

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Malarone, 250 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Malarone tablett sisaldab 250 mg atovakvooni ja 100 mg proguaanilvesinikkloriidi.  
INN. *Atovaquonum, proguanilum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tabletid.

Ümmargused kaksikkumerad roosad tabletid.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

*Plasmodium falciparum*'i poolt põhjustatud malaaria profülaktika täiskasvanutel ja lastel kehakaaluga üle 40 kg.

*Plasmodium falciparum*'i poolt põhjustatud ägeda tüsistumata malaaria ravi täiskasvanutel ja lastel kehakaaluga üle 11 kg.

*Märkus.* Kuna Malarone on efektiivne nii ravim tundliku kui ravimresistentse *Plasmodium falciparum*'i vastu, soovitatakse seda eriti *Plasmodium falciparum*'i poolt põhjustatud malaaria profülaktikaks ja raviks piirkondades, kus patogeen võib olla resistentne teiste malaariavastaste ravimite suhtes.

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

##### **Profülaktika.**

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'i ohutus ja efektiivsus on kindlaks tehtud kuni 12-nädalase kestusega uuringutes endeemiliste piirkondade (osaliselt immuunsetel) elanikel.

### ***Annustamine täiskasvanutel.***

1 Malarone'i tablett ööpäevas.

Malarone'i 250/100 mg tablette ei soovitata kasutada malaaria profülaktikaks alla 40 kg kehakaaluga isikutel.

### **Ravi.**

#### ***Annustamine täiskasvanutel:***

4 Malarone'i tabletti ühekordse annusena kolmel järjestikusel päeval.

#### ***Annustamine lastel:***

Kehakaal:

11...20 kg	1 tablett ööpäevas kolmel järjestikusel päeval.
21...30 kg	2 tabletti ühekordse annusena kolmel järjestikusel päeval.
31...40 kg	3 tabletti ühekordse annusena kolmel järjestikusel päeval.
> 40 kg	täiskasvanu annus.

#### ***Annustamine eakatel patsientidel.***

Farmakokineetika uuring näitab, et eakatel patsientidel ei ole annuse korrigeerimine vajalik (vt lõik 5.2).

#### ***Annustamine maksapuudulikkuse korral.***

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.***

Farmakokineetika uuringud näitavad, et kerge ja keskmise raskusega neerupuudulikkuse korral ei ole annuse korrigeerimine vajalik. Raske neerupuudulikkusega patsientidele (kreatiniini kliirens <30 ml/min) tuleb võimalusel *P. falciparum*'i poolt põhjustatud ägeda malaaria raviks soovitada Malarone'i alternatiive (vt lõigud 4.4 ja 5.2). *P. falciparum*'i poolt põhjustatud malaaria profülaktika raske neerupuudulikkusega patsientidel, vt lõik 4.3.

### **Manustamisviis**

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

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

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeainete või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.

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

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Malarone'i 250/100 mg tablettide malaaria profülaktikaks kasutamise ohutus ja efektiivsus alla 40 kg kehakaaluga patsientidel ei ole kindlaks tehtud.

Isikud, kes kasutavad Malarone'i 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 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 alternatiivse ravi kasutamist. Kui Malarone'i kasutatakse malaaria raviks nendel patsientidel, tuleb hoolikalt jälgida parasiteemiat.

Malarone'i 250/100 mg tablettide malaaria raviks kasutamise ohutus ja efektiivsus alla 11 kg kaaluvatel lastel ei ole kindlaks tehtud.

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 kasutamine katkestada ja alustada sobiva raviga.

Malaaria retsidiiv 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.

*P. falciparum*'i poolt põhjustatud malaaria retsidiivi korral pärast ravi Malarone'iga või kemoprofülaktika ebaefektiivsuse korral tuleb patsiente ravida erineva skisontitsiidse malaariavastase preparaadiga.

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).

Raske neerupuudulikkusega patsientidele (kreatiini kliirens <30 ml/min) tuleb võimalusel *P. falciparum*'i poolt põhjustatud ägeda malaaria raviks soovitada Malarone'i alternatiive (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 5.2).

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

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

Samaaegset ravi metoklopramiidiga on seostatud atovakvooni plasmakontsentratsiooni märkimisväärse langusega (kuni 50 %) (vt lõik 4.4). Tuleb kasutada muud antiemeetilist ravi.

Samaaegset ravi tetratsükliiniga on seostatud atovakvooni plasmakontsentratsiooni langusega.

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).

Rifampitsiini või rifabutiini samaaegsel kasutamisel väheneb atovakvooni kontsentratsioon 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).

Proguaanil 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 proguaanilvesinikloriidi kooskasutamise ohutus raseduse ajal ei ole kindlaks tehtud ja võimalikud ohud ei ole teada.

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

Malarone'is sisalduva proguaanilkomponendi toime seisneb parasiidi dihüdrofolaatreduktaasi inhibeerimises. Puuduvad kliinilised andmed, mis näitaksid, et foolhappe kasutamine vähendab ravimi efektiivsust. Viljakas eas naised, kes kasutavad foolhappe preparaate neuraalitoru defektide ennetamiseks, võivad Malarone-ravi 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.

