FASS

Malarone® Junior

GlaxoSmithKline

Filmdragerad tablett 62,5 mg/ 25 mg

(rund, bikonvex, rosa, 7,5 x 7,5 mm, utan skåra, märkt "GX CG7")

Malariamedel

Aktiva substanser (i bokstavsordning):

Atovakvon

Proguanil

ATC-kod:

P01BB51

Läkemedel från GlaxoSmithKline omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2020-12-28.

Indikationer

Malarone Junior tabletter är en kombination av atovakvon och proguanil med effekt på schizonter i röda blodkroppar och är också verksam mot schizonter av *Plasmodium falciparum* i leverstadiet. Malarone Junior är indicerat för:

Profylax mot *Plasmodium falciparum* malaria hos individer som väger 11-40 kg.

Behandling av akut okomplicerad *P. falciparum* malaria hos barn som väger ≥5 kg och <11 kg.

För behandling av akut okomplicerad *P. falciparum* malaria hos individer som väger 11-40 kg hänvisas till produktresumén för Malarone tabletter.

Malarone Junior kan ha effekt mot *P. falciparum* som är resistent mot ett eller flera andra malariamedel. Malarone Junior kan därför vara särskilt lämpligt som profylax mot *P. falciparum* infektioner i områden där det är känt att denna art vanligen är resistent mot ett eller flera andra malariamedel samt för behandling av patienter som infekterats med *P. falciparum* malaria under vistelse i dessa områden.

Officiella riktlinjer och lokal information om allmänna förekomsten av resistens mot malariamedel ska beaktas. Officiella riktlinjer inkluderar vanligtvis WHOs och hälsovårdsmyndigheters riktlinjer.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Malarone Junior tabletter är kontraindicerade för profylaxbehandling mot *P. falciparum* malaria hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min).

Dosering

Administreringssätt
Dosen ska tas vid samma tidpunkt en gång om dagen tillsammans med föda eller mjölk (för att säkerställa maximal absorption).

Om patienten inte tolererar föda ska Malarone Junior ändå ges, men den systemiska exponeringen av atovakvon kommer att minska. Dosen ska upprepas om kräkning inträffar inom en timme efter dosintag.

Malarone Junior tabletter bör helst sväljas hela. Om svårigheter uppstår vid dosering till små barn kan tabletterna krossas och blandas med mat eller mjölkdryck precis före intag.

Dosering
Dosering vid profylax och behandling av akut okomplicerad *P. falciparum* malaria hos barn baseras på kroppsvikt.

Profylax
Dosering till individer som väger 11-40 kg

		Dosering/dag	
Kroppsvikt (kg)	Atovakvon (mg)	Proguanil (mg)	Antal tabletter
11-20	62,5	25	1 Malarone Junior tablett
21-30	125	50	2 Malarone Junior tabletter
31-40	187,5	75	3 Malarone Junior tabletter
>40	250	100	

			Personer som väger >40 kg ska ta 1 Malarone 250 mg /100 mg tablett dagligen. Se produktresumé för Malarone 250 mg/100 mg tabletter

Säkerhet och effekt av Malarone Junior tabletter som profylax mot malaria har inte fastställts hos barn som väger mindre än 11 kg.

Profylax ska

- påbörjas 24 eller 48 timmar före ankomst till malariaendemiskt område
- fortsätta under hela vistelsen
- fortsätta i 7 dagar efter det att området lämnats.

Säkerhet och effekt av Malarone Junior tabletter har fastställts i studier på upp till 12 veckor hos bofasta (semi-immuna) i endemiska områden (se Farmakodynamik).
Hos icke-immuna personer var den genomsnittliga exponeringstiden i kliniska studier 27 dagar.

Behandling

Dosering till individer som väger 5–<11 kg

		Dosering/dag	
Kroppsvikt (kg)	**Atovakvon (mg)**	**Proguanil (mg)**	**Antal tabletter**
5-8	125	50	2 Malarone Junior tabletter dagligen under tre på varandra följande dagar
9-10	187,5	75	3 Malarone Junior tabletter dagligen under tre på varandra följande dagar
≥11	Se produktresumé för Malarone 250 mg/100 mg tabletter		

Säkerhet och effekt av Malarone Junior tabletter vid behandling av malaria har inte fastställts hos barn som väger mindre än 5 kg.

Vid behandling av akut okomplicerad *P. falciparum* malaria hos individer som väger 11 kg eller mer ska i första hand Malarone (250 mg/100 mg) tabletter användas. För rekommenderad dosering, se produktresumén för Malarone tabletter. Styrkan i Malarone tabletter är fyra gånger högre än i Malarone Junior tabletter.

I de fall Malarone tabletter inte skulle finnas tillgängliga kan Malarone Junior tabletter användas.

