

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Malarone Paediatric, 62,5 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Malarone Paediatric kaetud tablett sisaldab 62,5 mg atovakvooni ja 25 mg proguaniilvesinikkloriidi. INN. *Atovaquonum, proguanilum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tabletid.

Ümmargused kaksikkumerad roosad tabletid, mille ühele küljele on pressitud 'GX CG7'.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Plasmodium falciparum'i poolt põhjustatud malaaria profülaktika isikutel kehakaaluga 11...40 kg.

P. falciparum'i poolt põhjustatud ägeda tüsistumata malaaria ravi lastel kehakaaluga =5 kg ja <11 kg.

Märkus. *P. falciparum*'i poolt põhjustatud ägeda tüsistumata malaaria ravi inimestel kehakaaluga 11...40 kg, vt Malarone 250/100 mg tablettide ravimi omaduste kokkuvõtet.

Malarone võib olla efektiivne *P. falciparum*'i vastu, mis on resistentne ühe või enama muu malaariavastase ravimi suhtes. Seetõttu võib Malarone olla eriti sobiv *P. falciparum*'i poolt põhjustatud malaaria profülaktikaks ja raviks piirkondades, kus see on teadaolevalt sageli resistentne teiste malaariavastaste ravimite suhtes, ning samuti nendes piirkondades viibimise ajal *P. falciparum*'i poolt põhjustatud malaariasse nakatunud inimeste raviks.

Arvesse tuleb võtta ametlikke juhiseid ja kohalikku informatsiooni resistentsuse esinemise kohta malaariavastaste ravimite suhtes. Ametlikud juhised hõlmavad tavaliselt Maailma Tervishoiuorganisatsiooni (WHO) ja riiklike tervishoiuametkondade juhiseid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Lastel põhineb *P. falciparum*'i poolt põhjustatud ägeda tüsistumata malaaria profülaktikaks ja raviks kasutatav annus kehakaalul.

- **Profülaktika**

Annustamine 11...40 kg kaaluvatele lastele.

Kehakaalu	Ööpäevane annus		
	Atovakvoon	Proguaniil	Tablettide arv

vahemik (kg)	(mg)	(mg)	
11...20	62,5	25	Üks Malarone Paediatric'u tablett
21...30	125	50	Kaks Malarone Paediatric'u tabletti
31...40	187,5	75	Kolm Malarone Paediatric'u tabletti
>40	250	100	>40 kg kehakaalu puhul üks Malarone 250/100 mg tablett päevas

Malarone Paediatric tablettide malaaria profülaktikaks kasutamise ohutus ja efektiivsus alla 11 kg kaaluvatel lastel ei ole kindlaks tehtud.

Profülaktikaga tuleb:

- alustada 24 või 48 tundi enne malaaria-endeemilisse piirkonda jõudmist;
- jätkata vastavas piirkonnas viibimise perioodil;
- jätkata kuni 7 päeva jooksul pärast piirkonnast lahkumist.

Malarone Paediatric tablettide ohutus ja efektiivsus on kindlaks tehtud kuni 12-nädalase kestusega uuringutes endeemiliste piirkondade (osaliselt immuunsetel) elanikel (vt lõik 5.1).

- **Ravi**

Kehakaalu vahemik (kg)	Ööpäevane annus		Annustamisskeem
	Atovakvoon (mg)	Proguaaniil (mg)	
5...8	125	50	Kaks Malarone Paediatric'u tabletti ööpäevas kolmel järjestikusel päeval
9...10	187,5	75	Kolm Malarone Paediatric'u tabletti ööpäevas kolmel järjestikusel päeval

11 kg kaaluvatele või suurema kehakaaluga isikutele on *P. falciparum*'i poolt põhjustatud ägeda tüsistumata malaaria valikravimiks Malarone 250/100 mg tabletid. Selle kehakaalu vahemiku jaoks soovitatava annuse leidmiseks tutvuge palun Malarone 250/100 mg tablettide ravimi omaduste kokkuvõttega. Malarone 250/100 mg tabletid on neli korda tugevamad kui Malarone Paediatric tabletid.

Olukorras, kus Malarone 250/100 mg tabletid ei ole kättesaadavad, võib kasutada Malarone Paediatric'u tablette.

