

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Malarone 250 mg/100 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver Malarone tafla inniheldur 250 mg atóvakón og 100 mg prógúanílhýdróklóríð.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Kringlóttar, tvíkúptar, bleikar töflur með ígreiptri áletrun „GX CM3“ á annarri hlið.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Í Malarone eru tvö virk efni, atóvakón og prógúanílhýdróklóríð. Malarone hefur sníkladrepandi verkun í blóði og hefur einnig verkun á *Plasmodium falciparum* sníkla í lifur.

Það er ætlað til:

Fyrirbyggjandi meðferðar gegn *Plasmodium falciparum* malaríu.

Meðferðar við bráðri *Plasmodium falciparum* malaríu, án fylgikvilla.

Vegna þess að Malarone hefur verkun gegn lyfjanæmum og lyfjaónæmum *Plasmodium falciparum* sníklum er sérstaklega mælt með Malarone til að fyrirbyggja *P. falciparum* malaríu og til meðferðar við *P. falciparum* malaríu í þeim tilvikum þar sem sýkingarvaldurinn gæti verið ónæmur fyrir öðrum malaríulyfjum.

Hafa ber opinberar leiðbeiningar og staðbundnar upplýsingar um algengi ónæmis fyrir malaríulyfjum í huga. Með opinberum leiðbeiningum er yfirleitt átt við leiðbeiningar frá Alþjóðlegu heilbrigðismálastofnuninni sem og heilbrigðisyfirvöldum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Lyfjagjöf

Daglegan skammt skal taka inn ásamt fæðu eða mjólkurdrykk (til þess að tryggja hámarksfrásog), á sama tíma á hverjum degi.

Gefa skal sjúklingum Malarone þó að þeir haldi ekki niðri fæðu, en þéttni atóvakóns í líkamanum verður minni. Ef um uppköst er að ræða innan einnar klukkustundar frá inntöku Malarone skal gefa annan skammt.

Skammtar

Fyrirbyggjandi meðferð:

Fyrirbyggjandi meðferð skal

- hefja 24 til 48 klukkustundum áður en farið er inn á malaríusvæði,
- halda áfram meðan á dvöl stendur.
- halda áfram í 7 daga að dvöl lokinni.

Hjá íbúum (hálf-ónæmum einstaklingum) malaríusvæða hefur öryggi og verkun Malarone verið staðfest með rannsóknum sem staðið hafa í allt að 12 vikur.

Skammtar handa fullorðnum

Ein Malarone tafla á dag.

Malarone töflur eru ekki ráðlagðar til fyrirbyggjandi meðferðar hjá einstaklingum sem eru undir 40 kg að þyngd. Mælt er með Malarone „peadiatic“ töflum (töflum fyrir börn) við fyrirbyggjandi meðferð hjá einstaklingum sem eru <40 kg að þyngd.

Meðferð

Skammtar handa fullorðnum

Fjórar Malarone töflur í einum skammti daglega, í þrjá daga samfleytt.

Skammtar handa börnum

11-20 kg að þyngd.	Ein tafla daglega, í þrjá daga samfleytt.
21-30 kg að þyngd.	Tvær töflur í einum skammti daglega, í þrjá daga samfleytt.
31-40 kg að þyngd.	Þrjár töflur í einum skammti daglega, í þrjá daga samfleytt.
>40 kg að þyngd.	Skammtar eins og fyrir fullorðna.

Skammtar handa öldruðum

Rannsókn á lyfjahvörfum sýnir að ekki er þörf á aðlögun skammta hjá öldruðum (sjá kafla 5.2).

Skammtar handa sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi

Rannsókn á lyfjahvörfum sýnir að ekki er þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi. Þó að ekki hafi verið gerðar rannsóknir á sjúklingum með verulega skerðingu á lifrarstarfsemi er ekki talið að þörf sé á sérstakri varúð eða aðlögun skammta (sjá kafla 5.2).