Dosering vid nedsatt leverfunktion
Det finns inga studier på barn med nedsatt leverfunktion. En farmakokinetisk studie på vuxna indikerar emellertid att ingen dosjustering behövs för patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Studier på patienter med gravt nedsatt leverfunktion saknas. Inga speciella försiktighetsåtgärder eller dosjusteringar förväntas dock vara nödvändiga (se avsnitt Farmakokinetik).

Dosering vid nedsatt njurfunktion
Det finns inga studier på barn med nedsatt njurfunktion. Farmakokinetiska studier på vuxna indikerar emellertid att ingen dosjustering behövs för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion. Eftersom information om lämplig dosering till vuxna och barn med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) saknas, är Malarone kontraindicerat som profylax mot malaria hos dessa patienter (se avsnitt Kontraindikationer och Farmakokinetik).

Varningar och försiktighet

Personer som tar Malarone Junior tabletter som profylax eller behandling av malaria ska upprepa dosen om kräkning inträffar inom 1 timme efter intag. Vid diarré ska normal dosering fortsätta. Absorptionen av atovakvon kan reduceras hos patienter med diarré eller kräkningar, men i kliniska prövningar med Malarone som malariaprofylax sågs inget samband mellan diarré eller kräkningar och minskad effekt. Liksom vid behandling med andra malariamedel rekommenderas personer med diarré eller kräkningar fortsätta med egna malariaförebyggande skyddsåtgärder (myggmedel, myggnät).

Hos patienter med akut malaria som lider av diarré eller kräkningar bör alternativ terapi övervägas. Om Malarone används för behandling av malaria hos dessa patienter ska parasitemin och patientens kliniska tillstånd noggrant övervakas.

Malarone har inte studerats vid cerebral malaria eller andra allvarliga manifestationer vid komplicerad malaria såsom hyperparasitemi, lungödem eller njursvikt.

Enstaka fall av allvarliga allergiska reaktioner (inkluderande anafylaxi) har rapporterats hos patienter som tar Malarone. Om patienten drabbas av en allergisk reaktion (se avsnitt Biverkningar) bör Malarone sättas ut omgående och lämplig behandling startas.

Malarone har ingen effekt på Plasmodium vivax hypnozoiter eftersom återfall av *vivax* plasmodier var vanligt när *P. vivax*-malaria behandlades med enbart Malarone. Resenärer som utsätts för kraftig exponering av *P. vivax* eller *P. ovale*, samt de som utvecklar malaria orsakad av någon av dessa parasiter, behöver tilläggsbehandling med ett läkemedel som är verksamt mot hypnozoiter.

I händelse av förnyade utbrott av *P. falciparum*-infektion efter behandling med Malarone, eller om kemoprofylaxbehandlingen med Malarone misslyckats, ska patienten behandlas med ett annat medel mot schizonter, eftersom detta kan tyda på resistens hos parasiten.

Parasitemin ska kontrolleras noggrant hos patienter som samtidigt behandlas med tetracyklin (se avsnitt Interaktioner).

Samtidig administrering av Malarone och efavirenz eller boostrade proteashämmare bör om möjligt undvikas (se avsnitt Interaktion er).

Samtidig administrering av Malarone och rifampicin eller rifabutin rekommenderas ej (se avsnitt Interaktioner).

Samtidig användning av metoklopramid rekommenderas ej. Annan antiemetisk behandling bör ges (se avsnitt Interaktioner).

Försiktighet ska iakttas när malariaprofylax eller behandling påbörjas och avslutas med Malarone hos patienter som står på kontinuerlig behandling med warfarin eller andra kumarinliknande antikoagulantia (se avsnitt Interaktioner).

Atovakvon kan öka nivåerna av etoposid och dess metaboliter (se avsnitt Interaktioner).

Till patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) rekommenderas, när så är möjligt, alternativ till Malarone för behandling av akut *P. falciparum* malaria (se avsnitt Dosering, Kontraindikationer och Farmakokinetik).

Säkerhet och effekt av Malarone Junior tabletter som malariaprofylax hos barn som väger mindre än 11 kg och vid behandling av malaria hos barn som väger mindre än 5 kg har inte fastställts.

Malarone Junior är inte indicerat för behandling av akut okomplicerad *P. falciparium* malaria hos patienter som väger 11-40 kg. Malarone tabletter (atovakvon 250 mg/proguanil hydroklorid 100 mg) bör då användas (se avsnitt Dosering).

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”

Interaktioner

Samtidig administrering av rifampicin eller rifabutin rekommenderas inte eftersom det reducerar nivån av atovakvon med ca 50 % respektive 34% (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Samtidig behandling med metoklopramid har medfört signifikant lägre (ca 50 %) plasmakoncentration av atovakvon (se avsnitt Varningar och försiktighet). Annan antiemetisk behandling bör ges.

Även om somliga barn i kliniska prövningar fått Malarone och metoklopramid samtidigt utan tecken på minskat skydd mot malaria, kan möjligheten av interaktion mellan läkemedlen ej uteslutas.

