

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Malarone 250/100 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere tablet Malarone bevat 250 mg atovaquon en 100 mg proguanilhydrochloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Ronde, biconvexe, roze tabletten met 'GX CM3' aan één zijde ingegraveerd.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Malarone is een vaste combinatie van atovaquon en proguanilhydrochloride. Malarone werkt als schizonticide in het bloed en is ook actief tegen de leverschizonten van *Plasmodium falciparum*. Het is geïndiceerd voor:

Profylaxe van *Plasmodium falciparum* malaria.

Behandeling van acute ongecompliceerde *Plasmodium falciparum* malaria.

Malarone is zowel effectief tegen stammen van *Plasmodium falciparum* die gevoelig en ongevoelig zijn voor andere antimalariamiddelen. Daarom wordt Malarone speciaal aanbevolen voor profylaxe en behandeling van *Plasmodium falciparum* malaria in gebieden waar het pathogeen resistent is tegen andere antimalariamiddelen en ook voor behandeling van patiënten die geïnfecteerd zijn met *Plasmodium falciparum*.

Officiële richtlijnen en lokale informatie over het optreden van resistentie tegen antimalariamiddelen moeten in acht genomen worden. Voorbeelden hiervan zijn onder andere WHO- en volksgezondheidsrichtlijnen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Wijze van toediening:

De dagelijkse dosering moet iedere dag op hetzelfde tijdstip worden ingenomen met voedsel of een zuiveldrank (om de maximale absorptie te garanderen).

Indien een patiënt geen voedsel verdraagt, dient Malarone wel ingenomen te worden, maar de systemische blootstelling aan atovaquon is dan verlaagd.

Indien de patiënt binnen 1 uur na het innemen van de tablet moet braken, dan moet een nieuwe dosering worden ingenomen.

Dosering bij profylaxe

Bij de profylaxe van malaria moet Malarone:

- 24 tot 48 uur voor het betreden van het malariarisicogebied worden gestart
- gedurende de verblijfsperiode worden gebruikt
- tot 7 dagen na het verlaten van het risicogebied worden gecontinueerd

De veiligheid en werkzaamheid van Malarone zijn vastgesteld gedurende studies van 12 weken bij semi-immune inwoners van een risicogebied (zie rubriek 5.1).

Bij personen die niet immuun zijn, was de gemiddelde duur van blootstelling in klinische studies 27 dagen.

Bij volwassenen

Eenmaal daags 1 Malarone tablet.

Malarone tabletten worden niet aanbevolen als malariaprofylaxe bij personen met een lichaamsgewicht van minder dan 40 kg.

Malarone junior tabletten worden aanbevolen als malariaprofylaxe bij personen met een lichaamsgewicht < 40 kg.

Dosering bij behandeling

Bij volwassenen

Gedurende drie opeenvolgende dagen eenmaal daags vier Malarone tabletten.

Bij kinderen

| | |
|----------------------------|---|
| 11 - 20 kg lichaamsgewicht | gedurende 3 opeenvolgende dagen eenmaal daags 1 tablet |
| 21 - 30 kg lichaamsgewicht | gedurende 3 opeenvolgende dagen eenmaal daags 2 tabletten |
| 31 - 40 kg lichaamsgewicht | gedurende 3 opeenvolgende dagen eenmaal daags 3 tabletten |
| > 40 kg lichaamsgewicht | zie volwassenendosering |

Dosering bij ouderen (ouder dan 65 jaar)

Een farmacokinetische studie geeft aan dat er geen doseringsaanpassingen nodig zijn voor deze groep patiënten (zie ook rubriek 5.2).

Dosering bij verminderde leverfunctie

Een farmacokinetische studie geeft aan dat er geen doseringsaanpassingen nodig zijn bij patiënten met licht tot matig verminderde leverfunctie. Alhoewel er geen studies zijn uitgevoerd bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie is het nemen van speciale voorzorgen of het doen van doseringsaanpassingen niet te verwachten (zie rubriek 5.2).

Dosering bij verminderde nierfunctie

Farmacokinetische-studies geven aan dat er geen doseringsaanpassingen nodig zijn bij patiënten met licht tot matig verminderde nierfunctie. Bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 30 ml/min) dient waar mogelijk een alternatief voor Malarone aanbevolen te worden voor de behandeling van acute *P. falciparum* malaria (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Voor de profylaxe van *P. falciparum* malaria bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie wordt verwezen naar rubriek 4.3.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

Profylaxe van *P. falciparum* malaria bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 30 ml/min).