Annustamine maksapuudulikkuse korral.

Maksapuudulikkusega lastel ei ole uuringuid teostatud. Ent täiskasvanutel läbi viidud farmakokineetika uuring näitab, et kerge ja keskmise raskusega maksapuudulikkuse korral ei ole annuse korrigeerimine vajalik. Kuigi raske maksapuudulikkusega patsientidel ei ole uuringuid läbi viidud, ei ole erilised ettevaatusabinõud ega annuse korrigeerimine vajalikud (vt lõik 5.2).

Annustamine neerupuudulikkuse korral.

Neerupuudulikkusega lastel ei ole uuringuid teostatud. Ent täiskasvanutel läbi viidud farmakokineetika uuringud näitavad, et kerge ja keskmise raskusega neerupuudulikkuse korral ei ole annuse korrigeerimine vajalik. Sobivat annustamist puudutavate andmete puudumise tõttu on Malarone vastunäidustatud malaaria profülaktikaks raske neerupuudulikkusega (kreatiiniini kliirens <30 ml/min) täiskasvanutel ja lastel (vt lõigud 4.3 ja 5.2).

Manustamisviis

Ööpäevane annus tuleb manustada üks kord päevas koos söögi või piimaga (maksimaalse imendumise tagamiseks) iga päev ühel ja samal kellaajal.

Kui patsient ei saa süüa, tuleb Malarone'i manustada, kuid atovakvooni süsteemne saadavus väheneb. Oksendamise korral 1 tunni jooksul pärast ravimi manustamist tuleb manustada lisaannus.

Malarone Paediatric tabletid tuleb eelistatavalt tervelt alla neelata. Kui ravimi manustamine väikestele lastele on raskendatud, võib tabletid purustada ja segada toidu või piimaga vahetult enne manustamist.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete atovakvooni või proguaniilvesinikkloriidi või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.

Malarone Paediatric tabletid on vastunäidustatud *P. falciparum*'i poolt põhjustatud malaaria profülaktikaks raske neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiniini kliirens <30 ml/min).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Isikud, kes kasutavad Malarone Paediatric'u tablette malaaria profülaktikaks või raviks, peavad manustama lisaannuse, kui nad oksendavad 1 tunni jooksul pärast ravimi manustamist. Kõhulahtisuse korral jätkata tavalist annustamist. Kõhulahtisuse või oksendamise korral võib atovakvooni imendumine väheneda, kuid Malarone'i malaaria profülaktikaks kasutamise kliinilistes uuringutes täiskasvanutel ei seostatud kõhulahtisuse või oksendamisega ravimi efektiivsuse vähenemist. Kuid nagu ka teiste malaariavastaste ravimite puhul, soovitatakse kõhulahtisuse või oksendamise korral jätkuvalt kasutada kaitsevahendeid (putukatõrjevahendid, kaitsevõrgud).

Ägeda malaariaga patsientidel, kellel esineb kõhulahtisus või oksendamine, tuleb kaaluda alternatiivseid ravivõimalusi. Kui Malarone'i kasutatakse malaaria raviks nendel patsientidel, tuleb hoolikalt jälgida parasiteemiat.

Malarone'i kasutamist malaaria tserebraalse vormi või teiste tüsistunud malaaria raskete ilmingute, sealhulgas hüperparasiteemia, kopsuturse või neerupuudulikkuse raviks ei ole uuritud.

Üksikjuhtudel on atovakvooni-proguaniili kasutataval patsientidel teatatud rasketest allergilistest reaktsioonidest (sh anafülaksiast). Kui patsiendil tekib allergiline reaktsioon (vt lõik 4.8) tuleb koheselt Malarone'i võtmine katkestada ja alustada sobiva raviga.

Parasiteemiat tuleb hoolikalt jälgida patsientidel, kes saavad samaaegset ravi metoklopramiidi või tetratsükliiniga (vt lõik 4.5), sest atovakvooni toime võib väheneda.

Kui vähegi võimalik, tuleb atovakvooni-proguaniili ja efavirensi või teatud proteaasi inhibiitorite koosmanustamisest hoiduda (vt lõik 4.5).

Malarone'i kasutamist koos rifampitsiini või rifabutiiniga ei soovitata (vt lõik 4.5).