Det har observerats att koncentrationen av atovakvon sänktes med så mycket som 75 % när det gavs samtidigt som efavirenz eller boostrade proteashämmare. Kombinationen bör om möjligt undvikas (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Proguanil kan potentiera den antikoagulerande effekten av warfarin och andra kumarinliknande antikoagulantia, vilket kan leda till en ökad risk för blödning. Mekanismen för denna potentiella

läkemedelsinteraktion har inte fastställts. Försiktighet ska iakttas när malariaprofylax eller behandling påbörjas och avslutas med atovakvon/proguanil hos patienter som står på kontinuerlig behandling med orala antikoagulantia. Baserat på INR-värdet kan dosen orala antikoagulantia eventuellt behöva justeras under pågående eller efter avslutad behandling med atovakvon/proguanil.

Samtidig behandling med tetracyklin har medfört lägre plasmakoncentration av atovakvon.

Samtidig administrering av atovakvon i doser om 45 mg/kg/dag vid profylax mot PCP till barn (n=9) med akut lymfoblastisk leukemi ökade plasmakoncentrationerna (AUC) av etoposid och dess metabolit etoposid-katekol med i genomsnitt 8,6 % (P=0,055) och 28,4 % (P=0,031) (i jämförelse med samtidig administrering av etoposid respektive sulfametoxazol/trimetoprim). Försiktighet ska iakttas hos patienter som samtidigt behandlas med etoposid (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Proguanil metaboliseras huvudsakligen via CYP2C19. Emellertid är eventuella farmakokinetiska interaktioner med andra substrat, hämmare (t ex moklobenid, fluvoxamin) eller inducerare (t ex artemisinin, karbamazepin) av CYP2C19, okända (se avsnitt Farmakokinetik).

Graviditet

Klinisk erfarenhet av samtidig administrering av atovakvon och proguanilhydroklorid till gravida kvinnor saknas och den eventuella risken är okänd.

Kombinationen visade inga tecken på teratogenicitet i djurstudier. De individuella komponenterna har inte visat någon effekt på partus eller pre- och postnatal utveckling. I en teratogenicitetsstudie sågs toxicitet hos dräktiga kaniner (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Malarone Junior tabletter ska endast ges till gravida kvinnor där man bedömer att fördelen av behandling av modern överväger eventuell risk för fostret.

Proguanil verkar genom inhibering av parasitär dihydrofolatreduktas. Det finns inga kliniska data som tyder på att tillägg med folat minskar effekten av läkemedlet. Kvinnor i fertil ålder som får folat för att förhindra neuralrörsdefekter ska fortsätta med detta tillägg under behandling med Malarone Junior tabletter.

Amning

I en studie på råtta uppmättes atovakvonkoncentrationen i mjölk till 30% av plasmakoncentrationen hos modern. Det är inte känt om atovakvon utsöndras i human modersmjölk.

Proguanil utsöndras i små mängder i human modersmjölk.

Malarone Junior tabletter ska inte ges till ammande mödrar.

Trafik

Yrsel har rapporterats. Patienten bör uppmanas att om man känner sig påverkad ska bilkörning, handhavande av maskiner eller andra aktiviteter där man utsätter sig själv eller andra för risker inte utövas.

Biverkningar

I kliniska prövningar med Malarone Junior tabletter som profylax mot malaria fick 357 barn eller ungdomar, som vägde mellan 11

och 40 kg, Malarone Junior tabletter. De flesta av dessa var bosatta i endemiska områden och tog Malarone Junior tabletter i cirka 12 veckor. Övriga reste till endemiska områden och de flesta tog Malarone Junior tabletter i 2-4 veckor.

Öppna kliniska studier vid behandling av barn som väger mellan >5 kg och <11 kg visar att säkerhetsprofilen liknar den för barn som väger mellan 11 och 40 kg, liksom den för vuxna.

Det finns begränsade långtidsdata avseende säkerhet hos barn. Särskilt långtidseffekter av Malarone på tillväxt, pubertet och generell utveckling har inte studerats.

De vanligaste rapporterade biverkningarna i kliniska prövningar med Malarone vid behandling av malaria var magsmärtor, huvudvärk, anorexi, illamående, kräkningar, diarré och hosta.

De vanligaste rapporterade biverkningarna i kliniska prövningar med Malarone vid malariaprofylax var huvudvärk, magsmärtor och diarré.

