

1. IME ZDRAVILA

MALARONE 250 mg/100 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsaka MALARONE filmsko obložena tableta vsebuje:

250 mg atovakona

100 mg progvanilijevega klorida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta

Okrogle, bikonveksne, rožnate filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako GX CM3 na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo MALARONE je kombinacija atovakona in progvanilijevega klorida v fiksnem odmerku, ki deluje kot krvni shizonticid. Deluje tudi proti jetrnim shizontom plazmodija *Plasmodium falciparum*.

Uporaba zdravila MALARONE je indicirana za:

- preprečevanje malarije, ki jo povzroča *Plasmodium falciparum*.
- zdravljenje akutne, nezapletene malarije, povzročene s *Plasmodium falciparum*.

Ker zdravilo MALARONE učinkuje na plazmodije *P. falciparum*, ki so bodisi občutljivi bodisi neobčutljivi za druge antimalarike, ga še posebej priporočamo za preprečevanje in zdravljenje malarije, katere povzročitelj *P. falciparum* bi lahko bil neobčutljiv za druge antimalarike.

Pri predpisovanju zdravila MALARONE je treba upoštevati uradne smernice in podatke o pojavu odpornosti na antimalarike na posameznih področjih. Uradne smernice običajno vključujejo priporočila Svetovne zdravstvene organizacije in priporočila pristojnih zdravstvenih organov.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Način uporabe

Dnevni odmerek se mora jemati skupaj s hrano ali z mlečnim napitkom (s tem se doseže najboljša absorpcija). Dnevni odmerek se mora jemati vsak dan ob istem času.

Bolniki, ki ne prenašajo hrane, morajo zdravilo MALARONE kljub temu jemati, vendar pa bo pri njih sistemska izpostavljenost atovakonu manjša. Bolniki, ki bruhamo prej kot eno uro po zaužitju odmerka, morajo odmerek zdravila MALARONE vzeti ponovno.

Odmerjanje

- **Preprečevanje**

Preprečevanje se mora:

- začeti 24 ali 48 ur pred vstopom v endemsko območje malarije,

- nadaljevati med bivanjem v endemskem območju
- nadaljevati še 7 dni po odhodu iz endemskega območja.

Varnost in učinkovitost zdravila MALARONE je bila pri prebivalcih (osebah z delno imunostjo) na endemskih območjih dokazana s študijami, ki so trajale do 12 tednov. Pri osebah, ki niso bile imune, je povprečna izpostavljenost v kliničnih študijah trajala 27 dni.

Odmerjanje pri odraslih

Ena MALARONE filmsko obložena tableta na dan.

Zdravila MALARONE ne priporočamo za preprečevanje malarije pri osebah s telesno maso manjšo od 40 kg. Za profilakso malarije pri osebah s telesno maso < 40 kg je priporočljivo uporabljati pediatrične tablete zdravila Malarone.

- Zdravljenje

Odmerjanje pri odraslih

Štiri MALARONE filmsko obložene tablete v obliki enkratnega dnevnega odmerka tri dni zapored.

Odmerjanje pri otrocih

11 do 20 kg telesne mase:	Ena filmsko obložena tableta na dan tri dni zapored.
21 do 30 kg telesne mase:	Dve filmsko obloženi tableti v obliki enkratnega dnevnega odmerka tri dni zapored.
31 do 40 kg telesne mase:	Tri filmsko obložene tablete v obliki enkratnega dnevnega odmerka tri dni zapored.
> 40 kg telesne mase:	Odmerjanje kot pri odraslih.

Odmerjanje pri starostnikih

Študije farmakokinetičnih lastnosti kažejo, da pri starostnikih odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Odmerjanje pri bolnikih z okvaro jeter

Študije farmakokinetičnih lastnosti kažejo, da pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter študije sicer niso bile izvedene, vendar pa pri njih ni predvidenih posebnih opozoril ali prilagajanje odmerka (glejte poglavje 5.2).

Odmerjanje pri bolnikih z okvaro ledvic

Študije farmakokinetičnih lastnosti kažejo, da pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati. Za zdravljenje akutne malarije, povzročene s *P. falciparum*, pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (kreatininski očistek < 30 ml/min) priporočamo uporabo zdravilu MALARONE alternativnega zdravila, in sicer vedno kadar je to možno (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Za preprečevanje malarije, ki jo povzroča *P. falciparum*, pri bolnikih s hudo okvaro ledvic, glejte poglavje 4.3.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov navedeno v poglavju 6.1.

