

MALARONE

-

GLAXOSMITHKLINE SPA

01.0 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MALARONE

02.0 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa di Malarone contiene:

· atovaquone 250 mg

· proguanile cloridrato 100 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

03.0 FORMA FARMACEUTICA

Comprese rivestite con film.

Comprese rotonde, biconvesse, di colore rosa.

04.0 INFORMAZIONI CLINICHE

04.1 Indicazioni terapeutiche

Malarone è un'associazione a dose prefissata di atovaquone e proguanile cloridrato, con attività schizonticida ematica e con attività contro gli schizonti epatici di Plasmodium falciparum. È indicato per:

Profilassi della malaria da Plasmodium falciparum.

Trattamento in fase acuta della malaria non complicata da Plasmodium falciparum.

Poiché Malarone è efficace nei confronti del P. falciparum sia farmaco-sensibile che farmaco-resistente, è particolarmente raccomandato per la profilassi e il trattamento della malaria da P. falciparum dove tale patogeno può essere resistente ad altri farmaci antimalarici.

Si devono prendere in considerazione le linee guida ufficiali e le informazioni locali sulla prevalenza delle resistenze ai farmaci antimalarici. Le linee guida ufficiali includeranno generalmente quelle dell'Organizzazione Mondiale della Sanità e le linee guida delle autorità sanitarie.

04.2 Posologia e modo di somministrazione

La dose giornaliera deve essere assunta con il cibo o con una bevanda a base di latte (per garantire il massimo assorbimento) alla stessa ora ogni giorno.

Se i pazienti non sono in grado di tollerare il cibo, Malarone deve comunque essere somministrato ma l'esposizione sistemica di atovaquone sarà ridotta. In caso di vomito entro un'ora dalla somministrazione, deve essere assunta una seconda dose.

PROFILASSI:

La profilassi deve:

- iniziare 24 o 48 ore prima di entrare in contatto con l'area endemica per la malaria;

- continuare durante il periodo di permanenza, che non deve superare i 28 giorni;

- continuare per 7 giorni dopo aver lasciato l'area.

Nei residenti nelle aree endemiche (soggetti semi-immuni), la sicurezza e l'efficacia di Malarone sono state dimostrate in studi fino a 12 settimane.

Posologia negli adulti

Una compressa di Malarone una volta al giorno.

Le compresse di Malarone non sono indicate per la profilassi della malaria nelle persone con peso corporeo inferiore ai 40 kg.

TRATTAMENTO:

Posologia negli adulti

Quattro compresse di Malarone in un'unica somministrazione per tre giorni consecutivi.

Posologia nei bambini

11-20 kg di peso corporeo: una compressa al giorno per tre giorni consecutivi.

21-30 kg di peso corporeo: due compresse al giorno in un'unica somministrazione per tre giorni consecutivi.

31-40 kg di peso corporeo: tre compresse al giorno in un'unica somministrazione per tre giorni consecutivi.

> 40 kg di peso corporeo: la dose consigliata per gli adulti.

Posologia negli anziani

Uno studio di farmacocinetica indica che non è necessaria alcuna modifica della posologia negli anziani (vedere paragrafo 5.2).

Posologia nei pazienti con ridotta funzionalità epatica

Uno studio di farmacocinetica indica che non è necessaria alcuna modifica della posologia nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. Benchè non siano stati condotti studi in pazienti con grave compromissione epatica, non si possono prevedere speciali precauzioni o aggiustamenti della posologia (vedere paragrafo 5.2).

Posologia nei pazienti con ridotta funzionalità renale

Gli studi di farmacocinetica indicano che non è necessaria alcuna modifica della posologia nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata. Nei pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina < 30 mL/min) devono essere raccomandate, ove sia possibile, alternative terapeutiche al Malarone nel trattamento della malaria da *P. falciparum* in fase acuta (vedere paragrafo 4.4 e 5.2). Per la profilassi della malaria da *P. falciparum* in pazienti con grave compromissione renale vedere paragrafo 4.3.

04.3 Controindicazioni

Malarone è controindicato nei soggetti con nota ipersensibilità all'atovaquone o al proguanile cloridrato, o ad uno qualsiasi degli eccipienti della formulazione.

Malarone è controindicato nella profilassi della malaria da *P. falciparum* in pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina < 30 mL/min).

04.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

Non è stata stabilita l'efficacia e la sicurezza del Malarone nella profilassi della malaria nei pazienti che hanno un peso corporeo inferiore ai 40 kg.

