

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MALARONE 250 mg/100 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa di Malarone contiene 250 mg di atovaquone e 100 mg di proguanile cloridrato

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Compresse rotonde, biconvesse, di colore rosa, con l'incisione 'GX CM3' su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Malarone è un'associazione a dose prefissata di atovaquone e proguanile cloridrato, con attività schizonticida ematica e con attività anche contro gli schizonti epatici di *Plasmodium falciparum*. E' 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.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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 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.

Posologia

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,
- 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.
In soggetti non-immuni, la durata media dell'esposizione in studi clinici è stata di 27 giorni.

Dosaggio negli adulti

Una compressa di Malarone una volta al giorno.

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

Malarone Bambini compresse è raccomandato per la profilassi della malaria nelle persone con peso corporeo < ai 40 kg.

Trattamento:

Dosaggio negli adulti

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

Dosaggio 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

Dosaggio negli anziani

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

Dosaggio nei pazienti con ridotta funzionalità epatica

Uno studio di farmacocinetica indica che non è necessaria alcuna modifica del dosaggio 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).

Dosaggio nei pazienti con ridotta funzionalità renale

Gli studi di farmacocinetica indicano che non è necessaria alcuna modifica del dosaggio 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.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Qualora le persone che assumono Malarone per la profilassi o il trattamento della malaria vomitino entro un'ora dalla somministrazione, essi devono assumere una seconda dose. Nel caso di diarrea, deve essere continuata la normale somministrazione. L'assorbimento di atovaquone può essere ridotto in pazienti con diarrea o vomito, ma queste condizioni non sono state associate ad una ridotta

efficacia negli studi clinici di Malarone per la profilassi della malaria. Tuttavia, come per altri agenti antimalarici, i soggetti con diarrea o vomito devono essere avvertiti di continuare con le misure di prevenzione della malaria attraverso il rispetto delle misure personali di protezione (insetticidi, zanzariere).

Nei pazienti con malaria acuta che manifestano diarrea o vomito, deve essere presa in considerazione una terapia alternativa. Se il Malarone viene impiegato per trattare la malaria in questi pazienti, devono essere strettamente controllate la parassitemia e le condizioni cliniche del paziente.

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.

Occasionalmente sono state riportate reazioni allergiche gravi (inclusa anafilassi) in pazienti che assumevano Malarone. Se i pazienti vanno incontro ad una reazione allergica (vedere paragrafo 4.8) l'assunzione di Malarone deve essere immediatamente interrotta e si deve iniziare un appropriato trattamento.

Malarone ha mostrato di non avere efficacia contro gli ipnozoiti del Plasmodium vivax poichè 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.

Nel caso di infezioni causate dal *P. falciparum* che riacutizzano dopo il trattamento con Malarone o nel caso di fallimento della chemioprolassi dopo il trattamento con Malarone, i pazienti devono essere trattati con un diverso agente schizonticida ematico poichè tali eventi possono riflettere una resistenza del parassita.

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

La somministrazione concomitante di Malarone e efavirenz o di inibitori della proteasi potenziati deve essere evitata quando possibile (vedere paragrafo 4.5).

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

L'uso concomitante di metoclopramide non è raccomandato. Deve essere somministrato un altro trattamento antiemetico (vedere paragrafo 4.5).

Si consiglia cautela quando si inizia o si sospende la profilassi o il trattamento della malaria con Malarone nei pazienti in trattamento continuo con warfarin o con altri anticoagulanti a base cumarinica (vedere paragrafo 4.5).

Atovaquone può aumentare i livelli di etoposide e del suo metabolita (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).

Non sono state stabilite l'efficacia e la sicurezza del Malarone (atovaquone 250mg/proguanile cloridrato 100mg compresse) nella profilassi della malaria in pazienti che pesano meno di 40kg, o nel trattamento della malaria in pazienti pediatriche che pesano meno di 11kg.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

La somministrazione concomitante di rifampicina o rifabutina non è raccomandata in quanto è noto che esse riducono le concentrazioni plasmatiche dei livelli di atovaquone rispettivamente del 50% e del 34% (vedere paragrafo 4.4).

Il trattamento concomitante con metoclopramide è stato associato a una significativa diminuzione (circa 50%) delle concentrazioni plasmatiche di atovaquone (vedere paragrafo 4.4). Deve essere somministrato un altro trattamento antiemetico.

E' stato osservato che le concentrazioni di atovaquone, quando somministrato con efavirenz o inibitori della proteasi potenziati, diminuiscono fino al 75%. Questa combinazione deve essere evitata quando possibile (vedere paragrafo 4.4).

