

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Malarone  
250 mg/100 mg filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta Malarone obsahuje 250 mg atovachónu a 100 mg proguanílium-chloridu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Okrúhle, bikonvexné, ružové tablety označené „GX CM3“ na jednej strane.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Malarone je fixná kombinovaná dávka atovachónu a proguanílium-chloridu, ktorá pôsobí ako krvný schizonticid a je účinná aj proti schizontom kmeňa *Plasmodium falciparum* v pečeni.

Je indikovaný na:

- profylaxiu malárie spôsobenej kmeňom *Plasmodium falciparum*,
- liečbu akútnej, nekomplikovanej malárie spôsobenej kmeňom *Plasmodium falciparum*.

Vzhľadom na to, že Malarone je účinný proti kmeňom *P. falciparum* citlivým na lieky a proti kmeňom *P. falciparum* rezistentným na lieky, odporúča sa najmä na profylaxiu a liečbu malárie spôsobenej kmeňom *P. falciparum* v prípadoch, v ktorých patogén môže byť rezistentný na ostatné antimalariká.

Do úvahy sa majú vziať oficiálne odporúčania a miestne informácie o prevalencii rezistencie na antimalariká. Oficiálne odporúčania obvykle zahŕňajú odporúčania SZO a úradov pre verejné zdravie.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Spôsob podávania

Denná dávka sa má užiť s jedlom alebo mliečnym nápojom (aby sa zabezpečila maximálna absorpcia) každý deň v rovnakom čase.

Malarone sa má podať aj vtedy, keď pacienti nie sú schopní znášať jedlo, ale systémová expozícia atovachónu bude znížená. V prípade dávenia do 1 hodiny po podaní dávky sa má užiť opakovaná dávka.

## Dávkovanie

### Profylaxia

#### Profylaxia

- sa má začať 24 alebo 48 hodín pred vstupom do endemickej oblasti malárie,
- má pokračovať počas doby pobytu,
- má pokračovať počas 7 dní po odchode z oblasti.

U obyvateľov (čiastočne imúnnych jedincov) endemických oblastí bola bezpečnosť a účinnosť Malarone stanovená v štúdiách trvajúcich až 12 týždňov.

U neimúnnych jedincov bola priemerná dĺžka expozície v klinických štúdiách 27 dní.

#### *Dávkovanie u dospelých*

Jedna tableta Malarone denne.

Malarone tablety sa neodporúčajú na profylaxiu malárie u osôb s telesnou hmotnosťou nižšou ako 40 kg.

Na profylaxiu malárie u osôb, ktoré vážia < 40 kg, sa odporúčajú tablety Malarone určené pre deti.

### Liečba

#### *Dávkovanie u dospelých*

Štyri tablety Malarone ako jednorazová dávka počas troch po sebe nasledujúcich dní.

#### *Dávkovanie u detí*

- |                                |                                                                          |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| 11 - 20 kg telesnej hmotnosti: | jedna tableta denne počas troch po sebe nasledujúcich dní.               |
| 21 - 30 kg telesnej hmotnosti: | dve tablety ako jednorazová dávka počas troch po sebe nasledujúcich dní. |
| 31 - 40 kg telesnej hmotnosti: | tri tablety ako jednorazová dávka počas troch po sebe nasledujúcich dní. |
| > 40 kg telesnej hmotnosti:    | dávka ako pre dospelých.                                                 |

#### *Dávkovanie u starších osôb*

Farmakokinetická štúdia svedčí o tom, že u starších pacientov nie sú potrebné žiadne úpravy dávky (pozri časť 5.2).

#### *Dávkovanie u pacientov s poruchou funkcie pečene*

Farmakokinetická štúdia svedčí o tom, že u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie sú potrebné žiadne úpravy dávky. Aj napriek tomu, že sa neuskutočnili žiadne štúdie u pacientov s ťažkou poruchou pečene, nie sú potrebné žiadne osobitné opatrenia alebo úprava dávky (pozri časť 5.2).