Följande tabell är en sammanfattning av biverkningar som har rapporterats ha ett misstänkt (åtminstone möjligt) samband med behandling av atovakvon eller proguanil i kliniska prövningar och spontanrapportering efter godkännandet för försäljning. Följande frekvensindelning har använts: mycket vanlig (≥1/10); vanlig (≥1/100, <1/10); mindre vanlig (≥1/1 000, <1/100); sällsynt (≥1/10 000, <1/1 000); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Mycket vanlig	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt	Inga kända[2]
Blodet och lymfsystemet		Anemi Neutropeni[1]			Pancytopeni
Immunsystemet		Allergiska reaktioner			Angioödem[3] Anafylaxi (se avsnitt Varningar och försiktighet) Vaskulit[3]
Metabolism och nutrition		Hyponatremi[1] Anorexi	Förhöjda amylas-nivåer[1]		
Psykiska störningar		Onormala drömmar Depression	Ångest	Hallucinationer	Panikattack Gråt Mardrömmar Psykotisk sjukdom
Centrala och perifera nerv-systemet	Huvudvärk	Insomni Yrsel			Kramper

Organsystem	Mycket vanlig	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt	Inga kända[2]
Hjärtat			Hjärtklappning		Takykardi
Magtarmkanalen	Illamående[1] Kräkningar Diarré Magsmärtor		Stomatit		Gastrointestinal intolerans[3] Sår i munhålan[3]
Lever och gallvägar		Förhöjda leverenzym-nivåer[1]			Hepatit Kolestas[3]
Hud och subkutan vävnad		Klåda Utslag	Håravfall Urtikaria		Steven-Johnsons syndrom Erythema multiforme Blåsa Hudexfoliation Fotosensitivitetsreaktioner
Allmänna symtom och/eller symtom vid admini-str		Feber			

Organsystem	Mycket vanlig	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt	Inga kända [2]
eringsstället					
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		Hosta			

1. Frekvens är tagen från märkningen för atovakvon. Patienter som har deltagit i kliniska prövningar med atovakvon har fått högre doser och har ofta haft komplikationer av avancerad HIV-sjukdom. I kliniska prövningar med atovakvon-proguanil kan dessa händelser ha förekommit med en lägre frekvens eller inte alls.
2. Observerats från spontanrapportering efter godkännandet för försäljning och frekvensen är därför inte känd.
3. Observerats med proguanil.

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdosering

Det finns otillräckligt med erfarenhet för att kunna förutsäga konsekvenserna eller föreslå särskild hantering vid överdosering med Malarone. Emellertid var de observerade effekterna som rapporterats vid överdosering med atovakvon jämförbara med läkemedlets kända biverkningar. Vid fall av överdosering ska patienten övervakas och gängse understödjande behandling ges.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism
De två verksamma substanserna i Malarone Junior tabletter, atovakvon och proguanilhydroklorid, ingriper i två olika steg i pyrimidinsyntesen som krävs för replikation av nukleinsyra. Atovakvon utövar sin effekt mot *P.falciparum* via hämning av mitokondriell elektrontransport på cytokrom bc_1komplex-nivå, och kollaps av mitokondriell membranpotential. En verkningsmekanism för proguanil, via dess metabolit cycloguanil, är hämning av dihydrofolatreduktas vilket avbryter deoxitymidylatsyntesen. Proguanil har också antimalariaaktivitet som är oberoende av metaboliten cycloguanil. Proguanil, men inte cycloguanil, potentierar atovakvons förmåga att bryta ner malariaparasitens mitokondriella membranpotential. Den sistnämnda mekanismen kan bidra till den synergistiska effekt mot malaria som ses när atovakvon och proguanil används i kombination.

Mikrobiologi

Atovakvon har aktivitet mot *Plasmodium spp* (*in vitro* IC_{50} mot *P. falciparum* är 0,23-1,43 ng/ml).

Korsresistens mellan atovakvon och malariamedel i andra läkemedelsklasser upptäcktes inte bland de mer än 30 *P.falciparum* -isolat som visade resistens *in vitro* mot en eller flera av följande: klorokin (41% av isolaten), kinin (32% av isolaten), meflokin (29% av isolaten) och halofantrin (48% av isolaten).

IC_{50} för cycloguanil, den primära metaboliten av proguanil, mot olika *P. falciparum*-stammar är 4-20 ng/ml, viss aktivitet av proguanil och en annan metabolit (4-klorfenylbiguanid) ses *in vitro* vid 600-3000 ng/ml.

Kombinationen av atovakvon och proguanil har visat synergistisk effekt mot *P. falciparum in vitro*. I kliniska studier var kombinationen mer effektiv än läkemedlen var för sig vid behandling av malaria hos både immuna och icke-immuna patienter.

Klinisk effekt

- *Profylax*

Effekten hos icke-immuna barnresenärer har inte kunnat *påvisas direkt*, men kan förmodas genom att extrapolera resultat beträffande säkerhet och effekt från studier upp till 12 veckor på barn bosatta (semi-immuna) i endemiska områden samt från

resultat av säkerhet och effekt hos både semi-immuna och icke-immuna vuxna.

Data från två barnstudier som primärt utvärderade säkerheten av Malarone Junior tabletter hos (icke-immuna) resenärer till endemiska områden finns också tillgängliga. I dessa studier gavs totalt 93 resenärer som vägde <40 kg Malarone och 93 fick annan profylaktisk antimalariabehandling (81 klorokin/proguanil och 12 meflokin). Majoriteten av resenärerna åkte till Afrika och vistelsen varade i medeltal 2-3 veckor. Inga fall av malaria registrerades hos någon av personerna som deltog i dessa studier.

