

1. LEGEMIDLETS NAVN

Malarone Junior 62,5 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver Malarone Junior tablett inneholder 62,5 mg atovakvon og 25 mg proguanilhydroklorid

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Runde, bikonvekse, rosa tabletter med "GX CG7" innpreget på en side.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Malarone Junior er en kombinasjon av atovakvon og proguanilhydroklorid som har en drepende effekt på schizonte i blodet og også er aktiv overfor hepatiske schizonte av *Plasmodium falciparum*. Det har indikasjon for:

Profylakse mot *P. falciparum*-malaria hos personer som veier 11-40 kg.

Behandling av akutt, ukomplisert *P. falciparum*-malaria hos barn som veier ≥ 5 kg og < 11 kg.

For behandling av akutt, ukomplisert malaria forårsaket av *P. falciparum* hos personer som veier 11-40 kg, se preparatomtalen til Malarone tabletter.

Malarone kan være effektiv mot stammer av *P. falciparum* som er resistente mot et eller flere antimalariamidler. Derfor kan Malarone være spesielt godt egnet som profylakse og behandling mot infeksjoner forårsaket av *P. falciparum* i områder hvor det er vanlig at denne arten er resistent overfor et eller flere andre antimalariamidler, samt til behandling av pasienter som er blitt infisert med *P. falciparum*-malaria mens de har oppholdt seg i disse områdene.

Offentlige retningslinjer og lokal informasjon om prevalens av resistens overfor antimalariamidler skal tas med i vurderingen. Offentlige retningslinjer vil normalt inkludere retningslinjer fra WHO og nasjonale helsemyndigheter.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Administrasjonsmåte

Den daglige dosen skal tas som ett inntak sammen med mat eller melk (for å sikre optimal absorpsjon) og til samme tid hver dag.

Pasienter som ikke kan innta mat bør allikevel ta Malarone Junior, men systemisk eksponering overfor atovakvon vil være redusert. Dersom oppkast forekommer den første timen etter inntak, bør ny dose tas.

Malarone Junior tabletter skal fortrinnsvis svelges hele. Dersom problemer oppstår når små barn skal ta legemidlet, kan tablettene knuses og blandes i mat eller melk rett før administrering.

Dosering

Dosering ved profylakse og behandling av akutt, ukomplisert *P. falciparum*-malaria hos barn er basert på kroppsvekt.

Profylakse

Dosering hos personer som veier 11-40 kg

	Dose/dag		
Kroppsvekt (kg)	Atovakvon (mg)	Proguanil (mg)	Antall tabletter
11-20	62,5	25	En tablett Malarone Junior
21-30	125	50	To tabletter Malarone Junior
31-40	187,5	75	Tre tabletter Malarone Junior
>40	250	100	Personer >40 kg skal ta en Malarone 250/100 mg tablett daglig Se preparatomtale (SPC) for Malarone 250/100 mg tabletter

Sikkerhet og effekt av Malarone Junior tabletter som profylakse mot malaria hos barn som veier mindre enn 11 kg er ikke klarlagt.

Profylakse skal

- påbegynnes 24 til 48 timer før innreise i endemisk område med malaria,
- fortsette under hele oppholdet,
- fortsette i 7 dager etter utreise fra området.

Sikkerhet og effekt av Malarone Junior tabletter er fastslått i studier på inntil 12 ukers varighet utført med innbyggere (semi-immune personer) i endemiske områder (se pkt. 5.1).

I kliniske studier med ikke-immune personer var gjennomsnittlig eksponeringstid 27 dager.

Behandling

Dosering hos personer som veier 5-<11 kg

	Dose/dag		
Kroppsvekt (kg)	Atovakvon (mg)	Proguanil (mg)	Doseringsregime

5-8	125	50	To tabletter Malarone Junior daglig i 3 påfølgende dager
9-10	187,5	75	Tre tabletter Malarone Junior daglig i 3 påfølgende dager
≥11	Se preparatomtale (SPC) for Malarone 250/100 mg tabletter		

Sikkerhet og effekt av Malarone Junior tabletter som behandling mot malaria hos barn som veier mindre enn 5 kg er ikke klarlagt.

