

Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu. Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Malarone paediatric, potahované tablety 62,5 mg/25 mg

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta přípravku Malarone Paediatric obsahuje:
atovaquonum 62,5 mg a proguanili hydrochloridum 25 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Růžové, kulaté bikonvexní tablety, na jedné straně vyraženo GX CG7.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Malarone Paediatric je fixní kombinace léčivých látek atovachonu a proguanil-hydrochloridu se schizontocidním účinkem na krevní formy a taktéž s účinností proti jaterním formám *Plasmodium falciparum*.

Přípravek je indikován:

k profylaxi malárie vyvolané *Plasmodium falciparum* u jedinců s tělesnou hmotností 11-40 kg;
k léčbě akutní nekomplikované malárie vyvolané *Plasmodium falciparum* u dětí s tělesnou hmotností ≥ 5 kg a < 11 kg.

Informace týkající se léčby akutní nekomplikované malárie vyvolané *Plasmodium falciparum* u jedinců s tělesnou hmotností 11-40 kg najdete v souhrnu údajů o přípravku pro Malarone.

Malarone může být účinný proti *P. falciparum* rezistentním na jedno nebo více antimalarik. Proto se Malarone zvláště doporučuje k profylaxi a léčbě infekce vyvolané *P. falciparum* v oblastech, o nichž je známo, že je tento druh obvykle rezistentní na jedno nebo více jiných antimalarik, a také k léčbě pacientů infikovaných *P. falciparum* v těchto oblastech.

Při léčbě je třeba vzít v úvahu oficiální pokyny a místní informace o výskytu rezistence na antimalarika. Oficiální pokyny obvykle zahrnují doporučení Světové zdravotnické organizace a orgánů ochrany veřejného zdraví.

4.2. Dávkování a způsob podání

Způsob podání

Denní dávka má být užívána současně s jídlem nebo mléčným nápojem (k zajištění maximální absorpce), a to každý den přibližně ve stejnou denní dobu.

Jestliže pacient netoleruje potravu, může být přípravek Malarone Paediatric podán, avšak systémová expozice atovachonu bude snížena. Pokud dojde v průběhu jedné hodiny po podání ke zvracení, má být podána opakovaná dávka.

Tablety Malarone Paediatric je vhodné spolknout celé. Vzniknou-li potíže při dávkování malým dětem, lze tablety rozdrtit a smíchat s potravou nebo mléčným nápojem těsně před podáním.

Dávkování

Dávkování pro profylaxi i léčbu akutní nekomplikované malárie vyvolané *P.falciparum* u dětí je založeno na tělesné hmotnosti.

Profylaxe

Dávka u jedinců s tělesnou hmotností 11-40 kg

Rozpětí tělesné hmotnosti (kg)	Dávka /den		
	Atovachon (mg)	Proguanil (mg)	Počet tablet
11-20	62,5	25	Jedna tableta přípravku Malarone Paediatric
21-30	125	50	Dvě tablety přípravku Malarone Paediatric
31-40	187,5	75	Tři tablety přípravku Malarone Paediatric
> 40	250	100	Jedinci >40 kg dostanou jednu tabletu přípravku Malarone 250/100 mg denně Viz SPC pro tablety Malarone 250/100 mg

Bezpečnost a účinnost přípravku Malarone Paediatric pro profylaxi malárie u dětí s tělesnou hmotností nižší než 11 kg nebyly stanoveny.

Profylaktické podávání se má:

- zahájit 24 nebo 48 hodin před odjezdem do oblasti s endemickým výskytem malárie;
- pokračovat během celého pobytu,
- pokračovat ještě 7 dnů po návratu z této oblasti.

Bezpečnost a účinnost přípravku Malarone Paediatric byly u rezidentů (semi-imunních) z endemických oblastí stanoveny ve studiích trvajících až 12 týdnů (viz bod 5.1). U neimunních jedinců byla průměrná doba expozice v klinických studiích 27 dní.

