CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Malarone, 250 mg + 100 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Každa tabletki produktu Malarone zawiera 250 mg atowakwonu (Atovaquonum) i 100 mg chlorowodorku proguanilu (Proguanili hydrochloridum).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.
Tabletki okrągłe, barwy różowej, obustronnie wypukłe, z wytłoczeniem „GX CM3” na jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Malarone to produkt zawierający atowakvon i chlorowodorek proguanilu w określonych dawkach i wywierający działanie biobójcze na znajdujące się we krwi oraz w wątrobie schizonty Plasmodium falciparum – pierwotniaka wywołującego malarię. Produkt Malarone jest stosowany w:

- zapobieganiu malarii wywoływanej przez Plasmodium falciparum;
- leczeniu ostrej, niepowikłanej malarii wywołanej przez Plasmodium falciparum.

Ponieważ produkt Malarone jest skuteczny w zarażenia powodowanych przez szczepy Plasmodium falciparum wrażliwe i oporne na inne leki, jest on zalecany przede wszystkim w zapobieganiu i leczeniu malarii powodowanej przez szczepy Plasmodium falciparum, które mogą być oporne na inne leki przeciwmalarzyczne.

W zapobieganiu i leczeniu zawsze należy uwzględniać wytyczne Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) oraz właściwych władz medycznych, a także miejscowe dane dotyczące występowania oporności na leki przeciwmalarzyczne.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Sposób podawania

Dobową dawkę należy podawać zawsze o tej samej porze. W celu zapewnienia optymalnego wchłaniania substancji czynnych, lek należy przyjmować z posiłkiem lub napojami mlecznymi.

Produkt Malarone można podawać także wtedy, gdy chorzy nie są w stanie przyjmować posiłków, jednak wówczas ogólnoustrojowe narażenie na atowakvon będzie zmniejszone. W przypadku wystąpienia wymiotów w ciągu 1 godziny od przyjęcia leku, dawkę należy powtórzyć.
Dawkowanie

Zapobieganie malarii

Zalecenia dotyczące zapobiegania

- Zapobiegawcze podawanie leku należy rozpocząć 24 lub 48 godzin przed znalezieniem się w obszarze endemicznym występowania malarii.
- Podawanie leku należy kontynuować w czasie pobytu na obszarze endemicznym.
- Podawanie leku należy kontynuować przez 7 dni po opuszczeniu obszaru endemicznego.

U mieszkańców obszarów endemicznych (osoby z częściową odpornością), bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Malarone potwierdzono w badaniach obejmujących okres do 12 tygodni.
U osób bez odporności średni czas stosowania leku w badaniach klinicznych wynosił 27 dni.

Dawkowanie u dorosłych

Jedna tabletka produktu Malarone na dobę.

Produkt Malarone nie jest zalecany w zapobieganiu malarii u osób, których masa ciała nie przekracza 40 kg.
U osób o masie ciała do 40 kg zaleca się stosowanie produktu Malarone w postaci tabletek dla dzieci.

Leczenie malarii

Dawkowanie u dorosłych

Cztery tabletki produktu Malarone przyjmowane w jednej dawce dobowej przez trzy kolejne dni.

Dawkowanie u dzieci

Masa ciała 11-20 kg: jedna tabletki raz na dobę przez trzy kolejne dni.
Masa ciała 21-30 kg: dwie tabletki w jednej dawce dobowej przez trzy kolejne dni.
Masa ciała 31-40 kg: trzy tabletki w jednej dawce dobowej przez trzy kolejne dni.
Masa ciała >40 kg: dawkowanie jak u dorosłych.

Dawkowanie u osób w podeszłym wieku

Wyniki badań farmakokinetycznych wskazują, że u pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczna modyfikacja dawkowania (patrz punkt 5.2).

Dawkowanie w niewydolności wątroby

Wyniki badań farmakokinetycznych wskazują, że u pacjentów z lekką bądź umiarkowaną niewydolnością wątroby nie jest konieczna modyfikacja dawkowania. Mimo braku badań u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, nie zaleca się żadnych szczególnych środków ostrożności ani modyfikacji dawkowania w tej populacji chorych (patrz punkt 5.2).

