

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Malarone, 250 mg + 100 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę produktu Malarone zawiera 250 mg atowakwonu (*Atovaquonum*) i 100 mg chlorowodoru proguanilu (*Proguanili hydrochloridum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

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 atowakwon 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 wywołanej przez *Plasmodium falciparum*;
- leczeniu ostrej, niepowikłanej malarii wywołanej przez *Plasmodium falciparum*.

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

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 przeciwmalaryczne.

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 atowakwon 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 tabletką 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 tabletką 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 kreatyniny <30 ml/min) zaleca się, gdy to tylko możliwe, stosowanie innych leków niż Malarone (patrz punkty

4.4 i 5.2). Zapobieganie malarii wywołanej 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 wywołanej 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 atowakwonu może się zmniejszyć wskutek biegunki lub wymiotów, jednak w badaniach klinicznych nie stwierdzono, aby biegunka lub wymioty zmniejszyły skuteczność produktu Malarone w zapobieganiu malarii. Podobnie jak podczas stosowania innych leków przeciwmalarycznych, 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 (repelenty, 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 parazytemii (obecności pasożytów we krwi) oraz stanu klinicznego.

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

Sporadycznie notowano występowanie ciężkich reakcji alergicznych (w tym anafilaksji) 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 dojdzie 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 ściśle kontrolować parazytemię 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 efawirenu 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 rozpoczynania lub zakończenia stosowania produktu Malarone w zapobieganiu lub leczeniu malarii u pacjentów stale otrzymujących warfarynę lub inne antykoagulanty z grupy kumaryny (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 atowakwonu i 100 mg chlorowodoru 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 atowakwonu odpowiednio o około 50% i 34% (patrz punkt 4.4).

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

Podczas jednoczesnego podawania z efawirenzem lub wzmocnionymi inhibitorami proteazy, obserwowano zmniejszenie stężenia atowakwonu 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 przeciwzkrzepowych pochodnych kumaryny, co może prowadzić do zwiększenia ryzyka wystąpienia krwotoku. Mechanizm tej możliwej interakcji nie został ustalony. Należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania lub zakończenia stosowania atowakwonu z proguanilem w zapobieganiu lub leczeniu malarii u pacjentów stale otrzymujących leki przeciwzkrzepowe podawane doustnie. Podczas lub po zakończeniu leczenia produktem Malarone może być konieczna modyfikacja dawki antykoagulantów podawanych doustnie, uwzględniająca wartości znormalizowanego czasu protrombinowego (INR).

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

Podawanie atowakwonu w dawce od 45 mg/kg mc./dobę dzieciom (n=9) z ostrą białaczką limfoblastyczną w celu zapobiegania zapaleniu płuc spowodowanego 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 sulfametazolem 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 meklobemid, 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 atowakwonu i chlorowodoru 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 pourodzeniowy. 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 dihydrofolianowej pasożytów. 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 atowakwonu 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 kobiecym.

Nie należy podawać produktu Malarone kobietom karmiącym piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie 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 malarii, najczęściej zgłaszanymi reakcjami niepożądanymi były bóle brzucha, bóle głowy, jadłowstręt, nudności, wymioty, biegunka 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 atowakwonu z proguanilem. Przyjęto następujące zasady klasyfikacji częstości: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ 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.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana ²
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Niedokrwistość Neutropenia ¹			Pancytopenia ³
Zaburzenia układu immunologicznego		Reakcje alergiczne			Obrzęk naczynioruchowy ² Anafilaksja (patrz punkt 4.4) Zapalenie naczyń ³
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Hiponatremia ¹ Jadłowstręt	Zwiększenie aktywności amylazy ¹		
Zaburzenia psychiczne		Nietypowe sny Depresja	Niepokój	Omamy	Napady paniki Płacz Koszmary senne Zaburzenia psychiatryczne
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bezsenność Zawroty głowy			Drgawki
Zaburzenia serca			Kołatanie serca		Tachykardia
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności ¹ Wymioty Biegunka Ból brzucha		Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej		Zaburzenia żołądkowe ³ Owrzodzenia jamy ustnej ³
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych ¹			Zapalenie wątroby Cholestaza ³
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Świąd Wysypka	Wypadanie włosów Pokrzywka		Zespół Stevensa-Johnsona Rumień wielopostaciowy Pęcherz Łuszczenie się skóry Nadwrażliwość na światło
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Gorączka			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Kaszel			

