

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rumbabor 250 mg/100 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 250 mg atovakonia ja 100 mg proguaniilihydrokloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Tabletit ovat kalvopäällysteisiä, vaaleanpunaisia, pyöreitä ja kaksoiskuperia, toisella puolella merkintä ”H” ja toisella ”175”. Tabletit ovat 11,10 mm (\pm 0,20) paksuja ja niiden halkaisija on 5,40 mm (\pm 0,30).

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

Akuutin, komplisoitumattoman *Plasmodium falciparum* -malarian hoito aikuisilla ja vähintään 11 kg:n painoisilla lapsilla.

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

ENNALTAEHKÄISY

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.

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

Aikuiset ja vähintään 40 kg painavat lapset

Yksi Rumbabor-tabletti päivässä.

Rumbaborin käyttöä malarian ennaltaehkäisyyn alle 40 kg painavilla henkilöillä ei suositella.

HOITO

Annostus aikuisilla

Neljä Rumbabor-tablettia kerta-annoksena kolmena peräkkäisenä päivänä.

Annostus vähintään 11 kg painavilla lapsilla

Paino 11–20 kg: Yksi tabletti kolmena peräkkäisenä päivänä.

Paino 21–30 kg: Kaksi tablettia kerta-annoksena kolmena peräkkäisenä päivänä.

Paino 31–40 kg: Kolme tablettia kerta-annoksena kolmena peräkkäisenä päivänä.

Paino > 40 kg: Annostus kuten aikuisilla.

Annostus ikääntyneiden

Farmakokineettisen tutkimuksen perusteella annosta ei tarvitse ikääntyneiden (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 (katso kohta 5.2).

Annostus potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt

Farmakokineettisen tutkimuksen perusteella annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt vähän tai kohtalaisesti. 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 4.4 ja 5.2). *P. falciparum* -malarian ennaltaehkäisy potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta: ks. kohta 4.3.

Antotapa

Päivittäinen annos otetaan 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.

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

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

Jos *P. falciparum* -infektio uusii atovakonin ja proguaaniilin 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 efavireysiinin tai tehostettujen proteaasi-inhibiittoreiden samanaikaista antoa tulee mahdollisuuksien mukaan välttää (ks. kohta 4.5). Rumbaborin antamista samanaikaisesti rifampisiiniin tai rifabutiiniin 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 kumariiniantikoagulanttilääkitys, 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 proguaaniilin yhdistelmää (katso kohdat 4.2, 4.3 ja 5.2).

Atovakoni 250 mg ja proguaaniilihydrokloridi 100 mg tablettien 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.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Rifampisiiniin tai rifabutiiniin 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.

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 lääkeinteraktion mekanismeja ei tunneta. Kun malarian ennaltaehkäisevä lääkitys aloitetaan tai lopetetaan atovakoni-proguaniiliyhdistelmällä, on varovaisuutta noudatettava potilailla, jotka saavat jatkuvaa oraalista antikoagulanttihoitoa. Rumbabor-hoidon 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 indusoidien (esim. artemisiini, karbamatsapiini) ja proguaniilin farmakokineettisiä interaktioita ei tunneta.

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).

Atovakonin ja proguaniilin yhdistelmän 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, erittykö 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 proguaaniili) tehdyissä eläinkokeissa ei ole havaittu vaikutuksia hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Huimausta on raportoitu. Potilaita on varoitettava asiasta ja kerrottava, että he eivät saa ajaa autoa, käyttää koneita tai osallistua sellaisiin aktiviteetteihin, joissa he itse tai muut joutuvat vaaraan, jos heillä esiintyy huimausta.