### *Dávkovanie u pacientov s poruchou funkcie obličiek*

Farmakokinetické štúdie svedčia o tom, že u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie sú potrebné žiadne úpravy dávky. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) sa na liečbu akútnej malárie vyvolanej kmeňom *P. falciparum* majú vždy, keď je to možné, odporúčať alternatívy Malarone (pozri časti 4.4 a 5.2). Profylaxia malárie spôsobenej kmeňom *P. falciparum* u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek, pozri časť 4.3.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Profylaxia malárie vyvolanej kmeňom *P. falciparum* u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Osoby užívajúce Malarone na profylaxiu alebo liečbu malárie majú užiť opakovanú dávku, ak do 1 hodiny od užitia dávky dávili. V prípade hnačky sa má pokračovať v obvyklom dávkovaní. Absorpcia atovachónu môže byť znížená u pacientov, ktorí majú hnačku alebo dávia, ale v klinických štúdiách profylaxie malárie s Malarone sa hnačka ani dávenie nespájali so zníženou účinnosťou. Tak ako pri ostatných antimalarikách, sa má jedincom, ktorí majú hnačku alebo dávia odporučiť, aby pokračovali v preventívnych opatreniach proti malárii dodržiavaním osobných ochranných opatrení (repelentné prostriedky, sieťky proti hmyzu).

U pacientov s akútnou maláriou, ktorí majú hnačku alebo dávia, sa má zvážiť alternatívna liečba. Ak sa u týchto pacientov Malarone používa na liečbu malárie, musí sa prísne sledovať parazitémia a klinický stav pacienta.

Malarone sa nehodnotil ako liek na liečbu mozgovej malárie alebo ďalších ťažkých prejavov komplikovanej malárie zahŕňajúcej hyperparazitémiu, pľúcny edém alebo zlyhanie obličiek.

U pacientov liečených Malarone sa ojedinele hlásili ťažké alergické reakcie (vrátane anafylaxie). Ak sa u pacienta vyskytne alergická reakcia (pozri časť 4.8), musí sa podávanie Malarone ihneď ukončiť a začať náležitá liečba.

Preukázalo sa, že Malarone nie je účinný proti hypnozoitom *Plasmodium vivax*, keďže recidíva ochorenia spôsobeného parazitom sa vyskytovala často v prípadoch, v ktorých bola malária spôsobená parazitom *P. vivax* liečená samostatným Malarone. Cestovatelia s intenzívnou expozíciou parazitom *P. vivax* alebo *P. ovale*, a jedincom, u ktorých vznikne malária spôsobená jedným z týchto parazitov, si budú vyžadovať dodatočnú liečbu liekom, ktorý je účinný proti hypnozoitom.

V prípade opakujúcich sa infekcií spôsobených kmeňom *P. falciparum* po liečbe Malarone alebo po zlyhaní chemoprofylaxie s Malarone, sa pacienti majú liečiť rôznymi krvnými schizonticidmi, keďže takéto prípady môžu odzrkadľovať rezistenciu parazita.

Parazitémia sa má pozorne sledovať u pacientov, ktorí súbežne užívajú tetracyklín (pozri časť 4.5).

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu Malarone a efavirenzu alebo posilnených inhibítorov proteáz vždy, keď je to možné (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie Malarone a rifampicínu alebo rifabutínu sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Súbežné použitie metoklopramidu sa neodporúča. Je potrebné podať inú antiemetickú liečbu (pozri časť 4.5).

Odporúča sa obozretnosť, keď sa profylaxia malárie alebo jej liečba s Malarone začína alebo ukončuje u pacientov podstupujúcich kontinuálnu liečbu warfarínom alebo inými kumarínovými antikoagulanciami (pozri časť 4.5).

Atovachón môže zvýšiť hladiny etoposidu a jeho metabolitu (pozri časť 4.5).