Dawkowanie w niewydolności nerek

Wyniki badań farmakokinetycznych wskazują, że u pacjentów z lekką bądź umiarkowaną niewydolnością nerek nie jest konieczna modyfikacja dawkowania. W leczeniu ostrej fazy malarii wywołanej przez P. falciparum u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatynyny <30 ml/min) zaleca się, gdy to tylko możliwe, stosowanie innych leków niż Malarone (patrz punkty
4.4 i 5.2). Zapobieganie malarii wywoływanej przez *P. falciparum* u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek – patrz punkt 4.3.

### 4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Produkt Malarone jest przeciwwskazany w zapobieganiu malarii wywoływanej przez *P. falciparum* u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min).

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W przypadku wystąpienia wymiotów w ciągu pierwszej godziny od przyjęcia produktu Malarone w zapobieganiu lub leczeniu malarii, dawkę należy powtórzyć. Nie jest konieczna zmiana dawkowania produktu w przypadku wystąpienia biegunki. Wchłanianie atówakwionu może się zmniejszyć wskutek biegunki lub wymiotów, jednak w badaniach klinicznych nie stwierdzono, aby biegunka lub wymioty zmniejszały skuteczność produktu Malarone w zapobieganiu malarii. Podobnie jak podczas stosowania innych leków przeciwmalarczych, osobom, u których wystąpiła biegunka lub wymioty w trakcie stosowania produktu Malarone, należy doradzić, aby w dalszym ciągu stosowały metody zapobiegania malarii używając środków ochrony osobistej (repelementy, moskitiery).

W leczeniu ostrej fazy malarii u pacjentów, u których wystąpiła biegunka lub wymioty zaleca się stosowanie innych leków niż Malarone. Jeśli jednak pacjenci ci będą otrzymywać produkt Malarone, wówczas wskazane jest dokładne monitorowanie u nich parażytemies (obecności pasożytów we krwi) oraz stanu klinicznego.

Nie oceniano stosowania produktu Malarone w leczeniu malarii mózgowej lub innych ciężkich powikłanych postaci malarii, w tym hiperparażytemies, obrzęku płuc lub niewydolności nerek.

Sporadycznie notowano występowanie ciężkich reakcji alergicznych (w tym anafilakcji) u pacjentów przyjmujących produkt Malarone. Jeśli u pacjenta wystąpi reakcja alergiczna (patrz punkt 4.8), należy natychmiast zaprzestać stosowania produktu Malarone i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Wykazano, że produkt Malarone nie działa na hipnozoity (formy „uśpione” pasożyta) *Plasmodium vivax*, ponieważ stwierdzono częste nawroty choroby wtedy, gdy w leczeniu malarii wywołanej przez *P. vivax* produkt Malarone stosowano w monoterapii. Zaleca się, aby osoby podróżujące często narażone na kontakt z *P. vivax* lub *P. ovale* oraz osoby, u których dojście do zachorowania na malarię wywołaną przez jednego z tych pasożytów, stosowały oprócz produktu Malarone inny lek o potwierdzonym działaniu na hipnozoity.

Jeśli po leczeniu produktem Malarone nawracają zarażenia wywołane przez *P. falciparum* lub jeśli zapobiegawcze stosowanie leku Malarone było nieskuteczne, zaleca się stosowanie innego leku działającego biobójczo na znajdujące się we krwi schizonty, gdyż takie zdarzenia mogą świadczyć o odporności pasożyta.

Należy ścisłe kontrolować parażytemies u pacjentów, którzy w trakcie leczenia produktem Malarone otrzymują antybiotyk z grupy tetracyklin (patrz punkt 4.5).

Jeżeli tylko jest to możliwe, należy unikać jednoczesnego podawania produktu Malarone i efawirenzu lub wzmocnionych inhibitorów proteazy (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się podawania produktu Malarone z ryfampicyną lub z ryfabutyną (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu Malarone z metoklopramidem. Należy zastosować inne leczenie zapobiegające wymiotom (patrz punkt 4.5).
Zaleca się zachowanie ostrożności podczas rozpoczęcia lub zakończenia stosowania produktu Malarone w zapobieganiu lub leczeniu malarii u pacjentów stale otrzymujących warfarynę lub inne antykoagulanty z grupy kumariny (patrz punkt 4.5).