Le persone che assumono Malarone per la profilassi o il trattamento della malaria devono assumere un'ulteriore dose qualora essi vomitino entro un'ora dalla somministrazione. Nel caso di diarrea deve essere continuato il normale dosaggio. L'assorbimento di atovaquone può essere ridotto in pazienti con diarrea o vomito, ma negli studi clinici la diarrea o il vomito non sono stati associati con una ridotta efficacia di Malarone per la profilassi della malaria. Tuttavia come per altri agenti antimalarici, i soggetti con diarrea o vomito devono essere avvertiti di continuare a seguire le misure personali di protezione (insetticidi, zanzariere).

Nei pazienti con malaria acuta che manifestano diarrea o vomito, deve essere considerata una terapia alternativa. Se il Malarone viene impiegato per trattare la malaria in questi pazienti, deve essere strettamente controllata la parassitemia.

Non è stata stabilita l'efficacia e la sicurezza del Malarone nel trattamento della malaria nei pazienti pediatrici che hanno un peso corporeo inferiore agli 11 kg.

Malarone non è stato valutato per il trattamento della malaria cerebrale o altre gravi manifestazioni della malaria con complicanze, compresa la iperparassitemia, l'edema polmonare o l'insufficienza renale.

Si sono verificate comunemente recidive quando la malaria da *P. vivax* è stata trattata con il solo Malarone. I viaggiatori che sono esposti in maniera intensa al *P. vivax* o al *P. ovale* e quelli che sviluppano la malaria causata da entrambi i parassiti, richiederanno un trattamento addizionale con un farmaco che è attivo contro gli ipnozoiti.

In caso di esacerbazioni infettive causate da *P. falciparum*, dopo trattamento con Malarone, o di fallimento della chemioprofilassi, i pazienti devono essere trattati con un diverso agente schizonticida ematico.

La parassitemia deve essere attentamente controllata in pazienti che ricevono un trattamento concomitante con metoclopramide o tetraciclina (vedere paragrafo 4.5).

La somministrazione concomitante di Malarone e rifampicina o rifabutina non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Nei pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina < 30 mL/min) devono essere raccomandate, ove sia possibile, alternative terapeutiche al Malarone nel trattamento della malaria da *P. falciparum* in fase acuta (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2).

04.5 Interazioni

Il proguanile può potenziare l'effetto anticoagulante del warfarin e di altri anticoagulanti cumarinici.

Il meccanismo di questa potenziale interazione farmacologica non è stato stabilito. Si raccomanda cautela quando si inizia o si interrompe la profilassi della malaria o il trattamento con atovaquone-proguanile in pazienti sottoposti a trattamento continuo con anticoagulanti cumarinici.

Il trattamento concomitante con metoclopramide e tetraciclina è stato associato a significative diminuzioni delle concentrazioni plasmatiche di atovaquone (vedere paragrafo 4.4).

La somministrazione concomitante di atovaquone e indinavir dà luogo ad una diminuzione della C_{min} di indinavir (diminuzione del 23%; 90% CI 8-35%). Si deve adottare cautela quando si prescrive atovaquone con indinavir a causa della diminuzione dei livelli minimi di indinavir.

È noto che la somministrazione concomitante di rifampicina o rifabutina riduce i livelli di atovaquone approssimativamente del 50% e del 34% rispettivamente (vedere paragrafo 4.4).

L'atovaquone è altamente legato alle proteine plasmatiche (> 99%) ma non sposta dai siti di legame gli altri farmaci con elevato valore di legame proteico in vitro: ciò indica che sono improbabili interazioni farmacologiche significative derivanti da tale "spiazzamento".

04.6 Gravidanza e allattamento

Non è stata stabilita la sicurezza dell'atovaquone e del proguanile cloridrato somministrati contemporaneamente durante la gravidanza nella specie umana e quindi il potenziale rischio è sconosciuto.

Gli studi negli animali non hanno mostrato alcuna evidenza di teratogenicità della associazione. I singoli componenti non hanno mostrato alcun effetto sul parto o sullo sviluppo pre- e post-natale.

Tossicità materna è stata evidenziata nelle coniglie gravide durante uno studio di teratogenesi (vedere paragrafo 5.3). L'uso di Malarone in gravidanza deve essere preso in considerazione solo se il beneficio atteso per la madre supera ogni potenziale rischio per il feto.

