

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 Junior potahované tablety
62,5 mg/25 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje:
62,5 mg atovaquonum,
25 mg proguanili hydrochloridum.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Kulaté bikonvexní růžové potahované tablety, na jedné straně vyraženo GX CG7.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Malarone Junior je fixní kombinace léčivých látek atovachonu a proguanil-hydrochloridu s účinkem proti krevním a taktéž jaterním schizontům *Plasmodium falciparum* (tropická malárie).

Malarone Junior je indikován:

- k profylaxi tropické malárie u jedinců s tělesnou hmotností 11-40 kg.
- k léčbě akutní nekomplikované tropické malárie u dětí s tělesnou hmotností 5 kg až < 11 kg.

Informace týkající se léčby akutní nekomplikované tropické malárie u jedinců s tělesnou hmotností 11-40 kg najdete v souhrnu údajů o přípravku pro léčivý přípravek Malarone.

Malarone může být účinný proti *Plasmodium falciparum* rezistentním na jedno nebo více antimalarik. Proto se Malarone zvláště doporučuje k profylaxi a léčbě tropické malárie v oblastech, o nichž je známo, že je patogen rezistentní na jedno nebo více jiných antimalarik, a také k léčbě pacientů postižených tropickou malárií 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 Junior podán, avšak systémová expozice atovachonu bude snížena. Pokud dojde v průběhu jedné hodiny po podání ke zvracení, má být podána opakovaná dávka.

Tablety Malarone Junior 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 tropické malárie u dětí je založeno na tělesné hmotnosti.

Profylaxe

Dávka u jedinců s tělesnou hmotností od 11 do 40 kg

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

Bezpečnost a účinnost přípravku Malarone Junior pro profylaxi tropické 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 Junior 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 od 5 do <11 kg

Tělesná hmotnost (kg)	Dávka /den		Dávkovací režim
	Atovachon (mg)	Proguanil (mg)	
5-8	125	50	Dvě potahované tablety přípravku Malarone Junior denně po dobu 3 po sobě jdoucích dnů

9-10	187,5	75	Tři potahované tablety přípravku Malarone Junior denně po dobu 3 po sobě jdoucích dnů
≥ 11	Viz SPC přípravku Malarone (250 mg/100 mg)		

Bezpečnost a účinnost přípravku Malarone Junior pro léčbu tropické 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 tropické malárie léčivý přípravek Malarone (250 mg/100 mg). Doporučené dávkování v tomto rozpětí tělesné hmotnosti viz SPC přípravku Malarone. Tablety Malarone jsou čtyřikrát silnější než tablety Malarone Junior.

V případě, že nejsou dostupné potahované tablety Malarone, lze použít potahované tablety Malarone Junior.

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 Junior 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 tropické malárie přípravkem Malarone Junior je u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) kontraindikována.

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Osoby užívající přípravek Malarone Junior k profylaxi nebo léčbě tropické 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 tropickou malárií, kteří mají průjem nebo zvracejí, má být zvážena alternativní léčba. Je-li přípravek Malarone použit k léčbě těchto pacientů, má být pečlivě monitorována parazitémie a klinické projevy pacienta.

Hodnocení přípravku Malarone v léčbě mozkové malárie nebo dalších závažných manifestací komplikujících malárii jako hyperparazitémie, 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 *Plasmodium vivax* byla léčena pouze samostatným přípravkem Malarone. U osob cestujících do oblastí s výrazným nebezpečím nákazy malárie způsobenou *Plasmodium vivax* nebo *Plasmodium 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 recidivy tropické malárie po léčbě přípravkem Malarone Junior nebo při selhání chemoprophylaxe přípravkem Malarone Junior, mají být pacienti léčeni jiným krevním schizontocidem, protože tyto případy mohou naznačovat 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 chronicky léčených warfarinem a jinými antikoagulancii na bázi kumarinu (viz bod 4.5).

Atovachon může zvýšit plazmatické 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 tropické malárie jinou alternativní léčbu než léčbu přípravkem Malarone (viz body 4.2, 4.3 a 5.2).

Bezpečnost a účinnost podávání přípravku Malarone Junior 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.

Malarone Junior není indikován k léčbě akutní nekomplikované tropické malárie u jedinců s tělesnou hmotností 11-40 kg. U těchto jedinců se má použít léčivý přípravek Malarone (atovachon 250 mg/ proguanil-hydrochlorid 100 mg) (viz bod 4.2).

Malarone Junior obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné potahované 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 Junior 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 potencovaným inhibitorem proteázy. Této kombinaci je třeba se vyhnout, kdykoliv je to možné (viz bod 4.4).

Proguanil může zvýšit antikoagulační 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 antikoagulancií. 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 kombinace sulfamethoxazolu a trimethoprimu). 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 králičích samic byly pozorovány známky toxicity u matek (viz bod 5.3).

Podání přípravku Malarone Junior 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 ovlivňovalo 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 Junior.

Kojení

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

Proguanil je v malém množství vylučován do mateřského mléka.

Kojící ženy nemají přípravek Malarone Junior užívat.

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

Otevřené klinické studie zkoumající léčbu dětí s tělesnou hmotností 5 kg až <11 kg naznačily, že profil bezpečnosti je podobný bezpečnostnímu 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 tropické malárie byly nejčastěji hlášenými nežádoucí účinky bolest břicha, bolest hlavy, anorexie, nauzea, zvracení, průjem a kašel.