Skammtar handa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi

Rannsóknir á lyfjahvörfum sýna að ekki er þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi. Hjá sjúklingum með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun <30 ml/mín.) skal ráðleggja önnur lyf en Malarone til meðferðar við bráðri *P. faiciparum* malaríu þegar það er mögulegt (sjá kafla 4.4 og 5.2). Um fyrirbyggjandi meðferð gegn *P. falciparum* malaríu hjá sjúklingum með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.3).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Ekki má nota Malarone til fyrirbyggjandi meðferðar við *P. falciparum* malaríu hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun <30 ml/mín.).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ef einstaklingar sem taka Malarone í fyrirbyggjandi augnamiði eða til meðferðar við malaríu kasta upp innan einnar klukkustundar frá því að þeir taka lyfið eiga þeir að taka annan skammt. Ef um niðurgang er að ræða skal taka lyfið eins og venjulega. Frásog atóvakóns getur verið skert hjá sjúklingum sem eru með niðurgang eða uppköst, en ekki var um minnkaða verkun að ræða í tengslum við niðurgang eða uppköst í klínískum rannsóknum á verkun Malarone til fyrirbyggjandi meðferðar gegn malaríu. Engu að síður, eins og á við um önnur malaríulyf, skal ráðleggja sjúklingum sem eru með niðurgang eða uppköst að halda áfram að gera ráðstafanir til varnar gegn malaríu (flugnafætur, flugnanet).

Fyrir sjúklinga með bráða malaríu sem eru með niðurgang og uppköst, skal íhuga aðra meðferð. Ef Malarone er notað til meðferðar við malaríu hjá þessum sjúklingum skal hafa nákvæmt eftirlit með sníklum í blóði og klínísku ástandi sjúklingsins.

Malarone hefur ekki verið metið með tilliti til meðferðar við malaríu í heila eða öðrum flóknum tilvikum malaríu, þ.á m. mikils fjölda sníkla í blóði, (hyperparasitaemia), lungnabjúgs og nýrnabilunar.

Einstaka tilkynningar hafa borist um alvarleg ofnæmisviðbrögð (þar á meðal ofnæmislost) hjá sjúklingum sem taka Malarone. Fáir sjúklingur ofnæmisviðbrögð (sjá kafla 4.8) skal hætta inntöku Malarone tafarlaust og hefja viðeigandi meðferð.

Sýnt hefur verið fram á að Malarone hefur enga verkun gegn *Plasmodium vivax* sníklum í dvala (hypnozoites), þar sem enduruppkoma sníkla var algeng þegar *P. vivax* malaría var eingöngu meðhöndluð með Malarone. Ferðamenn sem eru verulega útsettir fyrir *P. vivax* eða *P. ovale*, og þeir sem fá malaríu af völdum annars hvors þessara sníkla, þurfa að auki meðferð sem er virk gegn sníklum í dvala (hypnozoites).

Þegar sýkingar af völdum *P. falciparum* taka sig upp aftur eftir meðferð með Malarone, eða fyrirbyggjandi lyfjameðferð með Malarone hefur brugðist, skal veita sjúklingum meðferð með öðru lyfi sem einnig hefur sníkladrepandi verkun í blóði, vegna þess að slík tilvik geta verið vegna ónæmis sníkilsins.

Fylgjast skal náið með sníklum í blóði sjúklinga sem fá samhliða meðferð með tetracyklíni (sjá kafla 4.5).

Samhliðagjöf Malarone og efavírens eða örvaðra próteasahemla (boosted protease-inhibitors) skal ávallt forðast ef unnt er (sjá kafla 4.5).

Samhliðagjöf Malarone og rífampicíns eða rífabútíns er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

Samhliðanotkun metóklópramíðs er ekki ráðlögð. Nota skal aðra meðferð gegn ógleði (sjá kafla 4.5).

Ráðlagt er að gæta varúðar þegar varnandi meðferð gegn malaríu eða meðferð með Malarone er hafin eða henni hætt hjá sjúklingum í samfelldri meðferð með warfaríni eða öðrum kúmarín segavarnarlyfjum (sjá kafla 4.5).