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä malarian hoitotutkimuksissa yleisimmin raportoidut haittavaikutukset atovakonin ja proguaaniilin yhdistelmällä olivat mahakivut, päänsärky, anoreksia, pahoinvointi, oksentelu, ripuli ja yskä. Kliinisissä malarian estohoitotutkimuksissa yleisimmin raportoidut haittavaikutukset atovakonin ja proguaaniilin 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-proguaaniililääkitykseen. 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	Tuntematon²
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 kudos		kutina ihottuma	hiustenlähtö urtikaria	Stevens-Johnsonin oireyhtymä

				erythema multiforme rakkulat ihon hilseily valoherkkyysreaktiot
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		kuume		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		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

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 tutkimuskeskuksen 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 tukihoidon on annettava.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Malarialääkkeet, ATC-koodi: P01B B51

Vaikutusmekanismi

Rumbabor sisältää kiinteän annoksen atovakonin ja proguaniilihydrokloridin yhdistelmää, jolla on skitsontisidi vaikutus ja joka vaikuttaa *Plasmodium falciparum* aiheuttamiin skitsontteihin maksassa. Atovakoni ja proguaniilihydrokloridi vaikuttavat kahta eri reittiä nukleiinihappojen replikaatioon tarvittavien pyrimidiinien biosynteesiin. Atovakoni vaikuttaa *P.falciparum*in estämällä mitokondriossa tapahtuvaa elektronien kuljetusta sytokromi bc₁ – kompleksitasolla ja näin mitokondrioiden membraanipotentiali laskee. Proguaniili vaikuttaa kahdella eri tavalla.

Toisaalta proguaniili vaikuttaa sykloguaniilimetaboliittinsa kautta estämällä dihydrofolaattireduktaasia, joka puolestaan vaikuttaa deoksytimidyyliisynteesin. Toisaalta vaikutus välittyy sykloguaniilimetaboliitista riippumatta, sillä proguaniili, mutta ei sykloguaniini, pystyy malariaparasiteissa potentioimaan atovakonin aiheuttamaa mitokondrioiden membraanipotentiaalin laskua. 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 joitakin 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. falciparumin* 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.

5.2 Farmakokinetiikka

Atovakonin ja proguaniilin välillä ei ole farmakokineettisiä interaktioita suositellulla annoksella.

Imeytyminen

Atovakoni 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 %. Potilaiden välinen vaihtelevuus oli noin 45 %..

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.)

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

Jakautuminen

Atovakonin ja proguaniilin näennäinen jakautuminen riippuu potilaan painosta.

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

Aikuisilla ja lapsilla atovakonin 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 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 isoentsyymien 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 2–3 päivää aikuisilla ja 1–2 päivää lapsilla.

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

Atovakonin ja proguaniilin oraalinen puhdistuma nousee painon mukana. Puhdistuma on noin 70 % korkeampi 80 kg painavalla henkilöllä verrattuna 40 kg painavaan henkilöön. Keskimääräinen oraalinen puhdistuma aikuisilla ja lapsilla (10–80 kg) oli atovakonilla 0,8–10,8 l/h ja proguaniililla 15–106 l/h.

Farmakokinetiikka lapsilla

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa lapset saivat atovakonin ja proguaniilin yhdistelmää annosteltuna per kg, atovakonin, proguaniilin ja sykloguaniilin minimipitoisuudet olivat yleensä verrattavissa aikuisten pitoisuuksiin.

Farmakokinetiikka ikääntyneillä

Atovakonin tai proguaniilin keskimääräisessä imeytymisnopeudessa tai –määrässä ei ole kliinisesti merkittävää eroa ikääntyneiden ja nuorten välillä. Sykloguaniilin systeeminen hyötyosuus on ikääntyneillä suurempi kuin nuorilla (AUC nousi 140 %:lla ja C_{\max} 80 %:lla), mutta eliminaation puoliintumisajassa ei ole muutosta (ks. kohta 4.2).

Farmakokinetiikka potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt

Lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla 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 potilailla, joilla on vakava munuaisten vajaatoiminta.

Vakavaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla 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

Lievässä tai kohtalaisessa maksan vajaatoiminnassa ei ole kliinisesti merkittävää muutosta potilaan altistumisessa atovakonille verrattuna normaalin maksatoiminnan omaaviin potilaisiin. Potilailla, 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 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 yhdistelmälääkitykselle havaittu todisteita teratogeenisuudesta. Ei tiedetä, miten yhdistelmälääkitys 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 yhdistelmälääkityksellä.

Sykloguaniili, joka on proguaniilin aktiivinen metaboliitti, antoi Amesin testissä negatiivisen tuloksen mutta Mouse Lymphoma- ja Mouse Micronucleus -testit antoivat positiivisen tuloksen. Nämä sykloguaniilin (dihydrofolaatin 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 kalvopäälllys:

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)

30684.

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.06.2013