Uporaba zdravila MALARONE je kontraindicirana za preprečevanje malarije, ki jo povzroča *P. falciparum* pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (kreatininski očistek < 30 ml/min).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Osebe, ki zdravilo MALARONE jemljejo bodisi zaradi preprečevanja bodisi zaradi zdravljenja malarije in bruhanje prej kot eno uro po zaužitju odmerka, morajo odmerek zdravila MALARONE vzeti ponovno. V primeru driske morajo nadaljevati z jemanjem običajnega odmerka. Pri bolnikih, ki imajo drisko ali bruhanje, je absorpcija atovakona lahko manjša, vendar pa v kliničnih raziskavah niso ugotovili, da bi driska ali bruhanje zmanjšala učinkovitost zdravila MALARONE za preprečevanje malarije. Tako kot pri uporabi drugih antimalarikov je osebam, ki imajo drisko ali bruhanje, treba svetovati, da morajo nadaljevati z ukrepi za preprečevanje malarije, tako da upoštevajo ustrezne osebne zaščitne ukrepe (npr. repelenti, mreže proti komarjem).

Pri bolnikih z akutno malarijo, ki imajo drisko ali bruhanje, je treba razmisliti o alternativnem zdravljenju. Če se za zdravljenje malarije pri takšnih bolnikih uporablja zdravilo MALARONE, je treba skrbno nadzirati parazitemijo in bolnikovo klinično stanje.

Zdravila MALARONE niso ovrednotili za zdravljenje cerebralne malarije ali drugih hujših oblik zapletov malarije, vključno s hiperparazitemijo, pljučnim edemom in odpovedjo ledvic.

Pri bolnikih, ki so prejeli Malarone, so občasno poročali o hudih alergijskih reakcijah (vključno z anafilakso). V primeru alergijske reakcije (glejte poglavje 4.8) je treba Malarone takoj ukiniti in začeti z ustreznim zdravljenjem.

Dokazano je, da zdravilo MALARONE ni učinkovito proti hipnozoitom *Plasmodium vivax*, saj med zdravljenjem malarije povzročene s *P. vivax* samo z zdravilom MALARONE pogosto prihaja do ponovnega pojava parazitov. Popotniki, ki so izpostavljeni *P. vivax* ali *P. ovale*, in tisti, pri katerih se pojavi malarija, povzročena s katerim od teh dveh plazmodijev, potrebujejo dodatno zdravljenje z zdravili, ki delujejo na hipnozoite.

Če po zdravljenju malarije, povzročene s *P. falciparum*, z zdravilom MALARONE pride do rekrudescence oziroma po neuspešni kemoprofilaksi z zdravilom MALARONE je treba bolnike zdraviti z drugim krvnim shizonticidom, saj takšni pojavi lahko pomenijo odpornost parazita.

Pri bolnikih, ki sočasno prejemajo tetracikline, je treba skrbno nadzirati parazitemijo (glejte poglavje 4.5).

Sočasni uporabi zdravila MALARONE in efavirensa ali okrepljenih zaviralcev proteaz se je treba izogniti, če je le mogoče (glejte poglavje 4.5).

Sočasne uporabe zdravila MALARONE in rifampicina ali rifabutina ne priporočamo (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba metoklopramida ni priporočljiva. Uporabiti je treba drug antiemetik (glejte poglavje 4.5).

Previdnost je potrebna pri uvedbi ali prenehanju profilakse malarije ali zdravljenja z zdravilom MALARONE pri bolnikih, ki stalno prejemajo varfarin ali druge kumarinske antikoagulanse (glejte poglavje 4.5).

Atovakon lahko poveča koncentracijo etopozida in njegovih presnovkov (glejte poglavje 4.5).

Za zdravljenje akutne malarije, povzročene s *P. falciparum*, pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (kreatininski očistek < 30 ml/min) priporočamo uporabo zdravilu MALARONE alternativnega zdravila, in sicer vedno kadar je to možno (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 5.2).

Varnost in učinkovitost zdravila MALARONE (tablete z 250 mg atovakona/100 mg progvanilijevega klorida) nista ugotovljeni za profilakso malarije pri bolnikih s telesno maso, manjšo od 40 kg, ali za zdravljenje malarije pri pediatričnih bolnikih s telesno maso, manjšo od 11 kg.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba rifampicina ali rifabutina ni priporočljiva, ker je znano, da zmanjša koncentracijo atovakona v plazmi za približno 50 % (rifampicin) oz. 34 % (rifabutin) (glejte poglavje 4.4).

