

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 proguanilihydrokloridia.

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 proguanilihydrokloridin yhdistelmä, joka toimii veressä skitsontosidina ja se tehoaa myös *Plasmodium falciparum* -maksaskitsooatteihin. Sen käyttöaiheet 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 patogeenit 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.

Endeemisellä 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 tehon *Plasmodium vivax* -hypnotsoitteihin, sillä parasitologia 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 hypnotsoitteihin.

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.

Parasetemiaa 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 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, 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, 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 indusojien (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 parasitiin 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, valoherkkyysoireyhtymä
Yleisoireet ja antopaikassa tavattavat haitat		kuume			
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Yskä			

¹ Frekvenssit otettu atovakvonin valmisteyhteenvedosta. Potilaat, jotka osallistuivat klinisiin 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 tutkimuskeskuksen ammattilaisia 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 replikaation 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 deoksytymidyyliisynteesin. 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 aktiiviteettiä *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 aktiiviteetti 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 aktiiviteettiä *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 Farmakokineetiikka

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 lääkkeitä *in vitro*. Merkittäviä lääkkeitäinteraktioita 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 proguaniililla 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 (39 h) ja sykloguaniilin 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, 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 riippuvia. 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 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 heptosellulaaristen 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, Porkkalankatu 20 A, 00180 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

21375

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 13.01.2006

Viiimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 18.10.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

01.05.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Malarone 250 mg/100 mg tablett, filmdragerad

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 250 mg atovakvon och 100 mg proguanilhydroklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Tabletterna är rosa, runda och bikonvexa, med ”GX CM3” ingraverat på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Malarone är en kombination av atovakvon och proguanilhydroklorid med effekt på schizonter i röda blodkroppar och är också verksamt mot schizonter av *Plasmodium falciparum* i leverstadiet. Malarone är indicerat för:

Profylax mot *Plasmodium falciparum* malaria.

Behandling av akut, okomplicerad malaria orsakad av *Plasmodium falciparum*.

Eftersom Malarone är effektivt både mot *P. falciparum* som är känslig eller resistent mot andra malariamedel, rekommenderas det framför allt som profylax och behandling av *P. falciparum*-malaria i områden där denna patogen kan ha utvecklat resistens mot andra malariamedel.

Officiella riktlinjer och lokal information om allmänna förekomsten av resistens mot malariamedel ska beaktas. Officiella riktlinjer inkluderar WHO:s och hälsovårdsmyndigheters riktlinjer.

4.2 Dosering och administreringsätt

Administreringsätt

Dosen ska tas tillsammans med föda eller mjölk (förbättrar absorptionen) vid samma tidpunkt varje dag.

Om patienten inte tolererar föda ska Malarone ändå tas, även om den systemiska exponeringen av atovakvon kommer att bli lägre. Dosen ska upprepas om patienten kräks inom en timme efter dosintaget.

Dosering

Profylax:

Profylax ska:

- påbörjas 24 eller 48 timmar före ankomst till malariaendemiskt område

- fortsätta under hela vistelsen
- fortsätta i 7 dagar efter det att området lämnats.

Säkerhet och effekt av Malarone har fastställts i studier på upp till 12 veckor hos bofasta, semi-immuna personer i endemiska områden.

Hos icke-immuna personer var den genomsnittliga exponeringstiden i kliniska studier 27 dagar.

Dosering till vuxna

1 tablett dagligen.

Malarone tablett rekommenderas inte som malariaprofylax till personer som väger mindre än 40 kg. Malarone 62,5 mg/25 mg tablett rekommenderas som malariaprofylax till personer som väger < 40 kg.

Behandling

Dosering till vuxna

4 tablett en gång dagligen under tre på varandra följande dagar.

Dosering till barn

11–20 kg: 1 tablett dagligen under tre på varandra följande dagar
 21–30 kg: 2 tablett en gång dagligen under tre på varandra följande dagar
 31–40 kg: 3 tablett en gång dagligen under tre på varandra följande dagar
 > 40 kg: Vuxendosering

Dosering till äldre

En farmakokinetisk studie indikerar att ingen dosjustering behövs för äldre patienter (se avsnitt 5.2).

