

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Malarone Junior 62,5 mg/25 mg filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke Malarone Junior tablet 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 op één zijde 'GX CG7' gegraveerd.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

## 4.1 Therapeutische indicaties

Malarone Junior 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 schizonten van *Plasmodium falciparum* in de lever. Het is geïndiceerd voor:

- profylaxe van *P. falciparum*-malaria bij patiënten die tussen 11 en 40 kg wegen.
- de behandeling van acute ongecompliceerde *P. falciparum*-malaria bij kinderen met een gewicht  $\geq 5$  en  $< 11$ kg.

Voor de behandeling van acute ongecompliceerde *P. falciparum*-malaria bij personen die tussen 11 en 40 kg wegen, wordt u verwezen naar de Samenvatting van de Productkenmerken van Malarone tabletten.

Malarone kan doeltreffend zijn tegen *P. falciparum*-stammen die resistent zijn tegen één of meerdere andere antimalariamiddelen. Daarom is Malarone vooral geschikt voor de preventie en de behandeling van *P. falciparum*-infecties in gebieden waar dit pathogeen vaak resistent is tegen één of meerdere andere antimalariamiddelen, alsook voor de behandeling van patiënten die geïnfecteerd zijn met *P. falciparum* tijdens hun verblijf in deze gebieden.

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 melkdrank (om de maximale absorptie te verzekeren), éénmaal per dag en elke dag op hetzelfde tijdstip.

Indien patiënten geen voedsel kunnen verdragen, moet Malarone Junior 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.

Malarone Junior tabletten worden bij voorkeur in hun geheel ingeslikt. Bij moeilijkheden om het product toe te dienen aan jonge kinderen, mogen de tabletten geplet worden en worden vermengd met voedsel of een melkdrank vlak voor toediening.

### Dosering

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

- **Profylaxe**

### Dosering bij personen die tussen de 11 en 40 kg wegen

Lichaamsgewicht (kg)	Dosering/dag		
	Atovaquon (mg)	Proguanil (mg)	Aantal tabletten
11-20	62,5	25	Eén tablet Malarone Junior.
21-30	125	50	Twee tabletten Malarone Junior.
31-40	187,5	75	Drie tabletten Malarone Junior.
> 40	250	100	Patiënten die meer dan 40 kg wegen, nemen ÉÉN tablet Malarone 250/100 mg per dag. Zie SPK van Malarone 250 mg/100 mg filmomhulde tabletten.

De veiligheid en de doeltreffendheid van Malarone Junior voor de preventie van malaria bij kinderen die minder dan 11 kg wegen, is niet vastgesteld.

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 Junior werd vastgesteld in studies tot 12 weken bij inwoners (semi-immuun) van endemische gebieden (zie rubriek 5.1).

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

- **Behandeling**

#### Dosering bij personen die tussen de 5 en 11 kg wegen

Lichaamsgewicht (kg)	Dosering/dag		Aantal tabletten
	Atovaquon (mg)	Proguanil (mg)	
5 - 8	125	50	1x daags twee tabletten Malarone Junior, gedurende 3 opeenvolgende dagen.
9 - 10	187,5	75	1x daags drie tabletten Malarone Junior, gedurende 3 opeenvolgende dagen.
≥11	Zie SPK van Malarone 250 mg/100 mg filmomhulde tabletten.		

De veiligheid en doeltreffendheid van Malarone Junior tabletten voor de behandeling van malaria bij kinderen die minder dan 5 kg wegen, is niet vastgesteld.

Bij personen met een gewicht van 11 kg of meer, is de eerste keuze voor behandeling van acute ongecompliceerde *P. falciparum*-malaria die met Malarone tabletten (250/100mg).

Raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken van Malarone tabletten voor het aanbevolen doseringsschema voor deze gewichtscategorie. Malarone tabletten zijn 4 maal zo sterk als Malarone Junior tabletten.

In gevallen waar er niet voldoende Malarone tabletten beschikbaar zijn, kunnen Malarone Junior tabletten worden gebruikt.

#### Dosering bij leverinsufficiëntie

Er bestaan geen studies bij kinderen met leverinsufficiëntie. Bij volwassenen echter geeft een farmacokinetische studie 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

Er bestaan geen studies bij kinderen met nierinsufficiëntie. Bij volwassenen echter tonen farmacokinetische studies aan dat er geen doseringsaanpassingen nodig zijn bij patiënten met een lichte tot matige nierinsufficiëntie. Gezien het gebrek aan informatie over een gepaste dosering, is Malarone gecontra-indiceerd voor de profylactische behandeling van malaria bij volwassenen en kinderen met een ernstige nierinsufficiëntie (creatinine klaring < 30 ml/min; zie rubrieken 4.3 en 5.2).

### 4.3 Contra-indicaties

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

Malarone Junior 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 Junior 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 personen 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 antimalariageneesmiddelen 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 chemoprofylaxe met Malarone Junior, 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 Junior voor de preventie van malaria bij kinderen die minder dan 11 kg wegen en voor de behandeling van malaria bij kinderen die minder dan 5 kg wegen, is niet vastgesteld.