Sočasno zdravljenje z metoklopramidom je bilo povezano z bistvenim zmanjšanjem (okrog 50 %) koncentracije atovakona v plazmi (glejte poglavje 4.4).
Uporabiti je treba drug antiemetik.

Med uporabo z efavirenzem ali okrepljenimi zaviralci proteaz so opažali do 75 % zmanjšanje koncentracije atovakona. Tej kombinaciji se je treba izogniti, če je le mogoče (glejte poglavje 4.4)

Progvanil lahko okrepi učinek varfarina in drugih kumarinskih antikoagulantov in zaradi tega lahko poveča tveganje krvavitv. Mehanizem te možne interakcije ni bil ugotovljen. Pri bolnikih, ki se neprekinjeno zdravijo s peroralnimi antikoagulantmi, se svetuje previdnost ob začetku ali ukinitvi profilakse ali zdravljenja malarije s kombinacijo atovakon-progvanil. Med zdravljenjem z zdravilom MALARONE ali po prenehanju takšnega zdravljenja je lahko potrebna prilagoditev odmerka peroralnega antikoagulansa glede na rezultate INR.

Sočasno zdravljenje s tetraciklini je bilo povezano z zmanjšanjem plazemskih koncentracij atovakona .

Ugotovili so, da sočasna uporaba atovakona za profilakso PCP v odmerkih 45 mg/kg/dan pri otrocih (n = 9) z akutno limfoblastno levkemijo poveča plazemsko koncentracijo (AUC) etopozida za mediano 8,6 % (p = 0,055) in njegovega presnovka katehol-etopozida za mediano 28,4 % (p = 0,031) (v primerjavi s sočasno uporabo etopozida in sulfametoksazol-trimetoprima). Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki sočasno prejemajo etopozid (glejte poglavje 4.4).

Progvanil se presnovi predvsem s CYP2C19. Vendar možna farmakokinetična medsebojna delovanja z drugimi substrati, zaviralci (npr. moklobemidom, fluvoksaminom) ali induktorji (npr. artemizininom, karbamazepinom) CYP2C19 niso znana (glejte poglavje 5.2).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Varnosti sočasne uporabe atovakona in progvanilijevega klorida med nosečnostjo niso dokazali. Možno tveganje ni znano.

Študije na živalih ne kažejo, da bi kombinacija delovala teratogeno. Posamezna zdravilna učinkovina ni kazala učinkov na porod ali prenatalni in postnatalni razvoj. Med študijo teratogenih vplivov so pri brejih kunčicah opazili toksični vpliv na mater (glejte poglavje 5.3).

Med nosečnostjo se sme zdravilo MALARONE uporabljati le po skrbni presoji. Pričakovane koristi za mater morajo prevladati nad kakršnimkoli možnim tveganjem za plod.

Progvanil (zdravilna učinkovina zdravila MALARONE) deluje tako, da zavira dihidrofolat reduktazo plazmodijev. Kliničnih podatkov, ki bi nakazovali, da dodajanje folata zmanjša učinkovitost zdravila, ni. Ženske v rodni dobi, ki za preventivo prirojenih anomalij nevralne cevi jemljejo dodatek folata, ga morajo jemati tudi med jemanjem zdravila MALARONE.

Dojenje

Pri študiji na podganah so koncentracije atovakona v mleku znašale 30 % koncentracij atovakona v plazmi. Podatkov o izločanju atovakona z mlekom pri ženski ni.

Progvanil se v majhnih količinah izloča z materinim mlekom.

Doječe ženske zdravila MALARONE ne smejo jemati.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Poročali so o omotici. Bolnike je treba opozoriti, da v takšnih primerih ne smejo upravljati z vozili ali s stroji oziroma ne smejo opravljati tistih del, kjer bi lahko prišlo do poškodb njih samih ali njihovih sodelavcev.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali med kliničnimi raziskavami zdravila MALARONE za zdravljenje malarije, so bili abdominalna bolečina, glavobol, anoreksija, navzea, bruhanje, driska in kašelj.

