

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Malarone Junior 62,5/25 mg filmomhulde tabletten

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Iedere tablet Malarone Junior bevat 62,5 mg atovaquon en 25 mg proguanilhydrochloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet.

Ronde, biconvexe, roze tabletten met 'GX CG7' aan één zijde ingegraveerd.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Malarone Junior 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 bij personen met een gewicht van 11 tot en met 40 kg.

Behandeling van acute ongecompliceerde *Plasmodium falciparum* malaria bij kinderen met een gewicht van 5 kg tot 11 kg.

Voor de behandeling van acute ongecompliceerde *Plasmodium falciparum* malaria bij personen met een gewicht van 11 tot en met 40 kg wordt verwezen naar de Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC) van Malarone 250/100 mg filmomhulde tabletten.

Malarone (Junior) is zowel effectief tegen stammen van *Plasmodium falciparum* die gevoelig en ongevoelig zijn voor andere antimalariamiddelen. Daarom wordt Malarone (Junior) 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* tijdens hun verblijf in deze gebieden.

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 Junior 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.

Malarone Junior tabletten moeten bij voorkeur heel doorgeslikt worden. Als kleine kinderen de tabletten echt niet kunnen doorslikken dan kunnen de tabletten vlak voor inname fijngemaakt worden en vermengd met voedsel of met een zuiveldrank worden ingenomen.

### Dosering

De dosering bij de profylaxe en behandeling van acute ongecompliceerde *P. falciparum* malaria bij kinderen is gebaseerd op het lichaamsgewicht.

### Dosering bij profylaxe

#### **Dosering bij personen met een gewicht van 11 tot en met 40 kg.**

Lichaamsgewicht (kg)	Dosering / dag		
	Atovaquon (mg)	Proguanil (mg)	Aantal tabletten
11 tot en met 20	62,5	25	eenmaal daags 1 Malarone Junior tablet
21 tot en met 30	125	50	eenmaal daags 2 Malarone Junior tabletten
31 tot en met 40	187,5	75	eenmaal daags 3 Malarone Junior tabletten
meer dan 40	250	100	Personen > 40 kg moeten eenmaal daags 1 Malarone 250/100 mg tablet in te nemen Zie SmPC van Malarone 250/100

De veiligheid en werkzaamheid van Malarone Junior bij de profylaxe van malaria bij kinderen die minder dan 11 kg wegen zijn niet vastgesteld.

Bij de profylaxe van malaria moet:

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

De veiligheid en werkzaamheid van Malarone Junior 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.

### Dosering bij behandeling

#### **Dosering bij personen met een gewicht van 5 - < 11 kg.**

Lichaamsgewicht (kg)	Dosering / dag		Doseringsschema
	Atovaquon (mg)	Proguanil (mg)	
5 tot en met 8	125	50	eenmaal daags 2 Malarone Junior tabletten, gedurende 3 opeenvolgende dagen
9 tot en met 10	187,5	75	eenmaal daags 3 Malarone Junior tabletten, gedurende 3 opeenvolgende dagen
≥ 11	Zie SmPC van Malarone 250/100 mg		

De veiligheid en werkzaamheid van Malarone Junior bij de behandeling van malaria bij kinderen met een gewicht van minder dan 5 kg zijn niet vastgesteld.

Bij personen met een gewicht van 11 kg of meer, is de eerste keuze voor behandeling van acute ongecompliceerde *P. falciparum* malaria een behandeling met Malarone 250/100 mg filmomhulde tabletten. Raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken van Malarone voor de aanbevolen doseringsschema's bij deze personen. Malarone 250/100 mg filmomhulde tabletten zijn viermaal zo sterk als Malarone Junior 62,5/25mg filmomhulde tabletten.

In omstandigheden waarbij onvoldoende Malarone beschikbaar is kan Malarone Junior worden voorgeschreven.