Ettevaatus on vajalik malaaria profülaktika või ravi alustamisel/lõpetamisel atovakvooni-proguaniiliga patsientidel, kes saavad püsivat ravi varfariini või teiste kumariintüüpi antikoagulantidega (vt lõik 4.5).

Atovakvoon võib suurendada etoposiidi ja selle metaboliitide sisaldust (vt lõik 4.5).

Malarone Paediatric'u tablettide malaaria profülaktikaks kasutamise ohutus ja efektiivsus alla 11 kg kaaluvatel lastel ei ole kindlaks tehtud.

Malarone Paediatric tabletid ei ole näidustatud *P. falciparum*'i poolt põhjustatud ägeda tüsistumata malaaria raviks isikutel kehakaaluga 11...40 kg. Nendel isikutel tuleb kasutada Malarone'i tablette (250/100 mg) (vt lõik 4.2).

Malaaria retsiidiiv leidis tavaliselt aset siis, kui *P. vivax*'i tekitatud malaariat raviti ainult Malarone'iga. Reisijad, kes puutuvad kokku *P. vivax*'i või *P. ovale*'ga, või kellel tekib kummagi nimetatud parasiidi poolt põhjustatud malaaria, vajavad täiendavat ravi sellise ravimiga, millel on toime hüpnosoiitide vastu.

Kemoprofülakтика ebaefektiivsuse korral Malarone'iga tuleb patsiente ravida erineva skisontitsiidse malaariavastase preparaadiga.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Proguaaniil võib suurendada varfariini ja teiste kumariin tüüpi ravimite antikoagulantset toimet. Võimaliku koostoime mehhanism ei ole kindlaks tehtud. Ettevaatus on vajalik malaaria profülaktika või ravi alustamisel/lõpetamisel patsientidel, kes saavad püsivat ravi kumariin tüüpi antikoagulantidega.

Samaaegset ravi metoklopramiidiga on seostatud atovakvooni plasmakontsentratsiooni märkimisväärse langusega (kuni 50%) (vt lõik 4.4). Kuigi kliinilistes uuringutes on mõned lapsed saanud samaaegset ravi Malarone'i ja metoklopramiidiga ilma malaariavastase kaitse vähenemise ilminguteta, ei saa välistada kliiniliselt olulise koostoime võimalust.

Manustatuna koos efavirensi või teatud proteaasi inhibiitoritega, on täheldatud atovakvooni kontsentratsiooni kuni 75%-list langust. Kui vähegi võimalik, tuleb sellisest kombinatsioonist hoiduda (vt lõik 4.4).

Samaaegset ravi tetratsükliiniga on seostatud atovakvooni plasmakontsentratsiooni langusega.

Malarone'i kasutamist koos rifampitsiini või rifabutiiniga tuleb vältida, kuna atovakvooni plasmakontsentratsioon väheneb vastavalt ligikaudu 50% ja 34% (vt lõik 4.4).

Atovakvooni manustamisel annuses 45 mg/kg/päevas PCP profülaktikaks ägeda lümfoblastilise leukeemiaga lastele (n=9) koos etoposiidiga, täheldati etoposiidi ja selle metaboliidi - katehhooletoposiidi plasmakontsentratsiooni (AUC) tõusu vastavalt 8,6% (P=0,055) ja 28,4% (P=0,031) (võrreldes etoposiidi manustamisel koos sulfametoksasooltrimetoprimiga). Etoposiidiga kaasuvat ravi saavate patsientide puhul on vajalik ettevaatus (vt lõik 4.4).

Proguaaniil metaboliseerub peamiselt CYP2C19 kaudu. Ometi ei ole teada võimalikke farmakokineetilisi koostoimeid teiste substraatidega, CYP2C19 inhibiitorite (nt moklobemiid, fluvoksamiin) või indutseerijatega (nt artemisiniin, karbamasepiin) (vt lõik 5.2).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Atovakvooni ja proguaaniilvesinikkloriidi kooskasutamise ohutus raseduse ajal ei ole kindlaks tehtud ja võimalikud ohud ei ole teada.