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali med kliničnimi raziskavami z zdravilom MALARONE za preprečevanje malarije, so bili glavobol, abdominalna bolečina in driska.

V spodnji tabeli so zbrane neželene reakcije, ki so domnevno (vsaj možno) vzročno povezane z zdravljenjem z atovakonom ali progvanilom v kliničnih raziskavah in spontanih poročilih po pridobitvi dovoljenja za promet. Pogostnost je navedena v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $1 \leq 100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Podatkov o dolgoročni varnosti pri otrocih je malo. Še zlasti niso raziskani dolgoročni učinki zdravila MALARONE na rast, puberteto in splošni razvoj.

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana pogostnost²
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		anemija nevtropenija ¹			pancitopenija
Bolezni imunskega sistema		alergijske reakcije			angioedem ² anafilaksa (glejte poglavje 4.4) vaskulitis ³
Presnovne in prehranske motnje		Hiponatriemija ¹ 1anoreksija	zvišane vrednosti amailaze ¹		
Psihiatrične motnje		nenavadne sanje depresija	anksioznost	halucinacije	napadi panike ² jok ² nočne more ² psihotična motnja
Bolezni živčevja	glavobol	nespečnost omotica			krči ²
Srčne bolezni			palpitacije		tahikardija ²
Bolezni prebavil	navzea ¹ bruhanje driska abdominalna bolečina		stomatitis		želodčne težave ³ razjede v ustni votlini ³
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		zvišane vrednosti jetrnih encimov ¹			hepatitis ² holestaza ³
Bolezni kože in podkožja		srbenje izpuščaj	izpadanje las urtikarija		Stevens-Johnsonov sindrom ² multiformni eritem ² mehurji ² luščenje kože ² fotosenzibilne reakcije
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		zvišana telesna temperatura			
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		kašelj			

1. Pogostnost, povzeta po povzetku glavnih značilnosti zdravila za atovakon. Bolniki, vključeni v klinična preskušanja z atovakonom, so prejeli višje odmerke. Pri teh bolnikih so bili pogosto prisotni tudi zapleti napredovale okužbe z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV). Med kliničnimi preskušnji s kombinacijo atovakon-progvanil je bila pogostnost teh neželenih učinkov manjša ali pa se neželeni učinki sploh niso pojavili.
2. Na osnovi spontanah poročil po pridobitvi dovoljenja za promet. Pogostnost ni znana.
3. Opaženi pri uporabi progvanila.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Zaradi nezadostnih izkušenj ni mogoče predvideti posledic prevelikega odmerjanja zdravila MALARONE ali predlagati specifičnega ukrepanja. A v opisanih primerih prevelikega odmerjanja atovakona so se opaženi učinki skladali z znanimi neželenimi učinki zdravila. Če pride do prevelikega odmerjanja, je treba bolnika nadzirati in uporabiti standardne podporne ukrepe.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antimalariki, oznaka ATC: P01BB51.

Mehanizem delovanja

Zdravilni učinkovini zdravila MALARONE (atovakon in progvaniljev klorid) ovirata dva različna mehanizma biosinteze pirimidinov, potrebnih za replikacijo nukleinskih kislin. Atovakon deluje proti *P. falciparum* tako, da zavira mitohondrijski prenos elektronov na nivoju kompleksa citokrom bc_1 in povzroči kolaps mitohondrijskega membranskega potenciala. Eden od mehanizmov delovanja progvanila, ki poteka preko njegovega presnovka ciklogvanila, je zaviranje dihidrofolat reduktaze, kar prekine sintezo deoksitimidilata. Protimalarijsko delovanje progvanila pa ni vezano le na njegovo presnovo v ciklogvanil. Progvanil (vendar pa ne ciklogvanil) namreč lahko potencira sposobnost atovakona za povzročitev kolapsa mitohondrijskega membranskega potenciala pri povzročiteljih malarije. Slednji mehanizem pojasni sinergijo, opaženo pri uporabi kombinacije atovakon/progvanil.

Mikrobiologija

Atovakon ima močan učinek proti *Plasmodium* sp. (IC_{50} proti *P. falciparum* *in vitro* znaša od 0,23 do 1,43 ng/ml).

Navzkrižne odpornosti med atovakonom in katerikoli drugim antimalarikom, ki se ga trenutno uporablja, niso opazili. Med več kot 30 izolati *P. falciparum* so *in vitro* odkrili odpornost proti

klorokinu (41 % izolatov), kininu (32 % izolatov), meflokinu (29 % izolatov) in halofantrinu (48 % izolatov). Odpornosti proti atovakonu niso odkrili (0 % izolatov).