Léčba

Dávkování u jedinců s tělesnou hmotností 5 - <11 kg

Rozpětí tělesné hmotnosti (kg)	Dávka /den		Dávkovací režim
	Atovachon (mg)	Proguanil (mg)	
5-8	125	50	Dvě tablety přípravku Malarone Paediatric denně po 3 po sobě jdoucí dny
9-10	187,5	75	Tři tablety přípravku Malarone Paediatric denně po 3 po sobě jdoucí dny
≥ 11	Viz SPC přípravku Malarone 250/100 mg		

Bezpečnost a účinnost přípravku Malarone Paediatric pro léčbu malárie u dětí s tělesnou hmotností nižší než 5 kg nebyly stanoveny.

U jedinců s tělesnou hmotností 11 kg a více je první volbou léčby akutní nekomplikované malárie vyvolané *P. falciparum* přípravek Malarone (250/100 mg). Doporučené dávkování v tomto rozpětí tělesné hmotnosti viz SPC přípravku Malarone. Tablety Malarone jsou čtyřikrát silnější než tablety Malarone Paediatric.

V případě, že nejsou dostupné tablety Malarone, lze použít tablety Malarone Paediatric.

Dávkování u pacientů s poruchou funkce jater

U dětí s poruchou funkce jater nejsou dostupné žádné studie. Z farmakokinetických studií u dospělých však vyplývá, že u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování. Ačkoliv u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebyly žádné studie prováděny, nejsou pravděpodobně zapotřebí žádná zvláštní opatření nebo úpravy dávkování (viz bod 5.2).

Dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin

U dětí s poruchou funkce ledvin nejsou dostupné žádné studie. Z farmakokinetických studií u dospělých však vyplývá, že u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávkování. Vzhledem k nedostatku informací o vhodném dávkování je Malarone kontraindikován k profylaxi malárie u dospělých a dětí s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min; viz body 4.3 a 5.2).

4.3. Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Profylaktická léčba malárie vyvolané *P. falciparum* u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) je kontraindikována.

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Osoby užívající přípravek Malarone Paediatric k profylaxi nebo léčbě malárie mají opakovaně užít dávku, došlo-li v průběhu jedné hodiny po požití ke zvracení. V případě průjmu je možné pokračovat v běžném dávkování. U jedinců s průjmem nebo zvracením může být snížena absorpce atovachonu. V klinických studiích profylaxe malárie však u osob s průjmy nebo zvracením nebylo zaznamenáno snížení účinnosti přípravku Malarone. Podobně jako u jiných antimalarik se doporučuje osobám s průjmy nebo zvracením pokračovat v prevenci malárie užíváním osobních ochranných prostředků (repelenty, ochranné sítě proti komárům).

U pacientů s akutní malárií, kteří mají průjem nebo zvracejí, má být zvážena alternativní léčba. Je-li přípravek Malarone použit k léčbě těchto pacientů, má být pečlivě monitorována parazitemie a klinické projevy pacienta.

Hodnocení přípravku Malarone v léčbě mozkové malárie nebo dalších závažných manifestací komplikujících malárii jako hyperparazitemie, plicní edém nebo renální selhání nebylo prováděno.

U pacientů užívajících Malarone byly ojediněle hlášeny závažné alergické reakce (včetně anafylaktické reakce). U pacientů, u kterých se alergické reakce (viz bod 4.8) vyskytnou, má být podávání přípravku Malarone ihned ukončeno a má být zahájena odpovídající léčba.

Bylo prokázáno, že přípravek Malarone není účinný proti hypnozoitům *Plasmodium vivax*, protože k relapsu onemocnění došlo obvykle v případech, kdy malárie vyvolaná *P. vivax* byla léčena pouze samostatným přípravkem Malarone. U osob cestujících do oblastí s výrazným nebezpečím nákazy malárie způsobenou *P. vivax* nebo *P. ovale* a také u pacientů, u kterých došlo k nákaze malárií způsobenou jedním z těchto parazitů, je nutná případná léčba dalšími léčivy, která jsou účinná proti hypnozoitům.