4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Personen die Malarone als profylaxe of voor de behandeling van malaria gebruiken moeten bij braken binnen een uur na het innemen van de tabletten een nieuwe dosering nemen. In het geval van diarree moet het normale doseringsschema gevolgd worden. Bij patiënten met diarree of braken kan de absorptie van atovaquon verminderd zijn, maar dit is niet geassocieerd met een verminderde werkzaamheid in klinische studies met Malarone als malariaprofylaxe. Echter, zoals ook bij andere antimalariamiddelen, wordt aan personen met diarree of braken geadviseerd door te gaan met het toepassen van malaria preventiemaatregelen door het gebruik van persoonlijke beschermende maatregelen (insectenwerend middel, muskietennet).

Indien bij patiënten met acute malaria diarree of braken optreedt, moet een andere therapie worden overwogen. Als Malarone bij deze patiënten wordt gebruikt om malaria te behandelen, moeten deze goed worden gecontroleerd op parasitemie en klinische conditie.

Malarone is niet onderzocht bij de behandeling van cerebrale malaria of andere ernstige manifestaties van gecompliceerde malaria, waaronder hyperparasitemie, pulmonaal oedeem of nierfalen.

Een enkele keer zijn ernstige allergische reacties (met inbegrip van anafylaxie) gemeld bij patiënten die Malarone gebruiken. Wanneer bij patiënten een allergische reactie optreedt (zie rubriek 4.8), dan moet het gebruik van Malarone onmiddellijk worden gestopt en worden vervangen door een geschikte behandeling.

Malarone heeft bewezen niet werkzaam te zijn tegen hypnozoïeten van *Plasmodium vivax* omdat een terugkeer van de parasiet regelmatig optrad wanneer *P. vivax* werd behandeld met alleen Malarone. Reizigers die intensief zijn blootgesteld aan *P. vivax* of *P. ovale*, en diegenen die malaria hebben ontwikkeld die veroorzaakt is door een van deze parasieten, vereisen extra behandeling met een geneesmiddel dat actief is tegen hypnozoïeten.

In het geval van een opnieuw uitbrekende infectie van *P. falciparum* na behandeling met Malarone of in geval van het falen van chemoprofylaxe met Malarone moeten de patiënten worden behandeld met een ander bloedschizonticide omdat zulke gebeurtenissen kunnen duiden op resistentie van de parasiet. Op parasitemie moet goed worden gecontroleerd bij patiënten die tegelijkertijd tetracycline gebruiken (zie rubriek 4.5).

De gelijktijdige toediening van Malarone en efavirenz of gebooste protease inhibitoren moet, indien mogelijk, worden vermeden (zie rubriek 4.5).

De gelijktijdige toediening van Malarone met rifampicine of rifabutine wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdig gebruik van metoclopramide wordt niet aanbevolen. Er moet een behandeling met een ander anti-emeticum worden gegeven (zie rubriek 4.5).

Voorzichtigheid is geboden bij het starten of stoppen van malariaprofylaxe of behandeling met Malarone bij patiënten op continue behandeling met warfarine en andere op coumarine gebaseerde anticoagulantia (zie rubriek 4.5).

Atovaquon kan plasmaspiegels van etoposide en zijn metabolieten verhogen (zie rubriek 4.5).

Bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 30 ml/min) dient, waar mogelijk, een alternatief voor Malarone aanbevolen te worden voor de behandeling van acute *P. falciparum* malaria (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 5.2).

De veiligheid en werkzaamheid van Malarone (atovaquon 250 mg/proguanilhydrochloride 100 mg tabletten) is niet onderzocht voor profylaxe van malaria bij patiënten die minder dan 40 kg wegen, of bij de behandeling van malaria bij pediatrische patiënten die minder dan 11 kg wegen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Proguanil kan het effect van warfarine en andere op coumarine gebaseerde anticoagulantia versterken wat tot een verhoging van het risico op bloedingen kan leiden. Het mechanisme van deze mogelijke interactie is niet bekend. Voorzichtigheid is geboden bij het starten of beëindigen van malariaprofylaxe of behandeling met atovaquon-proguanil bij patiënten die chronisch behandeld worden met orale anticoagulantia. De dosis van het orale antistollingsmiddel dient op basis van INR-resultaten te worden aangepast tijdens of na het stoppen van de Malarone-behandeling.