Malarone (250/100 mg) tabletter er førstevalg ved behandling av akutt, ukomplisert *P. falciparum*-malaria hos personer som veier 11 kilo eller mer. For anbefalt dosering i denne vektclassen se preparatomtalen for Malarone tabletter. Malarone tabletter inneholder fire ganger høyere dose enn Malarone Junior tabletter.

I tilfeller hvor Malarone tabletter ikke er tilgjengelig, kan Malarone Junior tabletter benyttes.

Dosering ved nedsatt leverfunksjon

Det finnes ingen studier av barn med nedsatt leverfunksjon. En farmakokinetikkstudie av voksne indikerer imidlertid at det ikke er nødvendig med dosejusteringer hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. Selv om det ikke er utført studier på pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, er det ikke forventet at spesielle forsiktighetsregler eller dosejusteringer er nødvendige (se pkt. 5.2).

Dosering ved nedsatt nyrefunksjon

Det finnes ingen studier av barn med nedsatt nyrefunksjon. Farmakokinetikkstudier av voksne indikerer imidlertid at det ikke er nødvendig med dosejusteringer hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon. På grunn av mangel på informasjon om passende dosering er Malarone kontraindisert hos voksne og barn med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min; se pkt. 4.3 og pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Malarone Junior tabletter er kontraindisert som profylakse mot *P. falciparum*-malaria hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/min).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Personer som tar Malarone Junior tabletter som profylakse eller behandling mot malaria bør ta en ny dose dersom de kaster opp innen 1 time etter tablettinntak. Ved diaré bør normal dosering fortsette. Absorpsjon av atovakvon kan være redusert hos pasienter med diaré eller oppkast, men diaré eller oppkast var ikke assosiert med nedsatt effekt i kliniske studier med Malarone som malariaprofylakse. Som for andre antimalariamidler bør imidlertid personer med diaré eller oppkast rådes til å fortsette med malariaforebyggende tiltak ved å benytte personlig beskyttelse (myggmidler, nett).

Dersom pasienter med akutt malaria har diaré eller oppkast, bør alternativ behandling vurderes. Dersom Malarone brukes til behandling av malaria hos disse pasientene, bør parasittmengden i blod og pasientens kliniske tilstand følges nøye.

Malarone har ikke blitt evaluert for behandling av cerebral malaria eller andre alvorlige manifestasjoner av komplisert malaria, inkludert hyperparasitemi, lungeødem eller nyresvikt.

Alvorlige allergiske reaksjoner (inkludert anafylaktiske reaksjoner) har blitt rapportert av og til hos pasienter som bruker Malarone. Dersom pasienter opplever en allergisk reaksjon (se pkt. 4.8), må behandling med Malarone avbrytes snarest og hensiktsmessig behandling bør startes.

Malarone har ikke vist å ha noen effekt mot hypnozoitter av *Plasmodium vivax*, da residiv oppstod ofte når *P. vivax*-malaria kun ble behandlet med Malarone. Reisende som blir betydelig eksponert for *P. vivax* eller *P. ovale*, og som utvikler malaria forårsaket av en av disse parasittene, trenger tilleggsbehandling med et legemiddel som er aktivt overfor hypnozoitter.

Dersom residiv oppstår etter infeksjon med *P. falciparum* etter behandling med, eller ved mislykket kjemoprofylakse med Malarone Junior tabletter, bør pasienten behandles med et annet middel med drepende virkning på schizontene i blodet, da dette kan tyde på resistens hos parasitten.

Parasittforekomst i blodet bør overvåkes hos pasienter som samtidig behandles med tetracyklin (se pkt. 4.5).

Samtidig behandling med Malarone og efavirenz eller forsterkede ("boosted") proteaseinhibitorer bør om mulig unngås (se pkt. 4.5).

Samtidig behandling med Malarone og rifampicin eller rifabutin er ikke anbefalt (se pkt. 4.5)

Samtidig behandling med metoklopramid er ikke anbefalt. Et annet antiemetikum bør brukes i stedet (se pkt. 4.5).

Forsiktighet må utvises ved oppstart eller seponering av malariaprofylakse eller behandling med Malarone hos pasienter som behandles kontinuerlig med warfarin eller andre kumarinbaserte antikoagulasjonsmidler (se pkt. 4.5)

Atovakvon kan øke nivået av etoposid og dens metabolitt (se pkt. 4.5).