Dosering vid nedsatt leverfunktion

En farmakokinetisk studie indikerar att ingen dosjustering behövs för patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Studier på patienter med svårt nedsatt leverfunktion saknas. Inga speciella försiktighetsåtgärder eller dosjusteringar förväntas dock vara nödvändiga (se avsnitt 5.2).

Dosering vid nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiska studier indikerar att ingen dosjustering behövs för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion. För patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) rekommenderas, när så är möjligt, alternativ till Malarone för behandling av akut *P. falciparum* malaria (se avsnitt 4.4 och 5.2). För profylaxbehandling av *P. falciparum* malaria hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion se avsnitt 4.3.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Malarone är kontraindicerat som profylaxbehandling av *P. falciparum* malaria till patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min).

4.4 Varningar och försiktighet

Personer som tar Malarone som profylax eller behandling av malaria ska upprepa dosen om kräkning inträffar inom en timme efter intag. Vid diarré ska normal dosering fortsätta. Absorptionen av atovakvon kan reduceras hos patienter med diarré eller kräkningar, men i kliniska prövningar med Malarone som malariaprofylax sågs inget samband mellan diarré eller kräkningar och minskad effekt. Liksom vid behandling med andra malariamedel rekommenderas personer med diarré eller kräkningar fortsätta med egna malariaförebyggande skyddsåtgärder (myggmedel, myggnät, osv.).

För patienter med akut malaria som lider av diarré eller kräkningar ska alternativ behandling övervägas. Om Malarone används för behandling av malaria hos dessa patienter ska parasitemin och patientens kliniska tillstånd noggrant övervakas.

Malarone har inte studerats vid cerebral malaria eller andra allvarliga former av komplicerad malaria såsom patienter med hyperparasitemi, lungödem eller njursvikt.

Enstaka fall av allvarliga allergiska reaktioner (inklusive anafylaxi) har rapporterats hos patienter som tar Malarone. Om patienten drabbas av en allergisk reaktion ska Malarone sättas ut omgående och lämplig behandling påbörjas (se avsnitt 4.8).

Malarone har ingen effekt på *Plasmodium vivax* hypnozoiter eftersom parasitologiska återfall var vanliga när *P. vivax*-malaria behandlades med enbart Malarone. Resenärer som utsätts för kraftig exponering av *P. vivax* eller *P. ovale*, samt de som utvecklar malaria orsakad av någon av dessa parasiter, behöver tilläggsbehandling med ett läkemedel som är verksamt mot hypnozoiter.

I händelse av förnyade utbrott av *P. falciparum*-infektion efter behandling med Malarone, eller om profylaxbehandlingen med Malarone misslyckats, ska patienten behandlas med ett annat medel mot schizonter, eftersom detta kan tyda på resistent parasiter.

Parasitemin ska kontrolleras noggrant hos patienter som samtidigt behandlas med tetracyclin (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering av Malarone och efavirenz eller bostrade proteashämmare ska om möjligt undvikas (se avsnitt 4.5). Samtidig administrering av Malarone och rifampicin eller rifabutin rekommenderas ej (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning av metoklopramid rekommenderas ej. Annan antiemetisk behandling ska ges (se avsnitt 4.5).

Försiktighet ska iakttas när malariaprofylax eller -behandling påbörjas och avslutas med Malarone hos patienter som står på kontinuerlig behandling med warfarin eller annan kumarinliknande antikoagulantia (se avsnitt 4.5).

Atovakvon kan öka halterna av etoposid och dess metaboliter (se avsnitt 4.5). Till patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) rekommenderas, när så är möjligt, alternativ till Malarone för behandling av akut *P. falciparum*-malaria (se avsnitt 4.2, 4.3 och 5.2).