Gelijktijdige behandeling van Malarone met metoclopramide is in verband gebracht met een significante afname (ongeveer 50%) in plasmaconcentraties van atovaquon (zie rubriek 4.4). Een ander anti-emeticum moet worden gegeven.

Wanneer atovaquon wordt gegeven met efavirenz of gebooste protease-inhibitoren kunnen atovaquon concentraties met wel 75% afnemen. Deze combinatie moet, indien mogelijk, worden vermeden (zie rubriek 4.4)

Gelijktijdige behandeling met tetracycline is geassocieerd met dalingen van plasmaconcentraties van atovaquon.

Het is aangetoond dat de toediening van atovaquon bij doses van 45 mg/kg/dag bij kinderen (n = 9) met acute lymfatische leukemie voor profylaxe van PCP de plasmaconcentraties (AUC) van etoposide en de metaboliet etoposidecatechol verhoogt met een mediaan van 8,6% (P = 0,055) en 28,4% (P = 0,031) (respectievelijk in vergelijking met de toediening van etoposide en trimethoprim-sulfamethoxazol). Bij patiënten die een gelijktijdige behandeling met etoposide ondergaan moet dit met voorzichtigheid gebeuren. (zie rubriek 4.4).

Proguanil wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP2C19. Potentiële farmacokinetische interacties met andere substraten, remmers (bijvoorbeeld moclobemide, fluvoxamine) of inductoren (artemisinine, carbamazepine) van CYP2C19 zijn echter onbekend (zie rubriek 5.2).

Gelijktijdige toediening van Malarone met rifampicine of rifabutine wordt niet aanbevolen omdat bekend is dat hierdoor de plasmaspiegels van atovaquon met respectievelijk ongeveer 50% en 34% worden gereduceerd (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De veiligheid van atovaquon en proguanilhydrochloride bij gelijktijdige toediening tijdens de zwangerschap bij de mens is niet vastgesteld en het mogelijke risico is onbekend.

Proefdierstudies hebben geen bewijs laten zien voor teratogeniteit van de combinatie. De individuele componenten hadden geen effect op de bevalling of op de pre- en postnatale ontwikkeling. Bij een teratogeniteitsstudie werd bij zwangere konijnen toxiciteit bij de moeder gevonden (zie rubriek 5.3).

Het gebruik van Malarone tijdens de zwangerschap dient alleen in overweging te worden genomen als het verwachte voordeel voor de moeder groter is dan het mogelijke risico voor de foetus.

Het proguanil bestanddeel van Malarone werkt als een remmer van dihydrofolaatreductase van de parasiet. Er zijn geen klinische gegevens die erop wijzen, dat foliumzuursuppletie een verminderde werkzaamheid van het geneesmiddel veroorzaakt. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd die foliumzuursupplementen gebruiken ter preventie van geboortefwijkingen aan de neurale buis, moeten dit gebruik voortzetten terwijl zij Malarone innemen.

Borstvoeding

De atovaquonconcentraties in moedermelk van ratten waren 30% van de plasmaconcentraties van de moeder op hetzelfde tijdstip. Het is niet bekend of atovaquon bij de mens wordt uitgescheiden in de moedermelk.

Proguanil wordt in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk bij de mens.

Malarone dient niet te worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Duizeligheid is gemeld. Patiënten moeten erop worden gewezen, dat als zij duizelig worden zij geen voertuigen moeten besturen, geen machines moeten bedienen en niet moeten deelnemen aan activiteiten waarbij zij zichzelf of anderen in gevaar kunnen brengen.

4.8 Bijwerkingen

Tijdens klinisch onderzoek van Malarone voor de behandeling van malaria, waren de meest gemelde bijwerkingen: buikpijn, hoofdpijn, anorexia, nausea, braken, diarree en hoesten.

Tijdens klinisch onderzoek van Malarone voor de profylaxe van malaria waren de meest gemelde bijwerkingen: hoofdpijn, buikpijn en diarree.

Onderstaande tabel geeft een samenvatting van bijwerkingen die zijn gerapporteerd omdat ze een mogelijk verband hadden met de behandeling met atovaquon-proguanil tijdens klinische studies en spontane postmarketing meldingen. Frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100 < 1/10$), soms ($\geq 1/1.000 < 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000 < 1/1.000$) niet bekend (kan niet worden bepaald uit de beschikbare gegevens).