- *Behandling*

En öppen randomiserad parallellgruppsstudie genomfördes i Gabon på 200 barn med bekräftad okomplicerad *P. falciparum* malaria och som vägde ≥5 och <11 kg. Behandlingen bestod av Malarone Junior tabletter eller amodiakin suspension. I ITT (intent-to-treat)-populationen var frekvensen tillfrisknande 87% i Malarone Junior-gruppen (87/100 individer) vid dag 28. I PP(per-protocol)-populationen var frekvensen tillfrisknande 95% i Malarone Junior-gruppen (87/92 individer) vid dag 28. Den parasitologiska frekvensen tillfrisknande i Malarone Junior-gruppen var 88% i ITT-populationen respektive 95% i PP-populationen.

Farmakokinetik

Det föreligger inga farmakokinetiska interaktioner mellan atovakvon och proguanil vid rekommenderad dosering.

I kliniska prövningar där barn, som profylax, fått Malarone doserat efter kroppsvikt ligger dalvärdet för atovakvon, proguanil och cycloguanil hos barn vanligtvis inom det intervall som observerats hos vuxna (se efterföljande tabell).

Dalvärden för plasmakoncentrationen [Mean±SD,(range)] av atova kvon, proguanil och cycloguanil vidprofylaxbehandlingmed Malarone hos barn och vuxna*

Atovakvon: Proguanil HCl, daglig dos (Viktklass)	62,5 mg: 25 mg (11-20 kg)	125 mg: 50 mg (21-30 kg)	187,5 mg: 75 mg (31-40 kg)	250 mg: 100 mg Vuxna (>40 kg)
Atovakvon (mikrogram/ml) *Antal*	2,2±1,1 (0,2-5,8) *n=87*	3,2±1,8 (0,2-10,9) *n=88*	4,1±1,8 (0,7-8,8) *n=76*	2,1±1,2 (0,1-5,7) *n=100*
Proguanil (ng/ml) *Antal*	12,3±14,4 (<5,0-14,3) *n=72*	18,8±11,2 (<5,0-87,0) *n=83*	26,8±17,1 (5,1-55,9) *n=75*	26,8±14,0 (5,2-73,2) *n=95*
Cycloguanil (ng/ml) *Antal*	7,7±7,2 (<5,0-43,5) *n=58*	8,1±6,3 (<5,0-44,1) *n=69*	8,7±7,3 (6,4-17,0) *n=66*	10,9±5,6 (5,0-37,8) *n=95*

*Poolade data från två studier

Absorption
Atovakvon är en höggradigt lipofil substans med låg vattenlöslighet. Det finns inga data på biotillgängligheten av

atovakvon hos friska personer, men hos HIV-infekterade patienter är den absoluta biotillgängligheten av en engångsdos på 750 mg atovakvontabletter intagna tillsammans med föda 21% (90% CI:17% - 27%).

Om atovakvon intas tillsammans med fettrik föda ökar absorptionshastigheten och totalmängden som absorberas. AUC ökar med 2-3 gånger och C_{max} 5 gånger i förhållande till om dosen intas på fastande mage. Malarone Junior bör tas tillsammans med mat eller mjölk (se Dosering).

Proguanilhydroklorid absorberas snabbt och fullständigt oberoende av födointag.

Distribution
Skenbar distributionsvolym av atovakvon och proguanil är beroende av kroppsvikt.

Atovakvon är höggradigt proteinbundet (>99%) men konkurrerar inte *in vitro* med andra läkemedel med hög proteinbindning. Interaktioner p g a förändring av proteinbindningsgrad är därför osannolika.

Efter oralt intag är distributionsvolymen av atovakvon hos vuxna och barn ca 8,8 l/kg.

Proguanil är till 75% proteinbundet. Efter oralt intag varierade distributionsvolymen av proguanil hos vuxna och barn (>5 kg) från 20 till 79 l/kg. I human plasma påverkar inte atovakvon och proguanil varandras proteinbindning.

Metabolism
Det finns inget som tyder på att atovakvon metaboliseras. Mängden som utsöndras i urinen är försumbar, medan modersubstansen huvudsakligen (>90%) utsöndras i oförändrad form i faeces.

Proguanilhydroklorid metaboliseras delvis, främst via det polymorfa cytokrom P450 isoenzymet 2C19. Mindre än 40% utsöndras i oförändrad form i urin. Även metaboliterna cycloguanil och 4-klorfenylbiguanid utsöndras i urinen.

Vid intag av Malarone i rekommenderade doser tycks graden av metabolismen av proguanil inte ha några konsekvenser för behandling eller profylax av malaria.