V případě opakované infekce vyvolané *P. falciparum* po léčbě přípravkem Malarone nebo při selhání chemoprophylaxe přípravkem Malarone, mají být pacienti léčeni jiným krevním schizonticidem, protože tyto případy mohou odpovídat rezistenci parazita.

U pacientů užívajících současně tetracykliny musí být parazitemie pečlivě monitorována (viz bod 4.5).

Je-li to možné, je nutno se vyhnout současnému podávání přípravku Malarone a látky efavirenz nebo potencovaného inhibitoru proteázy (viz bod 4.5).

Současné podávání přípravku Malarone a rifampicinu nebo rifabutinu se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Současné podávání s metoklopramidem se nedoporučuje. Má být podáno jiné antiemetikum (viz bod 4.5).

Opatrnosti je třeba, když se zahajuje nebo ukončuje profylaxe nebo léčba malárie přípravkem Malarone u pacientů kontinuálně léčených warfarinem a jinými antikoagulancii na bázi kumarinu (viz bod 4.5).

Atovachon může zvýšit hladiny etoposidu a jeho metabolitů (viz bod 4.5).

U pacientů s těžkým renálním poškozením (clearance kreatininu < 30 ml/min) se doporučuje, pokud je to možné, použít k léčbě akutní malárie vyvolané *P. falciparum* jinou alternativní léčbu než léčbu přípravkem Malarone (viz body 4.2, 4.3 a 5.2).

Bezpečnost a účinnost podávání přípravku Malarone Paediatric v profylaxi malárie u dětí s tělesnou hmotností nižší než 11 kg, nebo v léčbě malárie u dětí s tělesnou hmotností nižší než 5 kg nebyly stanoveny.

Tablety Malarone Paediatric nejsou indikovány k léčbě akutní nekomplikované malárie vyvolané *P. falciparum* u jedinců s tělesnou hmotností 11-40 kg. U těchto jedinců se mají užít tablety Malarone (atovachon 250 mg/ proguanil-hydrochlorid 100 mg) (viz bod 4.2).

Tento lék obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné tabletě, je tedy téměř „bez sodíku“.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Současné podávání rifampicinu nebo rifabutinu se nedoporučuje, jelikož vede k poklesu plazmatických koncentrací atovachonu o přibližně 50 %, resp. 34 % (viz bod 4.4).

Současná léčba s metoklopramidem byla spojena s výrazným snížením (přibližně 50 %) plazmatické koncentrace atovachonu (viz bod 4.4). Má být podána jiná antiemetická léčba.

Ačkoli některé děti dostávaly současně přípravek Malarone a metoklopramid v klinických studiích bez průkazu snížené ochrany proti malárii, možnost klinicky závažné lékové interakce nelze vyloučit.

Bylo pozorováno snížení koncentrace atovachonu až o 75 % při podání s efavirenzem nebo inhibitory proteázy v posilovací dávce. Této kombinaci je třeba se vyhnout, kdykoliv je to možné (viz bod 4.4).

Proguanil může zvýšit účinek warfarinu a příbuzných antikoagulancií na bázi kumarinu, což může vést ke zvýšení rizika vzniku hemoragií. Mechanismus této možné lékové interakce nebyl zjištěn. Opatrnosti je třeba, když se zahajuje nebo ukončuje profylaxe nebo léčba malárie kombinací atovachon-proguanil u pacientů na kontinuální perorální léčbě antikoagulancii. V průběhu léčby kombinací atovachon-proguanil nebo po ukončení léčby má být dávka perorálního antikoagulancia přizpůsobena dle výsledku INR.

Současná léčba s tetracyklinem byla spojena se snížením plazmatické koncentrace atovachonu.