1. Częstość na podstawie danych dotyczących atowakwonu. Pacjenci biorący udział w badaniach klinicznych z zastosowaniem atowakwonu 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 atowakwonu 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

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa
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 znanymi działaniami niepożądanymi 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. Atowakwon 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 reduktazy dihydrofolianowej, co prowadzi do zaburzenia syntezy deoksytymidylanu. Drugi mechanizm przeciwmalarycznego działania proguanilu jest niezależny od cykloguanilu i polega na tym, że proguanil nasila działanie atowakwonu obniżające 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-chlorofenyllobiguanidu, przy stężeniach 600–3000 ng/ml.

W warunkach *in vitro* wykazano synergiczne działanie atowakwonu 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 atowakwonem 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 atowakwonu, 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 atowakwonu, podawanego z posiłkiem w pojedynczej dawce 750 mg (tabletki), wyniosła 23%, a zmienność międzyosobnicza wyniosła około 45%.

Tłuszcze w diecie powodują zwiększenie tempa i stopnia wchłaniania atowakwonu – wartość AUC wzrasta 2-3-krotnie, a wartość C_{max} 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 atowakwonu 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 atowakwonu 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 atowakwonu 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 niezmienionej z kałem.

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. Metabolity proguanilu, cykloguanil i 4-chlorofenylobiguanid, są również wydalane z moczem.

Dostępne dane wskazują, iż metabolizm chlorowodoru 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 chlorowodoru 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_{max} 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 różnią się istotnie od wartości obserwowanych u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

U osób z ciężką niewydolnością nerek wartości C_{max} i AUC atowakwonu są mniejsze odpowiednio o 64% i 54%.

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek okresy półtrwania w fazie eliminacji proguanilu ($T_{1/2} = 39$ h) i cykloguanilu ($T_{1/2} = 37$ 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 niezmienny. Wartości C_{max} 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

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym atowakwonu razem z chlorowodorkiem 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 atowakwonu podawanego razem z chlorowodorkiem proguanilu. Nie ma danych dotyczących wpływu produktu Malarone na układ rozrodczy i płodność oraz na rozwój pre- i postnatalny, jednak badania nad atowakwonem i proguanilem podawanymi osobno wykazały brak ich wpływu na wymienione parametry. W badaniach teratogennego działania atowakwonu podawanego razem z chlorowodorkiem 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 atowakwonem i proguanilem, stosowanymi jako pojedyncze leki, i nie wykazano, by wywierały one działanie mutagenne.

Nie przeprowadzono badań mutagenności atowakwonu podawanego w skojarzeniu z proguanilem.

Cykloguanil, aktywny metabolit proguanilu, nie wykazywał działania mutagennego w teście Ames, jednak w teście z zastosowaniem komórek chłoniaka mysiego (ang. *Mouse Lymphoma assay*) i w teście mikrojądrowym u myszy (ang. *Mouse Micronucleus assay*) otrzymano wyniki dodatnie. Wpływ cykloguanilu, który jest antagonistą reduktazy dihydrofolianowej, był znacząco zmniejszony lub całkowicie zniesiony, gdy podawano kwas folinowy.

Rakotwórczość

W badaniach na myszach podawanie atowakwonu 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 atowakwon i uważa się, że nie mają istotnego znaczenia klinicznego.

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

Nie przeprowadzono badań kancerogenności proguanilu stosowanego w skojarzeniu z atowakwonem.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Poloksamer 188
Celuloza mikrokrystaliczna
Hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona
Powidon K30
Karboksymetyloskrobia sodowa (Typ A)
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

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

Żelaza tlenek czerwony (E172)
Glikol polietylenowy 8000

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.