Malarone Junior tabletten zijn niet geïndiceerd voor de behandeling van acute ongecompliceerde *P. falciparum*-malaria bij patiënten die tussen de 11 en 40 kg wegen. Bij deze personen moeten Malarone tabletten (atovaquon 250 mg/proguanil hydrochloride 100 mg) gebruikt worden (zie rubriek 4.2).

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.

Hoewel in klinische testen sommige kinderen gelijktijdig Malarone en metoclopramide gekregen hebben zonder enig bewijs van een verminderde bescherming tegen malaria, kan de mogelijkheid van een klinisch significante geneesmiddeleninteractie niet uitgesloten worden.

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 atovaquon-proguanil 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 45 mg/kg/dag aan kinderen (n=9) met acute lymfoblastische leukemie ter profylaxis van PCP verhoogde de plasmaspiegels (AUC) van etoposide en zijn metabooliet 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 Junior 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.

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 Junior 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 Junior 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

Tijdens klinische studies met Malarone Junior voor de profylaxe van malaria, werd aan 357 kinderen of adolescenten met een gewicht van 11 tot en met 40 kg, Malarone Junior tabletten gegeven. De meeste van hen waren inwoners van endemische gebieden en namen Malarone Junior tabletten gedurende ongeveer 12 weken. De anderen waren reizigers naar endemische gebieden, en de meeste van hen namen Malarone Junior tabletten gedurende 2-4 weken.

Open label klinische studies waarin de behandeling van kinderen met een gewicht van 5 tot 11 kg werd onderzocht, hebben aangetoond dat het veiligheidsprofiel vergelijkbaar is met dat van kinderen met een gewicht van 11 tot en met 40 kg en van volwassenen.

Er zijn beperkte gegevens over de langetermijnveiligheid bij kinderen. In het bijzonder de lange termijn effecten van Malarone op de groei, puberteit en algemene ontwikkeling zijn niet bestudeerd.

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 preventie 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).

Systeem/orgaanklassen	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend <sup>2</sup>
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Anemie Neutropenie <sup>1</sup>			Pancytopenie
Immuunsysteemaandoeningen		Allergische reacties			Angio-oedeem <sup>3</sup> Anafylaxis (zie rubriek 4.4) Vasculitis <sup>3</sup>
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Hyponatriëmie <sup>1</sup> Anorexie	Verhoogde amylasespiegels <sup>1</sup>		
Psychische stoornissen		Abnormale dromen Depressie	Angst	Hallucinaties	Paniek Huilen Nachtmerries Psychotische stoornis
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn <sup>1</sup>	Slapeloosheid Duizeligheid			Epileptische aanval
Hartaandoeningen			Palpataties		Tachycardie
Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid <sup>1</sup> Braken Diarree Abdominale pijn		Ontsteking van het mondslijmvlies		Maagklachten <sup>3</sup> Mondzweren <sup>3</sup>
Lever- en galaandoeningen		Verhoogde leverenzymspiegels <sup>1</sup>			Hepatitis Cholestase <sup>3</sup>
Huid- en onderhuidaandoeningen		Pruritis Huiduitslag	Haaruitval Urticaria		Stevens-Johnson-syndroom Erythema multiforme Blaarvorming Afschilfering van de huid Lichtgevoeligheidsreacties
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 verwikkelingen van gevorderde humane immunodeficiëntiehirusziekte (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 Junior, 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 membraanpotentiaal. 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 membraanpotentiaal versturende 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 werking uit op de stammen van *Plasmodium species* (IC<sub>50</sub> *in vitro* tegen *P. falciparum* van 0,23 - 1,43 ng/ml).

Kruisresistentie van atovaquon met andere antimalaria middelen werd niet gedetecteerd onder meer dan 30 *P. falciparum*-isolaten die *in vitro* resistentie vertoonden tegen chloroquine (41% van de isolaten), kinine (32% van de isolaten), mefloquine (29% van de isolaten) en halofantrine (48% van de isolaten).

De IC<sub>50</sub>-waarde van de primaire metaboliet van proguanil, cycloguanil, tegen diverse stammen van *P. falciparum* is 4 - 20 ng/ml; proguanil en 4-chloorfenylbiguanide, een andere metaboliet, oefenen een zekere werking uit *in vitro* bij 600-3000 ng/ml.

Uit *in-vitro* studies op *P. falciparum* is gebleken dat de combinatie van atovaquon met proguanil een synergistische werking uitoefent. De combinatie was effectiever dan één van beide geneesmiddelen alleen in klinische studies voor de behandeling van malaria bij zowel immune als niet-immune patiënten.

### Klinische werkzaamheid

#### Profylaxe

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

Er zijn gegevens over de pediatrische populatie beschikbaar die afkomstig zijn uit twee studies waarin de veiligheid van Malarone Junior tabletten geëvalueerd werd bij (niet-immune) reizigers naar risicogebieden. In deze studies ontvingen in totaal 93 reizigers met een gewicht van minder dan 40 kg Malarone en 93 ontvingen een ander profylactisch antimalariaregime (81 chloroquine/proguanil en 12 mefloquine). Het merendeel van deze reizigers ging naar Afrika en de gemiddelde verblijfsduur was tussen 2 en 3 weken. Er zijn geen gevallen van malaria gemeld bij de personen die aan deze studies deelnamen.

