

הנדון: עדכון התוויה למלרון טבליות לילדים ועדכון העלוניים המשותפים לשני התכשירים:

MALARONE PAEDIATRIC TABLETS
MALARONE TABLETS FOR ADULTS
 FILM COATED TABLETS

מלרון טבליות לילדים
מלרון טבליות למבוגרים
 טבליות מצופות

רופא/ה נכבד/ה
 רוקח/ת נכבד/ה,

חברת גלקסוסמיתקליין ישראל בע"מ (GSK) מבקשת להודיע על עדכון העלוניים לרופא ולצרכן של התכשירים שבנדון, אשר כולל עדכון התוויה לתכשיר מלרון טבליות לילדים.

בהודעה זו מצוינים העדכונים המהותיים בלבד.

מרכיבים פעילים וחוזקים:

MALARONE PAEDIATRIC TABLETS: Atovaquone 62.5 mg / Proguanil Hydrochloride 25 mg

MALARONE TABLETS FOR ADULTS: Atovaquone 250 mg / Proguanil Hydrochloride 100 mg

התוויה הרשומה לתכשירים בישראל:

MALARONE PAEDIATRIC TABLETS:	MALARONE TABLETS FOR ADULTS:
<p>התוויה ישנה:</p> <p><u>Prevention of malaria:</u> For the prophylaxis of P.falciparum malaria, including in areas where chloroquine resistance has been reported.</p> <p><u>Treatment of malaria:</u> For the treatment of acute, uncomplicated P.falciparum malaria. Malarone has been shown to be effective in regions where the drugs chloroquine, halofantrine, mefloquine, and amodiaquine may have unacceptable failure rates, presumably due to drug resistance.</p> <p>Malarone is recommended for paediatric patients who weigh over 11 kg.</p>	<p><u>Prevention of malaria:</u> For the prophylaxis of P.falciparum malaria, including in areas where chloroquine resistance has been reported.</p> <p><u>Treatment of malaria:</u> For the treatment of acute, uncomplicated P.falciparum malaria. Malarone has been shown to be effective in regions where the drugs chloroquine, halofantrine, mefloquine, and amodiaquine may have unacceptable failure rates, presumably due to drug resistance.</p>
<p>התוויה חדשה:</p> <p><u>Prevention of malaria:</u> For the prophylaxis of P.falciparum malaria, including in areas where chloroquine resistance has been reported.</p> <p><u>Treatment of malaria:</u> For the treatment of acute, uncomplicated P.falciparum malaria. Malarone has been shown to be effective in regions where the drugs chloroquine, halofantrine, mefloquine, and amodiaquine may have unacceptable failure rates, presumably due to drug resistance.</p>	

מקרא לעדכונים המסומנים:

תוספת – כתב **כחול**

תוספת החמרה – כתב **צהוב** מסומן בצורה מרקר

מידע שהוסר – מסומן בקו אדום חוצה **XXX**

עדכונים מהותיים שנעשו בעלון לרופא:

4.1 Therapeutic indications

~~Malarone is a fixed dose combination of atovaquone and proguanil hydrochloride which acts as a blood schizonticide and also has activity against hepatic schizonts of Plasmodium falciparum. It is indicated for:~~

~~Prophylaxis of Plasmodium falciparum malaria.~~

~~Treatment of acute, uncomplicated Plasmodium falciparum malaria.~~

~~Because Malarone is effective against drug sensitive and drug resistant P. falciparum it is especially recommended for prophylaxis and treatment of P. falciparum malaria where the pathogen may be resistant to other antimalarials.~~

~~Official guidelines and local information on the prevalence of resistance to antimalarial drugs should be taken into consideration.~~

~~Official guidelines will normally include WHO and public health authorities' guidelines.~~

Prevention of Malaria

Malarone is indicated for the prophylaxis of *Plasmodium falciparum* malaria, including in areas where chloroquine resistance has been reported.

Treatment of Malaria

Malarone is indicated for the treatment of acute, uncomplicated *P. falciparum* malaria. Malarone has been shown to be effective in regions where the drugs chloroquine, halofantrine, mefloquine, and amodiaquine may have unacceptable failure rates, presumably due to drug resistance.

MALARON PAEDIATRIC TABLETS is recommended for paediatric patients who weigh over 11 kg.

4.2 Posology and method of administration

[...]