Er zijn beperkte langetermijnveiligheidsgegevens bij kinderen. Met name de effecten op lange termijn van Malarone op groei, puberteit en algemene ontwikkeling zijn niet onderzocht.

| Systeem/orgaanklassen | Zeer vaak | Vaak | Soms | Zelden | Onbekend ² |
|---|---|--|---|---------------|---|
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen | | Anemie Neutropenie ¹ | | | Pancytopenie |
| Immuunsysteemaandoeningen | | Allergische reacties | | | Angio-oedeem ³ Anafylaxie (zie rubriek 4.4) Vasculitis ³ |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | | Hyponatriëmie ¹ Anorexia | Verhoogde amylase-spiegels ¹ | | |
| Psychische stoornissen | | Abnormale dromen Depressie | Angst | Hallucinaties | Paniek aanval Huilen Nachtmerries Psychotische stoornis |
| Zenuwstelselaandoeningen | Hoofdpijn | Insomnia Duizeligheid | | | Insult |
| Hartaandoeningen | | | Hartkloppingen | | Tachycardie |
| Maagdarmselstelaandoeningen | Misselijkheid ¹ Braken Diarree Buikpijn | | Stomatitis | | Maagpijn ³ Ontsteking van het mond-slijmvlies ³ |
| Lever- en galaandoeningen | | Verhoogde leverenzym-spiegels ¹ | | | Hepatitis Cholestase ³ |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | | Pruritis Rash | Haaruitval Urticaria | | Stevens-Johnson syndroom Erythema multiforme Blaren Huidexfoliatie Fotosensitiviteitsreacties |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | | Koorts | | | |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | | Hoesten | | | |

1. Frequentie genomen uit de SmPC van atovaquon. Patiënten die deelgenomen hebben aan klinische onderzoeken met atovaquon hebben hogere doses ontvangen en hebben vaak complicaties gehad behorende bij het ziekteverloop van gevorderde Humaan Immunodeficiëntie Virus (hiv). Deze gebeurtenissen kunnen minder vaak of helemaal niet gezien zijn in klinische onderzoeken met atovaquon-proguanil.
2. Spontane postmarketing meldingen en daardoor is de frequentie onbekend.
3. Waargenomen met proguanil.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er is onvoldoende ervaring om de gevolgen te voorspellen van een overdosis met Malarone of een specifieke behandeling aan te bevelen. Echter, in de gemelde gevallen van atovaquon overdosis, waren de waargenomen effecten consistent met bekende ongewenste effecten van het geneesmiddel. Bij een overdosis moet de patiënt worden gecontroleerd en standaard ondersteunende behandelingen worden toegepast.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: antimalariamiddelen, combinaties met proguanil

ATC code: P01B B51

Werkingsmechanisme

De werkzame bestanddelen van Malarone, atovaquon en proguanilhydrochloride, grijpen in op twee verschillende routes die betrokken zijn bij de biosynthese van pyrimidines noodzakelijk voor de nucleïnezuurreplicatie. Atovaquon werkt tegen *P. falciparum* door remming van het mitochondriale elektronentransport (op het niveau van het cytochroom-bc₁-complex) en het verstoren van het mitochondriale membraanpotentiaal. Eén werkingsmechanisme van proguanil, via de metabooliet cycloguanil, is als remmer van dihydrofolaatreductase. Dit verstoort de deoxythymidylaatsynthese. Proguanil heeft ook een antimalariawerking die onafhankelijk is van het metabolisme tot cycloguanil. Proguanil is, in tegenstelling tot cycloguanil, in staat bij malariaparasieten het versturende vermogen van atovaquon op het mitochondriale membraanpotentiaal te versterken. Dit laatste mechanisme zou de waargenomen synergie kunnen verklaren bij het gebruik van de combinatie van atovaquon en proguanil.

Microbiologie

Atovaquon heeft een hoge werkzaamheid tegen *Plasmodium spp* (*in vitro* IC₅₀ tegen *P. falciparum* 0,23-1,43 ng/ml).

Atovaquon vertoont geen kruisresistentie met andere gangbare antimalariamiddelen. *In vitro* is bij meer dan 30 *P. falciparum* isolaten resistentie gedetecteerd tegen chloroquine (41% van de isolaten), kinine (32% van de isolaten), mefloquine (29% van de isolaten) en halofantrine (48% van de isolaten) maar niet tegen atovaquon (0% van de isolaten).

De antimalariawerking van proguanil vindt plaats via de primaire metabooliet cycloguanil (*in vitro* IC₅₀ tegen verschillende *P. falciparum* stammen is 4-20 ng/ml; enige activiteit van proguanil en een andere metabooliet, 4-chlorofenylbiguanide, werd *in vitro* gevonden bij 600-3.000 ng/ml).