Souběžné podání atovachonu v dávkách 45 mg/kg/den dětem (n = 9) s akutní lymfoblastickou leukémií v profylaxi PCP bylo spojeno se zvýšením plazmatických koncentrací (AUC) o medián 8,6 % (p = 0,055) u etoposidu a o 28,4 % (p = 0,031) u jeho metabolitu etoposid katecholu (ve srovnání se souběžným podáním etoposidu a kotrimoxazolu). U pacientů, kteří jsou současně léčeni etoposidem, je třeba opatrnosti (viz bod 4.4).

Proguanil je primárně metabolizován enzymem CYP2C19. Avšak potenciální farmakokinetické interakce s jinými substráty, inhibitory (např. moklobemidem, fluvoxaminem), nebo induktory (např. artemisinem, karbamazepinem) enzymu CYP2C19 nejsou známy (viz bod 5.2).

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Bezpečnost současného podávání atovachonu a proguanil-hydrochloridu těhotným ženám nebyla stanovena a možné riziko není známo.

Studie reprodukční toxicity u zvířat neodhalily u této kombinace žádné teratogenní účinky. Jednotlivé složky neměly vliv na průběh porodu nebo pre- a postnatální vývoj. V průběhu studie teratogenity u gravidních králíček samic byly pozorovány známky toxicity u matek (viz bod 5.3). Podání přípravku

Malarone Paediatric v období těhotenství má být zvažováno jen tehdy, kdy předpokládaný prospěch pro matku převáží možná rizika pro plod.

Účinek proguanilu je zprostředkován inhibicí dihydrofolátreduktázy v těle parazita. Neexistují žádné klinické údaje naznačující, že by užívání doplňků s obsahem folátů snižovalo účinnost přípravku. Ženy ve fertilním věku užívající doplňky s obsahem folátů k prevenci vzniku defektů nervového systému u plodu mohou v užívání pokračovat i během léčby přípravkem Malarone Paediatric.

Kojení

V preklinických studiích na potkanec odpovídala koncentrace atovachonu v mléce 30 % koncentrací naměřených v plazmě samic. Není známo, zda se atovachon vylučuje do lidského mateřského mléka.

Proguanil je v malém množství vylučován do mateřského mléka. V průběhu léčby přípravkem Malarone Paediatric se nemá kojit.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Po podání přípravku byl hlášen výskyt závratí. Pacienti mají být varováni, že v případě výskytu závratí, nesmí řídit motorové vozidlo, obsluhovat stroje nebo vykonávat jinou činnost, která by mohla ohrozit je nebo jiné osoby.

4.8. Nežádoucí účinky

V klinických studiích hodnotících přípravek Malarone Paediatric v profylaxi malárie dostávalo 357 dětí nebo dospívajících s tělesnou hmotností 11 až ≤ 40 kg tablety Malarone Paediatric. Většina z nich byli rezidenti z endemických oblastí a užívali Malarone Paediatric po dobu přibližně 12 týdnů. Ostatní byli jedinci cestující do endemických oblastí a většinou užívali tablety Malarone Paediatric po dobu 2-4 týdnů.

Otevřené klinické studie zkoumající léčbu dětí s tělesnou hmotností ≥ 5 kg a <11 kg naznačily, že profil bezpečnosti je podobný profilu u dětí s tělesnou hmotností mezi 11 kg a 40 kg a profilu u dospělých.

Dlouhodobé údaje o bezpečnosti u dětí jsou omezené. Zejména nebyl studován dlouhodobý vliv přípravku Malarone na růst, pubertu a celkový vývoj.

V klinických studiích přípravku Malarone v léčbě malárie byly nejčastěji hlášenými nežádoucí účinky bolest břicha, bolest hlavy, anorexie, nauzea, zvracení, průjem a kašel.

V klinických studiích hodnotících přípravek Malarone v profylaxi malárie byly nejčastěji hlášenými nežádoucí účinky bolest hlavy, bolest břicha a průjem.

