

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Malarone 250 mg/100 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta přípravku Malarone obsahuje:
250 mg atovachonu a 100 mg proguanil-hydrochloridu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Růžové, kulaté bikonvexní potahované tablety, na jedné straně vyraženo GX CM3.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Malarone 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*

k léčbě akutní nekomplikované malárie vyvolané *Plasmodium falciparum*

Protože Malarone je účinný proti *P. falciparum* senzitivním a rezistentním na další antimalarika, zvláště se doporučuje k profylaxi a léčbě malárie vyvolané *P. falciparum*, kde patogen může být rezistentní na jiná antimalarika.

Při léčbě je třeba vzít v úvahu oficiální směrnice a místní informace o výskytu rezistence na antimalarika. Oficiální směrnice obvykle zahrnují doporučení Světové zdravotnické organizace a státních zdravotnických organizací.

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 podán, avšak systémová expozice atovachonu bude snižena. Pokud dojde v průběhu jedné hodiny po podání ke zvracení, má být podána opakovaná dávka.

Dávkování

Profylaxe:

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.

U trvale usídlených (semi-imunních) jedinců v endemických oblastech byla bezpečnost a účinnost přípravku Malarone prokázána ve studiích trvajících do 12 týdnů.

V klinických studiích byl průměr trvání expozice u neimunních subjektů 27 dnů.

Dávkování u dospělých

Podává se jedna tableta přípravku Malarone denně.

Profylaktické podávání přípravku Malarone se nedoporučuje jedincům s tělesnou váhou menší než 40 kg. U osob vážících méně než 40 kg se k profylaktické léčbě doporučují tam, kde je registrován, Malarone pediatrické tablety.

Léčba

Dávkování u dospělých

Podávají se čtyři tablety přípravku Malarone v jedné dávce po dobu tří po sobě následujících dní.

Dávkování u dětí

Tělesná hmotnost 11 až 20 kg:

podává se jedna tableta denně po dobu tří po sobě následujících dní.

Tělesná hmotnost 21 až 30 kg:

podávají se dvě tablety v jedné dávce po dobu tří po sobě následujících dní.

Tělesná hmotnost 31 až 40 kg:

podávají se tři tablety v jedné dávce po dobu tří po sobě následujících dní.

Tělesná hmotnost nad 40 kg:

dávka je stejná jako pro dospělé.

Dávkování u starších pacientů

Z farmakokinetických studií vyplývá, že u starších pacientů není zapotřebí dávku upravovat (viz bod 5.2).

Dávkování u pacientů s poruchou funkce jater

Z farmakokinetických studií 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 zapotřebí žádné zvláštní opatření nebo úpravy dávkování (viz bod 5.2).

Dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin

Z farmakokinetických studií vyplývá, že u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávkování. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) se doporučuje vždy, pokud je to možné, použít k léčbě akutní malárie vyvolané *P. falciparum* jinou alternativní léčbu (viz body 4.4 a 5.2). Informace o podávání přípravku k profylaxi malárie vyvolané *P. falciparum* u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin jsou v bodě 4.3.

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 těžkým renálním poškozením (clearance kreatininu < 30 ml/min) je kontraindikována.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Osoby užívající přípravek Malarone 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 nebylo zaznamenáno u osob s průjmy nebo zvracením 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 zvrací, 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 vyvolána *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 taktéž u pacientů, u kterých došlo k nákaze malárií způsobenou jedním z těchto parazitů, je nutná případná léčba s dalšími léčivy, která jsou účinná proti hypnozoitům.

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

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

Současnému podávání přípravku Malarone a látky efavirenz nebo inhibitoru proteázy v posilovací dávce se má vyhnout za všech okolností (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 přípravkem Malarone (viz body 4.2, 4.3 a 5.2).

Bezpečnost a účinnost podávání přípravku Malarone (atovachon 250 mg/proguanil- hydrochlorid 100 mg v tabletě) v prevenci malárie u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 40 kg, nebo v léčbě malárie u pediatrické populace s tělesnou hmotností nižší než 11 kg nebyly stanoveny.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné potahované tabletě, to znamená, že je v podstatě „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 % a 34 % (viz bod 4.4).

Současná léčba s metoklopramidem byla spojena s výrazným snížením (přibližně 50 %) plazmatické koncentrace atovachonu (viz bod 4.4). Léčba jinými antiemetiky má být podána.