Elimination
Halveringstiden för atovakvon är hos barn 1-2 dygn.

Halveringstiden för proguanil och cycloguanil är omkring 12-15 timmar hos barn.

Oralt clearance för atovakvon och proguanil ökar med ökande kroppsvikt och är cirka 70% högre hos en person som väger 40 kg jämfört med en som väger 20 kg. Medelvärdet för oralt clearance hos patienter som väger 5 till 40 kg varierade från 0,5 till 6,3 l/timme för atovakvon och från 8,7 till 64 l/timme för proguanil.

Farmakokinetik vid nedsatt njurfunktion
Studier på barn med nedsatt njurfunktion saknas.
Hos vuxna är det ingen skillnad i oralt clearance och/eller AUC för atovakvon, proguanil och cycloguanil hos patienter med lätt till

måttligt nedsatt njurfunktion jämfört med patienter med normal njurfunktion.
C_{max} och AUC för atovakvon är reducerad med 64% respektive 54% hos vuxna patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (<30 ml/min/1,73 m^2).
Hos vuxna patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion är halveringstiden för proguanil ($t_{1/2}$ 39 timmar) och cycloguanil ($t_{1/2}$ 37 timmar) förlängd, vilket resulterar i en möjlig ackumulation av läkemedel vid upprepad dosering (se avsnitt Dosering och Varningar och försiktighet).

Farmakokinetik vid nedsatt leverfunktion
Studier på barn med nedsatt leverfunktion saknas.
Hos vuxna patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion är det ingen kliniskt signifikant skillnad i exponering för atovakvon jämfört med patienter med normal leverfunktion.
Hos vuxna patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion ökar AUC för proguanil med 85%, men ingen skillnad ses i halveringstid en, C_{max} och AUC för cycloguanil minskar med 65-68%.
Data på patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion saknas (se avsnitt Dosering).

Prekliniska uppgifter

Toxicitetsstudier med upprepad dosering
I toxicitetsstudier med upprepad dosering av kombinationen atovakvon/proguanilhydroklorid var fynden helt relaterade till proguanil och sågs vid doser som inte gav någon signifikant skillnad i exponeringsgrad jämfört med förväntad klinisk exponering. Eftersom användningen av proguanil, vid behandling och profylax av malaria, har varit omfattande och utan

säkerhetsproblem vid doser motsvarande de som används i kombinationen, anses dessa fynd ha liten relevans i den kliniska situationen.

Reproduktionstoxikolgiska studier
Hos råtta och kanin sågs inga tecken på teratogenicitet för kombinationen. Data saknas rörande effekten av kombinationen när det gäller fertilitet eller pre- och postnatal utveckling, men studier på de enskilda komponenterna i Malarone Junior tabletter har inte visat någon effekt på dessa parametrar. I en teratogenicitetsstudie på kanin där kombinationen användes, sågs en oförklarlig toxicitet hos moderdjuret vid systemisk exponering motsvarande den som observerats hos människa efter klinisk användning.

Mutagenicitet
Ett stort antal mutagenicitetstester har utförts. Varken atovakvon eller proguanil tycks ha mutagen aktivitet givet var för sig.

Mutagenicitetsstudier har inte utförts för atovakvon i kombination med proguanil.

Cycloguanil, den aktiva metaboliten av proguanil, gav också negativt utslag i Amestest men positivt utslag i lymfomtest och mikrokärntest hos mus. De positiva testutslagen som cycloguanil (en dihydrofolatantagonist) gav upphov till reducerades signifikant eller upphävdes med tillskott av folsyra.

Karcinogenicitet
Onkogenicitetsstudier på mus med enbart atovakvon har visat en ökad incidens av hepatocellulära adenom och karcinom. Inga

sådana fynd observerades hos råtta och mutagenicitetsstudier var negativa. Fynden tycks vara orsakade av artspecifik känslighet för atovakvon på mus och anses ej ha klinisk betydelse.

Onkogenicitetsstudier med proguanil enbart gav inga belägg för karcinogenicitet hos råtta och mus.

Onkogenicitetsstudier med proguanil i kombination med atovakvon har inte utförts.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

En tablett innehåller atovakvon 62,5 mg och 25 mg proguanilhydroklorid.

Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna
Poloxamer 188
Mikrokristallin cellulosa
Lågsubstituerad hydroxipropylcellulosa
Povidon K30
Natriumstärkelseglykolat (typ A)
Magnesiumstearat

Filmdragering
Hypromellos
Titandioxid E171
Järnoxid röd E172
Makrogol 400
Polyetylenglykol 8000

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Atovakvon

Miljörisk: Risk för miljöpåverkan av atovakvon kan inte uteslutas då det inte finns tillräckliga ekotoxikologiska data.
Nedbrytning: Det kan inte uteslutas att atovakvon är persistent, då data saknas.
Bioackumulering: Atovakvon har hög potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Detailed background information

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

PEC (µg/L) = $(A*10^{9}*(100-R))/(365*P*V*D*100) = 1.37*10^{-6}$ *A(100-R)

PEC = $1.79*10^{-2}$ µg/L

Where:
A = 130.3998 kg (total sold amount API in Sweden year 2021, data from IQVIA).