Progvanil deluje protimalarijsko preko svojega primarnega presnovka ciklogvanila (IC_{50} proti različnim sevom *P. falciparum in vitro* znaša od 4 do 20 ng/ml; *in vitro* so pri 600 do 3000 ng/ml opazili tudi protimalarijsko delovanje progvanila in drugega presnovka 4-klorofenilbigvanida).

Z *in vitro* študijami so dokazali, da je delovanje atovakona in progvanila proti *P. falciparum* sinergistično. Okrepljen učinek so dokazali tudi s kliničnimi študijami tako pri imunih kot neimunih bolnikih.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Pri priporočenih odmerkih med atovakonom in progvanilom ne prihaja do farmakokinetičnih interakcij. Pri kliničnih preskušanjih, kjer so otroci prejeli odmerke zdravila MALARONE v odvisnosti od telesne mase, so bile vrednosti atovakona, progvanila in ciklogvanila na splošno v mejah, opaženih pri odraslih.

Absorpcija

Atovakon je močno lipofilen in slabo vodotopen. Absolutna biološka uporabnost enega samega 750 mg odmerka atovakona v obliki tablet, vzete skupaj s hrano, je pri bolnikih, okuženih z virusom HIV 23-odstotna. Variabilnost med osebami je približno 45-odstotna.

Jemanje atovakona skupaj z dietnimi maščobami poveča odstotek in obseg absorpcije za 2- do 3-krat ter poveča vrednosti AUC in C_{max} za 5-krat glede na tešče stanje. Priporočamo, da bolniki tablete MALARONE jemljejo skupaj s hrano ali mlečnimi napitki (glejte poglavje 4.2).

Absorpcija progvanilijevega klorida je hitra in obširna ne glede na vnos hrane.

Porazdelitev

Navidezni volumen porazdelitve atovakona in progvanila je odvisen od telesne mase.

Atovakon se močno veže na proteine (> 99 %). *In vitro* ne izpodriva drugih zdravil, ki se močno vežejo na proteine, kar kaže, da so pomembne interakcije med zdravili zaradi izpodrivanja z vezavnih mest malo verjetne.

Volumen porazdelitve atovakona pri odraslih in otrocih po peroralnem vnosu znaša približno 8,8 l/kg.

Vezava progvanila na proteine je 75-odstotna. Volumen porazdelitve progvanila pri odraslih in otrocih po peroralnem vnosu znaša od 20 do 42 l/kg.

V plazmi človeka atovakon in progvanil medsebojno ne vplivata na vezavo.

Biotransformacija

O presnovi atovakona ni dokazov. Izločanje atovakona z urinom je malenkostno. Atovakon se pretežno (> 90 %) izloča z blatom v nespremenjeni obliki.

Progvaniljev klorid se delno presnavlja, predvsem z izoencimom 2C19 polimorfne citokroma P450. Manj kot 40 % se ga izloči z urinom v nespremenjeni obliki. Njegova presnovka ciklogvanil in 4-klorofenilbigvanid se tudi izločata z urinom.

Pri jemanju zdravila MALARONE v priporočenih odmerkih status presnove progvanila dozvedno ne vpliva na zdravljenje ali preprečevanje malarije.

Izločanje

Eliminacijska razpolovna doba atovakona je približno 2 do 3 dni pri odraslih in 1 do 2 dni pri otrocih.

Eliminacijski razpolovni dobi progvanila in ciklogvanila sta približno 12 do 15 ur tako pri odraslih kot otrocih.

Očistek peroralno danega atovakona in progvanila se povečuje z naraščanjem telesne mase. Pri osebi s telesno maso 80 kg je približno za 70 % večji kot pri osebi s telesno maso 40 kg. Srednji očistek peroralno danega atovakona je pri otrocih in odraslih s telesno maso od 10 do 80 kg od 0,8 do 10,8 l/uro, srednji očistek peroralno danega progvanila pa 15 do 106 l/uro.