Proguaanil eritub väikestes kogustes inimese rinnapiima.

Rinnaga toitvad naised ei tohi Malarone'i 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 ei ole teada juhul, kui esinenud reaktsiooni esinemissagedus ei ole hinnatav olemasolevate andmete põhjal.

Malarone sisaldab atovakvooni ja proguaaniilvesinikkloriidi, 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 proguaaniili koosmanustamisel.

Järgnevalt on toodud kokkuvõtte Malarone'i, atovakvooni või proguaaniilvesinikkloriidi kasutamisega seotud kõrvaltoimetest:

### ***Vere ja lümfisüsteemi häired***

*sage* aneemia<sup>1</sup>, neutropeenia<sup>1</sup>  
*teadmata* pantsütopeenia raske neerupuudulikkusega patsientidel<sup>4</sup>

### ***Immuunsüsteemi häired***

*Teadmata* angioödeem<sup>4</sup>, anafülaksia<sup>3</sup>, vaskuliit<sup>4</sup>

### ***Psühhiaatrilised häired***

*harva* hallutsinatsioonid<sup>1</sup>

### ***Ainevahetus- ja toitumishäired***

*sage* hüponatreemia<sup>2</sup>, anoreksia<sup>1</sup>  
*aeg-ajalt* amülaasisalduse suurenemine<sup>2</sup>

### ***Närvsüsteemi häired***

*väga sage* peavalu<sup>1</sup>  
*sage* unetus<sup>1</sup>, pearinglus<sup>1</sup>

### ***Seedetrakti häired***

*väga sage* kõhuvalu<sup>1</sup>, iiveldus<sup>2</sup>, oksendamine<sup>1</sup>, kõhulahtisus<sup>1</sup>  
*aeg-ajalt* stomatiit<sup>2</sup>  
*teadmata* maoärritus<sup>4</sup>, suuõõne haavandid<sup>4</sup>

### ***Maksa ja sapiteede häired***

*sage* maksaensüümide aktiivsuse suurenemine<sup>2</sup>  
*teadmata* hepatiit<sup>3</sup>, kolestaas<sup>4</sup>  
Atovakvooni ja proguaaniili kliiniliste uuringute andmetel olid kõrvalekalded maksafunktsiooni testides pöörduvad ega olnud seotud ebasoodsate kliiniliste juhtumitega.

### ***Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:***

*sage:* köha

### ***Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid***

*sage* palavik<sup>1</sup>

### ***Naha ja nahaaluskoe***

#### ***kahjustused***

*sage* lööve<sup>1</sup>  
*aeg-ajalt* juuste väljalangemine<sup>1</sup>, urtikaaria  
*teadmata* Stevens-Johnsoni sündroom<sup>3</sup>, multiformne erüteem<sup>3</sup>

Malarone'i 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.

Malarone'i malaaria raviks kasutamise kliinilistes uuringutes olid kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimeteks (sõltumata põhjuslikust seosest) kõhuvalu, peavalu, isutus, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus ja kõha, mille esinemissagedus oli üldjuhul sarnane Malarone'i ja malaariavastast võrdlusravimit kasutanud patsientidel.

<sup>1</sup> Esinemissagedus on arvatud atovakvooni ja proguanili kliiniliste uuringute põhjal.

<sup>2</sup> Esinemissagedus on määratud atovakvooni uuringute andmete 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 proguanili kliinilistes uuringutes harvema esinemissagedusega või üldse mitte.

<sup>3</sup> Kirjeldatud vaid üksikjuhtudel turustamisjärgsel perioodil, mistõttu esinemissagedus ei ole teada.

<sup>4</sup> Täheldatud seoses proguaniliga, mistõttu esinemissagedus ei ole teada.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.raviamet.ee](http://www.raviamet.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 proguanilvesinikkloriid, mõjutavad kahte erinevat nukleiinhapete replikatsiooniks vajalike pürimidiinide biosünteesi rada. Atovakvooni toimemehhanism *P. falciparum*'i vastu hõlmab mitokondriaalse elektronide transpordi inhibeerimist tsütokroom bc<sub>1</sub> kompleksi tasemel ning mitokondriaalse membraanipotentsiaali kollapsit. Proguanili üks toimemehhanism – metaboliidi tsükloguanili vahendusel – seisneb dihidrofolaatreduktaasi inhibeerimises, mis katkestab deoksütümidülaadi sünteesi. Proguanilil on ka malaariavastane toime, mis ei sõltu tema metaboliseerumisest tsükloguaniliks, ning proguanil (kuid mitte tsükloguanil) on võimeline potentseerima atovakvooni mitokondriaalse membraanipotentsiaali kollapsi esilekutsumise võimet malaaria parasiitides. Viimane mehhanism võib seletada sünergiat, mida täheldatakse atovakvooni ja proguanili kooskasutamisel.