Atowakwon może powodować zwiększenie stężenia etopozydu lub jego metabolitów (patrz punkt 4.5).

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) zaleca się (zawsze, gdy to możliwe), aby w leczeniu ostrej fazy malarii powodowanej przez *P. falciparum* stosować inne leki niż Malarone (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2).

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Malarone (tabletki zawierające 250 mg atowakwona i 100 mg chlorowodorku proguanilu) w leczeniu malarii u dzieci o masie ciała poniżej 11 kg oraz w zapobieganiu malarii u pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg.

**4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Jednoczesne podawanie produktu Malarone z ryfampicyną lub z ryfabutyną nie jest zalecane, gdyż powoduje zmniejszenie stężenia atowakwona odpowiednio o około 50% i 34% (patrz punkt 4.4).

Podawanie produktu Malarone z metoklopramidem powoduje istotne (około 50%) zmniejszenie stężenia atowakwona w osoczu (patrz punkt 4.4). Należy zastosować inne leczenie zapobiegające wymiotom.

Podczas jednoczesnego podawania z efawirenzem lub wzmocnionymi inhibitorami proteazy, obserwowano zmniejszenie stężenia atowakwona aż do 75%. Należy unikać tego połączenia leków, jeśli tylko jest to możliwe (patrz punkt 4.4).

Proguanil może nasilać działanie warfaryny i innych leków przeciwzakrzepowych pochodnych kumariny, co może prowadzić do zwiększenia ryzyka wystąpienia krwotoku. Mechanizm tej możliwej interakcji nie został ustalony. Należy zachować ostrożność podczas rozpoczęcia lub zakończenia stosowania atowakwona z proguanilem w zapobieganiu lub leczeniu malarii u pacjentów stale otrzymujących leki przeciwzakrzepowe podawane doustnie. Podczas lub po zakończeniu leczenia produktem Malarone może być konieczna modyfikacja dawki antykoagulantów podawanych doustnie, uwzględniająca wartości znormalizowanego czasu protrombinyowego (INR).

Jednoczesne leczenie antybiotykami z grupy tetracyklin związane było ze spadkiem stężenia atowakwona w osoczu.

Podawanie atowakwona w dawce od 45 mg/kg mc./dobę dzieciom (n=9) z ostrarz białaczką limfoblastyczną w celu zapobiegania zapaleniu płuc spowodowanem zakażeniem *Pneumocystis carinii* [pneumocystozowego zapalenia płuc (PCP)] powodowało zwiększenie średniego stężenia etopozydu i jego katecholowych metabolitów w osoczu (AUC) średnio o 8,6% (P=0,055) i 28,4% (P=0,031) (w porównaniu z podawaniem razem z, odpowiednio, etopozydem i sulfametazołem z trimetoprimem). Należy zachować ostrożność stosując u pacjentów leczonych jednocześnie etopozydem (patrz punkt 4.4).

Proguanil jest metabolizowany głównie przez CYP2C19. Jednakże nie są znane możliwe interakcje farmakokinetyczne z innymi substratami CYP2C19, jego inhibitorami (jak mekolbemid, fluwoksamina) lub induktorami (jak artemizyna, karbamazepina), patrz punkt 5.2.
4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Nie zostało określone bezpieczeństwo jednoczesnego podawania atowakwono i chlorowodorku proguanilu u kobiet w ciąży i nie jest znane ryzyko związane z jednoczesnym podawaniem tych leków.

W badaniach na zwierzętach nie wykazano teratogennego działania produktu Malarone. Żaden ze składników produktu podawany osobno nie wywierał wpływu na przebieg porodu, ani na rozwój przed- i poudodieniowy. W badaniu prowadzonym na królikach i oceniającym wpływ teratogenny leku, stwierdzono toksyczne działanie na organizm ciężarnych zwierząt (patrz punkt 5.3). Produkt Malarone można stosować u kobiet w ciąży jedynie wtedy, gdy oczekiwana korzyść dla matki przeważa nad zagrożeniem dla płodu.

Proguanil (jedna z substancji czynnych produktu Malarone) działa poprzez hamowanie reduktazy dihydrofoliatowej pasozytów. Nie ma danych klinicznych świadczących o tym, że uzupełnianie folianów zmniejsza skuteczność leku. Kobiety w wieku rozrodczym przyjmujące foliany zapobiegawczo w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia wad cewy nerwowej, powinny kontynuować ich przyjmowanie w trakcie leczenia produktem Malarone.

