

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Atovaquone/Proguanil Glenmark 250 mg/100 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi Atovaquone/Proguanil Glenmark -tabletti sisältää 250 mg atovakonia ja 100 mg proguanilihydrokloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Tabletit ovat vaaleanpunertavan ruskeita tai ruskeita, pyöreitä, kaksoiskuperaa, viistoreunaisia kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toisella puolella on merkintä ”404” ja toisella puolella merkintä ”G”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Atovaquone/Proguanil Glenmark on atovakvonin ja proguanilihydrokloridin yhdistelmä, joka toimii veressä skitsontosidina ja se tehoaa myös *Plasmodium falciparum*-maksaskitsoaatteihin.

Sen käyttöaiheet ovat:

- *Plasmodium falciparum* malarian ennaltaehkäisy aikuisilla ja yli 40 kg painavilla lapsilla
- akuutin, komplisoitumattoman *Plasmodium falciparum* malarian hoito aikuisilla ja vähintään 11 kg painavilla lapsilla.

Koska Atovaquone/Proguanil Glenmark tehoaa sekä lääkkeitä 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).

Tabletteja ei pitäisi murskata.

Jos potilaat eivät pysty ottamaan ruokaa, Atovaquone/Proguanil Glenmark 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 Atovaquone/Proguanil Glenmark -valmisteen teho ja turvallisuus on osoitettu 12 viikkoa kestäneissä tutkimuksissa. Kliinisissä tutkimuksissa keskimääräinen altistus ei-immuuneilla henkilöillä oli 27 päivää.

Annostus aikuisille ja yli 40 kg painaville nuorille

Yksi Atovaquone/Proguanil Glenmark -tabletti vuorokaudessa.

Atovaquone/Proguanil Glenmark -valmistetta ei suositella malarian ennaltaehkäisyyn alle 40 kiloa painaville.

Hoito:

Annostus aikuisille

Neljä Atovaquone/Proguanil Glenmark -tablettia yhtenä annoksena kolmena perättäisenä päivänä.

Annostus vähintään 11 kg painaville lapsille

≥ 11 – < 21 kg: Yksi tabletti kolmena perättäisenä päivänä.

≥ 21 – < 31 kg: Kaksi tablettia yhtenä annoksena kolmena perättäisenä päivänä.

≥ 31 – ≤ 40: 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 (glomerulussuodospoitus < 30 ml/min) Atovaquone/Proguanil Glenmark-hoidolle on syytä suositella vaihtoehtoisia lääkkeitä 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.

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Henkilöiden, jotka ottavat Atovaquone/Proguanil Glenmark -valmistetta 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 Atovaquone/Proguanil Glenmark -valmistetta käytetään näillä potilailla malarian hoitoon, tulee kliinistä tilaa ja parasitemiaa seurata tarkoin.

Atovaquone/Proguanil Glenmark -valmistetta ei ole tutkittu aivomalarian hoidossa eikä muidenkaan vakavien komplisoitujen malaria-muotojen hoidossa, kuten potilailla, joilla on hyperparasitemiaa, keuhkoedeemaa tai munuaisten vajaatoimintaa.

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

Atovaquone/Proguanil Glenmark -valmisteen on todettu olevan tehoton *Plasmodium vivax* hypnotsoitteihin, sillä parasitologia relapseja tapahtui usein, kun *P. vivax* malariaa hoidettiin ainoastaan Atovaquone/Proguanil Glenmark -valmisteealla. 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* infektiota uusi Atovaquone/Proguanil Glenmark -hoidon jälkeen tai, jos estohoito ei tehoa, potilaita on hoidettava jollain muulla skitsontosidillä, sillä nämä tapahtumat voivat viitata resistettiin parasiitin.

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

Atovaquone/Proguanil Glenmark -valmisteen ja efaviretsiinin tai tehostettujen proteaasi-inhibiittoreiden samanaikaista antoa tulee mahdollisuuksien mukaan välttää (ks. kohta 4.5).

Atovaquone/Proguanil Glenmark -valmisteen 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 Atovaquone/Proguanil Glenmark -lääkitys (ks. kohta 4.5).

Atovaquone 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 Atovaquone/Proguanil Glenmark -valmistetta (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 5.2).

Atovaquone/Proguanil Glenmark -valmisteen 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

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

Metoklopramidin samanaikaiseen käyttöön Atovaquone/Proguanil Glenmark -valmisteen kanssa on liittynyt atovakonin pitoisuuksien merkittävää laskua plasmassa (noin 50 %) (ks. kohta 4.4). Pahoinvointiin tulee käyttää muuta lääkettä.