Loomkatsetes ei ilmnenu selle kombinatsioonil teratogeenset toimet. Üksikkomponentide toimet sünnitusele või pre- ja postnataalsele arengule ei ole leitud. Teratogeensusuuringus täheldati tiinetel küülikutel emaslooma mürgistust (vt lõik 5.3). Malarone Paediatric tablettide kasutamist raseduse ajal tuleb kaaluda vaid juhul, kui oodatav kasu emale ületab võimaliku ohu lootele.

Proguaaniili toime seisneb parasiidi dihüdrofolaatreduktaasi inhibeerimises. Puuduvad kliinilised andmed, mis näitaksid, et foolhappe kasutamine vähendab ravimi efektiivsust. Viljakas eas naised, kes kasutavad foolhappe preparaate neuraalorüü defektide ennetamiseks, võivad Malarone Paediatric tablettide võtmise ajal nende preparaatide kasutamist jätkata.

Imetamine

Rottidega teostatud uuringus moodustas atovakvooni sisaldus piimas 30% atovakvooni sisaldusest emaslooma plasmas. Ei ole teada, kas atovakvoon eritub inimese rinnapiima.

Proguaniil eritub inimese rinnapiima väikestes kogustes.

Rinnaga toitvad naised ei tohi Malarone Paediatric`u tablette kasutada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kirjeldatud on pearinglust. Patsiente tuleb hoiatada, et nad hoiduksid pearingluse korral autojuhtimisest, masinate käsitlemisest ning muudest tegevustest, mis võivad ohustada neid või teisi.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on toodud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ ja $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ ja $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ ja $< 1/1000$) ja väga harv ($< 1/10000$). Väga sageli, sageli ja aeg-ajalt esinenud kõrvaltoimed põhinevad kliiniliste uuringute andmetel. Harva ja väga harva esinenud kõrvaltoimed põhinevad müügiletuleku järgsetel andmetel. Esinemissagedus on teadmata juhul, kui esinenud reaktsiooni esinemissagedus ei ole hinnatav olemasolevate andmete põhjal.

Malarone sisaldab atovakvooni ja proguaniilvesinikkloriidi, mistõttu võivad esineda mõlema ravimiga seotud kõrvaltoimed. Nii malaaria raviks kui profülaktikaks kasutatavate annuste puhul on kõrvaltoimed üldiselt kerged ja lühiajalised. Puuduvad andmed summeeruva toksilisuse kohta atovakvooni ja proguaniili koosmanustamisel.

Malaaria profülaktika kliinilistes uuringutes said Malarone Paediatric`u tablette 357 last või noorukit kehakaaluga 11... \leq 40 kg. Enamik neist olid endeemiliste piirkondade elanikud ja võtsid Malarone Paediatric`u tablette umbes 12 nädala jooksul. Ülejäänud reisisid endeemilistesse piirkondadesse ja enamik võttis Malarone Paediatric`u tablette 2...4 nädalat.

=5... $<$ 11 kg kaaluvate laste ravi hindavad avatud kliinilised uuringud on näidanud, et ohutusprofiil on sarnane lastega, kelle kehakaal on 11...40 kg, ja täiskasvanutega.

Lastelt on saadud vähe pikaajalisi ohutusandmeid. Malarone`i pikaajalist mõju kasvule, puberteedile ja üldisele arengule ei ole uuritud.

Atovakvooni-proguaniili malaaria profülaktikaks kasutamise kliinilistes uuringutes olid kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimeteks (sõltumata põhjuslikust seosest) peavalu, kõhuvalu ja kõhulahtisus, mille esinemissagedus oli sarnane Malarone`i ja platseebot kasutanud patsientidel. Atovakvooni-proguaniili malaaria raviks kasutamise kliinilistes uuringutes olid kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimeteks (sõltumata põhjuslikust seosest) kõhuvalu, peavalu, isutus, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus ja köha, mille esinemissagedus oli üldjuhul sarnane Malarone`i ja malaariavastast võrdlusravimit kasutanud patsientidel.