Farmakokinetične lastnosti pri starejših bolnikih

Povprečni odstotek oziroma obseg absorpcije atovakona ali progvanila se pri starejših in mlajših bolnikih klinično pomembno ne razlikuje. Sistemska razpoložljivost ciklogvanila je pri starejših bolnikih večja kot pri mlajših bolnikih (vrednost AUC je večja za 140 %, vrednost C_{max} pa za 80 %), eliminacijska razpolovna doba pa se klinično pomembneje ne razlikuje (glejte poglavje 4.2).

Farmakokinetične lastnosti pri bolnikih z okvaro ledvic

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic so vrednosti očistka in/ali AUC atovakona, progvanila in ciklogvanila znotraj razpona vrednosti, opaženih pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic.

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je vrednost C_{max} atovakona manjša za 64 %, vrednost AUC pa za 54 %.

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic sta eliminacijski razpolovni dobi progvanila ($t_{1/2}$ 39 ur) in ciklogvanila ($t_{1/2}$ 37 ur) podaljšani, kar posledično lahko pri ponavljajočih se odmerkih povzroči kopičenje zdravila (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Farmakokinetične lastnosti pri bolnikih z okvaro jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter se izpostavljenost atovakonu klinično pomembneje ne razlikuje od izpostavljenosti pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter.

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter je vrednost AUC progvanila večja za 85 %, eliminacijska razpolovna doba pa nespremenjena. Vrednosti C_{max} in AUC ciklogvanila sta za 65 do 68 % manjši.

Za bolnike s hudo okvaro jeter podatki niso na voljo (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksičnost pri ponavljajočih se odmerkih:

Ugotovitve pri študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih kombinacije atovakon/progvaniljev klorid so v celoti odvisne od progvanila. Pridobljene so bile pri odmerkih, pri katerih se izpostavljenost ni pomembneje razlikovala od pričakovane izpostavljenosti pri klinični uporabi. Ker so progvanil obširno in varno uporabljali pri zdravljenju in preprečevanju malarije v odmerkih, podobnih tem, ki se uporabljajo v kombinaciji, menimo, da imajo te ugotovitve za klinično uporabo le majhen pomen.

Študije o vplivih na sposobnost razmnoževanja:

Pri podganah in kuncih niso opazili, da bi kombinacija delovala teratogeno. Podatki o učinkih kombinacije na plodnost ali pre- in postnatalni razvoj niso na voljo, vendar pa med študijami s posameznimi zdravilnimi učinkovinami zdravila MALARONE učinki na omenjene parametre niso bili ugotovljeni. Med študijo teratogenih vplivov kombinacije so pri kuncih opazili nepojasnjeno toksičnost za mater, ki se je pojavila pri sistemski izpostavljenosti, primerljivi z izpostavljenostjo človeka med klinično uporabo.

Mutagenost:

S številnimi testi mutagenih lastnosti niso ugotovili, da bi atovakon ali progvanil vsak zase delovala mutageno.

Študije mutagenih lastnosti atovakona v kombinaciji s progvanilom niso bile izvedene.

Ciklogvanil, aktivni presnovek progvanila, je bil negativen v Ames-ovem testu, vendar pa je bil pozitiven v testih z mišjimi limfomi in mišjimi mikronukleusi. Ti pozitivni učinki ciklogvanila (antagonista dihidrofolata) so se pomembno zmanjšali ali izginili z dodajanjem folinske kisline.

Karcinogenost:

S študijami onkogenih lastnosti atovakona samega so pri miših ugotovili povečano pojavnost hepatocelularnih adenomov in karcinomov. Pri podganah tovrstnih opažanj ni bilo, testi mutagenih lastnosti pa so bili negativni. Predvideva se, da so te ugotovitve posledica prirojene občutljivosti miši za atovakon. Smatra se, da te ugotovitve nimajo pomena za klinično uporabo.

S študijami onkogenih lastnosti progvanila samega pri podganah in miših niso ugotovili karcinogenega delovanja.

Študije onkogenih lastnosti progvanila v kombinaciji z atovakonom niso bile izvedene.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro:

poloksamer 188
mikrokristalna celuloza
hidroksipropilceluloza
povidon K30
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
magnezijev stearat

Obloga:

hipromeloza
titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)
makrogol 400
makrogol 8000

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Za otroke varni pretisni omoti iz PVC/aluminijske/papirne folije s po 12 filmsko obloženimi tabletami.

6.6 Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

GlaxoSmithKline Trading Services Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

H/06/00962/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 22.02.2006

Datum podaljšanja dovoljenja za promet: 09.08.2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

18. 03. 2021