Následující tabulka uvádí souhrn nežádoucích účinků, které byly hlášeny jako podezřelé (alespoň možné) v souvislosti s léčbou kombinací atovachon-proguanil v rámci klinických studií, a spontánních postmarketingových hlášení. Následující výčet je seřazen podle klasifikace četnosti výskytu: velmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až <1/10); méně časté (≥ 1/1000 až <1/100) vzácné (≥ 1/10000 až <1/1000); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo²
Poruchy krve a lymfatického		anemie neutropenie ¹			pancytopenie

syntému					
Poruchy imunitního systému		alergické reakce			angioedém ³ anafylaxe (viz bod 4.4) vaskulitida ³
Poruchy metabolismu a výživy		hyponatremie ¹ anorexie	zvýšení hladin amyláz ¹		
Psychiatrické poruchy		abnormální sny deprese	úzkost	halucinace	panické ataky pláč noční můry psychotické poruchy
Poruchy nervového systému	bolest hlavy	nespavost závratě			záchvaty
Srdeční poruchy			palpitace		tachykardie
Gastrointestinální poruchy	nauzea ¹ zvracení průjem bolesti břicha		stomatitida		žaludeční nevolnost ³ ulcerace v dutině ústní ³
Poruchy jater a žlučových cest		zvýšení hladin jaterních enzymů ¹			hepatitida cholestáza ³
Poruchy kůže a podkožní tkáň		pruritus vyrážka	vypadávání vlasů kopřívka		Stevens-Johnsonův syndrom erythema multiforme puchýře olupování kůže reakce fotosensitivity
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		horečka			
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		kašel			

¹ Četnost získaná z informací o atovachonu. Pacienti účastníci se klinických studií s atovachonem obdrželi vyšší dávky a často měli komplikace spojené s pokročilou infekcí virem lidské imunodeficiency (HIV). Tyto příhody by mohly být pozorovány s nižší četností nebo vůbec v klinických studiích s kombinací atovachon-proguanil.

² Nežádoucí účinky získané z postmarketingových spontánních hlášení, jejichž četnost je proto neznámá.

³ Nežádoucí účinky pozorované u proguanilu.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky,

aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:
Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9. Předávkování

S předávkováním přípravku Malarone je nedostatek zkušeností k předpovědi následků nebo k navržení specifické léčby. Avšak u hlášených případů předávkování atovachonem byly pozorované účinky v souladu se známými nežádoucími účinky přípravku. Pokud dojde k předávkování, pacient má být monitorován a léčen standardní podpůrnou léčbou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antimalarikum,
ATC kód: P01BB51

Mechanismus účinku

Léčivé látky obsažené v přípravku Malarone Paediatric, atovachon a proguanil-hydrochlorid, zasahují dvěma odlišnými způsoby do biosyntézy pyrimidinů nezbytných pro replikaci nukleové kyseliny. Mechanismus účinku atovachonu proti *P. falciparum* spočívá v inhibici mitochondriálního transportu elektronů na úrovni komplexu cytochromu bc₁, což vede ke zhroucení mitochondriální membrány. Proguanil působí především prostřednictvím aktivního metabolitu cykloguanilu, který inhibuje enzym dihydrofolátreduktázu, čímž je zabráněno syntéze deoxythymidilátu. Proguanil má též další antimalarickou účinnost nezávislou na jeho metabolitu cykloguanilu. Proguanil, ale nikoliv cykloguanil, je schopen zesilovat účinnost atovachonu na zhroucení mitochondriální membrány v těle malarického parazita. Tímto druhým mechanismem účinku proguanil-hydrochloridu lze vysvětlit synergické působení atovachonu a proguanilu při jejich podávání v kombinaci.

Mikrobiologické vlastnosti

Atovachon vykazuje účinnost proti *Plasmodium* spp. (*in vitro* IC₅₀ proti *P. falciparum* 0,23 až 1,43 ng/ml).

Zkřížená rezistence mezi atovachonem a antimalariky z jiných skupin léčiv nebyla zjištěna u více než 30 izolátů *P. falciparum*, u nichž byla prokázána *in vitro* rezistence proti chlorochinu (41 % izolátů), chininu (32 % izolátů), meflochin (29 % izolátů) a halofantrin (48 % izolátů).