### **Dosering bij verminderde leverfunctie**

Er zijn geen studies uitgevoerd bij kinderen met een verminderde leverfunctie. Echter, een farmacokinetische studie bij volwassenen geeft aan dat geen doseringsaanpassingen nodig zijn bij patiënten met licht tot matig verminderde leverfunctie. Alhoewel 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**

Er zijn geen studies uitgevoerd bij kinderen met een verminderde nierfunctie. Echter, farmacokinetische studies bij volwassenen geven aan dat geen doseringsaanpassingen nodig zijn bij patiënten met licht tot matig verminderde nierfunctie. Door onvoldoende gegevens over de juiste dosering, is Malarone (Junior) gecontra-indiceerd bij de profylaxe van malaria bij volwassenen en kinderen met een ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 30 ml/min; zie rubrieken 4.3 en 5.2).

## **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 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Personen die Malarone Junior als profylaxe of voor de behandeling van malaria gebruiken, moeten bij braken binnen één 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, klamboe).

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 hypnozoïten 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, veroorzaakt door een van deze parasieten, vereisen extra behandeling met een geneesmiddel dat actief is tegen hypnozoïten.

In geval van weer terugkerende infecties veroorzaakt door *P. falciparum* na behandeling met Malarone Junior, of falen van chemoprophylaxe met Malarone Junior 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 krijgen (zie rubriek 4.5).

De gelijktijdige toediening van Malarone en efavirenz of gebooste proteaseremmers 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 metaboliëten 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 Junior bij de profylaxe van malaria bij kinderen met een gewicht van minder dan 11 kg en voor de behandeling van malaria bij kinderen met een gewicht van minder dan 5 kg zijn niet vastgesteld.

Malarone Junior is niet geïndiceerd voor de behandeling van acute ongecompliceerde *P. falciparum* malaria bij personen met een gewicht van 11 kg tot en met 40 kg. Malarone 250/100 mg filmomhulde tabletten moeten bij deze personen worden gebruikt (zie rubriek 4.2).

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Gelijktijdige toediening van Malarone (Junior) 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).

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

Ondanks het feit dat bij enkele kinderen in klinische studies geen verlaagde bescherming tegen malaria werd aangetoond na gelijktijdige toediening van Malarone (Junior) en metoclopramide, kan een mogelijk klinisch significante interactie niet worden uitgesloten.

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

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. Het kan nodig zijn de dosering van orale anticoagulantia aan te passen tijdens de behandeling met atovaquon-proguanil, of na het staken van de behandeling, afhankelijk van de INR-resultaten.

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

Het is aangetoond dat de toediening van atovaquon in 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). Er moet voorzichtigheid in acht worden betracht bij patiënten die een gelijktijdige behandeling met etoposide ondergaan (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).

## **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 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 Junior 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 Junior 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 Junior innemen.

### **Borstvoeding**

De atovaquonconcentraties in de 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 Junior 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 worden gewaarschuwd, 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 Junior voor de profylaxe van malaria kregen 357 kinderen en/of adolescenten met een lichaamsgewicht van 11 kg tot  $\leq 40$  kg Malarone Junior toegediend. Het merendeel was inwoner van een risicogebied en gebruikte Malarone Junior gedurende ongeveer twaalf weken. De rest was op reis naar risicogebieden en de meesten gebruikten Malarone Junior gedurende twee tot vier weken.

Open label klinisch onderzoek naar de behandeling van malaria bij kinderen met een lichaamsgewicht tussen  $\geq 5$  kg en  $< 11$  kg heeft aangetoond dat het veiligheidsprofiel in deze groep gelijk is aan het veiligheidsprofiel bij kinderen met een lichaamsgewicht tussen 11 kg en 40 kg en bij volwassenen.

Er zijn slechts beperkte langetermijnveiligheidsgegevens bij kinderen. In het bijzonder is geen onderzoek gedaan naar de langetermijneffecten van Malarone op de groei, de puberteit en de algemene ontwikkeling.

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

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

Onderstaande tabel geeft een samenvatting van bijwerkingen die zijn gemeld omdat ze een mogelijk verband hadden met de behandeling met atovaquon of 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).

