

---

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Malarone 250 mg/100 mg filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke Malarone tablet 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 op één zijde 'GX CM3' gegraveerd.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1. Therapeutische indicaties

Malarone is een combinatieproduct dat een vaste dosis atovaquon en proguanilhydrochloride bevat en een schizonticide werking in het bloed uitoefent. Deze combinatie is eveneens actief tegen de schizonten van *Plasmodium falciparum* in de lever. Het is geïndiceerd voor:

- profylaxe van *Plasmodium falciparum*-malaria.
- de behandeling van acute ongecompliceerde malaria veroorzaakt door *Plasmodium falciparum*.

Aangezien Malarone doeltreffend is tegen de gevoelige en resistente stammen van *P. falciparum*, is het vooral aanbevolen voor de profylaxe en de behandeling van *P. falciparum*-malaria, in gebieden waar de pathogeen mogelijk resistent is tegen andere antimalariamiddelen.

Zowel de officiële richtlijnen als de beschikbare lokale informatie over het optreden van resistentie tegen antimalariamiddelen moeten in acht genomen worden. Officiële richtlijnen bevatten normaal zowel de richtlijnen van de WGO als die van de lokale gezondheidsautoriteiten.

#### 4.2. Dosering en wijze van toediening

##### Wijze van toediening

De dagelijkse dosis moet bij voorkeur ingenomen worden met voedsel of met een melkdrink (om de maximale absorptie te verzekeren), elke dag op hetzelfde tijdstip.

Indien patiënten geen voedsel kunnen verdragen, moet Malarone wel toegediend worden maar de systemische blootstelling aan atovaquon zal verminderd zijn.

In geval van braken binnen het uur na inname dient een nieuwe dosis ingenomen te worden.

## Dosering

### Profylaxe:

Profylaxe moet

- gestart worden 24 tot 48 uur vóór het betreden van een gebied waar malaria endemisch voorkomt,
- vervolgens ingenomen worden tijdens het hele verblijf,
- en voortgezet gedurende 7 dagen na het verlaten van het gebied.

De veiligheid en doeltreffendheid van Malarone werden vastgesteld in studies tot 12 weken bij inwoners (semi-immuun) van een endemisch gebied.

Bij niet-immune personen was de gemiddelde duur van blootstelling in klinische studies 27 dagen.

### **Dosering bij volwassenen**

1 Malarone tablet per dag.

Malarone tabletten worden niet aanbevolen als malariaprofylaxe bij personen met een lichaamsgewicht onder de 40 kg. Malarone Junior tabletten worden aanbevolen als malariaprofylaxe bij personen met een lichaamsgewicht onder de 40 kg.

## Behandeling

### **Dosering bij volwassenen**

Vier Malarone tabletten, in één enkele inname, gedurende drie opeenvolgende dagen.

### **Dosering bij kinderen**

- gewicht van 11 tot 20 kg: één tablet per dag, gedurende drie opeenvolgende dagen
- gewicht van 21 tot 30 kg: twee tabletten in één enkele inname, gedurende drie opeenvolgende dagen
- gewicht van 31 tot 40 kg: drie tabletten in één enkele inname, gedurende drie opeenvolgende dagen
- gewicht > 40 kg: dezelfde dosis als voor volwassenen

### **Dosering bij oudere personen**

Een farmacokinetische studie geeft aan dat er geen doseringsaanpassingen nodig zijn voor oudere personen (zie rubriek 5.2).

### **Dosering bij leverinsufficiëntie**

Een farmacokinetische studie geeft aan dat er geen doseringsaanpassingen nodig zijn bij patiënten met een lichte tot matige leverinsufficiëntie. Alhoewel er geen studies zijn uitgevoerd bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie, zal het naar verwachting niet nodig zijn om speciale voorzorgen te nemen of de dosering aan te passen (zie rubriek 5.2).

### **Dosering bij nierinsufficiëntie**

Farmacokinetische studies geven aan dat er geen doseringsaanpassingen nodig zijn bij patiënten met een lichte tot matige nierinsufficiëntie. Bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <30ml/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 ernstige nierinsufficiëntie wordt verwezen naar rubriek 4.3.