Järgnevalt on toodud kokkuvõtte Malarone`i või Malarone Paediatric tablettide, atovakvooni või proguaniilvesinikkloriidi kasutamisega seotud kõrvaltoimetest:

Vere ja lümfisüsteemi häired

sage aneemia¹, neutropeenia¹

teadmata

pantsütopeenia raske neerupuudulikkusega patsientidel⁴

Immuunsüsteemi häired

<i>teadmata</i>	angioödeem ⁴ , anafülaksia ³ , vaskuliit ⁴
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	
<i>harva</i>	hallutsinatsioonid ¹
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	
<i>sage</i>	hüponatreemia ² , anoreksia [‡]
<i>aeg-ajalt</i>	amülaasisalduse suurenemine ²
<i>Närvisüsteemi häired</i>	
<i>väga sage</i>	peavalu ¹
<i>sage</i>	unetus ¹ , pearinglus ¹
<i>Seedetrakti häired</i>	
<i>väga sage</i>	kõhuvalu ¹ , iiveldus ² , oksendamine ¹ , kõhulahtisus ¹
<i>aeg-ajalt</i>	stomatiit ²
<i>teadmata</i>	maoärritus ⁴ , suuõõne haavandid ⁴
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	
<i>sage</i>	maksaensüümide aktiivsuse suurenemine ²
<i>teadmata</i>	hepatiit ³ , kolestaas ⁴
	Atovakvooni ja proguaaniili kliiniliste uuringute andmetel olid kõrvalekalded maksafunktsiooni testides pöörduvad ega olnud seotud ebasoodsate kliiniliste juhtumitega.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

<i>sage</i>	lööve ¹
<i>aeg-ajalt</i>	juuste väljalangemine ¹ , urtikaaria ¹
<i>teadmata</i>	Stevensi-Johnsoni sündroom ³ , multiformne erüteem ³

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

<i>sage</i>	palavik ¹
-------------	----------------------

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

<i>sage</i>	köha
-------------	------

¹ Esinemissagedus on arvatatud atovakvooni ja proguaaniili kliiniliste uuringute põhjal.

² Esinemissagedus on määratud atovakvooni uuringute põhjal. Atovakvooni kliinilistes uuringutes osalevad patsiendid on saanud suuremaid annuseid ning neil on sageli esinenud inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) infektsiooni tüsistusi. Seetõttu on atovakvooni ja kõrvaltoimete põhjuslikku seost raske hinnata. Võimalik, et nimetatud kõrvaltoimeid täheldati atovakvooni ja proguaaniili kliinilistes uuringutes harvema esinemissagedusega või üldse mitte.

³ Kirjeldatud vaid üksikjuhtudel turustamisjärgsel perioodil, mistõttu esinemissagedus ei ole teada.

⁴ Täheldatud seoses proguaaniliga, mistõttu esinemissagedus ei ole teada.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamisest ei ole teatatud. Üleannustamise kahtluse korral tuleb vajadusel rakendada sümptomaatilist ja toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: malaariavastased ravimid, ATC-kood: P01BB51

Toimemehhanism

Malarone'i komponendid, atovakvoon ja proguaaniilvesinikkloriid, mõjutavad kahte erinevat nukleiinhapete replikatsiooniks vajalike pürimidiinide biosünteesi rada. Atovakvooni toimemehhanism *P. falciparum*'i vastu hõlmab mitokondriaalse elektronide transpordi inhibeerimist tsütokroom bc₁ kompleksi tasemel ning mitokondriaalse membraanipotentsiaali kollapsit. Proguaaniili üks toimemehhanism – metaboliidi tsükloguaaniili vahendusel – seisneb dihidrofolaatreduktaasi inhibeerimises, mis katkestab deoksütümidülaadi sünteesi. Proguaaniilil on ka malaariavastane toime, mis ei sõltu tema metaboliseerumisest tsükloguaaniiliks. Proguaaniil (kuid mitte tsükloguaaniil) on võimeline potentsioneerima atovakvooni mitokondriaalse membraanipotentsiaali kollapsi esilekutsumise võimet malaaria parasiitides. Viimane mehhanism võib seletada sünergiaid, mida täheldatakse atovakvooni ja proguaaniili kooskasutamisel.

- **Mikrobioloogia**

Atovakvoonil on toime *Plasmodium spp* vastu (*in vitro* IC₅₀ *P. falciparum*'i vastu: 0,23...1,43 ng/ml).