<b>Systeem/orgaanklassen</b>	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Onbekend<sup>2</sup></b>
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Anemie Neutropenie <sup>1</sup>			Pancytopenie
Immuunsysteemaandoeningen		Allergische reacties			Angio-oedeem <sup>3</sup> Anafylaxie(zie rubriek 4.4) Vasculitis <sup>3</sup>
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Hyponatriëmie <sup>1</sup> Anorexia	Verhoogde amylase-spiegels <sup>1</sup>		
Psychische stoornissen		Abnormale dromen Depressie	Angst	Hallucinaties	Paniek aanval Huilen Nachtmerries Psychotische stoornis
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Insomnia Duizeligheid			Insult
Hartaandoeningen			Hartkloppingen		Tachycardie
Maagdarmsstelselaandoeningen	Nausea <sup>1</sup> Braken Diarree Buikpijn		Stomatitis		Maagpijn <sup>3</sup> Ontsteking van het mond-slijmvlies <sup>3</sup>
Lever- en galaandoeningen		Verhoogde leverenzym-spiegels <sup>1</sup>			Hepatitis Cholestase <sup>3</sup>
Huid- en onderhuidaandoeningen		Pruritus Rash	Haaruitval Urticaria		Stevens-Johnson syndroom Erythema multiforme Blaren Huidexfoliatie Fotosensitiviteits reacties
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 postmarketingmeldingen 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](http://www.lareb.nl).



## 4.9 Overdosering

Er is onvoldoende ervaring om de gevolgen te voorspellen van een overdosis van Malarone of een specifieke behandeling aan te bevelen. Echter, in de gemelde gevallen van atovaquon overdosis, waren de waargenomen effecten consistent met bekende bijwerkingen van het geneesmiddel. Bij een overdosis moet de patiënt worden gecontroleerd en een standaard ondersteunende behandeling 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 Junior, 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 elektrontransport (op het niveau van het cytochroom-bc<sub>1</sub>-complex) en het verstoren van het mitochondriale membraanpotentiaal. Eén werkingsmechanisme van proguanil, via de metaboliet 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* IC<sub>50</sub> 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 metaboliet cycloguanil (*in vitro* IC<sub>50</sub> tegen verschillende *P. falciparum* stammen is 4-20 ng/ml; enige activiteit van proguanil en een andere metaboliet, 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 in zowel immune als niet-immune patiënten.

#### Klinische Effectiviteit

##### Klinische werkzaamheid bij profylaxe

De werkzaamheid bij niet-immune jonge reizigers is niet direct vastgesteld maar deze kan worden geschat door extrapolatie van de resultaten met betrekking tot de veiligheid en werkzaamheid in studies van 12 weken bij jonge inwoners (semi-immuun) van risicogebieden en tevens door extrapolatie van de resultaten met betrekking tot de veiligheid en werkzaamheid bij zowel niet-immune als semi-immune volwassenen.

Gegevens over kinderen zijn beschikbaar van twee studies waarbij voornamelijk de veiligheid van Malarone Junior bij (niet-immune) reizigers naar risicogebieden is onderzocht. In deze studies ontvingen in totaal 93 reizigers met een gewicht minder dan 40 kg Malarone en 93 ontvingen een andere profylactische antimalariabehandeling (81 chloroquine/proguanil en 12 mefloquine). Het merendeel van deze reizigers ging naar Afrika en de gemiddelde verblijfsduur was tussen de twee en drie weken. Bij geen van de studiedeelnemers zijn gevallen van malaria gemeld.

### Klinische werkzaamheid bij behandeling

Een open label, gerandomiseerde, parallelle groep studie is uitgevoerd in Gabon bij 200 kinderen met een gewicht van  $\geq 5$  tot  $< 11$  kg met bevestigde, ongecompliceerde *P. falciparum* malaria. Behandeling vond plaats met ofwel Malarone Junior ofwel amodiaquine suspensie. In de “intent-to-treat” (ITT)-populatie, was het 28-daagse genezingspercentage 87% in de Malaronegroep (87/100 deelnemers). In de “per-protocol” (PP) populatie was het 28-daagse genezingspercentage 95% in de Malaronegroep (87/92 deelnemers). De genezingspercentages op basis van parasitologie voor de Malaronegroep waren respectievelijk 88% en 95% voor de ITT- en PP-populaties.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Er zijn geen farmacokinetische interacties tussen atovaquon en proguanil bij de aanbevolen doseringen.