IC₅₀ primárního metabolitu proguanilu (cykloguanilu) proti různým kmenům *P. falciparum* *in vitro* je 4 až 20 ng/ml; *in vitro* byla pozorována i určitá aktivita proguanilu a dalšího metabolitu 4-chlorfenylbiguanidu, a to 600 až 3000 ng/ml).

V *in vitro* studiích s *P. falciparum* měla kombinace atovachonu a proguanilu synergický účinek. Tato zvýšená účinnost oproti samostatným jednotlivým složkám byla prokázána v klinických studiích u pacientů s normální i narušenou imunitou.

Klinická účinnost

Profylaxe

Účinnost u neimunních pediatrických cestovatelů nebyla stanovena přímo, ale lze ji odvodit extrapolací výsledků bezpečnosti a účinnosti ze studií trvajících až 12 týdnů u pediatrických rezidentů (semi-imunních) z endemických oblastí a z výsledků bezpečnosti a účinnosti jak u semi-imunních tak i neimunních dospělých.

Údaje pro pediatrickou populaci jsou dostupné ze dvou studií, které primárně hodnotily bezpečnost tablet Malarone Paediatric u (neimunních) cestovatelů do endemických oblastí. V těchto studiích byl celkem 93 cestovatelům s tělesnou hmotností <40 kg podáván Malarone a dalším 93 jiný profylaktický antimalarický režim (81 chlorochin / proguanil a 12 meflochin). Většina cestovatelů jela do Afriky a průměrná délka pobytu byla mezi 2 a 3 týdny. U jedinců ve studii nebyly zaznamenány žádné případy malárie.

Léčba

Otevřená randomizovaná studie s paralelním uspořádáním byla provedena v Gabunu u 200 dětí s tělesnou hmotností ≥ 5 kg a < 11 kg s potvrzenou nekomplikovanou malárií vyvolanou *P. falciparum*. Léčba byla prováděna buď tabletami Malarone Paediatric nebo suspenzí amodiachinu. V populaci intent-to-treat (ITT) byl podíl vyléčení po 28 dnech ve skupině s přípravkem Malarone 87 % (87/100 jedinců). V populaci per-protokol (PP) byl podíl vyléčení po 28 dnech ve skupině s přípravkem Malarone 95 % (87/92 jedinců). Podíl vyléčených podle parazitologie byl ve skupině s přípravkem Malarone 88 % u ITT populace, resp. 95 % u PP populace.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

V doporučeném dávkování nebyly pozorovány žádné farmakokinetické interakce mezi atovachonem a proguanilem. V profylaktických klinických studiích, kde byly dávky přípravku Malarone podány dětem podle tělesné hmotnosti, jsou nejnižší hladiny atovachonu, proguanilu a cykloguanilu u dětí obecně v rozmezí hodnot pozorovaných u dospělých (viz následující tabulka).

Nejnižší koncentrace atovachonu, proguanilu a cykloguanilu v plazmě [průměr $\pm$ SD, (rozpětí)] během profylaxe přípravkem Malarone u dětí* a dospělých

Denní dávka kombinace atovachon – proguanil-HCl [Skupina tělesné hmotnosti]	62,5 mg:25 mg [11-20 kg]	125 mg:50 mg [21-30 kg]	187,5 mg:75 mg [31-40 kg]	250 mg:100 mg Dospělí (>40 kg)
Atovachon (μ g/ml)	2,2 $\pm$ 1,1 (0,2-5,8)	3,2 $\pm$ 1,8 (0,2-10,9)	4,1 $\pm$ 1,8 (0,7-8,8)	2,1 $\pm$ 1,2 (0,1-5,7)
Počet jedinců	n = 87	n = 88	n = 76	n = 100
Proguanil (ng/ml)	12,3 $\pm$ 14,4 (< 5,0-14,3)	18,8 $\pm$ 11,2 (< 5,0-87,0)	26,8 $\pm$ 17,1 (5,1-55,9)	26,8 $\pm$ 14,0 (5,2-73,2)
Počet jedinců	n = 72	n = 83	n = 75	n = 95
Cykloguanil (ng/ml)	7,7 $\pm$ 7,2 (< 5,0-43,5)	8,1 $\pm$ 6,3 (< 5,0-44,1)	8,7 $\pm$ 7,3 (6,4-17,0)	10,9 $\pm$ 5,6 (5,0-37,8)
Počet jedinců	n = 58	n = 69	n = 66	n = 95