### 4.3. Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Malarone is gecontra-indiceerd voor de profylaxe van *P. falciparum*-malaria bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinine klaring < 30 ml/min.).

### 4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Personen die Malarone als malariaprofylaxe of -behandeling innemen moeten een tweede dosis nemen bij braken binnen het uur na inname van de tabletten. In het geval van diarree, moet het normale toedieningsschema voortgezet worden. De absorptie van atovaquon kan verminderd zijn bij patiënten met diarree of braken, maar diarree of braken ging niet gepaard met een verminderde doeltreffendheid in klinische studies met Malarone voor malariaprofylaxe. Net zoals bij andere antimalariageeneesmiddelen, moeten personen met diarree of die braken echter de raad krijgen om door te gaan met de preventieve maatregelen tegen malaria door persoonlijke beschermende maatregelen te nemen (insectenwerend middel, muskietennet).

Bij patiënten met acute malaria die met diarree of braken gepaard gaat, moet een andere therapie worden overwogen. Als Malarone wordt gebruikt om malaria te behandelen bij deze patiënten, moeten de parasitemie alsook de klinische toestand van de patiënt nauwkeurig worden gecontroleerd.

Malarone werd niet bestudeerd bij de behandeling van hersenmalaria, noch bij de behandeling van andere ernstige verschijnselen van gecompliceerde malaria, zoals hyperparasitemie, longoedeem of nierinsufficiëntie.

In sommige gevallen werden ernstige allergische reacties (inclusief anafylaxie) gemeld bij patiënten die Malarone innamen. Als een patiënt een allergische reactie ondervindt (zie rubriek 4.8), moet de inname van Malarone meteen worden stopgezet en moet een geschikte behandeling worden ingesteld.

Malarone toonde geen activiteit tegen hypnozoïten van *Plasmodium vivax* daar een terugkeer van de parasiet regelmatig optrad wanneer malaria veroorzaakt door *P. vivax* met enkel Malarone werd behandeld. Reizigers die intens zijn blootgesteld aan *P. vivax* of *P. ovale* en diegenen die malaria veroorzaakt door een van deze parasieten hebben ontwikkeld, vereisen extra behandeling met een geneesmiddel dat actief is tegen hypnozoïten.

In het geval van heropflakkerende infecties veroorzaakt door *P. falciparum* na behandeling met Malarone of falen van chemoproylaxe met Malarone, moeten de patiënten behandeld worden met een ander bloedschizonticide daar dergelijke voorvallen kunnen wijzen op een resistentie van de parasiet.

De parasitemie moet nauwlettend gevolgd worden bij patiënten die gelijktijdig tetracycline toegediend krijgen (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening van Malarone en efavirenz of versterkte protease-inhibitoren moet vermeden worden waar mogelijk (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening van Malarone en rifampicine of rifabutine is niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdig gebruik van metoclopramide is niet aanbevolen. Een andere anti-emetische behandeling dient te worden gegeven (zie rubriek 4.5).

Voorzichtigheid wordt aanbevolen wanneer een preventieve of curatieve behandeling met Malarone wordt gestart of stopgezet bij patiënten op continue behandeling met warfarine of andere coumarine-anticoagulantia (zie rubriek 4.5).

Atovaquon kan de bloedspiegels van etoposide en zijn metaboliet verhogen (zie rubriek 4.5).

Bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring <30ml/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 de doeltreffendheid van Malarone (atovaquon 250 mg/proguanilhydrochloride 100 mg tabletten) werd niet vastgesteld voor de preventie van malaria bij patiënten die minder dan 40 kg wegen of voor de curatieve behandeling van malaria bij patiënten die minder dan 11 kg wegen.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg), dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

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

Gelijktijdige toediening van rifampicine of rifabutine wordt niet aanbevolen aangezien het bekend is dat deze de plasmaconcentratie van atovaquon met respectievelijk ongeveer 50% en 34% verminderen (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdige behandeling met metoclopramide bleek te resulteren in een significante vermindering (met ongeveer 50%) in de plasmaconcentratie van atovaquon (zie rubriek 4.4).  
Er moet een andere anti-emetische behandeling worden gegeven.