Karmienie piersią
W badaniach na szczurach stężenie atowakwono w mleku wyniosło 30% stężenia tego leku w osoczu. Nie wiadomo, czy atowakwon jest wydzielany z mlekiem kobiecym.

Niewielkie ilości proguanilu są wydzielane z mlekiem kobiecyem.

Nie należy podawać produktu Malarone kobietom karmiącym piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Notowano występowanie zawrotów głowy. Osobę przyjmującą lek należy ostrzec, że jeśli wystąpią zawroty głowy, nie należy prowadzić pojazdów, obsługiwać maszyn ani wykonywać żadnych czynności, w czasie których mogłoby to stanowić ryzyko dla niej lub dla innych.

4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych nad stosowaniem produktu Malarone w leczeniu malaria, najczęściej zgłaszanymi reakcjami niepożądanymi były bóle brzucha, bóle głowy, jadłowstręt, nudności, wymioty, biegunek i kaszel.

W badaniach klinicznych nad stosowaniem produktu Malarone w zapobieganiu malarii, najczęściej zgłaszanymi reakcjami niepożądanymi były bóle głowy, bóle brzucha i biegunka.

Poniższa tabela zawiera zestawienie działań niepożądanych zgłaszanych w badaniach klinicznych oraz spontanicznie po wprowadzeniu do obrotu, które co najmniej prawdopodobnie miały związek ze stosowaniem atowakwono z proguanilem. Przyjęto następujące zasady klasyfikacji częstości: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 i <1/1 000), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Dane dotyczące bezpieczeństwa długotrwałego stosowania u dzieci są ograniczone. W szczególności nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu długotrwałego leczenia produktem Malarone na wzrost, dojrzewanie oraz ogólny rozwój.
<table>
<thead>
<tr>
<th>Klasyfikacja układów i narządów</th>
<th>Bardzo często</th>
<th>Często</th>
<th>Niezbyt często</th>
<th>Rzadko</th>
<th>Częstość nieznana</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</td>
<td>Niedokrwistość Neutropenia¹</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>Pancytopenia³</td>
</tr>
<tr>
<td>Zaburzenia układu immunologicznego</td>
<td>Reakcje alergiczne</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>Obrzek naczyń i dróg ³, Anaflakcja (patrz punkt 4.4), Zapalenie naczyń</td>
</tr>
<tr>
<td>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</td>
<td>Hiponatremia¹ Jadłowstręt Zwiększenie aktywności amylazy¹</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Zaburzenia psychiczne</td>
<td>Nietypowe sny Depresja Niepokój Omamy</td>
<td></td>
<td></td>
<td>Napady paniki Placz Koszmary senne Zaburzenia psychiczne</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Zaburzenia układu nerwowego</td>
<td>Ból głowy Bezsensowność Nawróty głowy</td>
<td></td>
<td></td>
<td>Drgawki</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Zaburzenia serca</td>
<td>Kołatanie serca</td>
<td></td>
<td></td>
<td>Tachykardia</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Zaburzenia żołądka i jelit</td>
<td>Nudności¹ Wymioty Biegunka Ból brzucha</td>
<td>Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej</td>
<td></td>
<td>Zaburzenia żołądkowe⁴ Owrzodzenia jamy ustnej⁴</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</td>
<td>Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych¹</td>
<td></td>
<td></td>
<td>Zapalenie wątroby Cholestaza³</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</td>
<td>Świad Wysypka Wypadanie włosów Pokrzywka</td>
<td></td>
<td></td>
<td>Zespół Stevensa-Johnsona Rumień wielopostaciowy Pęcherz Luszczyciódło skóry Nadwrażliwość na światło</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</td>
<td>Gorączka</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpierścia</td>
<td>Kaszel</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