Atóvakón getur hækkað gilditni etóposíðs og umbrotsefnis þess (sjá kafla 4.5).

Hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun <30 ml/mín.) skal ráðleggja önnur lyf en Malarone til meðferðar við bráðri *P. falciparum* malaríu þegar það er mögulegt (sjá kafla 4.2, 4.3 og 5.2).

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Malarone (atóvakóns 250 mg/prógúanílhýdróklóríðs 100 mg taflna) við varnandi meðferð gegn malaríu hjá sjúklingum sem veга innan við 40 kg eða við meðferð gegn malaríu hjá börnum sem veга innan við 11 kg.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Samhliðameðferð með rifampicíni eða rifabútíni er ekki ráðlögð vegna þess að hún lækkar blóðþéttni atóvakóns um annars vegar u.þ.b 50% og hins vegar um u.þ.b. 34% (sjá kafla 4.4).

Samhliðameðferð með metóklópramíði hefur verið sett í samband við marktæka lækkun (um 50%) á plasmáþéttni atóvakóns (sjá kafla 4.4).

Nota skal aðra meðferð gegn ógleði.

Lækkun á þéttni atóvakóns um allt að 75% hefur komið fram við gjöf ásamt efavírenzi eða örvuðum próteasahemlum. Þessar samsetningar skal ávallt forðast ef unnt er (sjá kafla 4.4).

Prógúaníl getur aukið áhrif warfaríns og annarra kúmarínskyldra segavarnarlyfja sem getur valdið aukinni hættu á blæðingum. Ekki hefur verið staðfest hvernig þessi milliverkun verður. Varúð er ráðlögð þegar byrjað er að nota atóvakón-prógúaníl, fyrirbyggjandi eða sem meðferð gegn malaríu, og þegar notkun þess er hætt, hjá sjúklingum í samfelldri meðferð með segavarnarlyfjum til inntöku. Aðlagga getur þurft skammta segavarnarlyfsins til inntöku meðan á meðferð með Malarone stendur eða eftir að henni er hætt, samkvæmt niðurstöðum INR mælinga.

Samhliðameðferð með tetracyklíni hefur verið sett í samband við lækkun á plasmáþéttni atóvakóns.

Samhliðanotkun atóvakóns í skömmtum sem voru 45 mg/kg/dag hjá börnum (n=9) með brátt eitilfrumuhvítblæði til varnar gegn *Pneumocystis carinii* -lungnabólgu (PCP) reyndist auka þéttni etóposíðs í plasma (AUC) um að miðgildi 8,6% (P=0,055) og umbrotsefnis þess etóposíðkatekóls um 28,4% (P=0,031) (samanborið við samhliðagjöf etóposíðs og súlfametoxazól-trímetópríms). Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem fá samhliðameðferð með etóposíði (sjá kafla 4.4).

Prógúaníl umbrotnar aðallega fyrir tilstilli CYP2C19. Hugsanlegar lyfjahvarfamilliverkanir við önnur hvarfefni, hemla (t.d. móklóbemíð, flúvoxamín) eða örva (t.d. artemisinín, karbamazepín) CYP2C19 eru hins vegar ekki þekktar (sjá kafla 5.2).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Öryggi samhliðanotkunar atóvakóns og prógúaníl hýdróklóríðs á meðgöngu hefur ekki verið staðfest og er hugsanleg áhætta óþekkt.

Dýrarrannsóknir benda ekki til þess að samsetning þessara lyfja valdi fæðingargöllum. Lyfin, hvort fyrir sig, hafa ekki haft áhrif á got og ekki á þroska fósturs eða þroska afkvæmis. Eiturverkanir á móður komu fram hjá ungafullum kanínum í rannsókn á mögulegum skaðlegum áhrifum á fóstur (sjá kafla 5.3). Notkun Malarone á meðgöngu skal aðeins íhuga ef væntanlegur ávinningur fyrir móður vegur þyngra en hugsanleg áhætta fyrir fóstrið.