In *in vitro* studies met *P. falciparum* is aangetoond dat de combinatie van atovaquon en proguanil synergistisch is. Dit versterkte effect werd ook aangetoond in klinische studies bij zowel immune als niet-immune patiënten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Er zijn geen farmacokinetische interacties tussen atovaquon en proguanil bij de aanbevolen doseringen. In klinische studies, waarbij Malarone aan kinderen is toegediend in een dosering gebaseerd op het lichaamsgewicht, liggen de dalspiegels van atovaquon, proguanil en cycloguanil bij kinderen in het algemeen binnen de waarden zoals waargenomen bij volwassenen.

Absorptie

Atovaquon is een sterk lipofiele verbinding met een geringe oplosbaarheid in water. Hoewel er geen biobeschikbaarheidsgegevens zijn van atovaquon bij gezonde personen, is de absolute biologische beschikbaarheid bij met hiv-geïnfekteerde patiënten na een enkele dosis atovaquon van 750 mg ingenomen met voedsel 23%, met een interindividuele variabiliteit van ongeveer 45%.

De mate en snelheid van absorptie van atovaquon neemt toe als het wordt ingenomen met voedsel dat vet bevat; de AUC neemt toe met een factor 2-3 en de C_{max} met een factor 5 ten opzichte van nuchter innemen. Patiënten worden geadviseerd Malarone met voedsel of een zuiveldrink in te nemen (zie rubriek 4.2).

Proguanilhydrochloride wordt snel en goed geabsorbeerd met of zonder voedsel.

Biotransformatie

Het schijnbare verdelingsvolume van atovaquon en proguanil is afhankelijk van het lichaamsgewicht.

Atovaquon is sterk eiwitgebonden (>99%), maar verdringt andere sterk eiwitgebonden geneesmiddelen *in vitro* niet. Hierdoor zijn geneesmiddeleninteracties, die berusten op het verdringen van bindingsplaatsen, niet te verwachten.

Na orale toediening is het verdelingsvolume van atovaquon bij volwassenen en kinderen ongeveer 8,8 l/kg.

Proguanil is 75% eiwitgebonden. Na orale toediening varieert het verdelingsvolume van proguanil bij volwassenen en kinderen van 20 tot 42 l/kg.

In humaan plasma was de binding van atovaquon en proguanil niet beïnvloed door elkaars aanwezigheid.

Metabolisme

Er zijn geen aanwijzingen dat atovaquon wordt gemetaboliseerd en de excretie van atovaquon in de urine is verwaarloosbaar. Het geneesmiddel wordt vooral (>90%) onveranderd uitgescheiden in de feces.

Proguanilhydrochloride wordt gedeeltelijk gemetaboliseerd, voornamelijk door het polymorfe cytochroom P450 iso-enzym 2C19, waarbij minder dan 40% onveranderd wordt uitgescheiden in de urine. De metabolieten cycloguanil en 4-chloorfenylbiguanide worden ook uitgescheiden in de urine.

Gedurende de toediening van Malarone in de aanbevolen doseringen blijkt de mate van metabolisme van proguanil geen gevolgen te hebben voor de behandeling of profylaxe van malaria.

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd van atovaquon is ongeveer 2 tot 3 dagen bij volwassenen en tot 2 dagen bij kinderen.

De eliminatiehalfwaardetijden van zowel proguanil als cycloguanil zijn ongeveer 12 tot 15 uur bij volwassenen en kinderen.

De orale klaring van atovaquon en proguanil wordt groter bij een verhoogd lichaamsgewicht en is ongeveer 70% groter bij een patiënt van 80 kg dan bij een patiënt van 40 kg. De gemiddelde orale klaring bij kinderen en volwassenen die tussen de 10 en 80 kg wegen varieert van 0,8 tot 10,8 l/uur voor atovaquon en van 15 tot 106 l/uur voor proguanil.

Farmacokinetiek bij ouderen

Er is geen klinisch significant verschil in de gemiddelde snelheid of de mate van absorptie van atovaquon of proguanil tussen oudere en jongere patiënten. De systemische beschikbaarheid van cycloguanil is hoger bij oudere dan bij jongere patiënten. De AUC is met 140% verhoogd en de C_{max} met 80%, maar er is geen klinisch significant verschil in eliminatiehalfwaardetijd (zie rubriek 4.2).