R = 0% removal rate (conservatively, it has been assumed there is no loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation).

P = number of inhabitants in Sweden = $10*10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Reference 1)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Reference 1)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Algae:
No data

Water flea (Daphnia magna):
Acute toxicity
EC50 48 h (immobility) = 3.50 µg/L (OECD 202) (Reference 3)

Water flea (Ceriodaphnia dubia):
Chronic toxicity
NOEC 8 days (reproduction) = 0.083 µg/L (USEPA 1002) (Reference 9)

Fish
Acute toxicity

No data

Chronic toxicity
No data

Other ecotoxicity data:
Microbial Inhibition Concentration (Reference 5)
MIC > 11 µg/l, Aspergillus flavus
MIC > 11 µg/l, Azotobacter chroococcum
MIC > 11 µg/l, Chaetomium globosum
MIC > 11 µg/l, Nostoc sp.
MIC > 11 µg/l, Pseudomonas acidovorans

Earthworm (*Eisenia foetida*):
NOEC 14 days (lethality) = 1000 mg/kg (OECD 207) (Reference 4)

PNEC cannot be calculated because data is not available for all three (algae, crustacean and fish) of the toxicity endpoints.

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

Risk of environmental impact of atovaquone cannot be excluded, since there is not sufficient ecotoxicity data available.

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability:
No data

Inherent degradability:
No Data

Soil Metabolism:
50% degradation in < 1 day (OECD 307) (Reference 6)

Abiotic degradation

Hydrolysis:
No data

Photolysis:
50 % degradation in 2.63 h (TAD3.10). (Reference 8)

STP Removal

Soil-sediment Sorption log Koc = 4.15 – 4.58 (Reference 7)

Atovaquone is predicted to strongly sorb to organic matrices such as soil, sediment and sludge. Therefore, this substance is likely to be significantly removed from the aquatic environment via sorption to sludge solids. It is anticipated that atovaquone will reach the terrestrial environment via the spreading of sludge solids on agricultural land. EUSES (SimpleTreat) modelling predicts that 78.40% of this substance will distribute to sludge (Reference 3). This is consistent with ADME observation that 94% of the drug substance dose is found in faeces (Reference 2) and not urine. Approximately, 21% of atovaquone will enter the aquatic environment where significant binding to water sediments is expected.

Justification of chosen degradation phrase:

Atovaquone is rapidly degraded in soil, the compartment to which it is likely to partition. For the terrestrial compartment the phrase

‘atovaquone is degraded in the environment’ is appropriate. However, for the aquatic compartment the phrase “The potential for persistence of Atovaquone cannot be excluded, due to lack of data” is thus chosen.

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:
Log Kow = 5.31 at pH 7 (TAD 3.02). (Reference 10)

Justification of chosen bioaccumulation phrase:
Since log Kow > 4 at pH 7, the substance has a high potential for bioaccumulation.

Excretion (metabolism)

Greater than 94% of the dose was recovered as unchanged atovaquone in the feces over 21 days. There was little or no excretion of atovaquone in the urine (less than 0.6%). There is indirect evidence that atovaquone may undergo limited metabolism; however, a specific metabolite has not been identified. (Reference 2)

PBT/vPvB assessment

The appropriate degradation data are not available to assign PBT/vPvB criteria.

Please, also see Safety data sheets on http://www.msds-gsk.com/ExtMSDSlist.asp.

References

1. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.

2. Product Information Mepron. Prescribing information GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC, May 2008.

3. http://www.rivm.nl/rvs/Risicobeoordeling/Modellen_voor_risicobeo

4. Sewell IG and Bartlett AJ. 566C80: Acute Toxicity to Daphnia magna. Report No. 303/786. Safepharm Laboratories Limited, June 1997.

5. Wetton PM. Atovaquone: Acute Toxicity to Earthworms (Eisenia foetida). Report No. 1127/299. Safepharm Laboratories Limited, July 2004.

6. Hopkins BT. Microbial Inhibition with 566C80. Report No. 40173. ABC Laboratories Limited, September 1992.

7. Roulstone P and Mckenzie J. Atovaquone: Aerobic Biodegradation in Soil. Report No. 1127/302. Safepharm Laboratories Limited, November 2004.

8. Gorman M and Abney BS. Soil-Sediment Adsorption-Desorption of 566C80. Report No. 40174. ABC Laboratories Limited, September 1992.

9. Gorman M and Pratt M. Determination of the Aqueous Photodegradatio of 14C 566C80. Report No. 40175. ABC Laboratories Limited, September 1992.