Prógúaníl þáttur Malarone hamlar tvíhýdrófólat afoxunarmiðli sníkilsins. Engar klínískar niðurstöður benda til þess að inntaka fólats dragi úr verkun lyfsins. Konur á barneignaraldri sem taka fólat til að fyrirbyggja fæðingargalla á fósturmænu, skulu halda inntöku fólats áfram meðan á Malarone meðferð stendur.

Brjóstagjöf

Í rannsókn á rottum var þéttni atóvakóns í mjólk 30% af þéttni þess í plasma móður á sama tíma. Ekki er vitað hvort atóvakón skilst út í brjóstamjólk.

Prógúaníl skilst út í brjóstamjólk í örliðu magni.

Konur með börn á brjósti skulu ekki taka inn Malarone.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Greint hefur verið frá svima. Vara á sjúklinga við því, að fáir þeir svima eiga þeir ekki að aka, stjórna vélum eða taka þátt í athöfnum sem gætu reynst þeim sjálfum eða öðrum hættulegar.

4.8 Aukaverkanir

Í klínískum rannsóknum á Malarone, við meðferð á malaríu, voru algengustu skráðu aukaverkanirnar kviðverkir, höfuðverkur, lystarleysi, ógleði, uppköst, niðurgangur og hósti.

Í klínískum rannsóknum á Malarone við fyrirbyggjandi meðferð á malaríu, voru algengustu skráðu aukaverkanirnar höfuðverkur, kviðverkir og niðurgangur.

Í eftirfarandi töflu er yfirlit yfir aukaverkanir sem greint hefur verið frá og eru taldar (a.m.k. hugsanlega) tengjast meðferð með atóvakóni-prógúaníli í klínískum rannsóknum eða eftir markaðssetningu. Eftirfarandi hefðbundin skilgreining á tíðni er notuð: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um öryggi við langtímameðferð hjá börnum.

Einkum hafa langtímaáhrif Malarone á vöxt, kynþroska og almennan þroska ekki verið rannsökuð.

Líffæra- flokkur	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt ²
Blóð og eitlar		Blóðleysi Daufkyrningafæð ¹			Blóðfrumna- fæð
Ónæmiskerfi		Ofnæmisviðbrögð			Ofnæmis- bjúgur ³ (angioedema) Bráðaofnæmi (sjá kafla 4.4) Æðabólga ³
Efnaskipti og næring		Of lágt natríum í blóði ¹ Lystarleysi	Hækkuð amýlasagildi ¹		
Geðræn vandamál		Óeðlilegir draumar. Þunglyndi	Kvíði	Ofskynjanir	Felmtursköst Grátur Martraðir Geðtruflanir
Taugakerfi	Höfuðverkur	Svefnleysi Sundl/svimi			Flogakast
Hjarta			Hjartsláttarónot		Hraðtaktur
Meltingarfæri	Ógleði ¹ Uppköst Niðurgangur Kviðverkir		Munnbólga		Meltingar- óþol ³ Sár í munni ³
Lifur og gall		Hækkun lifrarensíma ¹			Lifrabólga Gallteppa ³
Húð og undirhúð		Kláiði Útbrot	Hárlos Ofsakláiði		Stevens- Johnson heilkenni Regnboga- roðasótt Blöðrur Húðflögnun Ljósnaemis- viðbrögð
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Hiti			
Öndunarfæri, brjósthól og miðmæti		Hósti			

1. Tíðni tekin frá merkingum fyrir atóvakón. Sjúklingar sem fengið hafa atóvakón í klínískum rannsóknum hafa fengið hærra skammta og hafa oft einnig verið með langt genginn HIV-sjúkdóm. Þessar aukaverkanir gætu hafa komið sjaldnar fyrir, eða jafnvel aldrei, í klínískum rannsóknum með atóvakóni-prógúaníli.
2. Fengið frá sjálfstæðum tilkynningum eftir markaðssetningu og er tíðnin því óþekkt.
3. Niðurstöður fengnar frá prógúaníli.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmun

Ekki liggur fyrir fullnægjandi reynsla til að hægt sé að spá fyrir um afleiðingar eða leggja til sértæka meðferð við ofskömmun Malarone. Í tilvikum þar sem greint hefur verið frá ofskömmun atóvakóns voru áhrifin sem komu fram hins vegar í samræmi við þekktar aukaverkanir lyfsins.