Il componente proguanile di Malarone agisce inibendo la diidrofolato reductasi del parassita. Non ci sono dati clinici indicativi che un'integrazione di folato diminuisca l'efficacia del farmaco. Per le donne in stato di gravidanza che assumono integrazioni di folati per prevenire difetti del tubo neurale nei nascituri, tali integrazioni devono essere continuate durante l'assunzione di Malarone.

Allattamento

Le concentrazioni di atovaquone nel latte, in uno studio nel ratto, erano pari al 30% delle concomitanti concentrazioni plasmatiche di atovaquone nella madre. Non è noto se l'atovaquone sia escreto nel latte materno nella specie umana.

Il proguanile è escreto nel latte materno umano in modeste quantità.

Malarone non deve essere assunto dalle donne che allattano al seno.

04.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

Sono state segnalate vertigini. I pazienti devono essere avvertiti che se manifestano vertigini non devono guidare, usare macchinari o eseguire attività che possono porre loro stessi od altri a rischio.

04.8 Effetti indesiderati

La seguente tabella fornisce un riassunto delle reazioni avverse associate all'uso del Malarone, atovaquone o proguanile riportati negli studi clinici e nelle segnalazioni spontanee successive alla commercializzazione.

La seguente convenzione viene utilizzata per la classificazione della frequenza: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Negli studi clinici dell'atovaquone-proguanile per il trattamento della malaria, gli eventi avversi più frequentemente riportati, indipendentemente dalla loro correlazione, sono stati dolore addominale, cefalea, anoressia, nausea, vomito, diarrea e tosse, e sono stati generalmente riportati con una proporzione simile nei soggetti trattati con atovaquone-proguanile o con farmaco antimalarico di confronto.

Negli studi clinici dell'atovaquone-proguanile per la profilassi della malaria, gli eventi avversi più frequentemente riportati, indipendentemente dalla loro correlazione, sono stati cefalea, dolore addominale e diarrea e sono stati riportati con una proporzione simile nei soggetti trattati con atovaquone-proguanile o con placebo.

04.9 Sovradosaggio

Non vi sono state segnalazioni di sovradosaggio con Malarone. Nei casi ove si sospetti sovradosaggio, si deve attuare una appropriata terapia sintomatica e di supporto.

05.0 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

05.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria Farmacoterapeutica: antimalarici.

Codice ATC: P01BB51

Meccanismo di azione

I costituenti del Malarone, atovaquone e proguanile cloridrato, interferiscono con due diverse vie coinvolte nella biosintesi delle pirimidine, necessarie per la replicazione degli acidi nucleici.

Il meccanismo d'azione dell'atovaquone contro il *P. falciparum* si esplica attraverso l'inibizione del trasporto degli elettroni mitocondriali a livello del complesso del citocromo bc1 e la caduta del potenziale della membrana mitocondriale. Un meccanismo d'azione del proguanile attraverso il suo metabolita cicloguanile è l'inibizione della diidrofolato reduttasi, che interrompe la sintesi del deossitimidilato. Il proguanile ha anche un'attività antimalarica indipendente dalla sua metabolizzazione in cicloguanile, e il proguanile, ma non il cicloguanile, è in grado di potenziare la capacità dell'atovaquone di abbattere il potenziale della membrana mitocondriale nei parassiti della malaria. Quest'ultimo meccanismo, può spiegare la sinergia osservata qualora l'atovaquone e il proguanile vengano usati in associazione.

Microbiologia

L'atovaquone esercita una potente attività contro *Plasmodium* spp (IC50 in vitro contro il *P. falciparum* pari a 0,23-1,43 ng/mL).

L'atovaquone non presenta resistenza crociata ad altri farmaci antimalarici in uso corrente. Fra più di 30 isolati di *P. falciparum* è stata scoperta resistenza in vitro alla cloroquina (41% degli isolati), chinina (32% degli isolati), meflochina (29% degli isolati) e alofantrina (48% degli isolati) ma non all'atovaquone (0% degli isolati).

L'attività antimalarica del proguanile si esercita attraverso il metabolita primario cicloguanile (IC50 in vitro contro vari ceppi di *P. falciparum* pari a 4-20 ng/mL; in vitro a concentrazioni di 600-3000 ng/mL si riscontra una qualche attività del proguanile e di un altro metabolita, il 4-clorofenilbiguanide).