Ristresistentsust atovakvooni ja teistesse ravimgruppidesse kuuluvate malaariavastaste ravimite vahel ei leitud enam kui 30 *P. falciparum*'i isolaadi seas, kus leiti *in vitro* resistentsust klorokiini (41% isolaatidest), kiniini (32% isolaatidest), meflokiini (29% isolaatidest) ja halofantriini (48% isolaatidest) suhtes.

Proguaaniili põhimetaboliidi tsükloguaaniili IC₅₀ *P. falciparum*'i erinevate tüvede vastu oli 4...20 ng/ml.

In vitro oli atovakvooni ja proguaaniili kombinatsioonil sünergistlik toime *P. falciparum*'i vastu. Malaaria ravi kliinilistes uuringutes immuunsetel ja mitteimmuunsetel patsientidel oli kombinatsioon efektiivsem kui kumbki ravim eraldi.

Kliiniline efektiivsus

- **Profülaktika**

Efektiivsus mitteimmuunsetel reisivate lastel ei ole otseselt kindlaks tehtud, kuid selle saab tuletada ohutuse ja efektiivsuse tulemuste põhjal kuni 12-nädalase kestusega uuringutest, kus osalesid endeemilistes piirkondades elavad (osaliselt immuused) lapsed, ning osaliselt immuunsetelt ja mitteimmuunsetelt täiskasvanutelt.

Andmed laste kohta on saadud kahest uuringust, mis hindasid Malarone Paediatric tablettide ohutust endeemilistesse piirkondadesse reisinud (mitteimmuunsetel) isikutel. Nendes uuringutes said kokku 93 <40 kg kaaluvat isikut Malarone'i ja 93 mõnda teist profülaktilist malaariavastast skeemi (81 klorokiini/proguaaniili ja 12 meflokiini). Enamik reisis Aafrikasse ning reisil viibimise keskmine aeg oli 2...3 nädalat. Nendes uuringutes osalenud isikute seas malaariasse haigestumise juhtusid ei registreeritud.

- **Ravi**

Avatud, randomiseeritud, paralleelgruppides uuring viidi läbi Gabonis ja uuringus osales 200 last kehakaaluga ≥5...<11 kg, kellel oli diagnoositud *P. falciparum*'i poolt põhjustatud tüsistumata malaariat. Raviks kasutati Malarone Paediatric'u tablette või amodiakiini suspensiooni. *Intention-to-treat* populatsioonis oli 28-päeva tervenemise sagedus Malarone'i grupis 87% (87/100). *Per-protocol* populatsioonis oli 28-päeva tervenemise sagedus Malarone'i grupis 95% (87/92). Parasitoloogilise tervenemise sagedus Malarone'i grupis oli 88% ja 95% vastavalt ITT ja PP populatsioonis.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Soovitatud annuste kasutamisel ei esine atovakvooni ja proguaaniili vahel farmakokineetilisi koostoimeid.

Profülaktika kliinilistes uuringutes jäi atovakvooni, proguaaniili ja tsükloguaaniili minimaalne kontsentratsioon lastel pärast annuse kehakaalu järgi korrigeerimist täiskasvanutel täheldatud vahemiku piiridesse (vt alljärgnev tabel).

Atovakvooni, proguaaniili ja tsükloguaaniili minimaalsed plasmakontsentratsioonid [keskmine \pm SD, (vahemik)] Malarone-profülaktika ajal lastel* ja täiskasvanutel

Atovakvooni: proguaaniil HCl ööpäevane annus [kaalukategooria]	62,5 mg:25 mg [11...20 kg]	125 mg:50 mg [21...30 kg]	187,5 mg:75 mg [31...40 kg]	250 mg:100 mg Täiskasvanu (>40 kg)
Atovakvoon (μ g/ml) <i>Patsientide arv</i>	2,2 \pm 1,1 (0,2...5,8) <i>n=87</i>	3,2 \pm 1,8 (0,2...10,9) <i>n=88</i>	4,1 \pm 1,8 (0,7...8,8) <i>n=76</i>	2,1 \pm 1,2 (0,1...5,7) <i>n=100</i>
Proguaaniil (ng/ml) <i>Patsientide arv</i>	12,3 \pm 14,4 (<5,0...14,3) <i>n=72</i>	18,8 \pm 11,2 (<5,0...87,0) <i>n=83</i>	26,8 \pm 17,1 (5,1...55,9) <i>n=75</i>	26,8 \pm 14,0 (5,2...73,2) <i>n=95</i>
Tsükloguaaniil (ng/ml) <i>Patsientide arv</i>	7,7 \pm 7,2 (<5,0...43,5) <i>n=58</i>	8,1 \pm 6,3 (<5,0...44,1) <i>n=69</i>	8,7 \pm 7,3 (6,4...17,0) <i>n=66</i>	10,9 \pm 5,6 (5,0...37,8) <i>n=95</i>