Wanneer het samen met efavirenz of versterkte protease-inhibitoren wordt toegediend, werd een daling gaande tot 75% opgemerkt in de atovaquonconcentratie. Indien mogelijk moet deze combinatie vermeden worden (zie rubriek 4.4).

Proguanil kan het effect van warfarine en andere coumarine-anticoagulantia versterken wat kan leiden tot een verhoogd bloedingsrisico. Het mechanisme van deze mogelijke geneesmiddeleninteractie is niet bekend. Voorzichtigheid is geboden bij het opstarten of stoppen van malariaprofylaxe of -behandeling met atovaquon-proguanil bij patiënten op continue behandeling met orale anticoagulantia. Afhankelijk van de INR-waarden kan het nodig zijn de dosering van orale anticoagulantia aan te passen tijdens een behandeling met Malarone of na de stopzetting ervan.

Gelijktijdige behandeling met tetracycline is in verband gebracht met een vermindering in de plasmaconcentratie van atovaquon.

De gelijktijdige toediening van atovaquon in een dosis van 45mg/kg/dag aan kinderen (n=9) met acute lymfoblastische leukemie ter profylaxis van PCP verhoogde de plasmaspiegels (AUC) van etoposide en zijn metaboliet etoposide catechol met een mediaan van 8,6% (P=0,055) en 28,4% (P=0,031) (respectievelijk vergeleken met de gelijktijdige toediening van etoposide en sulfamethoxazol-trimethoprim). Voorzichtigheid is aanbevolen bij patiënten die concomitante therapie met etoposide krijgen (zie rubriek 4.4).

Proguanil wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd via CYP2C19. Nochtans zijn er geen potentiële farmacokinetische interacties met andere substraten, inhibitoren (zoals moclobemide, fluvoxamine) of inductoren (zoals artemisinine, carbamazepine) van CYP2C19 bekend (zie rubriek 5.2).

#### **4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

Zwangerschap

De veiligheid van atovaquon en proguanilhydrochloride wanneer gelijktijdig toegediend voor gebruik tijdens de zwangerschap bij de mens werd niet vastgesteld en het mogelijke risico is niet bekend.

Proefdierstudies met de combinatie gaven geen aanwijzingen voor teratogeniciteit. De individuele componenten hadden geen effect op de worp of pre- en postnatale ontwikkeling. Bij een teratogeniciteitsstudie werd maternale toxiciteit gevonden bij drachtige konijnen (zie rubriek 5.3).

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

De Malarone-component proguanil remt het dihydrofolaatreductase-enzym van de parasiet. Er zijn geen klinische gegevens die aangeven dat foliumzuursupplementen de doeltreffendheid van het geneesmiddel verminderen. 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 concentratie atovaquon in de melk bedroeg in een studie bij ratten 30% van het maternale plasmagehalte. Of atovaquon bij de mens in de moedermelk wordt afgescheiden is niet bekend.

Proguanil wordt in kleine hoeveelheden in de moedermelk afgescheiden.

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

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

Er werd draaierigheid gemeld. Patiënten moeten worden gewaarschuwd dat, als ze daar last van hebben, ze geen wagen mogen besturen, noch machines mogen bedienen, noch mogen deelnemen aan activiteiten die een risico kunnen vormen voor henzelf of voor anderen.

#### 4.8. Bijwerkingen

In klinische studies van Malarone voor de behandeling van malaria, waren de vaakst gerapporteerde bijwerkingen: buikpijn, hoofdpijn, anorexie, misselijkheid, braken, diarree en hoesten.

In klinische studies van Malarone voor de profylaxe van malaria, waren de vaakst gerapporteerde bijwerkingen: hoofdpijn, buikpijn en diarree.