Negli studi in vitro sul *P. falciparum*, l'associazione di atovaquone e proguanile si è dimostrata sinergica. Questa aumentata efficacia è stata anche dimostrata negli studi clinici sia in pazienti immuni che non immuni.

05.2 Proprietà farmacocinetiche

Non vi sono interazioni farmacocinetiche fra l'atovaquone ed il proguanile alle dosi raccomandate.

Negli studi clinici i livelli minimi di atovaquone, proguanile e cicloguanile nei bambini sono generalmente compresi nell'intervallo dei valori effettivi osservati negli adulti dopo aggiustamento della dose in base al peso corporeo.

Assorbimento

L'atovaquone è un composto altamente lipofilo, con bassa solubilità in acqua. Nei pazienti con infezione da HIV la biodisponibilità assoluta di una singola dose di 750 mg di atovaquone compresse somministrata con il cibo è del 23% con una variabilità fra soggetti di circa il 45%.

I grassi nella dieta assunti con l'atovaquone aumentano la velocità ed il grado di assorbimento, incrementando l'AUC di 2-3 volte e la Cmax di 5 volte rispetto ai valori osservati a digiuno. Si raccomanda ai pazienti di assumere le compresse di Malarone con il cibo o con bevande a base di latte (vedere paragrafo 4.2).

Il proguanile cloridrato viene rapidamente ed ampiamente assorbito, indipendentemente dall'assunzione di cibo.

Distribuzione

Il volume apparente di distribuzione di atovaquone e proguanile è in funzione del peso corporeo.

L'atovaquone è altamente legato alle proteine (> 99%), ma non sposta in vitro gli altri farmaci con alto valore di legame proteico: ciò indica che non sono prevedibili interazioni farmacologiche significative a seguito dello "spiazzamento".

In seguito a somministrazione orale, il volume di distribuzione di atovaquone negli adulti e nei bambini è approssimativamente 8,8 L/Kg.

Il proguanile è legato alle proteine per il 75%. In seguito a somministrazione orale, il volume di distribuzione del proguanile negli adulti e nei bambini è approssimativamente dai 20 ai 42 L/Kg.

Nel plasma umano il legame dell'atovaquone e del proguanile non venivano influenzati reciprocamente.

Metabolismo

Non vi sono prove che l'atovaquone sia metabolizzato e vi è una trascurabile escrezione dell'atovaquone nelle urine, essendo prevalentemente eliminato (> 90%) immodificato nelle feci.

Il proguanile cloridrato è parzialmente metabolizzato principalmente dall'isoenzima 2C19 del citocromo polimorfico P450, con meno del 40% escreto immodificato nelle urine. I suoi metaboliti cicloguanile e 4-clorofenilbiguanide sono anch'essi escreti nelle urine.

Durante la somministrazione di Malarone alle dosi raccomandate lo stato metabolico del proguanile non sembra avere implicazioni per il trattamento o la profilassi della malaria.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione dell'atovaquone è di circa 2-3 giorni nell'adulto e di 1-2 giorni nel bambino.

L'emivita di eliminazione del proguanile e del cicloguanile è di circa 12-15 ore sia nell'adulto che nel bambino.

La clearance orale di atovaquone e proguanile aumenta con l'aumento del peso corporeo ed è circa il 70% superiore in un soggetto di 80 kg di peso rispetto ad un soggetto di 40 kg. La clearance orale media nei bambini e negli adulti di peso compreso fra 10 e 80 kg varia da 0,8 a 10,8 L/h per l'atovaquone e da 15 a 106 L/h per il proguanile.

Farmacocinetica negli anziani

Non si evidenzia alcun cambiamento clinicamente significativo nel tasso medio o nel grado di assorbimento dell'atovaquone o del proguanile tra i pazienti anziani e quelli giovani. La disponibilità sistemica del cicloguanile è più alta nei pazienti anziani in confronto ai pazienti giovani (l'AUC è aumentata del 140% e la C_{max} è aumentata dell'80%), ma non c'è alcun cambiamento clinicamente significativo dell'emivita di eliminazione (vedere paragrafo 4.2).

Farmacocinetica nei pazienti con ridotta funzionalità renale

Nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata, la clearance dopo somministrazione orale e/o i dati di AUC per l'atovaquone, il proguanile e il cicloguanile ricadono in un ambito di valori osservati in pazienti con funzionalità renale normale.

La Cmax e l'AUC dell'atovaquone sono ridotte del 64% e del 54% rispettivamente, nei pazienti con grave compromissione renale.