Säkerhet och effekt av Malarone tabletter (atovakvon 250 mg/proguanilhydroklorid 100 mg) som malariaprofylax hos patienter som väger mindre än 40 kg och vid behandling av malaria hos barn som väger mindre än 11 kg har inte fastställts.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig administrering av rifampicin eller rifabutin rekommenderas inte, eftersom de har visat sig sänka atovakvonkoncentrationerna med ca 50 % respektive 34 % (se avsnitt 4.4).

Samtidig behandling med metoklopramid har medfört signifikant lägre (ca 50 %) plasmakoncentration av atovakvon (se avsnitt 4.4). Annan antiemetisk behandling ska användas.

Det har observerats att koncentrationen av atovakvon sänktes med så mycket som 75 % när det gavs samtidigt som efavirenz eller bostrade proteashämmare. Kombination ska om möjligt undvikas (se avsnitt 4.4).

Proguanil kan förstärka effekten av warfarin och andra kumarinliknande antikoagulantia, vilket kan leda till en ökad risk för blödning. Mekanismen för denna potentiella läkemedelsinteraktion har inte fastställts. Försiktighet ska iakttas när malariaprofylax eller -behandling påbörjas och avslutas med atovakvon/proguanil hos patienter som står på kontinuerlig behandling med orala antikoagulantia. Baserat på INR-värdet kan dosen av orala antikoagulantia eventuellt behöva justeras under pågående Malarone-behandling eller efter avslutad behandling med Malarone.

Samtidig behandling med tetracykliner har medfört lägre plasmakoncentration av atovakvon.

Samtidig administrering av atovakvon i doser om 45 mg/kg/dag vid profylax mot *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni (PCP) till barn (n=9) med akut lymfoblastisk leukemi ökade plasmakoncentrationerna (AUC) av etoposid och dess metabolit etoposid-katekol med i genomsnitt 8,6 % (P=0,055) respektive 28,4 % (P=0,031) (i jämförelse med samtidig administrering av etoposid och sulfametozazol/trimetoprim). Försiktighet ska iakttas hos patienter som samtidigt behandlas med etoposid (se avsnitt 4.4).

Proguanil metaboliseras huvudsakligen via CYP2C19. Emellertid är eventuella farmakokinetiska interaktioner med andra CYP2C19-substrat, så som hämmare (t.ex. moklobenid, fluvoxamin) eller inducerare (t.ex. artemisinin, karbamazepin) okända (se avsnitt 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Klinisk erfarenhet av samtidig administrering av atovakvon och proguanilhydroklorid till gravida kvinnor saknas och den eventuella risken är okänd.

Kombinationen visade inte några tecken på teratogenicitet i djurstudier. De individuella komponenterna har inte visat någon effekt på förlossningen eller pre- och postnatal utveckling. I en teratogenicitetsstudie sågs toxicitet hos dräktiga kaniner (se avsnitt 5.3). Malarone ska endast ges till gravida kvinnor om man bedömer att fördelen av behandling av modern överväger eventuell risk för fostret.

Proguanilkomponenten i Malarone verkar genom inhibering av parasitär dihydrofolatreduktas. Det finns inga kliniska data som tyder på att tillägg med folat minskar effekten av läkemedlet. Kvinnor i fertil ålder som får folat för att förhindra neuralrördefekter ska fortsätta med detta tillägg under Malarone-behandling.

Amning

I studier gjorda på råttor uppmättes atovakvonkoncentrationer i mjölk till 30 % av plasmakoncentrationen hos modern. Det är inte känt om atovakvon utsöndras i human modersmjölk.

Proguanil utsöndras i små mängder i human modersmjölk.

Malarone ska inte ges till ammande mödrar.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Yrsel har rapporterats. Personer som upplever yrsel ska inte köra bil, hantera maskiner eller delta i andra aktiviteter som kan utsätta dem själva eller andra för fara.

4.8 Biverkningar

De vanligaste rapporterade biverkningarna i kliniska studier för malariabehandling med Malarone var magsmärtor, huvudvärk, anorexi, illamående, kräkningar, diarré och hosta. De vanligaste rapporterade biverkningarna i kliniska studier med Malarone vid malariaprofylax var huvudvärk, magsmärtor och diarré.