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) sa na liečbu akútnej malárie vyvolanej kmeňom *P. falciparum* majú vždy, keď je to možné, odporúčať alternatívy Malarone (pozri časti 4.2, 4.3 a 5.2).

Bezpečnosť a účinnosť Malarone (tablet atovachónu 250 mg/proguanílium-chloridu 100 mg) na profylaxiu malárie u pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 40 kg, alebo na liečbu malárie u pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 11 kg neboli stanovené.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

#### 4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné podávanie rifampicínu alebo rifabutínu sa neodporúča, keďže sú známe tým, že znižujú plazmatické koncentrácie atovachónu približne o 50 % (v prípade rifampicínu) a približne o 34 % (v prípade rifabutínu) (pozri časť 4.4).

Súbežná liečba metoklopramidom sa spájala s významným poklesom (asi 50 %) plazmatických koncentrácií atovachónu (pozri časť 4.4). Je potrebné podať inú antiemetickú liečbu.

Pri súbežnom podávaní efavirenzu alebo posilnených inhibítorov proteáz sa pozoroval až 75 % pokles koncentrácií atovachónu. Je potrebné vyhnúť sa podávaniu tejto kombinácie vždy, keď je to možné (pozri časť 4.4).

Proguanil môže zosilniť účinok warfarínu a iných kumarínových antikoagulancií, čo môže viesť k zvýšeniu rizika krvácania. Mechanizmus tejto možnej liekovej interakcie nebol stanovený. Opatrnosť sa odporúča u pacientov s kontinuálnou liečbou perorálnymi antikoagulanciami, pri začatí alebo ukončení profylaxie malárie alebo liečbe atovachónom-proguanilom. Počas liečby s Malarone alebo po jej ukončení môže byť potrebná úprava dávky perorálneho antikoagulancia, a to na základe výsledkov INR.

Súbežná liečba tetracyklínom sa spájala s poklesmi plazmatických koncentrácií atovachónu.

Zistilo sa, že u detí (n = 9) s akútnou lymfoblastickou leukémiou viedlo súbežné podávanie atovachónu v dávkach 45 mg/kg/deň na profylaxiu PCP k zvýšeniu plazmatických koncentrácií (AUC) etoposidu v priemere o 8,6 % (P = 0,055) a jeho metabolitu etoposid-katecholu v priemere o 28,4 % (P = 0,031) (v porovnaní so súbežným podávaním etoposidu a sulfametoxazol-trimetoprimu). U pacientov podstupujúcich súbežnú liečbu etoposidom sa odporúča obozretnosť (pozri časť 4.4).

Proguanil je metabolizovaný hlavne prostredníctvom CYP2C19. Možné farmakokinetické interakcie s inými substrátmi, inhibítormi (napr. s moklobemidom, fluvoxamínom) alebo induktormi (napr. s artemisinínom, karbamazepínom) CYP2C19 však nie sú známe (pozri časť 5.2).

#### 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

##### Gravidita

Bezpečnosť použitia atovachónu a proguanílium-chloridu podávaných súbežne počas gravidity u ľudí nebola stanovená a potenciálne riziko nie je známe.

Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadne dôkazy o teratogenite tejto kombinácie. Dokázalo sa, že jednotlivé zložky nemajú žiadny vplyv na pôrod ani na prenatálny a postnatálny vývoj. Počas štúdií teratogenity boli u gravidných samíc králikov pozorované toxické prejavy (pozri časť 5.3). O použití Malarone počas gravidity sa má uvažovať len vtedy, ak očakávaný prínos pre matku preváži nad potenciálnym rizikom pre plod.

Proguanilová zložka Malarone pôsobí pomocou inhibície parazitickej dihydrofolátreduktázy. Neexistujú žiadne klinické údaje, ktoré by svedčili o tom, že suplementácia folátu znižuje účinnosť lieku. U žien vo fertilnom veku, ktoré užívajú doplnky folátu na prevenciu vrodených porúch neurálnej rúry, sa má v užívaní takýchto doplnkov pokračovať aj počas užívania Malarone.