Alternativer til Malarone bør anbefales for behandling av akutt *P. falciparum*-malaria hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/min) (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

Sikkerhet og effekt av Malarone Junior tabletter som profylakse mot malaria hos barn som veier mindre enn 11 kg og behandling av malaria hos barn som veier mindre enn 5 kg er ikke klarlagt.

Malarone Junior tabletter skal ikke brukes til behandling av akutt, ukomplisert malaria forårsaket av *P. falciparum* hos personer som veier 11-40 kg. Malarone tabletter (atovakvon 250 mg/proguanilhydroklorid 100 mg tabletter) skal brukes av disse personene (se pkt. 4.2).

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig behandling med rifampicin eller rifabutin er ikke anbefalt, da disse stoffene reduserer plasmakonsentrasjonen av atovakvon med henholdsvis ca. 50 % og 34 % (se pkt. 4.4).

Samtidig behandling med metoklopramid har vært forbundet med en betydelig reduksjon (ca. 50 %) i plasmakonsentrasjonen av atovakvon (se pkt. 4.4). Et annet antiemetikum bør brukes i stedet.

Selv om noen barn har fått Malarone og metoklopramid samtidig i kliniske studier uten at det er sett tegn til nedsatt beskyttelse mot malaria, kan ikke muligheten for en klinisk signifikant interaksjon utelukkes.

Konsentrasjonen av atovakvon har vist seg å minke med så mye som 75 % når det brukes sammen med efavirenz eller forsterkede ("boosted") proteaseinhibitorer. Denne kombinasjonen bør om mulig unngås (se pkt. 4.4).

Proguanil kan øke effekten av warfarin og andre beslektede kumarinbaserte antikoagulasjonsmidler, hvilket kan føre til økt risiko for blødning. Mekanismen for denne potensielle interaksjonen er ikke kjent. Forsiktighet må utvises ved oppstart eller seponering av malariaprofylakse eller behandling med atovakvon-proguanil hos pasienter som behandles med orale antikoagulasjonsmidler. Basert på INR-resultater må kanskje dosen av det orale antikoagulasjonsmidlet justeres i løpet av behandlingen med atovakvon-proguanil eller etter seponering av dette.

Samtidig behandling med tetracyklin har vært forbundet med reduksjon i plasmakonsentrasjonen av atovakvon. Samtidig administrering av atovakvon med doser på 45 mg/kg/dag hos barn (n=9) med akutt lymfoblastisk leukemi som profylakse mot PCP, viste seg å øke plasmakonsentrasjonen (AUC) av etoposid og metabolitten etoposidkatekol, med en median på 8,6% (P=0,055) og 28,4% (P=0,031) (sammenlignet med samtidig administrering av henholdsvis etoposid og sulfametoksazol-trimetoprim). Forsiktighet bør utvises hos pasienter som behandles samtidig med etoposid (se pkt. 4.4).

Proguanil metaboliseres hovedsaklig av CYP2C19. Potensielle farmakokinetiske interaksjoner med andre substrater, inhibitorer (for eksempel moklobemid, fluvoksamin) eller indukere (for eksempel artemisinin, karbamazepin) av CYP2C19 er imidlertid ikke kjent (se pkt. 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Sikkerheten ved samtidig bruk av atovakvon og proguanilhydroklorid hos gravide er ikke klarlagt og potensiell risiko er ukjent.

Studier på dyr viste ingen teratogenitet for kombinasjonen. Enkeltkomponentene har ikke vist noen effekter på fødsel eller pre- og postnatal utvikling. Maternell toksisitet ble sett hos drektige kaniner under en teratogenitetstudie (se pkt. 5.3). Bruk av Malarone Junior tabletter under graviditet bør kun overveies dersom de forventede fordeler for moren oppveier mulig risiko for fosteret.

Proguanil hemmer parasittens dihydrofolatreduktase. Det er ingen kliniske data som indikerer at folatsupplement reduserer legemidlets effekt. Kvinner i fertil alder som behandles med folattilskudd for å forhindre nevralrørmisdannelse hos foster skal fortsette med slik behandling mens de tar Malarone Junior tabletter.