Följande biverkningar har rapporterats ha ett misstänkt (eller åtminstone möjligt) samband med behandling av atovakvon-proguanil i kliniska prövningar och spontanrapportering efter godkännandet för försäljning. Följande frekvensindelning har använts: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Det finns begränsade långtidsdata avseende säkerhet hos barn. Särskilt långtidseffekter av Malarone på tillväxt, puberteten och generell utveckling har inte studerats.

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens ²
Blodet och lymfsystemet		anemi neutropeni ¹			pancytopeni
Immunsystemet		allergiska reaktioner			angioödem ³ , anafylaxi (se avsnitt 4.4), vaskulit ³
Metabolism och nutrition		hyponatremi ¹ , anorexi	förhöjda amylasnivåer ¹		
Psykiska störningar		onormala drömmar, depression	ångest	hallucinationer	panikattack, gråt, mardrömmar, psykotisk sjukdom
Centrala och perifera nervsystemet	huvudvärk	insomnia, yrsel			kramper
Hjärtat			hjärtklappning		takykardi
Magtarmkanalen	illamående ¹ kräkningar diarré magsmärtor		stomatit		gastrointestinal intolerans ³ , sår i munhålan ³
Lever och gallvägar		förhöjda leverenzym- nivåer ¹			hepatit, kolestas ³
Hud och subkutan vävnad		klåda, utslag	håravfall urtikaria		Stevens- Johnsons syndrom, erythema multiforme- blåsor, hudexfoliation , fotosensitivitet sreaktioner
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrering sstället		feber			

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		hosta			
---	--	-------	--	--	--

¹ Frekvens är tagen från märkningen för atovakvon. Patienter som har deltagit i kliniska prövningar med atovakvon har fått högre doser och har ofta haft komplikationer av avancerad hiv-sjukdom. I kliniska prövningar med atovakvon-proguanil kan dessa händelser ha förekommit med en lägre frekvens eller inte alls.

² Observerats från spontanrapportering efter godkännandet för försäljning och frekvensen är därför inte känd.

³ Observerats med proguanil.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns otillräckligt med erfarenhet för att kunna förutsäga konsekvenserna eller föreslå specifik behandling vid överdosering med Malarone. Emellertid var de observerade effekterna som rapporterats vid överdosering med atovakvon jämförbara med läkemedlets kända biverkningar. Vid fall av överdosering ska patienten övervakas och gångse understödande behandling ges.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: malarialäkemedel, ATC-kod: P01BB51

Verkningsmekanism

De två verksamma substanserna i Malarone, atovakvon och proguanilhydroklorid, ingriper i två olika steg i pyrimidinsyntesen som krävs för replikation av nukleinsyra. Atovakvon utövar sin effekt mot *P. falciparum* via hämning av mitokondriell elektrontransport, på cytokrom bc₁-komplexnivå, och det leder till kollaps av mitokondriell membranpotential. Proguanil har två olika verkningsmekanismer. En verkningsmekanism för proguanil, via dess metabolit cykloguanil, är hämning av dihydrofolatreduktas vilket avbryter deoxitymidylatsyntesen. Proguanil har också antimalariaaktivitet som är oberoende av metaboliten cykloguanil. Proguanil, men inte cykloguanil, förstärker atovakvons förmåga att bryta ner malariaparasitens mitokondriella membranpotential. Denna sist nämnda mekanism kan vara förklaringen till den synergistiska effekt som ses när atovakvon och proguanil används i kombination.

Mikrobiologi

Atovakvon har en potent aktivitet mot *Plasmodium* spp (*in vitro* IC₅₀ mot *P. falciparum* är 0,23–1,43 ng/ml).