* Souhrnné údaje ze dvou studií

Absorpce

Atovachon je vysoce lipofilní sloučenina s nízkou rozpustností ve vodě. Přestože nejsou dostupné žádné údaje o biologické dostupnosti u zdravých jedinců, u pacientů infikovaných HIV je absolutní biologická dostupnost jednotlivé dávky 750 mg atovachonu užitá s jídlem 21 % (90 % CI: 17 %-27 %).

Při užívání atovachonu zároveň s tučným jídlem dochází ke zvýšení rychlosti a rozsahu absorpce; AUC se zvyšuje dvakrát až třikrát a C_{max} pětkrát ve srovnání s užitím na lačno. Doporučuje se, aby pacienti užívali přípravek Malarone Paediatric zároveň s jídlem nebo mléčným nápojem (viz bod 4.2). Proguanil-hydrochlorid je rychle a extenzivně absorbován, a to bez ohledu na příjem potravy.

Distribuce

Zdánlivý distribuční objem atovachonu a proguanilu je funkcí tělesné hmotnosti. Atovachon se ve zvýšené míře váže na plazmatické bílkoviny (> 99 %). Ve studiích *in vitro* však nedochází k vytěsnění dalších léčiv vysoce vázaných na plazmatické proteiny, a proto lze interakce vyplývající z vytěsnění z této vazby považovat za nepravděpodobné. Po perorálním podání je distribuční objem atovachonu a proguanilu přibližně 8,8 l/kg. Proguanil je vázán na plazmatické bílkoviny ze 75 %. Po perorálním podání je distribuční objem proguanilu u dospělých a dětí (> 5 kg) v rozsahu od 20 do 79 l/kg. V lidské plazmě nebyla v přítomnosti jiné látky ovlivněna vazba ani atovachonu, ani proguanilu.

Biotransformace

Neexistuje žádný důkaz o tom, že by byl atovachon metabolizován. Většina látky (> 90 %) je vylučována v nezměněné formě stolicí, pouze zanedbatelné množství látky je vylučováno močí. Proguanil-hydrochlorid je částečně metabolizován, primárně cestou polymorfního cytochromu P450 isoenzymu 2C19. Méně než 40 % je vyloučeno močí v nezměněné formě. Metabolity proguanil-hydrochloridu, cykloguanil a 4-chlorfenylbiguanid, jsou také vylučovány močí. Během podávání přípravku Malarone v doporučených dávkách nemá stav proguanilového metabolismu vliv na léčbu nebo profylaxi malárie.

Eliminace

Eliminační poločas atovachonu u dětí je 1 až 2 dny.

Eliminační poločasy proguanilu a cykloguanilu jsou u dětí přibližně 12 až 15 hodin.

Po perorálním podání vzrůstá clearance atovachonu a proguanilu s rostoucí tělesnou hmotností a je o téměř 70 % vyšší u 40kg jedinců ve srovnání se 20kg jedinci. Průměrná clearance se po perorálním podání u pediatrických a dospělých pacientů s tělesnou hmotností 5 až 40 kg pohybuje od 0,5 do 6,3 l/h u atovachonu a od 8,7 do 64 l/h u proguanilu.

Farmakokinetika u poruchy funkce ledvin

U dětí s poruchou funkce ledvin nejsou žádné studie.

U dospělých pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin jsou po perorálním podání clearance a AUC atovachonu, proguanilu a cykloguanilu v rozmezí hodnot pozorovaných u pacientů s normální funkcí ledvin.

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (< 30 ml/min/1,73 m²) jsou C_{max} a AUC atovachonu sniženy o 64 %, resp. 54 %.