De volgende tabel geeft een overzicht van de bijwerkingen waarvoor vermoed werd dat er een (minstens mogelijk) causaal verband was met behandeling met atovaquon-proguanil afkomstig van klinische studies of van spontane meldingen na het in de handel brengen. De volgende overeenkomst wordt gebruikt voor de frequentieclassificatie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bij kinderen zijn de veiligheidsgegevens op lange termijn beperkt. Meer bepaald werden de effecten op lange termijn van Malarone op de groei, de puberteit en de algemene ontwikkeling niet bestudeerd.

| Systeem/orgaan-<br>lassen             | Zeer vaak | Vaak                               | Soms | Zelden | Niet bekend <sup>2</sup> |
|---------------------------------------|-----------|------------------------------------|------|--------|--------------------------|
| Bloed- en<br>lymfestelselaandoeningen |           | Anemie<br>Neutropenie <sup>1</sup> |      |        | Pancytopenie             |

|   |  |   |  |               |  |
|---|--|---|--|---------------|--|
| Immuunsysteemaandoeningen                                 |  | Allergische reacties                      |  |               | Angio-oedeem <sup>3</sup><br>Anafylaxis (zie rubriek 4.4)<br>Vasculitis <sup>3</sup>                                     |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen                    |  | Hyponatriëmie <sup>1</sup><br>Anorexie    | Verhoogde amylasespiegels <sup>1</sup> |               |  |
| Psychische stoornissen                                    |  | Abnormale dromen<br>Depressie             | Angst                                  | Hallucinaties | Paniek<br>Huilen<br>Nachtmerries<br>Psychotische stoornis  |
| Zenuwstelselaandoeningen                                  | Hoofdpijn <sup>1</sup>   | Slapeloosheid<br>Duizeligheid             |  |               | Epileptische aanval  |
| Hartaandoeningen  |  |   | Palpitaties                            |               | Tachycardie  |
| Maagdarmselselaandoeningen                                | Misselijkheid <sup>1</sup><br>Braken<br>Diarree<br>Abdominale pijn |   | Ontsteking van het mondslijmvlies      |               | Maagklachten <sup>3</sup><br>Mondzweren <sup>3</sup>   |
| Lever- en galaandoeningen                                 |  | Verhoogde leverenzymspiegels <sup>1</sup> |  |               | Hepatitis<br>Cholestase <sup>3</sup>   |
| Huid- en onderhuidaandoeningen                            |  | Pruritis<br>Huiduitslag                   | Haaruitval<br>Urticaria                |               | Stevens-Johnson-syndroom<br>Erythema multiforme<br>Blaarvorming<br>Afschilfering van de huid<br>Lichtgevoelheidsreacties |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen     |  | Koorts                                    |  |               |  |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen |  | Hoest                                     |  |               |  |

1. Frequentie afkomstig uit de bijsluiter van atovaquon. Patiënten die deelnamen aan klinische studies met atovaquon kregen hogere dosissen en hadden vaak verwickelingen van gevorderde humane immunodeficiëntievirusziekte (hiv). Het is mogelijk dat deze voorvallen met een lagere frequentie of helemaal niet waargenomen werden in klinische studies met atovaquon-proguanil.
2. Afkomstig van spontane meldingen na het in de handel brengen. Daarom is de frequentie niet bekend.
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 nationale meldsysteem:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten  
Afdeling Vigilantie  
Postbus 97  
1000 Brussel  
Madou  
Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)  
e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be)

#### **4.9. Overdosering**

Er is onvoldoende ervaring om de gevolgen van een overdosering met Malarone te voorspellen, of om hiervoor een specifiek beleid voor te stellen. Bij de gerapporteerde gevallen van overdosering met atovaquon waren de waargenomen effecten echter in lijn met de bekende nevenwerkingen van het geneesmiddel. Indien een overdosering vastgesteld wordt, moet de patiënt gemonitord worden en een standaard ondersteunende therapie ingesteld worden.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1. Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Antimalariamiddelen, ATC-code: P01B B51.

#### Werkingsmechanisme

De werkzame stoffen in Malarone, atovaquon en proguanilhydrochloride, interfereren met twee verschillende routes die betrokken zijn bij de biosynthese van pyrimidines die nodig zijn voor de replicatie van het nucleïnezuur van de parasieten. Atovaquon werkt tegen *P. falciparum* door remming van het mitochondriale elektronentransport op het niveau van het cytochroom bc<sub>1</sub>-complex en het verstoren van de mitochondriale membraanpotentiala. Eén werkingsmechanisme van proguanil, via zijn metaboliet cycloguanil, is remming van het dihydrofolaatreductase, wat de deoxythymidylaatsynthese verstoort. Proguanil heeft ook een antimalariawerking die onafhankelijk is van zijn metabolisme tot cycloguanil. Proguanil, in tegenstelling tot cycloguanil, is in staat het membraanpotentiala verstorende vermogen van atovaquon in malariaparasieten te versterken. Dit laatste mechanisme zou de waargenomen synergie kunnen verklaren bij het gebruik van de combinatie van atovaquon en proguanil.