¹ Częstość na podstawie danych dotyczących atowakonu. Pacjenci biorący udział w badaniach klinicznych z zastosowaniem atowakonu otrzymywali większe dawki i często mieli powikłania zaawansowanej choroby AIDS. Takie przypadki mogły być obserwowane z mniejszą częstością lub wcale nie występować w badaniach klinicznych z zastosowaniem atowakonu z proguanilem.
² Zarejestrowane na podstawie spontanicznych zgłoszeń po wprowadzeniu do obrotu i dlatego ich częstość jest nieznana.
³ Zarejestrowane w odniesieniu do proguanilu.
Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Tel.: +48 22 49 21 301
Faks: +48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Brak wystarczających informacji umożliwiających przewidzenie konsekwencji lub mogących sugerować specyficzne postępowanie po przedawkowaniu produktu Malarone. Jednakże w zgłaszanych przypadkach przedawkowania atowakwonu objawy były zgodne ze znanimi działaniami niepożądonymi leku. Jeżeli nastąpi przedawkowanie, należy obserwować pacjenta i stosować standardowe metody wspomagające czynności życiowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwmalaryczne, kod ATC: P01B B51

Mechanizm działania

Substancje czynne produktu Malarone, tj. atowakwon i chlorowodorek proguanilu, zaburzają dwa różne szlaki metaboliczne syntezy pirymidyn niezbędnych w procesie replikacji kwasów nukleinowych w organizmie pasożyta. A towakwon zaburza transport elektronów w mitochondriach Plasmodium falciparum na poziomie kompleksu cytochromu bc1 oraz obniża potencjał błony mitochondrialnej. Proguanil działa w oparciu o dwa mechanizmy. Jeden z mechanizmów działania proguanilu wykorzystuje cykloguanil (metabolit proguanilu) i polega na zahamowaniu reduktazę dihydrofolianowej, co prowadzi do zaburzenia syntezy deoksytrymidylanu. Drugi mechanizm przeciwmalarycznego działania proguanilu jest niezależny od cykloguanilu i polega na tym, że proguanil nasila działanie atowakwonu obniżając potencjał błony mitochondrialnej w komórkach pasożytów. Prawdopodobnie właśnie ten drugi mechanizm działania proguanilu warunkuje synergiczne działanie substancji czynnych produktu Malarone.

Charakterystyka mikrobiologiczna

Atowakwon ma silne działanie przeciwmalaryczne przeciwko Plasmodium spp. (IC50 in vitro dla P. falciparum wynosi 0,23-1,43 ng/ml).

Nie stwierdzono występowania oporności krzyżowej między atowakwonem a innymi obecnie stosowanymi lekami przeciwmalarycznymi. Pośród ponad 30 wyizolowanych szczepów P. falciparum, in vitro stwierdzono oporność na chlorochinę (41% szczepów), chininę (32% szczepów), meflochinę (29% szczepów), halofantrynę (48% szczepów), ale nie na atowakwon (0% szczepów).

Działanie przeciwmalaryczne proguanilu odbywa się przez jego główny metabolit – cykloguanil (IC50 in vitro dla różnych szczepów P. falciparum = 4–20 ng/ml). W warunkach in vitro obserwuje się też pewną aktywność przeciwmalaryczną proguanilu i innego jego metabolitu, tj. 4-chlorofenylobiguaniu, przy stężeniach 600-3000 ng/ml.
W warunkach in vitro wykazano synergiczne działanie atowakwono i proguanilu przeciwko P. falciparum, potwierdzone także w badaniach klinicznych prowadzonych zarówno u osób z odpornością, jak i bez odporności na zachorowanie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie stwierdzono interakcji farmakokinetycznych między atowakwonom i proguanilem podczas stosowania produktu Malarone w zalecanych dawkach. W badaniach klinicznych, w których produkt Malarone był podawany dzieciom w dawkach zależnych od masy ciała, minimalne, występujące między kolejnymi dawkami, stężenia atowakwono, proguanilu i cykloguanilu mieściły się zwykle w zakresie stężeń stwierdzanych u dorosłych.

Wchłanianie

Atowakwon jest związkiem silnie lipofilnym, słabo rozpuszczalnym w wodzie. W badaniach prowadzonych u osób zakażonych wirusem HIV, całkowita biodostępność atowakwono, podawanego z posiłkiem w pojedynczej dawce 750 mg (tabletki), wynosiła 23%, a zmienność międzyosobnicza wynosiła około 45%.