U dospělých pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin je eliminační poločas proguanilu ($t_{1/2}$ 39 hodin) a cykloguanilu ($t_{1/2}$ 37 hodin) prodloužen, což při opakovaném podávání dávky může vést ke kumulaci léčiva (viz body 4.2 a 4.4).

Farmakokinetika u poruchy funkce jater

U dětí s poruchou funkce jater nejsou žádné studie.

Při expozici atovachonu ve srovnání se zdravými jedinci nedochází u dospělých pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater ke klinicky významným změnám.

U dospělých pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater dochází k 85 % zvýšení AUC proguanilu, aniž by došlo ke změnám eliminačního poločasu, a dále dochází k 65 až 68 % snížení C_{max} a AUC cykloguanilu

Nejsou dostupné žádné údaje týkající se dospělých pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.2).

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxicita po opakovaném podání

Nálezy zjištěné ve studiích toxicity po opakovaném podávání kombinace atovachon proguanil-hydrochlorid souvisely jen s proguanilem v dávkách, které se výrazně nelišily od očekávaných dávek klinických. Vzhledem k tomu, že proguanil je široce a bezpečně používán k léčbě a profylaxi malárie v dávkách podobných dávce v kombinaci, lze tento nálezh považovat pro klinické použití za málo relevantní.

Studie reprodukční toxicity

Ve studiích hodnotících vliv kombinovaného přípravku na potkany a králíky nebyl prokázán teratogenní účinek. Nejsou dostupné údaje týkající se působení této kombinace na fertilitu nebo prenatální a postnatální vývoj, ale studie s jednotlivými složkami přípravku Malarone Paediatric neprokázaly účinek na tyto parametry. Studie teratogenity u králíků, kterým byl podáván kombinovaný přípravek, ukázaly nevysvětlitelnou toxicitu u matek pozorovanou po systémové expozici obdobné expozici v klinických studiích na lidech.

Mutagenita

V širokém rozpětí studií hodnotících mutagenitu jednotlivých látek nebyly prokázány mutagenní vlastnosti atovachonu ani proguanilu.

Studie hodnotící mutagenní vlastnosti obou látek podaných současně nebyly prováděny.

Cykloguanil, aktivní metabolit proguanilu, byl rovněž negativní v Amesově testu, ale byl pozitivní v testu "myšího lymfomu" a v testu "myšího mikronukleu". Tyto pozitivní účinky cykloguanilu (antagonisty dihydrofolátu) byly významně sníženy nebo zrušeny při suplementaci kyseliny listové.

Kancerogenita

Studie hodnotící onkogenicitu samotného atovachonu u myší prokázaly zvýšenou incidenci hepatocelulárního adenomu a karcinomu. U potkanů nebyly podobné nálezy pozorovány a testy mutagenity byly negativní. Tyto nálezy se zdají být následkem vrozené citlivosti myší na atovachon a jsou pokládány za irelevantní v klinických situacích.

Studie onkogenicity samotného proguanilu neprokázaly kancerogenitu u potkanů a myší.

Studie onkogenicity proguanilu v kombinaci s atovachonem nebyly prováděny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Poloxamer 188

Mikrokrystalická celulóza

Částečně substituovaná hyprolosa

Povidon K30

Sodná sůl karboxymethylškrobu (Typ A)

Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

Hypromelosa

Oxid titaničitý E171

Červený oxid železitý E172

Makrogol 400

Polyethylenglykol 8000

6.2. Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3. Doba použitelnosti

5 let.

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5. Druh obalu a obsah balení

PVC-hliníkový/papírový blistr zabezpečený proti otevření dětmi obsahující 12 tablet.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Glaxo Wellcome UK Ltd

trading as GlaxoSmithKline UK,

980 Great West Road

Brentford

Middlesex

TW8 9GS

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

PL 10949/0363

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum registrace přípravku: 15.7.2002

Datum prodloužení registrace: 13.7.2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

21. prosince 2020