Bylo pozorováno snížení koncentrace atovachonu až o 75 % při podání s efavirenzem nebo inhibitorem 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 atovachon-proguanilem u pacientů na kontinuální perorální léčbě antikoagulancii. V průběhu léčby přípravkem Malarone nebo po ukončení léčby má být dávka perorálního antikoagulancia přizpůsobena dle výsledku INR.

Současná léčba s tetracyklem 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 katechol (ve srovnání se souběžným podáním etoposidu a co-trimoxazolu). Opatrnosti je třeba u pacientů, kteří jsou současně léčeni etoposidem (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 teratogenicity u gravidních králíček samic byly pozorovány známky toxicity u matek (viz bod 5.3). Podání přípravku Malarone v období těhotenství má být zvažováno jen tehdy, kdy předpokládaný prospěch pro matku převáží možná rizika pro plod.

Účinek proguanilu jedné z léčivých látek obsažených v přípravku Malarone, je zprostředkován inhibicí dihydrofolátreduktázy v těle parazita. Neexistují žádné klinické údaje naznačující, že by užívání doplňků s obsahem folátů snižovalo účinnost přípravku Malarone. 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.

Kojení

V preklinických studiích na potkanech odpovídala koncentrace atovachonu v mléce 30 % koncentracím naměřeným 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 se nemá kojit.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Po podání přípravku byl hlášen výskyt závratí. Pacienti mají být varováni před tím, že v případě výskytu závratí, nesmí řídit motorové vozidlo, obsluhovat stroje nebo vykonávat jinou činnost vyžadující zvýšenou pozornost, schopnost soustředění a koordinaci pohybů, která by je mohla ohrozit nebo vést k jiným ohrožením.

4.8 Nežádoucí účinky

V klinických studiích hodnotících přípravek Malarone v léčbě malárie byly nejčastěji pozorovány tyto nežádoucí účinky: bolest břicha, bolest hlavy, anorexie, nevolnost, zvracení, průjem a kašel.

V klinických studiích hodnotících přípravek Malarone v profylaktické léčbě malárie byly nejčastěji pozorovány tyto 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 atovachonem a proguanilem 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 ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

K dispozici jsou pouze omezené údaje o dlouhodobé bezpečnosti u dětí. Zvláště dlouhodobé účinky přípravku Malarone na růst, dospívání a celkový vývoj nebyly studovány.

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	S neznámou četností²
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>		anémie neutropenie ¹			pancytopenie
<i>Poruchy imunitního systému</i>		alergické reakce			angioedém ³ anafylaxe (viz bod 4.4) vaskulitida ³
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>		hyponatrémie ¹ anorexie	zvýšení hladin amyláz ¹		
<i>Psychiatrické poruchy</i>		abnormální sny deprese	úzkost	halucinace	panické ataky pláč noční můry psychotické poruchy
<i>Poruchy nervového systému</i>	bolest hlavy	nespavost závratě			křeče
<i>Srdeční poruchy</i>			palpitace		tachykardie
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	nevolnost ¹ zvracení průjem bolesti břicha		stomatitida		žaludeční nevolnost ³ ulcerace v dutině ústní ³
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>		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 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 se nevyskytly vůbec v klinických studiích s atovachon- proguanilem.
2. Nežádoucí účinky získané z postmarketingových spontánních hlášení, a 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 prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků:

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 pozorovány účinky v souladu s 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: P01B B51

Mechanismus účinku

Léčivé látky obsažené v přípravku Malarone, 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 dihydrofolát-reduktázu, 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 výraznou účinnost proti *Plasmodium spp.* (*in vitro* IC₅₀ proti *P. falciparum* je 0,23 až 1,43 ng/ml).

Atovachon nevykazuje zkříženou rezistenci s jinými běžně užívanými antimalariky. Mezi více než 30 izolovanými druhy *P. falciparum*, byla prokázána *in vitro* rezistence proti chlorochinu (41 % z izolovaných), chininu (32 % z izolovaných), meflochinu (29 % z izolovaných) a halofantrinu (48 % z izolovaných), ale ne proti atovachonu (0 % z izolovaných).

Antimalarická aktivita proguanilu je zprostředkována cestou primárního metabolitu cykloguanilu (*in vitro* IC₅₀ proti různým kmenům *P. falciparum* je 4 až 20 ng/ml; *in vitro* byla pozorována i určitá aktivita proguanilu a dalšího metabolitu 4-chlorfenylbiguanidu, a to 600 až 3 000 ng/ml).