Tłuszcowe w diecie powodują zwiększenie tempa i stopnia wchłaniania atowakwono – wartość AUC wzrasta 2-3-krotnie, a wartość C<sub>max</sub> 5-krotnie w porównaniu do przyjmowania leku na pusty żołądek. Dlatego też zaleca się, aby produkt Malarone przyjmować razem z posiłkami lub z mlecznymi napojami (patrz punkt 4.2).

Chlorowodorek proguanilu jest wchłaniany szybko i w znaczącym stopniu, bez względu na to czy jest przyjmowany z posiłkami, czy nie.

Dystrybucja

Względna objętość dystrybucji atowakwono i proguanilu zależy od masy ciała pacjenta.

Atowakwon bardzo silnie wiąże się z białkami osocza (>99%), jednak w warunkach in vitro nie wypiera z połączeń z białkami innych silnie wiążących się z nimi leków, co oznacza, że istnieje bardzo znikome prawdopodobieństwo wystąpienia istotnych interakcji zależnych od wypierania leków z ich połączeń z białkami osocza.

Objętość dystrybucji atowakwono po podaniu doustnym u dorosłych i u dzieci wynosi około 8,8 l/kg.

Proguanil wiąże się z białkami osocza w około 75%. Objętość dystrybucji proguanilu po podaniu doustnym u dorosłych i u dzieci waha się od 20 do 42 l/kg.

Nie stwierdzono wzajemnego wpływu atowakwono i proguanilu na ich wiązanie się z białkami osocza u ludzi.

Metabolizm

Brak dostępnych danych wskazujących, że atowakwon jest metabolizowany w organizmie człowieka, jego wydalanie z moczem jest znikome i prawdopodobnie ponad 90% leku jest wydalane w postaci n niezmienionej z kaltem.

Chlorowodorek proguanilu jest częściowo metabolizowany w ludzkim organizmie, głównie przez polimorficzny izoenzym 2C19 cytochromu P450, i mniej niż 40% dawki jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem. Metabolicznie proguanilu, cykloguanil i 4-chlorofenylobiguanid, są również wydalane z moczem.
Dostępne dane wskazują, iż metabolizm chlorowodoroku proguanilu nie ma znaczenia dla skuteczności produktu Malarone podawanego w zaleconych dawkach w zapobieganiu i leczeniu malarii.

Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji atowakwonu wynosi około 2 do 3 dni u dorosłych i 1 do 2 dni u dzieci.

Okres półtrwania w fazie eliminacji chlorowodoroku proguanilu i cykloguanilu wynosi około 12 do 15 godzin zarówno u dorosłych, jak i u dzieci.

Klirens atowakwonu i proguanilu po podaniu doustnym wzrasta wraz ze wzrostem masy ciała i u osoby o masie ciała 80 kg jest o 70% wyższy niż u osoby o masie ciała 40 kg. Średnia wartość klirensu po podaniu doustnym u dzieci i u dorosłych o masie ciała od 10 do 80 kg wahała się od 0,8 do 10,8 l/h dla atowakwonu i od 15 do 106 l/h dla proguanilu.

Farmakokinetyka u osób w podeszłym wieku

Tempo i stopień wchłaniania atowakwonu i proguanilu nie różnią się w istotnym klinicznie stopniu między pacjentami w młodym wieku, a pacjentami w wieku podeszłym. Dostępność ogólnoustrojowa cykloguanilu jest wyższa u pacjentów w podeszłym wieku (wartość AUC jest wyższa o 140% a wartość C<sub>max</sub> o 80%), jednak okres półtrwania w fazie eliminacji jest zbliżony (patrz punkt 4.2).

Farmakokinetyka w niewydolności nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek w stopniu lekkim do umiarkowanego klirens po podaniu doustnym i (lub) wartość AUC atowakwonu, proguanilu i cykloguanilu nie różni się istotnie od wartości obserwowanych u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. U osób z ciężką niewydolnością nerek wartości C<sub>max</sub> i AUC atowakwonu są mniejsze odpowiednio o 64% i 54%.