Il proguanile può potenziare l'effetto del warfarin e di altri anticoagulanti cumarinici, con conseguente aumento del rischio di emorragia.

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 orali. Può essere necessario aggiustare la dose dell'anticoagulante orale durante il trattamento con Malarone o dopo la sua interruzione, in base ai risultati del tempo di protrombina (INR=International Normalized Ratio).

Il trattamento concomitante con tetraciclina è stato associato ad una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di atovaquone.

E' stato dimostrato che la co-somministrazione di atovaquone a dosi di 45mg/kg/die in bambini (n = 9) con leucemia linfoblastica acuta per la profilassi di PCP aumenta le concentrazioni plasmatiche (AUC) di etoposide e del suo metabolita catecol etoposide di una mediana del 8,6% (P = 0,055) e del 28,4% (P = 0,031) (confrontate rispettivamente con la co-somministrazione di etoposide e sulfametossazolo-trimetoprim).

Deve essere usata prudenza nei pazienti sottoposti a terapia concomitante con etoposide (Vedere paragrafo 4.4).

Il proguanile viene metabolizzato principalmente da CYP2C19. Tuttavia, potenziali interazioni farmacocinetiche con altri substrati, inibitori (es. moclobemide, fluvoxamina) o induttori (es. artemisinina, carbamazepina) di CYP2C19 sono sconosciute (vedere paragrafo 5.2).

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

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 età fertile che assumono integrazioni di folati per prevenire difetti del tubo neurale nei nascituri, tali integrazioni devono essere continuate durante l'assunzione di Malarone.

Allattamento al seno

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.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

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

4.8 Effetti indesiderati

Negli studi clinici di Malarone per il trattamento della malaria, le reazioni avverse più comunemente riportate sono state dolore addominale, cefalea, anoressia, nausea, vomito, diarrea e tosse.

Negli studi clinici di Malarone per la profilassi della malaria, le reazioni avverse più comunemente riportate sono state cefalea, dolore addominale e diarrea.

La seguente tabella fornisce un riassunto delle reazioni avverse che sono state segnalate per avere una sospetta (o almeno possibile) correlazione causale con il trattamento con atovaquone proguanile 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 ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Sono disponibili dati limitati di sicurezza a lungo termine nei bambini. In particolare, gli effetti a lungo termine di Malarone sulla crescita, pubertà e sviluppo generale non sono stati studiati.

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota ²
Patologie del sistema emolinfopoietico		Anemia Neutropenia ¹			Pancitopenia
Disturbi del sistema immunitario		Reazioni allergiche			Angioedema ³ , Anafilassi (vedere paragrafo 4.4) Vasculite ³
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Iponatriemia ¹ Anoressia	Livelli elevati di amilasi ¹		
Disturbi psichiatrici		Sogni anomali Depressione	Ansia	Allucinazioni	Attacco di panico Pianto Incubi Disturbi psicotici
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Insonnia Vertigini			Convulsioni
Patologie cardiache			Palpitazioni		Tachicardia
Patologie gastrointestinali	Nausea ¹ Vomito Diarrea Dolore addominale		Stomatite		Intolleranza gastrica ³ Ulcerazioni orali ³
Patologie epatobiliari		Livelli elevati degli enzimi epatici ¹			Epatite Colestasi ³
Patologie della cute e del tessuto		Prurito Rash	Perdita di capelli		Sindrome di Stevens-

sottocutaneo			Orticaria		Johnson Eritema multiforme Vescicole Esfoliazione cutanea Reazioni di fotosensibilità
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Febbre			
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Tosse			

1. Frequenza ricavata dal riassunto delle caratteristiche del prodotto dell'atovaquone. I pazienti partecipanti agli studi clinici con atovaquone hanno ricevuto dosi più alte e spesso manifestavano già le complicanze della malattia avanzata dell'immuno-deficienza umana (HIV). Questi eventi possono essere stati osservati con bassa frequenza o non rilevati negli studi clinici con atovaquone -proguanile.
2. Osservato nelle segnalazioni spontanee successive alla commercializzazione, la cui frequenza è pertanto non nota
3. Osservata con proguanile

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco, Sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>

4.9 Sovradosaggio

Non vi è esperienza sufficiente per prevedere le conseguenze o suggerire una gestione specifica in caso di sovradosaggio di Malarone. Tuttavia, nei casi segnalati di sovradosaggio di atovaquone, gli effetti osservati sono stati coerenti con i noti effetti indesiderati del farmaco. Se si verifica sovradosaggio, il paziente deve essere monitorato e deve essere somministrato il trattamento di supporto standard.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 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 reductasi, 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.

5.2 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 C_{max} 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 veniva influenzato reciprocamente.