Farmacokinetiek bij patiënten met verminderde nierfunctie

Bij patiënten met een licht tot matig verminderde nierfunctie worden waarden in dezelfde range gevonden voor de orale klaring en/of de AUC voor atovaquon, proguanil en cycloguanil als bij patiënten met een normale nierfunctie.

Bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie zijn de C_{max} en AUC van atovaquon verlaagd met respectievelijk 64% en 54%. Tevens zijn de eliminatiehalfwaardetijden voor proguanil ($t_{1/2}$ 39 uur) en cycloguanil ($t_{1/2}$ 37 uur) verlengd bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie. Dit kan mogelijk resulteren in een accumulatie van het geneesmiddel bij herhaalde toediening (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Farmacokinetiek bij patiënten met verminderde leverfunctie

Bij patiënten met een licht tot matig verminderde leverfunctie is er, vergeleken met gezonde patiënten, geen klinisch significant verschil in de blootstelling aan atovaquon waargenomen. Bij patiënten met licht tot matig verminderde leverfunctie is 85% toename in proguanil AUC te zien zonder een verschil in de eliminatiehalfwaardetijd. Ook is er 65-68% verlaging van de C_{max} en AUC voor cycloguanil. Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteit bij herhaalde toediening

De uitkomsten van herhaalde toedieningen van atovaquon-proguanilhydrochloride combinaties in toxiciteitsstudies waren geheel proguanil-gerelateerd en werden waargenomen bij doseringen zonder significant hogere blootstelling in vergelijking met de verwachte klinische blootstelling. Aangezien proguanil uitgebreid en veilig is gebruikt voor de behandeling en profylaxe van malaria met doseringen gelijk aan de doseringen die gebruikt worden in Malarone, worden deze uitkomsten als klinisch weinig relevant beschouwd.

Reproductietoxiciteitsstudies

Bij ratten en konijnen werd er geen bewijs gevonden dat de combinatie atovaquon en proguanil teratogeen zou zijn. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van de combinatie op fertiliteit of pre- en postnatale ontwikkeling. Studies met de individuele bestanddelen van Malarone hebben geen effect laten zien op deze parameters. In een teratogeniteitsstudie bij konijnen waarin de combinatie gebruikt werd, werd een onverklaarde toxiciteit bij de moeder gevonden bij een systemische belasting die gelijk is aan de therapeutische dosering bij mensen.

Mutageniteit

Een uitgebreide reeks mutageniteitsstudies heeft geen bewijs laten zien dat atovaquon of proguanil als afzonderlijke verbindingen mutagene activiteit hebben.

Er zijn geen mutageniteitsstudies uitgevoerd met atovaquon in combinatie met proguanil.

Cycloguanil, de actieve metabooliet van proguanil, was eveneens negatief in de Ames-test, maar positief voor wat betreft de Muis-Lymfoom-test en de Muis-Micronucleus-test. Deze positieve resultaten met cycloguanil (een dihydrofolaatantagonist) waren significant verminderd of verdwenen bij suppletie met foliumzuur.

Carcinogeniteit

Oncogeniteitsstudies bij muizen met alleen atovaquon lieten een verhoogde incidentie van hepatocellulaire adenomen en carcinomen zien. Deze bevindingen werden niet waargenomen bij de rat en mutageniteitstesten waren negatief. Deze bevindingen blijken het gevolg te zijn van de intrinsieke gevoeligheid van muizen voor atovaquon en niet van klinisch belang te zijn.

Oncogeniteitsstudies met alleen proguanil lieten geen aanwijzingen zien van carcinogeniteit bij ratten en muizen.

Oncogeniteitsstudies met proguanil in combinatie met atovaquon zijn niet uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Poloxameer 188
microkristallijn cellulose (E460)
laaggesubstitueerd hydroxypropylcellulose (E463)
Povidon K30 (E1201)
Natriumzetmeelglycollaat (Type A)
magnesiumstearaat (E470B)

Tabletomhulling

hypromellose (E464)
titaandioxide (E171)
ijzeroxide rood (E172)
macrogol 400
polyethyleenglycol 8000

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Geen speciale bewaarcondities vereist voor dit geneesmiddel.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking van 12 tabletten in PVC aluminium/papier folie blisterverpakking (PVC/Al).

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

GlaxoSmithKline BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 25386

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening: 25 juli 2000
Datum van laatste verlenging: 18 oktober 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 16 april 2020