* Kahe uuringu koondandmed

Imendumine

Atovakvoon on väga lipofiilne ühend, mille lahustuvus vees on vähene. Kuigi puuduvad tervetelt katseisikutelt saadud atovakvooni biosaadavuse andmed, on koos söögiga manustatud atovakvooni 750 mg ühekordse annuse absoluutne biosaadavus HIV nakkusega patsientidel 21% (90% CI: 17...27%).

Koos söögiga manustamisel suureneb atovakvooni imendumise kiirus ja ulatus, mille tulemusena suureneb kontsentratsioonikõvera alune pindala (*AUC*) 2...3 korda ja maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) 5 korda tühja kõhuga manustamisega võrreldes. Malarone Paediatric'u tablette soovitatakse manustada koos söögi või piimaga (vt lõik 4.2).

Proguaaniilvesinikkloriid imendub kiiresti ja ulatuslikult söömisest sõltumata.

Jaotumine

Atovakvooni ja proguaaniili jaotusruumala sõltub kehakaalust.

Atovakvooni seonduvus plasmavalkudega on ulatuslik (>99%), kuid *in vitro* ei tõrju ta seosest plasmavalkudega välja teisi ulatuslikult seondunud ravimeid, mistõttu ei ole sellest tingitud olulised koostoimed tõenäolised.

Pärast suu kaudu manustamist on atovakvooni jaotusruumala täiskasvanutel ja lastel ligikaudu 8,8 l/kg.

Proguaaniili seonduvus plasmavalkudega on 75%. Pärast suu kaudu manustamist jääb proguaaniili jaotusruumala täiskasvanutel ja lastel (kehakaaluga >5 kg) vahemikku 20...79 l/kg. 1

Atovakvooni ja proguaniili seonduvust inimese plasmas ei mõjutanud teineteise olemasolu.

Biotransformatsioon

Puuduvad andmed atovakvooni metabolismi kohta ning uriiniga eritub atovakvooni vähesel määral. Ravim eritub põhiliselt muutumatul kujul roojaga (>90%).

Proguaniilvesinikkloriid metaboliseerub osaliselt, peamiselt polümorfse tsütokroom P450 isoensüümi 2C19 vahendusel, alla 40% eritub muutumatul kujul uriiniga. Metaboliidid tsükloguaniil ja 4-klorofenüülbiguaniid erituvad samuti uriiniga.

Malarone'i manustamisel soovitatud annustes ei ole proguaniili metabolismil tähendust malaaria ravi või profülaktika seisukohast.

Eritumine

Atovakvooni eliminatsiooni poolväärtusaeg lastel on 1...2 päeva.

Proguaniili ja tsükloguaniili eliminatsiooni poolväärtusajad lastel on umbes 12...15 tundi.

Pärast suu kaudu manustamist on atovakvooni ja proguaniili kliirens seda pikem, mida suurem on kehakaal (st umbes 70% suurem 40 kg kaaluval isikul 20 kg kehakaaluga isikuga võrreldes). Lastel ja täiskasvanutel kehakaaluga 5...40 kg jäi atovakvooni keskmine kliirens vahemikku 0,5...6,3 l/h ja proguaniilil vahemikku 8,7...64 l/h.

Farmakokineetika neerupuudulikkuse korral

Neerupuudulikkusega lastel ei ole uuringuid läbi viidud.

Kerge ja mõõduka neerupuudulikkusega täiskasvanud patsientidel jäävad atovakvooni, proguaniili ja tsükloguaniili oraalne kliirens ja/või *AUC* andmed väärtuste piiridesse, mida täheldatakse normaalse neerufunktsiooniga patsientidel.