Biotrasformazione

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 C_{max} 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 C_{max} e dell'AUC del cicloguanile.

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

5.3 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. Poiché 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.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo

Polossamero 188
Cellulosa microcristallina
Idrossipropilcellulosa a basso grado di sostituzione
Povidone K 30
Carbossimetilamido sodico (Tipo A)
Magnesio stearato

Rivestimento

Ipromellosa
Titanio diossido E171
Ossido di ferro rosso E172
Macrogol 400
Polietilenglicole 8000

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

5 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo prodotto medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister PVC/alluminio contenente 12 compresse

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

12 compresse

A.I.C.: 033299013

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

08/07/1997 - 02/03/2012

10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MALARONE Bambini 62,5 mg/25 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa di Malarone Bambini contiene 62,5 mg di atovaquone e 25 mg di proguanile cloridrato

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film, rotonde, biconvesse, di colore rosa con inciso su un lato "GX CG7".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Malarone Bambini è un'associazione a dose fissa di atovaquone e proguanile cloridrato, con attività schizonticida ematica e con attività anche contro gli schizonti epatici di *Plasmodium falciparum*. E' indicato per:

Profilassi della malaria da *P. falciparum* in soggetti di peso pari a 11-40 Kg.

Tattamento della malaria acuta, non complicata da *P. falciparum* in bambini di peso ≥ 5 kg e < 11 kg.

Per il trattamento della malaria in fase acuta non complicata da *P. falciparum* in soggetti di peso pari a 11-40 kg occorre fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di MALARONE.

Malarone può essere efficace contro il *P. falciparum* resistente ad uno o più degli altri agenti antimalarici. Di conseguenza, Malarone può essere particolarmente adatto per la profilassi e nel trattamento contro le infezioni da *P. falciparum* in quelle aree dove tale specie è notoriamente resistente ad uno o più degli altri agenti antimalarici e anche per il trattamento di pazienti che sono stati infettati da *P. falciparum* nelle stesse aree.

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Modo di somministrazione

La dose giornaliera deve essere assunta in un'unica somministrazione giornaliera 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 assumere il cibo, si deve somministrare Malarone Bambini, ma l'esposizione sistemica di atovaquone sarà ridotta. Nel caso si verifichi vomito entro un'ora dalla somministrazione, una seconda dose deve essere assunta.

Malarone Bambini deve preferibilmente essere ingerito intero. Nel caso venissero riscontrate difficoltà nella somministrazione ai bambini piccoli, le compresse possono essere frantumate e mescolate con del cibo o con una bevanda a base di latte appena prima della somministrazione.

Posologia

Il dosaggio per la profilassi e il trattamento della malaria acuta, non complicata da *P. falciparum* nei bambini si basa sul loro peso corporeo.

Profilassi

Dosaggio in soggetti di peso pari a 11-40 Kg

Dosaggio giornaliero			
Peso corporeo (Kg)	Atovaquone (mg)	Proguanile (mg)	N° di compresse
11-20	62,5	25	1 cpr di Malarone Bambini
21-30	125	50	2 cpr di Malarone Bambini
31-40	187,5	75	3 cpr di Malarone Bambini
> 40	250	100	I soggetti di peso superiore ai 40 Kg devono assumere 1 cpr al giorno di Malarone 250/100 mg Si faccia riferimento al RCP di Malarone compresse 250/100 mg

Non sono state valutate la sicurezza e l'efficacia di Malarone Bambini nella profilassi della malaria in bambini con peso inferiore agli 11 Kg.

La profilassi deve:

- iniziare 24 o 48 ore prima di entrare in un'area in cui la malaria sia endemica,
- continuare durante il periodo di permanenza,
- continuare per 7 giorni dopo aver lasciato l'area.

Nei residenti nelle aree endemiche (soggetti semi-immuni), la sicurezza e l'efficacia di Malarone Bambini sono state dimostrate negli studi della durata fino a 12 settimane (vedere paragrafo 5.1). In soggetti non-immuni, la durata media dell'esposizione in studi clinici è stata di 27 giorni.

▪ Trattamento

Dosaggio in soggetti di peso pari a 5-≤11 kg.

Dosaggio giornaliero			
Peso corporeo (Kg)	Atovaquone (mg)	Proguanile (mg)	Regime posologico
5-8	125	50	Due compresse al giorno di Malarone Bambini per 3 giorni consecutivi
9-10	187,5	75	Tre compresse al giorno di Malarone Bambini per 3 giorni consecutivi
≥11	Si faccia riferimento al RCP di Malarone compresse 250/100 mg		

Non sono state valutate la sicurezza e l'efficacia di Malarone Bambini per il trattamento della malaria in bambini con peso inferiore ai 5 Kg.