#### ***Mikrobioloogia.***

Atovakvoonil on tugev toime *Plasmodium spp* vastu (*in vitro* IC<sub>50</sub> *P. falciparum*'i vastu: 0,23...1,43 ng/ml).

Atovakvoonil ei ole ristuvat resistentsust teiste praegu kasutusel olevate malaariavastaste ravimitega. Enam kui 30 *P. falciparum*'i isolaadi seas leiti *in vitro* resistentsust klorokiini (41% isolaatidest), kiniini (32% isolaatidest), meflokiini (29% isolaatidest) ja halofantriini (48% isolaatidest), kuid mitte atovakvooni (0% isolaatidest) vastu.

Proguaniili malaariavastane toime avaldub põhimetaboliidi tsükloguaniili vahendusel (*in vitro* IC<sub>50</sub> *P. falciparum*'i erinevate tüvede vastu: 4...20 ng/ml; proguaniili ja teise metaboliidi – 4-klorofenüülbiguaniidi – teatavat aktiivsust täheldatakse *in vitro* 600...3000 ng/ml juures).

*P. falciparum*'i *in vitro* uuringutes näidati, et atovakvooni ja proguaniili kombinatsioonil on sünergistlik toime. Efektiivsuse suurenemist demonstreeriti ka kliinilistes uuringutes nii immuunsetel kui mitteimmuunsetel patsientidel.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Soovitatud annuste kasutamisel ei esine atovakvooni ja proguaniili vahel farmakokineetilisi koostoimeid. Kliinilistes uuringutes, kus lapsed said Malarone'i kehakaalu järgi kohandatud annuses, jäi atovakvooni, proguaniili ja tsükloguaniili minimaalne kontsentratsioon lastel üldjuhul täiskasvanutel täheldatud vahemiku piiridesse.

### Imendumine

Atovakvoon on väga lipofiilne ühend, mille lahustuvus vees on vähene. HIV-infektsiooniga patsientidel on koos söögiga manustatud atovakvooni tablettide ühekordse 750 mg ühekordse annuse absoluutne biosaadavus 21%.

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'i tablette soovitatakse manustada koos söögi või piimaga (vt lõik 4.2).

Proguaniilvesinikkloriid imendub kiiresti ja ulatuslikult söömisest sõltumata.

### Jaotumine

Atovakvooni ja proguaniili 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.

Proguaniili seonduvus plasmavalkudega on 75%. Pärast suu kaudu manustamist jääb proguaniili jaotusruumala täiskasvanutel ja lastel vahemikku 20...42 l/kg.

Atovakvooni ja proguaniili seonduvust inimese plasmas ei mõjutanud teineteise olemasolu.

### Biotransformatsioon

Puuduvad andmed atovakvooni metabolismi kohta ning uriiniga eritub atovakvoon 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 täiskasvanutel on umbes 2...3 päeva ja lastel 1...2 päeva.

Proguaniili ja tsükloguaniili eliminatsiooni poolväärtusaeg on nii täiskasvanutel kui lastel umbes 12...15 tundi.

Pärast suu kaudu manustamist on atovakvooni ja proguaniili kliirens seda pikem, mida suurem on kehakaal (st umbes 70% suurem 80 kg kaaluval isikul 40 kg kehakaaluga isikuga võrreldes). Lastel ja täiskasvanutel kehakaaluga 10...80 kg jäi atovakvooni keskmine kliirens vahemikku 0,8...10,8 l/h ja proguaniilil vahemikku 15...106 l/h.

#### Farmakokineetika eakatel patsientidel

Puuduvad kliiniliselt olulised erinevused atovakvooni või proguaniili keskmise imendumiskiiruse või -ulatuses osas eakate ja noorte patsientide vahel. Eakatel on tsükloguaniili süsteemne saadavus suurem kui noortel patsientidel ( $AUC$  suureneb 140% ja  $C_{max}$  80%), kuid puuduvad muutused eliminatsiooni poolväärtusaja osas (vt lõik 4.2).

#### Farmakokineetika neerupuudulikkuse korral

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

Raske neerupuudulikkusega patsientidel on atovakvooni maksimaalne plasmakontsentratsioon ja  $AUC$  vähenenud vastavalt 64% ja 54%.

Raske neerupuudulikkusega 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

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

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

Puuduvad andmed raske maksapuudulikkusega 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.

#### Reproduktsoonitoksilisuse uuringud

Rottidel ja küülikutel ei leitud kombinatsioonil teratogeenset toimet. Puuduvad andmed kombinatsiooni toime kohta fertiilsusele või pre- ja postnataalsele arengule, kuid Malarone'i üksikkomponentidega teostatud uuringutes ei ole ilmnunud 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 (dihüdrolaadi 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.  
Madalaasendatud hüdroksüpropüültselluloos.  
Povidoon K30.  
Naatriumtärklisglükolaat.  
Magneesiumstearaat.

#### Tableti kate:

Metüülhüdroksüpropüültselluloos.  
Titaandioksiid.  
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**

Lastekindlad blisterpakendid (PVC alumiiniumfoolium/paber) 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**

425503

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

5.12.2003/25.11.2013

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

detsember 2018