### Laktácia

V štúdií na potkanoch boli koncentrácie atovachónu v mlieku 30 % zo súbežných koncentrácií atovachónu v materskej plazme. Nie je známe, či sa atovachón vylučuje do ľudského mlieka.

Proguanil sa vylučuje do ľudského mlieka v malých množstvách.

Malarone nemajú užívať dojčiace ženy.

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Bol hlásený závrat. Pacienti musia byť upozornení na to, že v prípade závratu nesmú viesť vozidlá, obsluhovať stroje ani sa zapájať do činností, pri ktorých by mohli vystaviť riziku seba alebo ostatných.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

V klinických štúdiách skúmajúcich Malarone v liečbe malárie boli najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie bolesť brucha, bolesť hlavy, anorexia, nauzea, dýchanie, hnačka a kašeľ.

V klinických štúdiách skúmajúcich Malarone na profylaxiu malárie boli najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie bolesť hlavy, bolesť brucha a hnačka.

Nasledujúca tabuľka poskytuje súhrn nežiaducich reakcií, pri ktorých bola hlásená suspektná (minimálne možná) príčinná súvislosť s liečbou atovachónom-proguanilom v klinických štúdiách a v spontánných postmarketingových hláseniach. Na klasifikáciu frekvencie sa použilo nasledujúce pravidlo: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ); neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

K dispozícii je obmedzené množstvo údajov o dlhodobej bezpečnosti u detí. Konkrétne neboli sledované účinky Malarone na rast, pubertu a celkový vývin.

| <b>Trieda orgánových systémov</b>                      | <b>Veľmi časté</b>                                        | <b>Časté</b>                                    | <b>Menej časté</b>                  | <b>Zriedkavé</b> | <b>Neznáme<sup>2</sup></b>                                                                                      |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>             |                                                           | Anémia<br>Neutropénia <sup>1</sup>              |                                     |                  | Pancytopenia                                                                                                    |
| <b>Poruchy imunitného systému</b>                      |                                                           | Alergické reakcie                               |                                     |                  | Angioedém <sup>3</sup><br>Anafylaxia (pozri časť 4.4)<br>Vaskulitída <sup>3</sup>                               |
| <b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>                    |                                                           | Hyponatriémia <sup>1</sup><br>Anorexia          | Zvýšené hladiny amyláz <sup>1</sup> |                  |                                                                                                                 |
| <b>Psychické poruchy</b>                               |                                                           | Abnormálne sny<br>Depresia                      | Úzkosť                              | Halucinácie      | Panický záchvat<br>Plač<br>Nočné mory<br>Psychotická porucha                                                    |
| <b>Poruchy nervového systému</b>                       | Bolesť hlavy                                              | Insomnia<br>Závrat                              |                                     |                  | Záchvaty kŕčov                                                                                                  |
| <b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>               |                                                           |                                                 | Palpitácie                          |                  | Tachykardia                                                                                                     |
| <b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>             | Nauzea <sup>1</sup><br>Dávenie<br>Hnačka<br>Bolesť brucha |                                                 | Stomatitída                         |                  | Žalúdočná neznášanlivosť <sup>3</sup><br>Ulcerácie v ústnej dutine <sup>3</sup>                                 |
| <b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>                 |                                                           | Zvýšené hladiny pečeňových enzýmov <sup>1</sup> |                                     |                  | Hepatitída<br>Cholestáza <sup>3</sup>                                                                           |
| <b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>               |                                                           | Pruritus<br>Vyrážka                             | Vypadávanie vlasov<br>Urtikária     |                  | Stevensov-Johnsonov syndróm<br>Multiformný erytém<br>Pľuzgiere<br>Odlupovanie kože<br>Reakcie z fotosenzitivity |
| <b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>      |                                                           | Horúčka                                         |                                     |                  |                                                                                                                 |
| <b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b> |                                                           | Kašeľ                                           |                                     |                  |                                                                                                                 |