Ingen korsresistens föreligger mellan atovakvon och något annat malariamedel som används för

närvarande. Bland mer än 30 *P. falciparum*-isolat var resistens påvisad *in vitro* mot klorokin (41 % av isolaten), kinin (32 % av isolaten), meflokin (29 % av isolaten) och halofantrin (48 % av isolaten) men inte mot atovakvon (0 % av isolaten).

Proguanils antimalariaeffekt utövas framför allt via huvudmetaboliten cykloguanil (*in vitro* IC₅₀ mot olika *P. falciparum*-stammar är 4-20 ng/ml; viss aktivitet hos proguanil och en annan metabolit (4-klorfenylbiguanid) ses *in vitro* vid 600-3000 ng/ml).

Synergistisk effekt mot *P. falciparum* har visats av kombinationen atovakvon och proguanil i *in vitro*-studier. Denna förstärkta effekt har även visats i kliniska studier på både immuna och icke-immuna patienter.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Det föreligger inga farmakokinetiska interaktioner mellan atovakvon och proguanil vid rekommenderad dosering. I kliniska studier där barn fick Malarone doserat efter kroppsvikt, var dalvärdet för atovakvon, proguanil och cykloguanil inom det intervall som observerats hos vuxna.

Absorption

Atovakvon är en höggradigt lipofil substans med låg vattenlöslighet. Hos HIV-infekterade patienter, är den absoluta biotillgängligheten av en engångsdos på 750 mg atovakvon intaget tillsammans med föda 23 %, med en inter-individuell variation på ca 45 %.

Om atovakvon intas tillsammans med fettrik föda ökar absorptionshastigheten och totalmängden som absorberas. AUC ökar med 2-3 gånger och C_{max} 5 gånger i förhållande till om dosen intas på fastande mage. Malarone ska intas tillsammans med mat eller mjölk (se avsnitt 4.2).

Proguanilhydroklorid absorberas snabbt och mycket bra oberoende av födointag.

Distribution

Skenbar distributionsvolym av atovakvon och proguanil är beroende av kroppsvikt.

Atovakvon är höggradigt proteinbundet > 99 %, men konkurrerar inte *in vitro* med andra läkemedel med hög proteinbindning. Interaktioner p.g.a. förändring av proteinbindningsgrad är därför osannolika.

Efter oralt intag var distributionsvolymen av atovakvon hos vuxna och barn cirka 8,8 l/kg.

Proguanil är till 75 % proteinbundet. Efter oralt intag varierade distributionsvolymen av proguanil hos vuxna och barn från 20 till 42 l/kg.

I human plasma påverkar inte atovakvon och proguanil varandras proteinbindning.

Metabolism

Det finns inget som tyder på att atovakvon metaboliseras. Mängden som utsöndras i urinen är försumbar, medan modersubstansen huvudsakligen (> 90 %) utsöndras i oförändrad form i faeces.

Proguanilhydroklorid metaboliseras delvis, främst via det polymorfa cytokrom P450-isoenzymet 2C19. Mindre än 40 % utsöndras i oförändrad form i urin. Även metaboliterna cykloguanil och 4-klorfenylbiguanid utsöndras i urinen.

Vid intag av Malarone i rekommenderade doser tycks graden av metabolismen av proguanil inte ha några konsekvenser för behandling eller profylax av malaria.

Eliminering

Halveringstiden för atovakvon är hos vuxna cirka 2–3 dygn och hos barn 1–2 dygn.

Halveringstiden för proguanil och cykloguanil är cirka 12–15 timmar för både vuxna och barn.

Oral clearance för atovakvon och proguanil ökar med ökande kroppsvikt och är ca 70 % högre hos en person som väger 80 kg jämfört med en person som väger 40 kg. Medelvärdet för oral clearance hos barn och vuxna mellan 10 och 80 kg varierade från 0,8 till 10,8 l/timme för atovakvon och från 15 till 106 l/timme för proguanil.

Farmakokinetik hos äldre

Det är ingen kliniskt signifikant skillnad mellan äldre och yngre patienter när det gäller den genomsnittliga hastigheten för eller omfattningen av absorption av atovakvon eller proguanil. Systemisk biotillgänglighet av cykloguanil är större hos äldre jämfört med yngre patienter (AUC ökar med 140 % och C_{\max} med 80 %), men det är ingen skillnad i halveringstid (se avsnitt 4.2).