Table 2. Dosage for Treatment of Acute Malaria in Paediatric Patients

Weight (kg)	Atovaquone/Proguanil HCl Total Daily Dose	Dosage Regimen
5-8	125 mg/50 mg	Two2 Malarone Paediatric Tablets for three3 consecutive days.
9-10	187.5 mg/75 mg	Three3 Malarone Paediatric Tablets daily for three3 consecutive days.
11-20	250 mg/100 mg	1 MALARONE Tablet For Adults daily for 3 consecutive days
21-30	500 mg/200 mg	2 MALARONE Tablets For Adults as a single daily dose for 3 consecutive days
31-40	750 mg/300 mg	3 MALARONE Tablets For Adults as a single daily dose for 3 consecutive days
>40	1 g/400 mg	4 MALARONE Tablets For Adults as a single daily dose for 3 consecutive days

[...]

Hepatic Impairment

No dosage adjustments are needed in patients with mild or moderate hepatic impairment. No trials have been conducted in patients with severe hepatic impairment.

Paediatric Use

Prophylaxis of Malaria: Safety and effectiveness for the treatment and prophylaxis of malaria have not been established in paediatric patients who weigh less than 11 kg.

Geriatric Use

Clinical trials of MALARONE did not include sufficient numbers of subjects aged 65 years and older to determine whether they respond differently from younger subjects. In general, dose selection for an elderly patient should be cautious, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, the higher systemic exposure to cycloquanil, and the greater frequency of concomitant disease or other drug therapy.

4.4 Special warnings and precautions for use

Persons taking Malarone for prophylaxis or treatment of malaria should take a repeat dose if they vomit within 1 hour of dosing. In the event of diarrhoea, normal dosing should be continued. Absorption of atovaquone may be reduced in patients with diarrhoea or vomiting, but diarrhoea or vomiting was not associated with reduced efficacy in clinical trials of Malarone for malaria prophylaxis. However, as with other antimalarial agents, subjects with diarrhoea or vomiting should be advised to continue with malaria prevention measures by complying with personal protection measures (repellants, bednets).

In patients with acute malaria who present with diarrhoea or vomiting, alternative therapy should be considered. If Malarone is used to treat malaria in these patients, parasitaemia and the patient's clinical condition should be closely monitored.

Malarone has not been evaluated for the treatment of cerebral malaria or other severe manifestations of complicated malaria including hyperparasitaemia, pulmonary oedema or renal failure.

Occasionally, severe allergic reactions (including anaphylaxis) have been reported in patients taking Malarone. If patients experience an allergic reaction (see section 4.8) Malarone should be discontinued promptly and appropriate treatment initiated.

Malarone has been shown to have no efficacy against hypnozoites of *Plasmodium vivax* as parasite relapse occurred commonly when *P. vivax* malaria was treated with Malarone alone. Travellers with intense exposure to *P. vivax* or *P. ovale*, and those who develop malaria caused by either of these parasites, will require additional treatment with a drug that is active against hypnozoites.

In the event of recrudescence infections due to *P. falciparum* after treatment with Malarone, or failure of chemoprophylaxis with Malarone, patients should be treated with a different blood schizonticide as such events can reflect a resistance of the parasite.

Parasitaemia should be closely monitored in patients receiving concurrent tetracycline (see section 4.5).

The concomitant administration of Malarone and efavirenz or boosted protease-inhibitors should be avoided whenever possible (see section 4.5).

The concomitant administration of Malarone and rifampicin or rifabutin is not recommended (see section 4.5).

Concurrent use of metoclopramide is not recommended. Another antiemetic treatment should be given (see section 4.5).

Caution is advised when initiating or withdrawing malaria prophylaxis or treatment with Malarone in patients on continuous treatment with warfarin and other coumarin based anticoagulants (see section 4.5).

Atovaquone can increase the levels of etoposide and its metabolite (see section 4.5).

In patients with severe renal impairment (creatinine clearance ≤ 30 mL/min) alternatives to Malarone for treatment of acute *P. falciparum* malaria should be recommended whenever possible (see sections 4.2, 4.3 and 5.2).

Malarone Tablets for adults

The safety and effectiveness of Malarone tablets for adults (atovaquone 250mg/proguanil hydrochloride 100mg tablets) has not been established for prophylaxis of malaria in patients who weigh less than 40kg, or in the treatment of malaria in paediatric patients who weigh less than 11kg.

Malarone Paediatric Tablets

The safety and effectiveness of Malarone paediatric tablets for the prophylaxis of malaria in children who weigh less than 11 kg and the treatment of malaria in children who weigh less than 5 kg have not been established.