Raske neerupuudulikkusega täiskasvanud patsientidel (<30 ml/min/1,73 m²) on atovakvooni maksimaalne plasmakontsentratsioon ja *AUC* vähenenud vastavalt 64% ja 54%.

Raske neerupuudulikkusega täiskasvanud patsientidel on proguaniili ja tsükloguaniili eliminatsiooni poolväärtusajad (*t*_{1/2} vastavalt 39 ja 37 tundi) pikenenud, mille tulemuseks on ravimi kuhjumise võimalus korduva annustamise puhul (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Farmakokineetika maksapuudulikkuse korral

Maksapuudulikkusega lastel ei ole uuringuid läbi viidud.

Kerge ja mõõduka maksapuudulikkusega täiskasvanud patsientidel ei ole atovakvooni plasmakontsentratsioon võrreldes tervete patsientidega kliiniliselt oluliselt muutunud.

Kerge ja mõõduka maksapuudulikkusega täiskasvanud patsientidel esineb proguaniili *AUC* 85% suurenemine ilma eliminatsiooni poolväärtusaja muutuseta ning tsükloguaniili maksimaalse plasmakontsentratsiooni ja *AUC* vähenemine (65...68%).

Puuduvad andmed raske maksapuudulikkusega täiskasvanud patsientide kohta (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduva annuse toksilisus:

Atovakvooni/proguaniilvesinikkloriidi kombinatsiooniga teostatud korduva annuse toksilisuse uuringute leiud olid üksnes proguaniiliga seotud ning neid täheldati terapeutilisest annusest suuremate annuste kasutamisel. Kuna proguaniili on laialdaselt ja ohutult malaaria raviks ja profülaktikaks kasutatud sarnastes annustes nagu Malarone'i koostises, on neil leidudel vähene kliiniline tähtsus.

Reproduktsioonitoksilisuse uuringud:

Rottidel ja küülikutel ei leitud kombinatsioonil teratogeenset toimet. Puuduvad andmed kombinatsiooni toime kohta fertiilsusele või pre- ja postnataalsele arengule, kuid Malarone Paediatric tablettide üksikkomponentidega teostatud uuringutes ei ole ilmnenud toimet nendele näitajatele. Küülikutega teostatud teratogeensusuuringus täheldati pärast kombinatsiooni kasutamist emaslooma ebaselget mürgistust süsteemse kontsentratsiooni puhul, mida täheldatakse inimestel ravimi kliinilisel kasutamisel.

Mutageensus:

Mutageensusuuringutes ei ole tõestust leidnud atovakvooni või proguaaniili mutageenne toime nende eraldi kasutamisel.

Atovakvooni ja proguaaniili kombinatsiooniga ei ole mutageensusuuringuid läbi viidud. Proguaaniili aktiivne metaboliit tsükloguaaniil oli negatiivne ka Ames'i testis, kuid osutus positiivseks hiirel testitud lümfoomi- ja mikronukleuse katses. Need tsükloguaaniiliga (dihüdrofolaadi antagonist) saadud positiivsed tulemused vähenesid tunduvalt või kadusid foliinhappe lisamisel.

Kartsinogeensus:

Ainult atovakvooni onkogeensusuuringutes hiirtel ilmnes hepatotsellulaarsete adenoomide ja kartsinoomide esinemissageduse suurenemine. Rottidel vastavaid leide ei täheldatud ja mutageensustestid olid negatiivsed. Need leiud näivad olevat tingitud hiirtele omasest tundlikkusest atovakvooni suhtes ning neid ei loeta kliiniliselt olulisteks.

Ainult proguaaniili või proguaaniili ja atovakvooni kombinatsiooniga ei ole onkogeensusuuringuid teostatud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Poloksameer 188.
Mikrokristalne tselluloos.
Madalasedatud hüdroksüpropüütselluloos.
Povidoon K30.
Naatriumtärklisglükolaat (tüüp A).
Magneesiumstearaat.

Tableti kate:

Hüpromelloos.
Titaandioksiid E171.
Punane raudoksiid E172.
Makrogool 400.
Polüetüleenglükool 8000.

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blisterpakend (PVC alumiiniumfoolium) 12 tabletiga.

6.6 Erinõuded hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

425603

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

5.12.2003/25.11.2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

detsember 2018