Ef ofskömmun á sér stað, skal haf eftirlit með sjúklinginum og veita hefðbundna stuðningsmeðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Malaríulyf, ATC flokkur: P01B B51

Verkunarháttur

Lyfin sem Malarone inniheldur, atóvakón og prógúanílhýdróklóríð, hafa áhrif á tvö mismunandi ferli í myndun nauðsynlegra pýrimídína fyrir eftirmyndun kjarnsýra. Verkun atóvakóns gegn *P. falciparum* verður með hömlun jónaflutninga í hvatberum, á cýtókróm bc₁ samstæðunni, og þar með verður engin jónaspenna yfir hvatberahimnuna. Einn þáttur í verkun prógúaníls byggist á umbrotsefni þess, cýklógúaníli, sem hamlar tvíhýdrófólat afoxunarmiðlinum, en það truflar myndun deoxýthýmíðýlats. Prógúaníl hefur einnig verkun gegn malaríu sem er óháð umbrotum þess yfir í cýklógúaníl. Prógúaníl, en ekki cýklógúaníl, eykur þá verkun atóvakóns að koma í veg fyrir jónaspennu yfir hvatberahimnuna í malaríusníklum. Síðarnefndi verkunarhátturinn getur verið skýringin á þeirri samvirkni sem á sér stað þegar atóvakón og prógúaníl eru notuð saman.

Örverufræði

Atóvakón hefur öfluga virkni gegn *Plasmodium* spp (*in vitro* IC₅₀ gegn *P. falciparum* 0,23-1,43 ng/ml).

Krossónæmi er ekki til staðar á milli atóvakóns og annarra malaríulyfja sem nú eru í notkun. Meðal fleiri en 30 stofna *P. falciparum* í rækt, kom fram ónæmi *in vitro* fyrir klórókíní (41%), kíníní (32%), meflókíní (29%) og halófantríní (48%), en ekki fyrir atóvakóni (0%).

Verkun prógúaníls gegn malaríu verður fyrir tilstilli meginumbrotsefnis þess, cýklógúaníls, (*in vitro* IC₅₀ gegn mismunandi *P. falciparum* stofnum er 4-20 ng/ml; einnig er um að ræða nokkra virkni prógúaníls og annars umbrotsefnis þess, 4-klórófenylytívígúaníðs, *in vitro* við 600-3000 ng/ml).

In vitro rannsóknir á *P. falciparum* hafa sýnt að þegar atóvakón og prógúaníl eru gefin saman eykst verkun þeirra vegna samvirkni. Þessi aukna verkun kom einnig fram í klínískum rannsóknum, bæði hjá næmum og ónæmum sjúklingum.

5.2 Lyfjahvörf

Engar milliverkanir á lyfjahvörf atóvakóns og prógúaníls eiga sér stað við ráðlagða skammta. Í klínískum rannsóknum þar sem börn hafa fengið Malarone skammta í samræmi við líkamsþyngd, hefur lægsta blóðgildi atóvakóns, prógúaníls og cýklógúaníls hjá börnum venjulega verið á sama bili og hjá fullorðnum.

Frásog

Atóvakón er mjög fitusækið efnasamband sem leysist aðeins lítillega í vatni. Hjá HIV-jákvæðum sjúklingum er raunaðgengi eins 750 mg skammts af atóvakón töflum sem teknar eru inn með fæðu 23%, en breytileiki á milli sjúklinga er u.þ.b. 45%.

Fita í fæðu sem neytt er samhliða inntöku atóvakóns eykur frásogshraða sem og það magn lyfsins sem frásogast, en AUC eykst 2-3falt og C_{max} fimmfalt miðað við inntöku lyfsins á fastandi maga. Sjúklingum er ráðlagt að taka Malarone töflur inn með fæðu eða mjólkurdrykk (sjá kafla 4.2).