In klinische studies naar het profylactische effect, waarbij Malarone aan kinderen is toegediend in een dosis gebaseerd op het lichaamsgewicht, liggen de dalspiegels van atovaquon, proguanil en cycloguanil bij kinderen doorgaans binnen de waarden zoals waargenomen bij volwassenen (zie onderstaande tabel).

Dalplasmaconcentraties [gemiddelde  $\pm$  SD, (spreiding)] van atovaquon, proguanil en cycloguanil gedurende de profylaxe met Malarone bij kinderen\* en volwassenen

atovaquon:proguanil HCl dagelijkse dosering	62,5 mg:25 mg	125 mg:50 mg	187,5 mg:75 mg	250 mg:100 mg
[gewichtscategorie]	[11 – 20 kg]	[21 –30 kg]	[31 –40 kg]	[volwassen > 40 kg]
atovaquon ( $\mu\text{g/ml}$ )	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)
aantal personen	n=87	n=88	n=76	n=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)
aantal personen	n=72	n=83	n=75	n=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)
aantal personen	n=58	n=69	n=66	n=95

\*gepoolde data van 2 studies

### Absorptie

Atovaquon is een sterk lipofiele verbinding met een geringe oplosbaarheid in water. Hoewel er geen biologische beschikbaarheidsgegevens 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 met een interindividuele variabiliteit van 21% (90% BI: 17% - 27%).

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  $C_{\text{max}}$  met een factor 5 ten opzichte van nuchter

innemen. Patiënten wordt geadviseerd Malarone Junior met voedsel of een zuiveldrank in te nemen (zie rubriek 4.2).

Proguanilhydrochloride wordt snel en goed geabsorbeerd met of zonder voedsel.

### **Verdeling**

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 (met een gewicht van meer dan 5 kg) van 20 tot 79 l/kg.

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

### **Biotransformatie**

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 1-2 dagen bij kinderen.

De eliminatiehalfwaardetijden van zowel proguanil als cycloguanil zijn ongeveer 12-15 uur bij kinderen.

De orale klaring van atovaquon en proguanil wordt groter bij een verhoogd lichaamsgewicht en is ongeveer 70% groter bij een patiënt van 40 kg dan bij een patiënt van 20 kg. De gemiddelde orale klaring bij kinderen en bij volwassenen die tussen de 5 en 40 kg wegen varieert van 0,5 tot 6,3 l/uur voor atovaquon en van 8,7 tot 64 l/uur voor proguanil.

### **Farmacokinetiek bij patiënten met verminderde nierfunctie**

Er zijn geen studies uitgevoerd bij kinderen met een verminderde nierfunctie.

Bij volwassen 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 volwassen patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (< 30 ml/min) 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**

Er zijn geen studies uitgevoerd bij kinderen met een verminderde leverfunctie.

Bij volwassenen met een licht tot matig verminderde leverfunctie is, vergeleken met gezonde patiënten, geen klinisch significant verschil in de blootstelling aan atovaquon waargenomen.

Bij volwassen patiënten met een licht tot matig verminderde leverfunctie is 85% toename in de proguanil AUC te zien zonder een verschil in de eliminatiehalfwaardetijd. Ook is er een 65-68% verlaging van de  $C_{\max}$  en AUC voor cycloguanil.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over volwassen patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.2).

## **5.3 Gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek**

### **Toxiciteit bij herhaalde toediening**

De uitkomsten van herhaalde toedieningen met 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 Junior combinatie, worden deze uitkomsten als klinisch weinig relevant beschouwd.

### **Reproductietoxiciteitsstudies**

Bij ratten en konijnen werd geen bewijs gevonden dat de combinatie atovaquon-proguanilhydrochloride 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 Junior 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 in 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 klinisch van belang. 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

Poloxamer 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

IAin\_Relocation NL

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

RVG 28319

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 5 maart 2003

Datum van laatste verlenging: 13 juli 2012

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 16 april 2020