Malarone paediatric tablets are not indicated for the treatment of acute uncomplicated *P. falciparum* malaria in individuals weighing 11-40 kg. Malarone tablets for adults (atovaquone 250mg/proguanil hydrochloride 100mg tablets) should be used in these individuals (see section 4.2).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

[...]

Although some children have received concomitant Malarone and metoclopramide in clinical trials without any evidence of decreased protection against malaria, the possibility of a clinically significant drug interaction cannot be ruled out.

When given with efavirenz or boosted protease-inhibitors, atovaquone concentrations have been observed to decrease as much as 75%. This combination should be avoided whenever possible (see section 4.4)

[...]

The dose of the oral anticoagulant may need to be adjusted during Malarone treatment or after its withdrawal, based on INR results.

[...]

The co-administration of atovaquone at doses of 45mg/kg/day in children (n=9) with acute lymphoblastic leukaemia for prophylaxis of PCP was found to increase the plasma concentrations (AUC) of etoposide and its metabolite etoposide catechol by a median of 8.6% (P=0.055) and 28.4% (P=0.031) (respectively compared to the co-administration of etoposide and sulfamethoxazole-trimethoprim). Caution should be advised in patients receiving concomitant therapy with etoposide (see section 4.4).

Proguanil is primarily metabolised by CYP2C19. However, potential pharmacokinetic interactions with other substrates, inhibitors (e.g. moclobemide, fluvoxamine) or inducers (e.g. artemisinin, carbamazepine) of CYP2C19 are unknown (see section 5.2).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

[...]

Malarone should not be taken by breast-feeding women.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Dizziness has been reported. Patients should be warned that if affected they should not drive, operate machinery or take part in activities where this may put themselves or others at risk.

4.8 Undesirable effects

[...]

Malarone Tablets for Adults

In clinical trials of Malarone in the treatment of malaria the most commonly reported adverse reactions were abdominal pain, headache, anorexia, nausea, vomiting, diarrhoea and coughing. In clinical trials of Malarone for prophylaxis of malaria, the most commonly reported adverse reactions were headache, abdominal pain and diarrhoea.

Malarone Tablets for Adults and Malarone Paediatric Tablets

The following table provides a summary of adverse reactions that have been reported to have a suspected (at least possible) causal relationship to treatment with atovaquone-proguanil in clinical trials and spontaneous post-marketing reports. The following convention is used for the classification of frequency: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); not known (cannot be estimated from the available data).

There are limited long term safety data in children. In particular, the long-term effects of Malarone on growth, puberty and general development have not been studied.

System Organ Class	Very Common	Common	Uncommon	Rare	Not known ²
Blood and lymphatic disorders		Anaemia Neutropenia ¹			Pancytopenia
Immune system disorders		Allergic reactions			Angioedema ³ Anaphylaxis (see section 4.4) Vasculitis ³
Metabolism and nutrition disorders		Hyponatraemia ¹ Anorexia	Elevated amylase levels ¹		
Psychiatric disorders		Abnormal dreams Depression	Anxiety	Hallucinations	Panic attack Crying Nightmares Psychotic disorder
Nervous system disorders	Headache	Insomnia Dizziness			Seizure
Cardiac disorders			Palpitations		Tachycardia
Gastrointestinal disorders	Nausea ¹ Vomiting Diarrhoea Abdominal pain		Stomatitis		Gastric intolerance ³ Oral ulceration ³
Hepatobiliary disorders		Elevated liver enzymes ¹			Hepatitis Cholestasis ³
Skin and subcutaneous tissue disorders		Pruritus Rash	Hair loss Urticaria		Stevens-Johnson Syndrome Erythema multiforme Blister Skin exfoliation Photosensitivity reactions
General disorders and administration site conditions		Fever			
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		Cough			

4.9 Overdose

[...]

If overdose occurs, the patient should be monitored and standard supportive treatment applied.

6.4 Special precautions for storage

~~This medicinal product does not require any special storage conditions.~~

Store below 30 °C

עדכונים מהותיים שנעשו בעלון לצרכן:

1. למה מיועדת התרופה?

מניעת מלריה

מלרון מיועדת למניעת מלריה מפלסמודיום פלציפרום (*Plasmodium falciparum*), גם באזורים שבהם דווחה עמידות לתרופה כלורוקוין.