#### Microbiologie

Atovaquon oefent een krachtige werking uit op de stammen van *Plasmodium species* (IC<sub>50</sub> *in vitro* tegen *P. falciparum* van 0,23 - 1,43 ng/ml).

Atovaquon vertoont geen kruisresistentie met andere huidige gebruikte antimalaria-middelen. *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 berust op de hoofdmoleculen cycloguanil ( $IC_{50}$  *in vitro* tegen diverse stammen van *P. falciparum* van 4 - 20 ng/ml; proguanil en 4-chloorfenylbiguanide, een andere moleculen, oefenen een zekere werking uit,  $IC_{50}$  *in vitro* van 600 - 3000 ng/ml).

Uit *in-vitro* studies met *P. falciparum* is gebleken dat de combinatie van atovaquon met proguanil een synergetische werking uitoefent. Deze verhoogde doeltreffendheid werd eveneens aangetoond in klinische studies bij zowel geïmmuniseerde als bij niet-geïmmuniseerde patiënten.

## 5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Er zijn geen farmacokinetische interacties tussen atovaquon en proguanil bij de aanbevolen doseringen. Tijdens klinische studies, waarin kinderen Malarone kregen in dosissen volgens hun lichaamsgewicht, lagen de minimale plasmaspiegels van atovaquon, proguanil en cycloguanil bij kinderen doorgaans binnen het bij de volwassenen waargenomen interval.

### Absorptie

Atovaquon is een sterk lipofiele verbinding met een geringe oplosbaarheid in water. Bij hiv-patiënten is de absolute biologische beschikbaarheid van één enkele dosis atovaquon van 750 mg met voedsel 23%, met een interindividuele variabiliteit van ongeveer 45%.

Vetrijke voeding verhoogt de snelheid en mate van absorptie van atovaquon, verhoogt de oppervlakte onder de curve (AUC) met een factor 2 tot 3 en de  $C_{max}$  met een factor 5, in vergelijking met de inname op een nuchtere maag. Het is dus aan te bevelen dat de patiënten hun tabletten Malarone innemen met voedsel of met een melkdrank (zie rubriek 4.2).

Proguanilhydrochloride wordt snel en in belangrijke mate geabsorbeerd, ongeacht of het al dan niet met voedsel ingenomen wordt.

### Distributie

Het schijnbaar distributievolume van atovaquon en van proguanil hangt af van het lichaamsgewicht.

Atovaquon is sterk aan plasma-eiwitten gebonden (> 99%), maar *in vitro* verdringt het andere sterk eiwitgebonden geneesmiddelen niet, wat erop wijst dat geneesmiddelinteracties als gevolg van die verdringing onwaarschijnlijk zijn.

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

De eiwitbinding van proguanil bedraagt 75%. Na orale toediening varieert het distributievolume 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.

### Biotransformatie

Er zijn geen aanwijzingen dat atovaquon wordt gemetaboliseerd, en de excretie van atovaquon in de urine is verwaarloosbaar. Atovaquon wordt hoofdzakelijk onveranderd geëlimineerd (> 90%) in de feces.

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



Bij de toediening van Malarone in de aanbevolen dosissen blijkt de mate van metabolisering van proguanil geen invloed te hebben op de behandeling of profylaxe van malaria.

#### Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd van atovaquon bedraagt ongeveer 2 tot 3 dagen bij volwassenen en 1 tot 2 dagen bij kinderen.

De eliminatiehalfwaardetijd van proguanil en van cycloguanil bedraagt ongeveer 12 tot 15 uur, zowel bij volwassenen als bij kinderen.

De orale klaring van atovaquon en van proguanil stijgt met een toenemend lichaamsgewicht en is bijna 70% hoger bij een patiënt van 80 kg in vergelijking met een patiënt van 40 kg. De gemiddelde orale klaring bij pediatrische en volwassen patiënten van 10 tot 80 kg varieert van 0,8 tot 10,8 l/u voor atovaquon en van 15 tot 106 l/u 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 ouderen vergeleken met jongere patiënten (de AUC is met 140% verhoogd en de  $C_{max}$  met 80%), maar er is geen klinisch significante verschil in eliminatiehalfwaardetijd (zie rubriek 4.2).