Prógúanílhýdróklóríð frásogast hratt og vel óháð því hvort það er tekið inn með fæðu eða ekki.

Dreifing

Áætlað dreifingarrúmmál atóvakóns og prógúaníls er í hlutfalli við líkamsþyngd.

Atóvakón er að mestu leyti próteinbundið (> 99%), en það hefur ekki áhrif á próteinbindingu annarra lyfja sem einnig eru verulega próteinbundin *in vitro*, sem bendir til þess að marktækar milliverkanir vegna samkeppni um próteinbindingu séu ólíklegar.

Eftir inntöku er dreifingarrúmmál atóvakóns hjá fullorðnum og börnum u.þ.b. 8,8 l/kg.

Prógúaníl er 75% próteinbundið. Eftir inntöku er dreifingarrúmmál prógúaníls hjá fullorðnum og börnum á bilinu 20 til 42 l/kg.

Í plasma manna er próteinbinding atóvakóns og prógúaníls óháð því hvort bæði lyfin eru til staðar eða ekki.

Umbrot

Það er ekkert sem bendir til að atóvakón sé umbrotið og er útskilnaður þess í þvagi hverfandi. Lyfið skilst að mestu leyti (> 90%) óbreytt út í saur.

Prógúanílhýdróklóríð umbrotnar að hluta til, fyrst og fremst fyrir tilstilli fjölbreytilega cýtókrómsins P450, ísóensíms 2C19 og innan við 40% þess skilst óbreytt út í þvagi. Umbrotsefni þess, cýklógúaníl og 4-klórófenýltvígúaníð, skiljast einnig út í þvagi.

Við meðferð með ráðlögðum skömmtum af Malarone virðist ekki skipta máli að hve miklu leyti prógúaníl umbrotnar, hvorki fyrir meðferð við malaríu né þegar um fyrirbyggjandi meðferð er að ræða.

Brotthvarf

Helmingunartími brotthvarfs atóvakóns er u.þ.b. 2-3 dagar hjá fullorðnum og 1-2 dagar hjá börnum.

Helmingunartími brotthvarfs prógúaníls og cýklógúaníls er u.þ.b. 12-15 klst., bæði hjá fullorðnum og börnum.

Úthreinsun atóvakóns og prógúaníls eftir inntöku eykst með hækkandi líkamsþyngd og er u.þ.b. 70% meiri hjá 80 kg einstaklingi en 40 kg einstaklingi. Meðalúthreinsun eftir inntöku hjá fullorðnum sjúklingum og börnum sem vega 10 til 80 kg er á bilinu 0,8 til 10,8 l/klst. fyrir atóvakón og 15 til 106 l/klst. fyrir prógúaníl.

Lyfjahvörf hjá öldruðum

Enginn klínískt marktækur munur er á meðalfrásogshraða eða heildarfrásogi atóvakóns og prógúaníls hjá öldruðum annars vegar og ungum sjúklingum hins vegar. Aðgengi cýklógúaníls er meira hjá öldruðum en ungum sjúklingum (AUC eykst um 140% og C_{max} um 80%), en enginn munur er á helmingunartíma brotthvarfs (sjá kafla 4.2).

Lyfjahvörf hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi er úthreinsun um nýru og/eða AUC gildi fyrir atóvakón, prógúaníl og kýklógúaníl á því bili sem þau eru hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi.

Hámarksþéttni (C_{max}) atóvakóns lækkar um 64% og AUC minnkar um 54%, hjá sjúklingum með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi.

Hjá sjúklingum með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi er helmingunartími brotthvarfs prógúaníls ($t_{1/2}$ 39 klst.) og kýklógúaníls ($t_{1/2}$ 37 klst.) lengdur, sem getur leitt til uppsöfnunar lyfsins eftir endurtekna skammta (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Lyfjahlvörf hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi

Hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi er enginn klínískur munur á þéttni atóvakóns í líkamanum í samanburði við heilbrigða einstaklinga.

Hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi er 85% aukning á AUC prógúaníls, engin breyting á helmingunartíma brotthvarfs en 65-68% lækkun á C_{max} og AUC gildi kýklógúaníls.

Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með verulega skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eiturverkanir eftir endurtekna skammta:

Rannsóknir á eiturverkunum eftir endurtekna skammta af samsettu lyfi, þ.e. atóvakóni og prógúanílhýdróklóríði, sýndu að eiturverkanir voru eingöngu tengdar prógúaníli og komu fram við skammta sem gáfu ekki marktæk mörk fyrir þéttni lyfsins í líkamanum m.t.t. þeirrar þéttni sem á sér stað við klíníska notkun. Þar sem prógúaníl hefur verið í víðtækri og öruggri notkun til fyrirbyggjandi meðferðar og meðferðar við malaríu, í skömmtum sem eru svipaðir þeim sem notaðir voru í rannsókninni, eru þessar niðurstöður taldar skipta litlu fyrir klíníska notkun.

Rannsóknir á skaðlegum áhrifum á frjósemi:

Hjá rottum og kanínum benti ekkert til þess að lyfjasamsetningin hafi skaðleg áhrif á fóstur. Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif lyfjasamsetningarinnar á frjósemi eða þroska fósturs og/eða afkvæmis, en rannsóknir á einstökum innihaldsefnum Malarone sýna engin áhrif á þessa þætti. Í rannsókn á skaðlegum áhrifum lyfjasamsetningarinnar á fóstur hjá kanínum, komu fram óútskýrðar eiturverkanir á móður við þéttni lyfsins í líkamanum sem er svipuð þeirri þéttni sem á sér stað hjá mönnum við klíníska notkun.

Stökkbreytingar:

Víðtækar rannsóknir á stökkbreytingum hafa ekki bent til þess að atóvakón eða prógúanílhýdróklóríð valdi stökkbreytingum, hvort í sínu lagi.

Rannsóknir á stökkbreytingum hafa ekki verið gerðar á samhliðagjöf atóvakóns og prógúaníls.

Cýklógúaníl, virkt umbrotsefni prógúaníls, sýndi einnig neikvæðar niðurstöður í Ames prófi en jákvæðar í eitilkrabbameinsprófi í músum og örkjarnaprófi í músum. Þessi svörun við kýklógúaníli (tvíhýdrófolat afoxunarmiðli) minnkaði eða hvarf við uppbótarmeðferð með fólínsýru.

Krabbameinsvaldandi áhrif:

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá músum, á atóvakóni einu sér, sýndu aukna tíðni kirtilfrumuæxla og krabbameins í lifrarfrumum. Ekkert slíkt kom fram hjá rottum og sýndu rannsóknir á stökkbreytingum ekki fram á að atóvakón valdi stökkbreytingum. Þessar niðurstöður virðast vera vegna eðlislægs næmis músa fyrir atóvakóni og er álitid að það skipti litlu fyrir klíníska notkun.

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum prógúaníls eins sér sýndu engin merki um krabbameinsvaldandi áhrif í rottum og músum.

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum prógúaníls í samsettri meðferð með atóvakóni hafa ekki verið gerðar.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Kjarni

Póloxamer 188

Örkristallaður sellulósi

Umbreyttur (low-substituted) hýdroxýprópýlsellulósi

Póvidón K30

Natríumsterkjuglýkólat (Týpa A)

Magnesíumsterat

Húð

Hýprómellósi

Títantvíoxíð E171

Rautt járnnoxíð E172

Makrógól 400

Polýetýlen glýkól 8000

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

5 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

PVC- ál/pappírs-þynnupakkningar með barnaöryggi með 12 töflum.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

GlaxoSmithKline Pharma A/S

Delta Park 37

2665 Vallensbæk Strand

Danmörk

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/05/054/01

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 30. desember 2005.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 11. október 2012.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

20. janúar 2022.