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

Proguaniili saattaa vahvistaa varfariinin ja muiden kumariinijohdannaisien veren hyytymistä estävää vaikutusta, mikä saattaa johtaa verenvuodon lisääntyneeseen riskiin. Potentiaalisen lääkeinteraktion mekanismia ei tunneta. Kun malarian ennaltaehkäisevä lääkitys aloitetaan tai lopetetaan atovakvoni-proguaniiliyhdistelmällä, on varovaisuutta noudatettava potilailla, jotka saavat jatkuvaa oraalista antikoagulanttihoitoa, Atovaquone/Proguanil Glenmark -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, katekolon, 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 indusoiden (esim. artemisiini, karbamatsepiini) ja proguaniilin farmakokineettisiä interaktioita ei tunneta.

Atovakvoni sitoutuu voimakkaasti proteiineihin (> 99 %), mutta se ei syrjäytä muita voimakkaasti proteiineihin sitoutuvia lääkkeitä *in vitro*, mikä viittaa siihen, että merkittävät syrjäyttämistä johtuvat lääkkeiden yhteisvaikutukset ovat epätodennäköisiä.

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). Atovaquone/Proguanil Glenmark -valmisteen käyttöä raskauden aikana tulee harkita vain, jos odotettu hyöty äidille on suurempi kuin mahdollinen riski sikiölle.

Atovaquone/Proguanil Glenmark -valmisteen sisältämä proguaniili estää parasiitin dihydrofoolihapporeduktaasia. Ei ole kliinistä tietoa siitä, että folaattisubstituutio vähentäisi lääkkeen tehoa.

Folaattisubstituutiota on jatkettava Atovaquone/Proguanil Glenmark -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 erityykö atovakvoni äidinmaitoon, ei ole käytettävissä.

Proguaniili erittyy jonkin verran äidinmaitoon.

Imettävien naisten ei tule ottaa Atovaquone/Proguanil Glenmark -valmistetta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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 atovakvoni-proguaniililla 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 lääkkitykseen. 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 Atovaquone/Proguanil Glenmark -valmisteen pitkäaikaisvaikutuksia kasvuun, puberteettiin tai yleiseen kehitykseen ei ole tutkittu.

Elinjärjestelmät	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Tunte maton ²
Veri ja imukudos		Anemia Neutropenia ¹			Pansytopenia potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta ³
Immuunijärjestelmä		Allergiset reaktiot			Angioedeema ³ Anafylaksia (ks. kohta 4.4) Vaskuliitti ³
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Hyponatremia ¹ Ruokahaluttomuus	Kohonneet amylaasiarvot ¹		
Psyykkiset häiriöt		Epänormaalitytöt Masennus	Ahdistuneisuus	Hallusinaatiot	Paniikkikohtaukset Itku Painajaiset Psykoottiset häiriöt
Hermosto	Päänsärky	Unettomuus Huimaus			Kouristukset
Sydän			Palpitaatiot		Takykardia
Ruoansulatuselämä	Pahoinvointi ¹ Oksentelu Ripuli Mahakipu		Stomatiitti		Mahalaukkuun liittyvä intoleranssi ³ Suun haavaumat ³
Maksa ja sappi		Kohonneet maksaentsyymi-arvot ^{1,4}			Hepatiitti Kolestaasi ³
Iho ja ihonalainen kudos		Kutina Ihotuma	Hiustenlähtö Urtikaria		Stevens–Johnsonin oireyhtymä Erythema multiforme rakkulat Ihon hikely Valoherkkyysreaktio
Yleisoireet ja antopaikassa tavattavat haitat		Kuume			
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Yskä			

1. Frekvenssit otettu atovakvonin valmisteyhteenvedosta. Potilaat, jotka osallistuivat kliinisiin 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 atovakvoni-proguaniililla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa.

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

3. Raportoitu proguanililla.

4. Atovakvoni-proguanilin kliinisten tutkimusten tiedot osoittivat, että maksan toimintakokeen poikkeamat olivat palautuvia eivätkä ne liittyneet odottamattomiin kliinisiin tapahtumiin.

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 Atovaquone/Proguanil Glenmark -valmisteen 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 tukihoidoa on annettava.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: malarialääke, biguanidit, proguanili, yhdistelmävalmisteet. ATC-koodi: P01B51

Atovaquone/Proguanil Glenmark on atovakvonin ja proguanilihydrokloridin yhdistelmä, joka toimii veressä skitsontosidina ja se tehoaa myös *Plasmodium falciparum* -maksaskitsoosatteihin.