טיפול במלריה

מלרון מיועדת לטיפול במלריה ~~חמורה~~ אקוטית וללא סיבוכים מפלסמודיום פלציפרום. מלרון הוכחה כיעילה באזורים שבהם יתכן ולתרופות כלורוקוין, הלופנטרין, מפלוקווין ואמודיאקווין יש שיעורי אי הצלחת טיפול ~~כישלון~~ לא מקובלים, ככל הנראה עקב עמידות לתרופות. ~~מלרון טבליית לילדים מומלצת לילדים השוקלים מעל 11 ק"ג.~~

[...]

2. לפני השימוש בתרופה

[...]

אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה.

לפני הטיפול במלרון, ספר לרופא אם:

- יש לך/לילדך מחלת כליה חמורה
- ילדך מטופל למלריה ושוקל פחות מ- 5 ק"ג או נוטל מלרון טבליית לילדים למניעת מלריה והוא שוקל פחות מ- 11 ק"ג.

← ספר לרופא או לרוקח שלך אם אחד מאלה חל עליך/לילדך.

אינטרקציות/תגובות בין תרופתיות. אם אתה/ילדך לוקח, או אם לקחת/ילדך לקח לאחרונה, תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, ספר על כך לרופא או לרוקח.

[...]

■ **אפווירנז או מעכבי פרוטאזות מסוימים פעילים מאוד המשמשים לטיפול בנגיף כשל חיסוני אנושי (HIV).**

[...]

■ **אטופוסיד המשמש לטיפול בסרטן**

[...]

הריון והנקה

[...]

■ **אין להניק בזמן נטילת מלרון, מאחר והמרכיבים אשר מכילה מלרון עלולים לעבור בחלב האם ולהזיק לתינוק שלך.**

[...]

3. כיצד תשתמש בתרופה?

[...]

לטיפול במלריה

[...]

ילדים

בילדים המנה תלויה במשקל גופם:

משקל (ק"ג)	משטר הטיפול
5-8	2 טבליות של מלרון טבליות לילדים פעם ביום למשך 3 ימים רצופים
9-10	3 טבליות של מלרון טבליות לילדים פעם ביום למשך 3 ימים רצופים
11-20	טבליה אחת של מלרון טבליות למבוגרים פעם ביום למשך 3 ימים רצופים
21-30	2 טבליות של מלרון טבליות למבוגרים כמנה יומית אחת למשך 3 ימים רצופים
31-40	3 טבליות של מלרון טבליות למבוגרים כמנה יומית אחת למשך 3 ימים רצופים
>40	4 טבליות של מלרון טבליות למבוגרים כמנה יומית אחת למשך 3 ימים רצופים

4. תופעות לוואי

תופעות לוואי שכיחות (common) - תופעות שמופיעות בעד משתמש אחד מתוך 10

■ [...]

■ **דכאון**

■ [...]

תופעות לוואי שכיחות, שעלולות להופיע בבדיקות הדם שלך:

■ ירידה במספר תאי דם אדומים (אנמיה) היכולה לגרום לעייפות, כאבי ראש וקוצר נשימה

■ ירידה במספר תאי דם לבנים (נויטרופניה) העלולה לגרום לך בסבירות גבוהה יותר ללקות בזיהומים

■ [...]

■ עליה ברמת אנזימי כבד.

תופעות לוואי שאינן שכיחות (uncommon) - תופעות שמופיעות בעד משתמש אחד מתוך 100

[...]

■ נפיחות ואדמומיות של הפה

■ נשירת שיער

■ פריחה מגרדת (סרפדת)

[...]

תופעות לוואי נדירות (rare) תופעות שמופיעות בעד משתמש אחד מתוך 1,000

■ ראייה או שמיעה של דברים שאינם קיימים (הזיות)

תופעות לוואי אחרות. תופעות לוואי אחרות הופיעו במספר קטן של אנשים אך שכיחותן המדויקת אינה ידועה.

■ [...]

■ התקפי חרדה, בכי

■ סיוטי לילה

■ [...]

■ קלקול קיבה

■ כיבים בפה

■ שלפוחיות על העור

[...]

קיימים עדכונים נוספים. למידע נוסף יש לעיין בעלון לרופא ובעלון לצרכן המעודכנים.

העלון לרופא והעלון לצרכן נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות:

<https://data.health.gov.il/drugs/index.html#/byDrug>

וניתן לקבלם מודפסים על-ידי פניה לחברת גלקסוסמיתקליין רח' בזל 25 פתח תקוה בטלפון: 03-9297100.

בברכה,

ארינה שייקביץ, רוקחת ממונה