Amming

I en studie på rotter var atovakvonkonsentrasjonen i melk 30 % av plasma-konsentrasjonen. Det er ikke kjent om atovakvon skilles ut i morsmelk.

Proguanil utskilles i morsmelk i små mengder.

Malarone Junior tabletter bør ikke tas av kvinner som ammer.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Det er blitt rapportert svimmelhet. Pasienter bør advares mot å kjøre bil, bruke maskiner eller ta del i aktiviteter som setter dem selv eller andre i fare dersom de opplever svimmelhet.

4.8 Bivirkninger

I kliniske studier hvor Malarone Junior tabletter ble brukt som malariaproylakse fikk 357 barn og voksne 11 til ≤ 40 kg disse tablettene. De fleste av dem bodde i endemiske områder og tok Malarone Junior tabletter i omtrent 12 uker. Resten var reisende til endemiske områder, og de fleste tok Malarone Junior tabletter i 2-4 uker.

Åpne kliniske studier har antydnet at bivirkningsprofilen er lignende ved behandling av barn som veier mellom ≥ 5 kilo og < 11 kilo som ved behandling av barn som veier mellom 11 og 40 kilo og voksne.

Det er begrenset mengde sikkerhetsdata om langtidseffekter hos barn. Særsilt er ikke langtidseffektene av Malarone på vekst, pubertet og generell utvikling studert.

I kliniske studier hvor Malarone ble brukt til behandling av malaria, var de vanligst rapporterte bivirkningene magesmerte, hodepine, anoreksi, kvalme, oppkast, diaré og hoste.

I kliniske studier hvor Malarone ble brukt som proylakse mot malaria, var de vanligst rapporterte bivirkningene hodepine, magesmerte og diaré.

Tabellen nedenfor viser et sammendrag av bivirkningene som har blitt rapportert til å ha en mistenkt (i det minste mulig) kausal sammenheng med behandling med atovakvon-proguanil i kliniske studier og som spontanrapporter etter markedsføring.

Frekvensene er rapportert som: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1000$); ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelig data).

<u>Organklasser</u>	<u>Svært vanlige</u>	<u>Vanlige</u>	<u>Mindre vanlige</u>	Sjeldne	Ikke kjent ²
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Anemi Nøytropeni ¹			Pancytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet		Allergiske reaksjoner			Angioødem ³ Anafylaksi (se pkt. 4.4) Vaskulitt ³
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Hyponatremi ¹ Anoreksi	Forhøyede nivåer av amylase ¹		
Psykiatriske lidelser		Unormale drømmer Depresjon	Angst	Hallusinasjoner	Panikkanfall Gråt Mareritt Psykotiske forstyrrelser
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Søvnløshet Svimmelhet			Krampeanfallet
Hjertesykdommer			Palpitasjoner		Takykardi
Gastrointestinale	Kvalme ¹		Stomatitt		Mageintoleranse

sykdommer	Oppkast Diaré Magesmerte				³ Sår i munnen ³
Sykdommer i lever og galleveier		Forhøyede leverenzym-verdier ¹			Hepatitt Kolestase ³
Hud- og underhuds-sykdommer		Pruritus Utslett	Hårtap Urtikaria		Stevens-Johnsons syndrom Erythema multiforme Blemmer Hudavskalling Fotosensitivitets-reaksjoner
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Feber			
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Hoste			

¹ Frekvens tatt fra bruk av atovakvon alene. Pasienter som har deltatt i kliniske studier med atovakvon har fått høyere doser og har ofte hatt komplikasjoner i form av fremskreden hiv-sykdom. Disse hendelsene kan være observert med en lavere frekvens eller ikke i det hele tatt i kliniske studier med atovakvon-proguanil.

² Observert som spontanrapporter etter markedsføring og frekvensen er derfor ikke kjent.