#### Farmacokinetiek bij patiënten met nierinsufficiëntie

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

Bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie 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 ernstige nierinsufficiëntie, wat mogelijk kan resulteren in een accumulatie van het geneesmiddel bij herhaalde toediening (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

#### Farmacokinetiek bij patiënten met leverinsufficiëntie

Bij patiënten met een lichte tot matige leverinsufficiëntie is er vergeleken met gezonde patiënten geen klinisch significant verschil in de blootstelling aan atovaquon waargenomen.

Bij patiënten met een lichte tot matige lever insufficiëntie is een 85% toename in proguanil AUC te zien zonder een verschil in de eliminatiehalfwaardetijd en een 65 – 68% verlaging van de  $C_{max}$  en AUC voor cycloguanil.

Er zijn geen gegevens beschikbaar bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

### 5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

#### Toxiciteit bij herhaalde toediening:

De resultaten van toxiciteitsstudies met herhaalde toediening met atovaquon/proguanilhydrochloride waren geheel proguanil gerelateerd en zijn waargenomen bij dosissen die geen significante marge van blootstelling gaven ten opzichte van de verwachte klinische blootstelling. Daar proguanil uitgebreid en veilig is gebruikt voor de behandeling en profylaxe van malaria met doseringen die vergelijkbaar zijn met degene die gebruikt worden in de combinatie, worden deze resultaten als weinig relevant beschouwd voor de klinische situatie.

#### Studies naar de reproductietoxiciteit:

Bij ratten en konijnen werd er geen bewijs gevonden dat de combinatie teratogeen zou zijn. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van de combinatie op fertiliteit, pre- of postnatale ontwikkeling. In studies met de individuele componenten van Malarone werd echter geen effect op deze parameters waargenomen. In een teratogeniciteitsstudie bij konijnen waarin de combinatie gebruikt werd, werd een onverklaarde toxiciteit bij de moeder gevonden bij een systemische blootstelling die vergelijkbaar was met de therapeutische dosering bij volwassenen.

#### Mutageniciteit:

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

Er werden geen mutageniciteitsstudies uitgevoerd met de combinatie atovaquon-proguanil.

Met cycloguanil, de actieve metaboliet van proguanil, was de Amestest eveneens negatief, maar waren de muis-lymfoomtest en de muis-micronucleustest positief. Deze positieve resultaten met cycloguanil (een dihydrofolaatantagonist) waren significant verminderd of afwezig met foliumzuur suppletie.

#### Carcinogeniciteit:

Oncogeniciteitsstudies bij muizen met alleen atovaquon toonden een verhoogde incidentie van hepatocellulair adenoom en carcinoom. Deze bevindingen werden niet waargenomen bij ratten, en mutageniciteitstesten waren negatief. Deze bevindingen lijken verband te houden met de intrinsieke gevoeligheid van muizen voor atovaquon, en werden niet relevant geacht voor klinische situaties.

Oncogeniciteitsstudies met alleen proguanil lieten geen aanwijzingen zien van carcinogeniciteit bij ratten en muizen.

Oncogeniciteitsstudies met proguanil in combinatie met atovaquon zijn niet uitgevoerd.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1. Lijst van hulpstoffen

#### Tabletkern

Poloxameer 188  
Microkristallijne cellulose  
Laagesubstitueerde hydroxypropylcellulose  
Povidon K30  
Natriumzetmeelglycolaat (Type A)  
Magnesiumstearaat

#### Omhulling

Hypromellose  
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**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### **6.5. Aard en inhoud van de verpakking**

PVC-aluminium, kindveilige folieblisterverpakking met 12 tabletten.

### **6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.  
Avenue Fleming, 20  
B-1300 Wavre

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

BE 186821

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13/10/1997

Datum van laatste verlenging: 23/05/2012

## **10. Datum van HERZIENING VAN DE TEKST**

11/2023

Goedkeuring: 12/2023