (E171)
punainen rautaoksidi (E172)
makrogoli 400
polyetyleeniglykoli 8000

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskootti)

PVC-alumiini/paperi lapsiturvallinen läpipainopakkaus, jossa 12 tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisohjeita.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

GlaxoSmithKline Oy, Piispansilta 9A, 02230 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

21375

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 13.01.2006

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 18.10.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.9.2020