1. Frekvencia prevzatá z preskripčných informácií pre atovachón. Pacienti, ktorí sa zúčastnili v klinických štúdiách s atovachónom, užívali vyššie dávky a často mali komplikácie pokročilého ochorenia spôsobeného vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV). V klinických štúdiách s atovachónom-proguanilom mohli byť tieto nežiaduce udalosti pozorované s nižšou frekvenciou alebo neboli pozorované vôbec.
2. Získané z postmarketingových spontánných hlásení a frekvencia je preto neznáma.
3. Pozorované pri použití proguanilu.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

### **4.9 Predávkovanie**

Nie sú k dispozícii dostatočné skúsenosti, aby bolo možné predvídať následky alebo navrhnúť špecifickú liečbu predávkovania s Malarone. V hlásených prípadoch predávkovania atovachónom však boli pozorované účinky zhodné so známymi nežiaducimi účinkami tohto liečiva. Ak dôjde k predávkovaniu, pacienta treba sledovať a má sa aplikovať štandardná podporná liečba.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antimalariká, ATC kód: P01B B51

Mechanizmus účinku

Zložky Malarone, atovachón a proguanílium-chlorid, narušujú dve odlišné cesty zapojené v biosyntéze pyrimidínov potrebnej pre replikáciu nukleovej kyseliny. Mechanizmus účinku atovachónu proti *P. falciparum* spočíva v inhibícii prenosu elektrónov v mitochondriách, na úrovni komplexu cytochrómu bc<sub>1</sub>, čoho následkom je kolaps membránového potenciálu mitochondrií. Jedným mechanizmom účinku proguanilu, cez svoj metabolit cykloguanil, je inhibícia dihydrofolátreduktázy, ktorá narušuje syntézu deoxytymidilátu. Proguanil má aj antimalarické pôsobenie nezávislé od svojho metabolizmu na cykloguanil, a proguanil, ale nie cykloguanil, je schopný zosilniť schopnosť atovachónu spôsobiť kolaps membránového potenciálu mitochondrií u parazitov malárie. Tento druhý mechanizmus môže vysvetľovať synergiu pozorovanú vtedy, keď sa atovachón a proguanil použijú v kombinácii.

Mikrobiológia

Atovachón má silný účinok proti *Plasmodium spp.* (*in vitro* hodnota IC<sub>50</sub> 0,23 - 1,43 ng/ml proti *P. falciparum*).

Neexistuje skrížená rezistencia medzi atovachónom a nejakými ďalšími antimalarikami, ktoré sa v súčasnosti používajú. Medzi viac ako 30 izolátmi *P. falciparum* bola *in vitro* zistená rezistencia na chlorochin (41 % izolátov), chinín (32 % izolátov), meflochin (29 % izolátov) a halofantrin (48 % izolátov), ale nie na atovachón (0 % izolátov).

Antimalarický účinok proguanilu sa uplatňuje cez primárny metabolit cykloguanil (*in vitro* hodnota IC<sub>50</sub> 4 - 20 ng/ml proti rôznym kmeňom *P. falciparum*; istá aktivita proguanilu a ďalšieho metabolitu, 4-chlorofenylbiguanidu, je pozorovaná *in vitro* pri 600 - 3 000 ng/ml).

V *in vitro* štúdiách *P. falciparum* sa dokázalo, že kombinácia atovachónu a proguanilu je synergická. Táto zosilnená účinnosť bola preukázaná tiež v klinických štúdiách u imúnnych aj neimúnnych pacientov.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Neexistujú žiadne farmakokinetické interakcie medzi atovachónom a proguanilom podávaným v odporúčanej dávke. V klinických štúdiách, v ktorých deti užívali dávku Malarone podľa telesnej hmotnosti, boli minimálne hladiny atovachónu, proguanilu a cykloguanilu u detí zvyčajne v rozsahu pozorovanom u dospelých.