Vaikutustapa

Atovaquone/Proguanil Glenmark -valmisteen vaikuttavat aineet, atovakvoni ja proguanilihydrokloridi, vaikuttavat kahta eri reittiä nukleinihappojen replikaation tarvittavien pyrimidiinien biosynteesiin. Atovakvoni vaikuttaa *P.falciparum*in estämällä mitokondriossa tapahtuvaa elektronien kuljetusta sytokromi bc₁-kompleksitasolla ja näin mitokondrioiden membraanipotentiaali laskee. Proguanili vaikuttaa kahdella eri tavalla. Toisaalta proguanili vaikuttaa sykloguanilimetaboliittinsa kautta estämällä dihydrofolaatireduktaasia, joka puolestaan vaikuttaa deoksitymidyylisynteesiin. Toisaalta vaikutus välittyy sykloguanilimetaboliitista riippumatta, sillä proguanili, mutta ei syklogualiini, pystyy malariaparasiteissa potentioimaan atovakvonin aiheuttamaa mitokondrioiden membraanipotentiaalin laskua. Viimeksi mainittu vaikutustapa saattaa selittää atovakvonin ja proguanilin välillä havaittavaa synergiaa, kun lääkeaineita käytetään samanaikaisesti.

Mikrobiologia

Atovakvonilla on voimakasta aktiviteettiä *Plasmodium spp*:tä vastaan (*in vitro* IC₅₀ *P. falciparum*ia 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).

Proguanilin antimalarinen aktiviteetti välittyy sen pääasiallisen metaboliitin, sykloguanilin, kautta

(*in vitro* IC₅₀ eri *P.falciparum*-kantoja vastaan pitoisuuksien ollessa 4–20 ng/ml; proguaaniililla ja sen toisella metaboliitilla, 4-klorofenylibiguanidilla, havaitaan vähäistä aktiiviteettia *in vitro* pitoisuuksien ollessa 600–3000 ng/ml).

Atovakvonin ja proguaaniilin 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 proguaaniilin välillä ei ole farmakokineettisiä interaktioita suositelluilla annoksilla. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa lapset saivat Atovaquone/Proguanil Glenmark annosteltuna per kg, atovakvonin, proguaaniilin ja sykloguaaniilin 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 Atovaquone/Proguanil Glenmark -tabletit ruoan tai maitojuoman kanssa (ks. kohta 4.2.).

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

Jakautuminen

Atovakvonin ja proguaaniilin 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.

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

Ihmisen plasmassa atovakvoni ja proguaaniili eivät vaikuttaneet toistensa sitoutumiseen.

Biotransformaatio

Atovakvonin metaboliitteja ei tunneta. Atovakvoni erittyy mitättömän vähän virtsaan. Yli 90 % atovakvonista poistuu muuttumattomana ulosteen mukana.

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

Proguaaniilin metaboliilla ei näytä olevan merkitystä malarian ennaltaehkäisyyn tai hoitoon, kun Atovaquone/Proguanil Glenmark -valmistetta käytetään suositelluilla annoksilla.

Eliminaatio

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

Proguaaniilin ja sykloguaaniilin eliminaation puoliintumisajat ovat noin 12–15 tuntia sekä aikuisilla että lapsilla.

Atovakvonin ja proguaaniilin 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 proguaniilin keskimääräisessä imeytymisnopeudessa tai -määrässä ei ole kliinisesti merkittävää eroa vanhusten ja nuorten välillä. Sykloguaniilin 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, proguaniilin ja sykloguaniilin 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 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 (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, proguaniilin AUC-arvoissa on 85 %:in nousu. Eliminaation puoliintumisajassa ei ole muutosta. Sykloguaniilin 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-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 fertiilitettiin tai pre- ja postnataalikehitykseen. Atovaquone/Proguanil Glenmark -valmisteen yksittäiset vaikuttavat aineet eivät ole osoittaneet mitään vaikutuksia näihin parametreihin. Yhdistelmälääkityksellä kaneilla suoritetussa teratogeenisuustutkimuksessa todettiin selittämätöntä toksisuutta emoon. Se todettiin samanlaisella systeemillä altistuksella, joka havaitaan ihmisellä kliinisen käytön yhteydessä.

Mutageenisuus:

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

Mutageenisuustutkimuksia ei ole suoritettu atovakvonin 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 antagonistin) positiiviset tulokset alenivat huomattavasti tai hävisivät kokonaan, kun samanaikaisesti annettiin foolihappoa.

Karsinogeenisuus:

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

Onkogeeniset tutkimukset proguaanililla eivät osoittaneet karsinogeenisuutta rotilla ja hiirillä. Onkogeenuustutkimuksia proguaanililla tai yhdessä atovakvonin kanssa ei ole tehty.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ydin:

Poloksameeri 188

Mikrokiteinen selluloosa

Matala-substituoitu hydroksipropyyliselluloosa

Povidoni K30

Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)

Vedetön kolloidinen piioksidi

Magnesiumstearaatti

Päällys:

Hypromelloosi

Titaanidioksidi E171

Punainen rautaoksidi E172

Makrogoli 400

Polyetyleeniglykoli 8000

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)

PVC/PVCD (kirkas)- ja kova temperoitu PVC/PVCD-alumiinifolio -läpipainopakkaus, jossa 12 tablettia.

Pakkauskoko: 12, 24, 36, 60

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31
82194 Gröbenzell
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

35011

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

03.05.2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.06.2019