Nei pazienti con grave compromissione renale l'emivita di eliminazione per il proguanile ($t_{1/2}$ 39 ore) ed il cicloguanile ($t_{1/2}$ 37 ore) è prolungata risultando in un potenziale accumulo di farmaco con somministrazioni ripetute (vedere paragrafo 4.2 e 4.4).

Farmacocinetica nei pazienti con ridotta funzionalità epatica

Nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata, non vi è alcun cambiamento clinicamente significativo nell'esposizione all'atovaquone se comparati ai pazienti sani.

Nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata vi è un incremento dell'85% dell'AUC del proguanile senza alcun cambiamento nell'emivita dell'eliminazione e vi è una diminuzione del 65-68% della Cmax e dell'AUC del cicloguanile.

Non vi sono dati disponibili nei pazienti con grave compromissione epatica (vedere paragrafo 4.2).

05.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità per dosi ripetute

Le osservazioni negli studi di tossicità a dosi ripetute con l'associazione atovaquone-proguanile cloridrato erano del tutto riferibili al proguanile ed erano osservate a dosaggi che non fornivano alcun margine

significativo di esposizione in confronto con l'esposizione clinica attesa. Poichè il proguanile è stato usato ampiamente e con sicurezza nel trattamento e nella profilassi della malaria ai dosaggi simili a quelli usati nell'associazione, queste osservazioni sono considerate di scarsa rilevanza nella pratica clinica.

Studi di tossicità riproduttiva

Nei ratti e nei conigli non vi era alcuna evidenza di teratogenicità per l'associazione. Non sono disponibili dati che riguardano gli effetti dell'associazione sulla fertilità o sullo sviluppo pre- e post-natale, ma studi sui singoli componenti del Malarone non hanno mostrato alcun effetto su questi parametri. In uno studio di teratogenesi nel coniglio usando l'associazione, è stata riscontrata una tossicità non spiegabile nella madre ad una esposizione sistemica simile a quella osservata nell'uomo nell'uso clinico.

Mutagenicità

Un'ampia gamma di test di mutagenicità ha dimostrato che l'atovaquone ed il proguanile non presentano singolarmente attività mutagena.

Non sono stati condotti test di mutagenicità con atovaquone in associazione con proguanile.

Il cicloguanile, metabolita attivo del proguanile, ha anche dato luogo ad un test di Ames negativo, ma è risultato positivo nel test del linfoma del topo e nel test del micronucleo del topo.

Questi effetti positivi con cicloguanile (un antagonista del diidrofolato) sono stati ridotti in maniera significativa o del tutto aboliti con l'integrazione di acido folico.

Carcinogenicità

Nei topi gli studi di oncogenesi dell'atovaquone da solo hanno mostrato un'aumentata incidenza degli adenomi e carcinomi epatocellulari. Nei ratti non si sono riscontrati rilievi simili ed i test di mutagenicità erano negativi. Questi risultati sembrano essere dovuti alla sensibilità intrinseca dei topi all'atovaquone e sono considerati di nessuna rilevanza nel contesto clinico.

Gli studi di oncogenesi sul proguanile da solo non hanno dimostrato evidenza di carcinogenicità nel ratto e nel topo.

Non sono stati intrapresi studi di oncogenesi sul proguanile in associazione con l'atovaquone.

06.0 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

06.1 Eccipienti

Nucleo

- Polossamero 188 BP
- Cellulosa microcristallina Ph.Eur
- Idrossipropilcellulosa a basso grado di sostituzione USNF
- Povidone K 30 Ph.Eur
- Carbossimetilamido sodico Ph.Eur
- Magnesio stearato Ph.Eur

Rivestimento

- Metilidrossipropilcellulosa Ph.Eur
- Titanio diossido Ph.Eur

- Ossido di ferro rosso E172

- Macrogol 400 Ph.Eur

- Polietilenglicole 8000 USNF

06.2 Incompatibilità

Non pertinente.

06.3 Periodo di validità

5 anni.

06.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Nessuna precauzione particolare per la conservazione.

06.5 Natura e contenuto della confezione

Blister PVC/alluminio contenente 12 compresse.

06.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

07.0 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GlaxoSmithKline S.p.A. , Via A. Fleming, 2 - Verona

08.0 NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

12 compresse - A.I.C. n. 033299013/M

09.0 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

8 luglio 1997/Aprile 2008

10.0 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Aprile 2008