³ Observert med proguanil.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det finnes utilstrekkelig erfaring for å forutsi konsekvensene eller foreslå spesifikke tiltak ved overdose av Malarone. I de rapporterte tilfellene av overdose av atovakvon, var imidlertid de observerte effektene tilsvarende de kjente bivirkningene av legemidlet. Ved en eventuell overdose bør pasienten overvåkes, og standard støttebehandling gis.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antimalariamiddel, ATC-kode: P01B B51

Virkningsmekanisme

Virkestoffene i Malarone Junior tabletter, atovakvon og proguanilhydroklorid, interfererer på to ulike måter med biosyntesen av pyrimidiner som kreves for nukleinsyrereplikasjon. Virkningsmekanismen for atovakvon mot *P. falciparum* er via hemming av mitokondrienes elektrontransport, på cytokrom bc₁-komplekstrinnet, og kollaps av mitokondriens membranpotensiale. En av virkningsmekanismene til proguanil, via dets metabolitt cycloguanil, er hemming av dihydrofolatreduktase, som forhindrer deoksythymidylatsyntesen. Proguanil har også antimalariaaktivitet uavhengig av dets metabolisme til cycloguanil. Proguanil, men ikke cycloguanil, kan forsterke atovakvons evne til å bryte ned mitokondriens membranpotensiale hos malariaparasitter. Den sistnevnte mekanismen kan bidra til den antimalariske synergien som sees når atovakvon og proguanil brukes i kombinasjon.

Mikrobiologi

Atovakvon er en potent hemmer av *Plasmodium spp* (*in vitro* IC₅₀ overfor *P. falciparum* 0,23-1,43 ng/ml).

Kryssresistens mellom atovakvon og antimalariamidler fra andre legemiddelklasser ble ikke oppdaget i et utvalg på mer enn 30 *P. falciparum*-isolater som viste resistens *in vitro* overfor et eller flere av følgende stoffer: Klorokin (41% av isolatene), kinin (32% av isolatene), meflokin (29% av isolatene), og halofantrin (48% av isolatene).

IC₅₀ til den primære metabolitten til proguanil - cycloguanil - mot diverse *P. falciparum* stammer var 4-20 ng/ml; noe aktivitet av proguanil og en annen metabolitt, 4-klorofenylbiguanid, er sett *in vitro* ved 600-3000ng/ml.

I *in vitro* studier av *P. falciparum* viser kombinasjonen av atovakvon og proguanil synergistisk effekt. Kombinasjonen var mer effektiv enn noen av midlene alene i kliniske studier av behandling av malaria hos både immune og ikke-immune pasienter.

Klinisk effekt

Profylakse

Effekten hos ikke-immune barn som reiser har ikke blitt etablert direkte, men den kan antas ved ekstrapolering av resultatene som omhandler sikkerhet og effekt i studier av opptil 12 ukers varighet i barn (semi-immune) som bor i endemiske områder, og fra resultater som omhandler sikkerhet og effekt i både immune og ikke-immune voksne.

Data i barnepopulasjonen er tilgjengelige fra to studier som primært evaluerte sikkerheten av Malarone Junior tabletter i (ikke-immune) reisende til endemiske områder. I disse studiene fikk totalt 93 reisende < 40 kg Malarone og 93 fikk et annet profylaktisk antimalariaregime (81 fikk klorokin/proguanil og 12 fikk meflokin). Majoriteten av de reisende dro til Afrika og gjennomsnittlig oppholdstid var 2-3 uker. Det var ingen tilfeller av malaria i noen av individene som deltok i disse studiene.

Behandling

En åpen, randomisert parallell-gruppe studie med 200 barn ble utført i Gabon. Barna veide mellom ≥5 kilo og <11 kilo og hadde fått påvist ukomplisert *P. falciparum*-malaria. Behandlingen var enten Malarone Junior tabletter eller amodiaquin suspensjon. I ”intent-to-treat” gruppen (ITT) var kureringsraten etter 28 dager 87%

(87 av 100 individer) hos de som hadde fått Malarone. I ”per-protocol” gruppen (PP) var kureringsraten etter 28 dager 95 % (87 av 92 individer) hos de som hadde fått Malarone. Parasitologisk kureringsrate hos de som hadde fått Malarone i ITT og PP var på henholdsvis 88% og 95%.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Det er ingen farmakokinetiske interaksjoner mellom atovakvon og proguanil ved anbefalt dosering.

I kliniske studier av profylakse hvor barn har brukt Malarone dosert etter kroppsvekt er C_{min} av atovakvon, proguanil og cycloguanil hos barn generelt innenfor det området som det er observert hos voksne (se tabellen under).