V klinických studiích hodnotících přípravků Malarone v profylaxi tropické 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 ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $<1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $<1/100$) vzácné ($\geq 1/10000$ až $<1/1000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo ²
Poruchy krve a lymfatického systému		anemie neutropenie ¹			pancytopenie
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 kopřivka		Stevens-Johnsonův syndrom erythema multiforme puchýře olupování kůže reakce fotosensitivity
Celkové poruchy a reakce v místě podání		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 imunodeficience (HIV). Tyto případy by mohly být pozorovány s nižší četností nebo vůbec v klinických studiích s kombinací atovachon-proguanil.

² Pozorované u postmarketingových spontánních hlášení, jejichž četnost je proto neznámá.

³ 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 Junior, atovachon a proguanil-hydrochlorid, zasahují dvěma odlišnými způsoby do biosyntézy pyrimidinů a tím i do syntézy nukleové kyseliny.

Mechanismus účinku atovachonu proti *Plasmodium falciparum* spočívá v inhibici mitochondriálního transportu elektronů na úrovni komplexu cytochromu bc₁, což vede k rozpadu mitochondriální membrány.

Jedním z mechanismů účinku proguanilu je působení prostřednictvím jeho aktivního metabolitu cykloguanilu, který inhibuje enzym dihydrofolátreduktázu, čímž je zabráněno syntéze deoxythymidylátu. Samotný proguanil je účinný i proti *Plasmodium falciparum*, nezávisle na účinku jeho metabolitu cykloguanilu. Na rozdíl od cykloguanilu může proguanil potencovat účinek atovachonu na rozpad mitochondriální membrány. Tento mechanismus může přispívat k synergickému účinku proti *Plasmodium falciparum*, pokud se atovachon a proguanil podávají v kombinaci.

Mikrobiologie

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

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

IC₅₀ primárního metabolitu proguanilu (cykloguanilu) proti různým kmenům *Plasmodium 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 *Plasmodium 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 klinických studií, které primárně hodnotily bezpečnost přípravku Malarone Junior u (neimunních) cestovatelů do endemických oblastí. V těchto studiích byl celkem 93 cestovatelům s tělesnou hmotností <40 kg podáván Malarone Junior a dalším 93 cestovatelům 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 Gabonu u 200 dětí s tělesnou hmotností 5 kg až < 11 kg s potvrzenou nekomplikovanou tropickou malárií. Léčba byla prováděna buď tabletami Malarone Junior 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 plazmatické 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 ± SD, (rozpětí)] během profylaxe přípravkem Malarone u dětí* a dospělých

Denní dávka kombinace atovachon – proguanil-HCl [Tělesná hmotnost]	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 (µg/ml) <i>Počet jedinců</i>	2,2 + 1,1 (0,2-5,8) <i>n</i> = 87	3,2 + 1,8 (0,2-10,9) <i>n</i> = 88	4,1 + 1,8 (0,7-8,8) <i>n</i> = 76	2,1 + 1,2 (0,1-5,7) <i>n</i> = 100
Proguanil (ng/ml) <i>Počet jedinců</i>	12,3 + 14,4 (< 5,0-14,3) <i>n</i> = 72	18,8 + 11,2 (< 5,0-87,0) <i>n</i> = 83	26,8 + 17,1 (5,1-55,9) <i>n</i> = 75	26,8 + 14,0 (5,2-73,2) <i>n</i> = 95
Cykloguanil (ng/ml) <i>Počet jedinců</i>	7,7 + 7,2 (< 5,0-43,5) <i>n</i> = 58	8,1 + 6,3 (< 5,0-44,1) <i>n</i> = 69	8,7 + 7,3 (6,4-17,0) <i>n</i> = 66	10,9 + 5,6 (5,0-37,8) <i>n</i> = 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 užití s jídlem 21 % (90 % interval spolehlivosti: 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 u dětí a dospělých 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 Junior v doporučených dávkách nemá rychlost proguanilového metabolismu vliv na léčbu nebo profylaxi tropické 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 dospělých pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (< 30 ml/min/1,73 m² jsou C_{max} a AUC atovachonu sníženy 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

Nález 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 nález 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 prenatalní a postnatalní vývoj, ale studie s jednotlivými složkami přípravku Malarone Junior 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 myši 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 myši na atovachon a jsou pokládány za irelevantní v klinických situacích.

Studie onkogenicity samotného proguanilu neprokázaly kancerogenitu u potkanů a myši.

Studie onkogenicity proguanilu v kombinaci s atovachonem nebyly prováděny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Poloxamer 188

Mikrokrytalická celulóza

Hyprolosa

Povidon K30

Sodná sůl karboxymethylškrobu (Typ A) (Ph. Eur.)

Magnesium-stearát (Ph. Eur.)

Potahová vrstva tablety

Hypromelosa

Oxid titaničitý (E171)

Červený oxid železitý (E172)

Makrogol 400

Makrogol 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

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
80700 München
Service Tel.: 0800 1 22 33 55
Service Fax: 0800 1 22 33 66
E-Mail: produkt.info@gsk.com
<http://www.glaxosmithkline.de>

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

40274.01.00

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum registrace přípravku: 24. 2. 2003
Datum prodloužení registrace: 11. 10. 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

Září 2020

11. VÝDEJ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.