### Absorpcia

Atovachón je vysoko lipofilná zložka s nízkou rozpustnosťou vo vode. U pacientov infikovaných HIV je absolútna biologická dostupnosť 750 mg jednorazovej dávky tabliet atovachónu užitých s jedlom 23 % s približne 45 % interindividuálnou variabilitou.

Potravinový tuk užitý s atovachónom zvyšuje rýchlosť a rozsah absorpcie, pričom v porovnaní s užitím nalačno zvyšuje AUC 2- až 3-násobne a  $C_{max}$  5-násobne. Pacientom sa odporúča, aby tablety Malarone užívali s jedlom alebo mliečnym nápojom (pozri časť 4.2).

Proguanílium-chlorid sa rýchlo a rozsiahlo absorbuje bez ohľadu na príjem jedla.

### Distribúcia

Zdanlivý distribučný objem atovachónu a proguanilu závisí od telesnej hmotnosti.

Atovachón sa vo veľkej miere viaže na bielkoviny (99 %), ale *in vitro* nevytesňuje z väzby ostatné liečivá, ktoré sa vo veľkej miere viažu na bielkoviny, čo svedčí o tom, že významné liekové interakcie vznikajúce vytesňovaním z väzby nie sú pravdepodobné.

Po perorálnom podaní je distribučný objem atovachónu u dospelých a detí približne 8,8 l/kg.

Väzba proguanilu na bielkoviny je 75 %. Po perorálnom podaní je distribučný objem proguanilu u dospelých a detí v rozsahu od 20 do 42 l/kg.

V ľudskej plazme nebola väzba atovachónu a proguanilu ovplyvnená ich vzájomnou prítomnosťou.

### Biotransformácia

Neexistujú dôkazy o tom, že atovachón je metabolizovaný a dochádza k zanedbateľnému vylučovaniu atovachónu močom, pričom východiskové liečivo je vylúčené hlavne (90 %) v nezmenenej forme stolicou.

Proguanílium-chlorid je čiastočne metabolizovaný, hlavne izoenzýmom 2C19 polymorfného cytochrómu P450, s menej ako 40 % vylúčenými v nezmenenej forme močom. Jeho metabolity, cykloguanil a 4-chlorofenylbiguanid, sa tiež vylučujú močom.

Zdá sa, že počas podávania Malarone v odporúčaných dávkach stav metabolizmu proguanilu nemá žiadny vplyv na liečbu alebo profylaxiu malárie.

### Eliminácia

Eliminačný polčas atovachónu je približne 2 - 3 dni u dospelých a 1 - 2 dni u detí.

Eliminačný polčas proguanilu a cykloguanilu je približne 12 - 15 hodín u dospelých aj u detí.



Perorálny klírens atovachónu a proguanilu sa zvyšuje so zvyšujúcou sa telesnou hmotnosťou a je približne o 70 % vyšší u 80 kg jedinca v porovnaní so 40 kg jedincom. Priemerný perorálny klírens u pediatrických a dospelých pacientov s telesnou hmotnosťou 10 až 80 kg bol v rozsahu od 0,8 do 10,8 l/h pre atovachón a od 15 do 106 l/h pre proguanil.

#### Farmakokinetika u starších osôb

Neexistuje žiadna klinicky významná zmena v priemernej rýchlosti alebo rozsahu absorpcie atovachónu alebo proguanilu medzi staršími a mladšími pacientmi. Systémová dostupnosť cykloguanilu je vyššia u starších osôb v porovnaní s mladšími pacientmi (AUC je zvýšená o 140 % a  $C_{max}$  je zvýšená o 80 %), ale nedochádza k žiadnej klinicky významnej zmene v jeho eliminačnom polčase (pozri časť 4.2).

#### Farmakokinetika u pacientov s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sú údaje o perorálnom klírense a/alebo AUC pre atovachón, proguanil a cykloguanil v rozsahu hodnôt pozorovaných u pacientov s normálnou funkciou obličiek.