C_{min} plasma [gjennomsnitt $\pm$ SD, (område)] av atovakvon, proguanil og cycloguanil hos barn* og voksne som fikk Malarone som malariaprofylakse

Atovakvon: Proguanil HCl Daglig dose [vektkategori]	62,5 mg:25 mg [11-20 kg]	125 mg:50 mg [21-30 kg]	187,5 mg:75 mg [31-40 kg]	250mg:100 mg Voksne (>40 kg)
Atovakvon ($\mu\text{g/ml}$)	2,2 $\pm$ 1,1 (0,2-5,8)	3,2 $\pm$ 1,8 (0,2-10,9)	4,1 $\pm$ 1,8 (0,7-8,8)	2,1 $\pm$ 1,2 (0,1-5,7)
Antall personer	<i>n</i> =87	<i>n</i> =88	<i>n</i> =76	<i>n</i> =100
Proguanil (ng/ml)	12,3 $\pm$ 14,4 (<5,0-14,3)	18,8 $\pm$ 11,2 (<5,0-87,0)	26,8 $\pm$ 17,1 (5,1-55,9)	26,8 $\pm$ 14,0 (5,2-73,2)
Antall personer	<i>n</i> =72	<i>n</i> =83	<i>n</i> =75	<i>n</i> =95
Cycloguanil (ng/ml)	7,7 $\pm$ 7,2 (<5,0-43,5)	8,1 $\pm$ 6,3 (<5,0-44,1)	8,7 $\pm$ 7,3 (6,4-17,0)	10,9 $\pm$ 5,6 (5,0-37,8)
Antall personer	<i>n</i> =58	<i>n</i> =69	<i>n</i> =66	<i>n</i> =95

* Data satt sammen fra to studier

Absorpsjon

Atovakvon er svært lipofilt med lav vannløselighet. Det finnes ikke biotilgjengelighetsdata hos friske mennesker, men hos hiv-infiserte pasienter er absolutt biotilgjengelighet 21% av en 750 mg enkeltdose av atovakvon tabletter tatt sammen med mat (90% CI: 17-27%).

Fettholdig mat inntatt samtidig med atovakvon øker absorpsjonsgraden og -hastigheten, og dermed øker AUC 2-3 ganger og C_{max} 5 ganger i forhold til ved faste. Det anbefales at pasienter tar Malarone Junior tabletter sammen med mat eller melk (se pkt. 4.2).

Proguanilhydroklorid absorberes raskt og fullstendig uavhengig av matinntak.

Distribusjon

Tilsynelatende distribusjonsvolum for atovakvon og proguanil er en funksjon av kroppsvekt.

Atovakvon har høy proteinbindingsgrad (>99%), men fortrenger ikke andre legemidler med høy proteinbindingsgrad *in vitro*. Signifikante interaksjoner som skyldes konkurranse om proteinbinding anses derfor som lite sannsynlig.

Etter oral administrasjon er distribusjonsvolumet for atovakvon hos voksne og barn 8,8 l/kg.

Proguanil er 75% proteinbundet. Etter oral administrasjon er distribusjonsvolumet for proguanil hos voksne og barn (>5 kg) mellom 20 og 79 l/kg.

I humanplasma påvirket ikke proteinbindingen av atovakvon og proguanil hverandre.

Biotransformasjon

Det er ikke vist at atovakvon metaboliseres og det er ubetydelig utskillelse av atovakvon i urinen. Det meste (>90%) utskilles uforandret i fæces.

Proguanilhydroklorid blir delvis metabolisert, hovedsakelig av det polymorfe cytokrom P450-isoenzymet 2C19, og mindre enn 40% utskilles uforandret i urinen. Metabolittene cycloguanil og 4-klorofenylbiguanid utskilles også i urinen.

Ved anbefalt dosering av Malarone ser det ikke ut som metabolismen av proguanil har innvirkning på behandlingen av eller profylaksen mot malaria.

Eliminasjon

Halveringstiden for atovakvon er 1–2 dager hos barn.

Halveringstiden for proguanil og cycloguanil er omtrent 12-15 timer hos barn.

Oral clearance av atovakvon og proguanil øker med økt kroppsvekt og er omtrent 70% høyere hos en person som veier 40 kg enn hos en som veier 20 kg. Gjennomsnittlig oral clearance hos barn og voksne som veier 5 til 40 kg, lå i området fra 0,5 til 6,3 l/t for atovakvon og fra 8,7 til 64 l/t for proguanil.