### Behandeling

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

Tijdens klinische studies waarin kinderen een preventieve behandeling met Malarone kregen in dosissen volgens hun lichaamsgewicht, lagen de minimale plasmaspiegels van atovaquon, proguanil en cycloguanil bij de kinderen doorgaans binnen het bij de volwassenen waargenomen interval (zie onderstaande tabel).

Dalconcentraties in het plasma [gemiddelde ± SD, (interval)] van atovaquon, proguanil en cycloguanil gedurende preventie met Malarone bij kinderen\* en volwassenen

Atovaquon : proguanil HCl dagelijkse dosis	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]	Volwassene (> 40 kg)
Atovaquon (µg/ml)	2,2 ± 1,1 (0,2 – 5,8)	3,2 ± 1,8 (0,2 – 10,9)	4,1 ± 1,8 (0,7 – 8,8)	2,1 ± 1,2 (0,1 – 5,7)
<i>Aantal patiënten</i>	<i>n=87</i>	<i>n=88</i>	<i>n=76</i>	<i>n=100</i>
Proguanil (ng/ml)	12,3 ± 14,4 (< 5,0 – 14,3)	18,8 ± 11,2 (< 5,0 – 87,0)	26,8 ± 17,1 (5,1 – 55,9)	26,8 ± 14,0 (5,2 – 73,2)
<i>Aantal patiënten</i>	<i>n=72</i>	<i>n=83</i>	<i>n=75</i>	<i>n=95</i>
Cycloguanil (ng/ml)	7,7 ± 7,2 (< 5,0 – 43,5)	8,1 ± 6,3 (< 5,0 – 44,1)	8,7 ± 7,3 (6,4 – 17,0)	10,9 ± 5,6 (5,0 – 37,8)
<i>Aantal patiënten</i>	<i>n=58</i>	<i>n=69</i>	<i>n=66</i>	<i>n=95</i>

\*Gepoolde data van twee studies

#### Absorptie

Atovaquon is een sterk lipofiele verbinding met een geringe wateroplosbaarheid. Alhoewel er geen gegevens beschikbaar zijn over de biologische beschikbaarheid van atovaquon bij gezonde personen, is bij hiv-patiënten de absolute biologische beschikbaarheid van één enkele dosis atovaquon tabletten van 750 mg ingenomen met voedsel, 21% (CI 90%: 17% - 27%).

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 Junior 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.

Hoewel atovaquon sterk aan plasma-eiwitten gebonden (> 99%) is, verdringt het *in vitro* geen andere geneesmiddelen die sterk aan plasma-eiwitten gebonden zijn, wat erop wijst dat geneesmiddeleninteracties als gevolg van die verdringing weinig waarschijnlijk zijn.

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

Proguanil is voor 75% aan eiwitten gebonden. Het distributievolume na orale inname bij volwassenen en bij kinderen (>5 kg) gaat van 20 tot 79 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 metabolieten 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 1 tot 2 dagen bij kinderen.

De eliminatiehalfwaardetijd van proguanil en van cycloguanil bij kinderen bedraagt ongeveer 12 tot 15 uur.

De orale klaring van atovaquon en van proguanil stijgt met een toenemend lichaamsgewicht en is bijna 70% hoger bij een patiënt van 40 kg in vergelijking met een patiënt van 20 kg. De gemiddelde orale klaring bij patiënten van 5 tot 40 kg varieert van 0,5 tot 6,3 l/u voor atovaquon en van 8,7 tot 64 l/u voor proguanil.

## Farmacokinetiek bij patiënten met nierinsufficiëntie

Er zijn geen studies bij kinderen met nierinsufficiëntie.

Bij volwassen 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 volwassen patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (klaring < 30 ml/min./1,73m<sup>2</sup>) zijn de C<sub>max</sub> en AUC van atovaquon verlaagd met respectievelijk 64% en 54%. Tevens zijn de eliminatiehalfwaardetijden voor proguanil (t<sub>1/2</sub> 39 uur) en cycloguanil (t<sub>1/2</sub> 37 uur) verlengd bij volwassen 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

Er zijn geen studies bij kinderen met leverinsufficiëntie.

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

Bij volwassen patiënten met een lichte tot matige leverinsufficiëntie is een toename van 85% van de AUC voor proguanil te zien zonder een verschil in de eliminatiehalfwaardetijd en een verlaging van 65 – 68% van de C<sub>max</sub> en AUC voor cycloguanil.

Er zijn geen gegevens beschikbaar bij volwassen 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 Junior werd echter geen effect op deze parameters waargenomen. In een teratogeniciteitsstudie bij konijnen waarin de combinatie gebruikt werd, werd een onverkleerde 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 metabooliet 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 foliumzuursuppletie.

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  
Laaggesubstitueerde 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 en andere instructies

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 248473

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17/02/2003  
Datum van laatste verlenging: 6/11/2012

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

11/2023