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Absorpce

Atovachon je vysoce lipofilní sloučeninou s nízkou rozpustností ve vodě. U pacientů HIV- infikovaných je absolutní biologická dostupnost jednotlivé dávky 750 mg atovachonu užití s jídlem 23 %, s individuální variabilitou okolo 45 %.

Při užívání atovachonu zároveň s tučným jídlem dochází ke zvýšení rychlosti a rozsahu absorpce; AUC se zvyšuje dvakrát až třikrát a C_{max} pětikrát ve srovnání s užitím na lačno. Doporučuje se, aby pacienti užívali přípravek Malarone 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 dospělých a dětí přibližně 8,8 l/kg. Proguanil je vázán na plazmatické bílkoviny ze 75 %. Po perorálním podání je distribuční objem proguanilu u dospělých a dětí v rozsahu od 20 do 42 l/kg.

V lidské plazmě nebyla v přítomnosti druhé 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 taktéž vylučovány močí.

Během podávání přípravku Malarone v doporučených dávkách nemá stav proguanilového metabolismu vliv na léčbu nebo profylaxi malárie.

Eliminace

Eliminační poločas atovachonu je přibližně 2 až 3 dny u dospělých a 1 až 2 dny u dětí. Eliminační poločasy proguanilu a cykloguanilu jsou přibližně 12 až 15 hodin u dospělých i dětí.

Po perorálním podání vzrůstá clearance atovachonu a proguanilu s rostoucí tělesnou hmotností a je o téměř 70 % vyšší u 80 kg jedinců ve srovnání se 40 kg jedinci. Průměrná clearance se po perorálním podání u pediatrických a dospělých pacientů vážících 10 až 80 kg pohybuje od 0,8 do 10,8 l/h u atovachonu a od 15 do 106 l/h u proguanilu.

Farmakokinetika u starších pacientů

Nebyly zaznamenány klinicky významné rozdíly v průměrné rychlosti a rozsahu absorpce atovachonu nebo proguanilu u starších a mladších pacientů. Systémová dostupnost cykloguanilu je vyšší u starších pacientů ve srovnání s mladšími pacienty (AUC je zvýšená o 140 % a C_{max} je zvýšená o 80 %). V jeho eliminačním poločase nebyly zaznamenány žádné klinicky významné změny (viz bod 4.2).

Farmakokinetika při renálním poškození

U pacientů s mírným až středně těžkým renálním poškozením 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 formou renálního poškození jsou C_{max} a AUC atovachonu sníženy o 64 % a 54 %.

U pacientů s těžkou formou renálního poškození 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 při jaterním poškození

Při expozici atovachonu ve srovnání se zdravými jedinci nedochází u pacientů s mírným až středně těžkým jaterním poškozením ke klinicky významným změnám.

U pacientů s mírným až středně těžkým jaterním poškozením 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.

Neexistují žádné údaje týkající se pacientů s těžkým jaterním poškozením (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 atovachonu: proguanil-hydrochloridu

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 obsažené v přípravku Malarone, lze tento náález považovat pro klinické použití za málo relevantní.

Studie reprodukční toxicity

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

Mutagenita

Ve studiích 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 (antagonista 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 mutagenicity 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

Částečně substituovaná hyprolosa

Mikrokrystalická celulóza

Povidon 40

Sodná sůl karboxymethylškrobu (Typ A)

Magnesium-stearát

Poloxamer 188

Potahová vrstva tablety

Potahová soustava OPADRY OY-S-24972 růžová:

Hypromelosa

Oxid titaničitý E 171

Červený oxid železitý E 172

Makrogol 400

Makrogol 8000

6.2 Inkompatibilit

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-Al/papír blistr zabezpečený proti otevření dětmi, krabička.

Velikost balení: 12 potahovaných tablet.

Upozornění:

Text na blistru je ve španělštině. Překlad textu je uvedený v Příbalové informaci.

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, S.A., PTM – C/Severo Ochoa, 2, 28760 Tres Cantos, Madrid, Španělsko

Souběžný dovozce:

RONCOR s.r.o., č.p. 271, 251 01 Čestlice, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

25/547/05-C/PI/006/23

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum registrace přípravku: 07.11.2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

07.11.2023