10. Goodband TJ and Mullee DM. Atovaquone: Daphnid, Ceriodaphnia Dubia Survival and Reproduction Test. Report No. 1127/1774. Harlan Laboratories Limited, September 2010.

11. Material Safety Data Sheet for Malarone® Tablets. SDS number 123528. GlaxoSmithKline plc, July 2008.

Proguanil

Miljörisk: Användning av proguanil har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.
Nedbrytning: Proguanil är potentiellt persistent.
Bioackumulering: Proguanil har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Detailed background information

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

PEC (µg/L) = $(A*10^{9}*(100-R))/(365*P*V*D*100) = 1.37*10^{-6}$ *A(100-R)

PEC = 0.0027 µg/L

Where:

A = 19.44 kg (total sold amount API in Sweden year 2020, data from IQVIA.
R = 0% removal rate (conservatively, it has been assumed there is no loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation).

P = number of inhabitants in Sweden = $10*10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Reference 1)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Reference 1)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Algae (Selenastrum capricornutum):
EC50 72 h (growth rate) = 730 µg/L (OECD 201) (Reference 4)
NOEC = 250 µg/L

Water flea (Daphnia magna):
Acute toxicity
EC50 48 h (immobility) = 16,400 µg/L (OECD 202) (Reference 3)

Water flea (Ceriodaphnia dubia):
Chronic toxicity
NOEC 8 days (reproduction) = 5,600 µg/L (USEPA 1002) (Reference 5)

Rainbow trout (Oncorhyncus mykiss):
Acute toxicity
LC50 48 h (lethality) = 100,000 µg/L (OECD 203) (Reference 7)
Chronic toxicity
No data

Other ecotoxicity data:
Microorganisms in activated sludge:
EC50 3 h (inhibition) = 39,800 µg/L (OECD 209) (Reference 3)

PNEC = 250/50 = 5 µg/L
PNEC (µg/L) = lowest NOEC/50, where 50 is the assessment factor applied for two long-term NOECs. NOEC for green alga (= 250 ug/L) has been used for this calculation since it is the most sensitive of the three tested species.

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC = 0.0027/5= 0.00054, i.e., PEC/PNEC ≤ 0.1 which justifies the phrase “Use of proguanil has been considered to result in insignificant environmental risk.”

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability:
4.03% degradation in 28 days (TAD 3.11) (Reference 3)

Inherent degradability:
< 4% degradation in 28 days (OECD 302B) (Reference 6)

Abiotic degradation

Hydrolysis:

No data

Photolysis:

Justification of chosen degradation phrase:
Proguanil is not readily degradable or inherently degradable. The phrase “proguanil is potentially persistent in the environment” is thus chosen.

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:
Log Dow = 0.99 at pH 7 (TAD 3.02). (Reference 3)

Log Dow at pH 5 = 0.99
Log Dow at pH 7 = 0.99
Log Dow at pH 9 = 1.56

Justification of chosen bioaccumulation phrase:
Since log Dow < 4 at pH 7, the substance has low potential for bioaccumulation.

Excretion (metabolism)

Between 40% to 60% of proguanil is excreted by the kidneys. Proguanil is metabolized to cycloguanil (primarily via CYP2C19) and 4-chlorophenylbiguanide. The main routes of elimination are hepatic biotransformation and renal excretion. (Reference 2)

PBT/vPvB assessment

Proguanil does not fulfil the criteria for PBT and/or vBvP.

All three properties, i.e. ‘P’, ‘B’ and ‘T’ are required in order to classify a compound as PBT (Reference 1). Proguanil does not fulfil the criteria for PBT and/or vBvP based on log Pow < 4.

Please, also see Safety data sheets on

http://www.msds-gsk.com/ExtMSDSlist.asp.

References

1. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.

2. Product Information: Malarone Prescibing Information. GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC, June 2008.
3. Proguanil hydrochloride; Environmental Fate and Effects Tests. Report no. K21784. ABC Laboratories, April 1998.

4. Shillabeer N, Smyth DV and Kent SJ. Proguanil hydrochloride: Toxicity to Green Alga Selenastrum capricornutum. Report No. BL7677/B. Brixham Environmental Laboratories, July 2004.

5. Young BE and Kent SJ. Proguanil hydrochloride: Determination of the 3 brood (7 day)chronic toxicity to Ceriodaphnia dubia. Report No. BL8266/B. Brixham Environmental Laboratories, April 2006.

6. Shillabeer N and Magor SE. Proguanil hydrochloride: Determination of Inherent Biodegradability (Zahn-Wellens Test). Report No. BL7678/B. Brixham Environmental Laboratories, June 2004.

7. Material Safety Data Sheet for Malarone® Tablets. SDS number 123528. GlaxoSmithKline plc, July 2008.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

5 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.
Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 62,5 mg/ 25 mg (rund, bikonvex, rosa, 7,5 x 7,5 mm, utan skåra, märkt "GX CG7")
12 styck blister (fri prissättning), EF