Farmakokinetikk ved nedsatt nyrefunksjon

Det finnes ingen studier av barn med nedsatt nyrefunksjon.

Hos voksne pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon er oral clearance og/eller AUC-data for atovakvon, proguanil og cycloguanil innenfor verdiene som er sett hos pasienter med normal nyrefunksjon. C_{max} og AUC for atovakvon er redusert med hhv 64 % og 54 % hos voksne pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($< 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$).

Hos voksne pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er halveringstiden for proguanil ($t_{1/2}$ 39 timer) og cycloguanil ($t_{1/2}$ 37 timer) forlenget, og dette kan føre til akkumulering av legemiddel ved gjentatt dosering (se pkt. 4.2 og 4.4).

Farmakokinetikk ved nedsatt leverfunksjon

Det finnes ingen studier av barn med nedsatt leverfunksjon.

Hos voksne pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon er det ingen kliniske signifikante endringer i eksponeringen for atovakvon sammenlignet med friske personer.

Hos voksne pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon, er det 85 % økning i proguanils AUC, men ingen endring i halveringstid og 65-68 % reduksjon i C_{max} og AUC for cycloguanil.

Det finnes ingen tilgjengelige data for voksne pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitet ved gjentatte doser:

Funn i toksisitetstudier ved gjentatte doser med atovakvon: proguanilhydroklorid-kombinasjonen er alle utelukkende relatert til proguanil og ble observert ved doser som ikke ga noen signifikant margin sammenlignet med forventet klinisk eksponering. Men ettersom proguanil har vært brukt i stor utstrekning til behandling av og profylakse mot malaria i doser tilsvarende de som brukes i kombinasjonen, og dette har vært trygt, anses funnene å være av liten klinisk relevans.

Reproduksjonstoksisitetsstudier:

Hos rotte og kanin var det ingen tegn til teratogenitet ved bruk av kombinasjonen. Det foreligger ikke data for effekt av kombinasjonen på fertilitet eller pre- og postnatal utvikling, men studier på enkeltkomponentene i Malarone Junior tabletter har ikke vist effekter på disse parametrene. I en teratogenitetsstudie hos kanin ble det funnet en uforklarlig maternell toksisitet ved systemisk bruk tilsvarende den sett hos menneske ved klinisk bruk.

Mutagenisitet:

En lang rekke mutagentester har ikke vist tegn til at atovakvon eller proguanil er mutagene hver for seg.

Det er ikke utført mutagentester på kombinasjonen atovakvon og proguanil.

Cykloguanil, den aktive metabolitten av proguanil, var også negativ i Ames test, men positiv i muselymfomtesten og musmikronukleustesten. Disse positive effektene med cykloguanil (en dihydrofolatantagonist) ble signifikant redusert eller opphevet med folinsyretillegg.

Karsinogenisitet:

Onkogenisitetstudier hos mus av atovakvon alene viste økt frekvens av hepatocellulære adenomer og karcinomer. Ingen slike funn ble observert hos rotter og mutagentester var negative. Disse funnene ser ut til å skyldes at mus er spesielt følsomme overfor atovakvon, og funnene anses ikke klinisk relevante.

Onkogenisitetstudier på rotter og mus med proguanil alene viste ingen tegn til karsinogenisitet.

Det har ikke blitt utført onkogenisitetstudier med proguanil i kombinasjon med atovakvon.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne

Poloksamer 188

Cellulose, mikrokrySTALLinsk

Hydroksypropylcellulose, lavsubstituert

Povidon K30

Natriumstivelseglykolat (Type A)

Magnesiumstearat

Drasjering

Hypromellose
Titandioksid E171
Rødt jernoksid E172
Makrogol 400
Polyetylenglykol 8000

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC-aluminium/papir barnesikret folie, blisterpakning som inneholder 12 tabletter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

GlaxoSmithKline AS
Postboks 180 Vinderen
0319 Oslo
Tlf: 22 70 20 00

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

02-1376

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE /SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 27.02.2003
Siste fornyelse: 13.07.2012

10. OPPDATERINGSDATO

21.12.2020