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek je  $C_{max}$  atovachónu znížená o 64 % a AUC o 54 %. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek je eliminačný polčas proguanilu ( $t_{1/2}$  39 hodín) a cykloguanilu ( $t_{1/2}$  37 hodín) predĺžený, čo pri opakovaných dávkach vedie k možnej kumulácii liečiva (pozri časti 4.2 a 4.4).

#### Farmakokinetika u pacientov s poruchou funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je žiadna klinicky významná zmena v expozícii atovachónu v porovnaní so zdravými pacientmi.

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene je 85 % vzostup v AUC proguanilu bez zmeny v eliminačnom polčase a dochádza k 65 - 68 % poklesu v  $C_{max}$  a AUC cykloguanilu.

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene nie sú dostupné žiadne údaje (pozri časť 4.2).

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

#### Toxicita po opakovanom podaní:

Zistenia štúdií toxicity po opakovanom podaní kombinácie atovachónu a proguanílium-chloridu sa týkali výhradne proguanilu a boli pozorované v dávkach, ktoré neposkytujú žiadne významné rozmedzie expozície v porovnaní s očakávanou klinickou expozíciou. Vzhľadom na to, že proguanil sa používa v rozsiahlej miere a bezpečne v liečbe a profylaxii malárie v podobných dávkach ako sú dávky použité v kombinácii, relevancia týchto zistení pre klinickú situáciu sa pokladá za nízku.

#### Štúdie reprodukčnej toxicity:

U potkanov a králikov sa nezistili žiadne dôkazy o teratogenite kombinácie. Nie sú dostupné žiadne údaje týkajúce sa vplyvu kombinácie na fertilitu alebo prenatálny a postnatálny vývoj, ale štúdie jednotlivých zložiek Malarone nepreukázali žiadny vplyv na tieto parametre. V štúdiu teratogenity na králikoch s použitím kombinácie sa zistili nevysvetliteľné toxické prejavy u gravidných samíc pri systémovej expozícii podobnej expozícii pozorovanej u ľudí po klinickom použití.

#### Mutagenita:

Široká škála testov mutagenity nepriniesla žiadne dôkazy o tom, že atovachón alebo proguanil ako samostatné látky majú mutagénny účinok.

Štúdie mutagenity sa neuskutočnili s atovachónom v kombinácii s proguanilom.

Cykloguanil, aktívny metabolit proguanilu, bol negatívny aj v Amesovom teste, ale bol pozitívny v teste lymfomových buniek myši a mikronukleárnom teste na myšiach. Tieto pozitívne účinky u cykloguanilu (antagonistu dihydrofolátu) boli významne znížené alebo odstránené suplementáciou kyseliny listovej.

#### Karcinogenita:

Štúdie onkogenity samostatného atovachónu u myši potvrdili zvýšený výskyt hepatocelulárnych adenómov a karcinómov. Žiadne takéto zistenia neboli pozorované u potkanov a testy mutagenity boli negatívne. Zdá sa, že tieto zistenia sú dôsledkom inherentnej citlivosti myši na atovachón a nemajú žiadnu relevanciu v klinickej situácii.

Štúdie onkogenity samostatného proguanilu nepriniesli žiadne dôkazy o karcinogenite u potkanov a myši.

Štúdie onkogenity proguanilu v kombinácii s atovachónom sa neuskutočnili.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety

poloxamér 188  
mikrokryštalická celulóza  
čiastočne substituovaná hyprolóza  
povidón K30  
sodná soľ karboxymetylškrobu (Typ A)  
stearát horečnatý

#### Filmová vrstva

hypromelóza  
oxid titaničitý E 171  
červený oxid železitý E 172  
makrogol 400  
polyetylén glykol 8000

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

5 rokov.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Detské bezpečnostné fóliové blistrové balenie/a z PVC-hliníka/papiera obsahujúce 12 tabliet.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Írsko  
D24 YK11

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

25/0127/06-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 10.03.2006.

Dátum posledného predĺženia registrácie: 20.06.2012

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

07/2025