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek okresy półtrwania w fazie eliminacji proguanilu (T<sub>1/2</sub> = 39 h) i cykloguanilu (T<sub>1/2</sub> = 37 h) są wydłużone, co stwarza ryzyko kumulacji leku podczas długotrwałego stosowania (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Farmakokinetyka w niewydolności wątroby

U pacjentów z lekką bądź umiarkowaną niewydolnością wątroby stopień narażenia organizmu na atowakwon nie różni się w stopniu klinicznie istotnym od narażenia stwierdzanego u osób zdrowych. U pacjentów z lekką bądź umiarkowaną niewydolnością wątroby wartość AUC dla proguanilu jest podwyższona o 85% w porównaniu do osób zdrowych, natomiast okres półtrwania w fazie eliminacji jest niezmieniony. Wartości C<sub>max</sub> i AUC cykloguanilu są zmniejszone o około 65-68% w porównaniu do osób zdrowych.

Nie są dostępne dane dotyczące osób z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toxyczność po podaniu wielokrotnym

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym atowakwonu razem z chlorowodorokiem proguanilu, zaobserwowane działania niepożądane były powodowane wyłącznie przez proguanil i występowały po podawaniu dawek bez istotnego marginesu narażenia w porównaniu z przewidywanym narażeniem w warunkach klinicznych. Ponieważ proguanil był dotychczas szeroko i bezpiecznie stosowany w zapobieganiu i leczeniu malarii, w dawkach zbliżonych do zastosowanych w produkcie złożonym, cytowane doniesienia uważa się za pozbawione istotnego znaczenia klinicznego.
Toksyczny wpływ na reprodukcję

W badaniach na szczurach i królikach nie stwierdzono teratogennego działania atomakwonu podawanego razem z chlorowodorokiem proguanilu. Nie ma danych dotyczących wpływu produktu Malarone na układ rozrodczy i płodność oraz na rozwój pre- i postnatalny, jednak badania nad atomakwonem i proguanilem podawanymi osobno wykazały brak ich wpływu na wymienione parametry. W badaniach teratogennego działania atomakwonu podawanego razem z chlorowodorokiem proguanilu stwierdzono trudny do wyjaśnienia, toksyczny wpływ leku na ciężarne samice królików, u których narażenie ogólnoustrojowe na lek było zbliżone do narażenia stwierdzanego u ludzi przyjmujących zalecane dawki produktu Malarone.

Genotoksyczność

Przeprowadzono wiele testów mutagenności z atomakwonem i proguanilem, stosowanymi jako pojedyncze leki, i nie wykazano, by wywierały one działanie mutagenne.

Nie przeprowadzono badań mutagenności atomakwonu podawanego w skojarzeniu z proguanilem.

Cykloguanił, aktywny metabolit proguanilu, nie wykazywał działania mutagennego w teście Amesa, jednak w teście z zastosowaniem komórek chloniaka mysiego (ang. Mouse Lymphoma assay) i w teście mikrojadrowym u myszy (ang. Mouse Micronucleus assay) otrzymano wyniki dodatnie. Wpływ cykloguaniłu, który jest antagonistą reduktazy dihydrofolianowej, był znacznie zmniejszony lub całkowicie zniesiony, gdy podawano kwas folinowy.

Rakotwórczość

W badaniach na myszach podawanie atomakwonu powodowało zwiększenie częstości występowania gruczolaków i raków wątroby. Obserwacji tych nie potwierdzono w badaniach na szczurach, u których wyniki badań mutagenności były ujemne. Otrzymane wyniki badań na myszach wydają się mieć związek z gatunkowo specyficzną wrażliwością myszy na atomakwon i uważa się, że nie ma istotnego znaczenia klinicznego.

W badaniach na myszach i szczurach proguanilu nie wykazywał działania rakotwórczego.

Nie przeprowadzono badań kancerogenności proguanilu stosowanego w skojarzeniu z atomakwonem.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Poloksamer 188
Celuloza mikrokryystaliczna
Hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona
Powidon K30
Karboksymetyloskrobia sodowa (Typ A)
Magnezu stearynnian

Otoczka tabletki

Makrogol 400
Opadry Pink OY-S-24972:
    Hypromeloza
    Tytanu dwutlenek (E171)
6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry zabezpieczające przed dostępem dzieci z PCW oraz folii aluminiowej i papieru, zawierające 12 tabletek w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GlaxoSmithKline Export Ltd
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS
Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

12142

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15.03.2006 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 06.04.2012 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

28.03.2016 r.