Farmakokinetik vid nedsatt njurfunktion

Det är ingen skillnad i oral clearance och/eller AUC för atovakvon, proguanil eller cykloguanil hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion jämfört med patienter med normal njurfunktion.

C_{\max} och AUC för atovakvon är reducerad med 64 % respektive 54 % hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion.

Hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion förlängs halveringstiden för proguanil ($T_{1/2}=39$ timmar) och cykloguanil ($T_{1/2}=37$ timmar), vilket resulterar i en möjlig ackumulation av läkemedel vid upprepad dosering (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Farmakokinetik vid nedsatt leverfunktion

Hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion är det ingen kliniskt signifikant skillnad i exponering med atovakvon jämfört med hos patienter med normal leverfunktion.

Hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion ökar AUC för proguanil med 85 %, men ingen skillnad ses i halveringstiden, C_{\max} och AUC för cykloguanil minskar med 65–68 %.

Data på patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion saknas (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitetsstudier med upprepad dosering

I toxicitetsstudier med upprepad dosering av kombinationen atovakvon/proguanilhydroklorid var fynden helt relaterade till proguanil och sågs vid doser som inte gav någon signifikant skillnad i exponeringsgrad jämfört med förväntad klinisk exponering. Eftersom användningen av proguanil, vid behandling och profylax av malaria, har varit omfattande och utan säkerhetsproblem vid doser motsvarande de som används i kombinationen, anses dessa fynd ha liten klinisk relevans.

Reproduktionstoxikologiska studier

Hos råttor och kaniner sågs inga tecken på teratogenicitet för kombinationen. Data saknas för effekten av kombinationen när det gäller fertilitet eller pre- och postnatal utveckling, men studier på de enskilda komponenterna i Malarone har inte visat någon effekt på dessa parametrar. I en teratogenicitetsstudie på kanin där kombinationen användes, sågs en oförklarlig toxicitet hos moderdjuret vid systemisk exponering motsvarande den som observerats hos människor vid klinisk användning.

Mutagenicitet

Ett stort antal mutagenicitetstester har utförts. Varken atovakvon eller proguanil tycks ha mutagen aktivitet givet var för sig.

Mutagenicitetsstudier har inte utförts för atovakvon i kombination med proguanil.

Cykloguanil, den aktiva metaboliten av proguanil, gav även negativt utslag i Ames-test men positivt utslag i muslymfomtest och -mikrokärntest. De positiva testutslagen som cykloguanil (en dihydrofolatantagonist) gav upphov till reducerades signifikant eller upphävdes med tillskott av folsyra.

Karcinogenicitet

Onkogenicitetsstudier på möss med enbart atovakvon har visat en ökad incidens av hepatocellulära adenom och karcinom. Inga sådana fynd observerades hos råttor och mutagenicitetsstudierna var negativa. Fynden tycks vara orsakade av artspecifik känslighet för atovakvon på mus och anses inte ha klinisk betydelse.

Onkogenicitetsstudier med proguanil enbart gav inga belägg för karcinogenicitet hos råttor och möss.

Onkogenicitetsstudier med proguanil i kombination med atovakvon har inte utförts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

poloxamer 188

mikrokristallin cellulosa

lågsubstituerad hydroxipropylcellulosa

povidon K30

natriumstärkelseglykolat (typ A)

magnesiumstearat

Filmöverdrag:

hypromellos

titandioxid (E171)

röd järnoxid (E172)

makrogol 400

polyetylen glykol 8000

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsförhållanden.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC-aluminium/papper barnsäker blisterförpackning innehållande 12 tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

GlaxoSmithKline Oy, Porkalagatan 20 A, 00180 Helsingfors

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

21375

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 13.01.2006

Datum för den senaste förnyelsen: 18.10.2011

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

01.05.2023