Per gli individui con un peso di 11 kg o più, la prima scelta per il trattamento della malaria acuta, non complicata da *P. falciparum* è il Malarone compresse (250/100 mg). Si prega di consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto del Malarone compresse per il dosaggio raccomandato per questa fascia di peso. Malarone compresse ha un dosaggio quattro volte superiore rispetto a quello di Malarone Bambini.

Malarone Bambini può essere utilizzato nei casi in cui Malarone compresse non sia disponibile.

Dosaggio nei pazienti con ridotta funzionalità epatica

Non ci sono studi in bambini con ridotta funzionalità epatica. Tuttavia, uno studio di farmacocinetica condotto sugli adulti indica che non è necessaria alcuna modifica del dosaggio nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica da lieve a moderata. Benchè non siano stati condotti studi in pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica, non si prevedono speciali precauzioni o aggiustamenti del dosaggio (vedere paragrafo 5.2).

Dosaggio nei pazienti con ridotta funzionalità renale

Non ci sono studi in bambini con ridotta funzionalità renale. Tuttavia, studi di farmacocinetica negli adulti indicano che non è necessaria alcuna modifica del dosaggio nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata. Data la carenza di informazioni relative all'appropriatezza del dosaggio, Malarone è controindicato nella profilassi della malaria in adulti e bambini con insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 mL/min; vedere paragrafo 4.3 e paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Malarone Bambini è controindicato nella profilassi della malaria da *P. falciparum* in pazienti con grave compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina < 30 mL/min).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Qualora le persone che assumono Malarone Bambini per la profilassi o il trattamento della malaria vomitano entro un'ora dalla somministrazione, essi devono assumere una seconda dose. Nel caso di diarrea, deve essere continuata la normale somministrazione. L'assorbimento di atovaquone può essere ridotto in pazienti con diarrea o vomito, ma queste condizioni non sono state associate ad una ridotta efficacia negli studi clinici di Malarone per la profilassi della malaria. Tuttavia come per altri agenti antimalarici, i soggetti con diarrea o vomito devono essere avvertiti di continuare con le misure di prevenzione della malaria attraverso il rispetto delle misure personali di protezione (insetticidi, zanzariere).

Nei pazienti con malaria acuta che manifestano diarrea o vomito, deve essere presa in considerazione una terapia alternativa. Se il Malarone viene impiegato per trattare la malaria in questi pazienti, devono essere strettamente controllate la parassitemia e le condizioni cliniche del paziente.

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

Occasionalmente sono state riportate reazioni allergiche gravi (inclusa anafilassi) in pazienti che assumevano Malarone. Se i pazienti vanno incontro ad una reazione allergica (vedere paragrafo 4.8) l'assunzione di Malarone deve essere immediatamente interrotta e si deve iniziare un appropriato trattamento.

Malarone ha mostrato di non avere efficacia contro gli ipozoit del *Plasmodium vivax* poiché 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.

Nel caso di infezioni causate dal *P. falciparum* che riacutizzano dopo il trattamento con Malarone o nel caso di fallimento della chemioprolassi dopo il trattamento con Malarone Bambini, i pazienti devono essere trattati con un diverso agente schizonticida ematico poiché tali eventi possono riflettere una resistenza del parassita.

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

La somministrazione concomitante di Malarone e efavirenz o di inibitori della proteasi potenziati deve essere evitata quando possibile (vedere paragrafo 4.5).

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

L'uso concomitante di metoclopramide non è raccomandato. Deve essere somministrato un altro trattamento antiemetico. (vedere paragrafo 4.5).

Si consiglia cautela quando si inizia o si sospende la profilassi o il trattamento della malaria con Malarone nei pazienti in trattamento continuo con warfarin o con altri anticoagulanti a base cumarinica (vedere paragrafo 4.5).

Atovaquone può aumentare i livelli di etoposide e del suo metabolita (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).

Non sono state stabilite l'efficacia e la sicurezza del Malarone Bambini per la profilassi della malaria in bambini che hanno un peso corporeo inferiore agli 11 kg e nel trattamento della malaria in bambini che hanno un peso corporeo inferiore ai 5 kg.

Malarone Bambini non è indicato nel trattamento della malaria acuta non complicata da *P. falciparum* in soggetti con peso corporeo pari a 11-40 Kg. In questi individui deve essere utilizzato Malarone compresse (atovaquone 250mg/ proguanile cloridrato 100mg compresse) (vedere paragrafo 4.2).

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

La somministrazione concomitante di rifampicina o rifabutina non è raccomandata in quanto è noto che esse riducono le concentrazioni plasmatiche dei livelli di atovaquone rispettivamente del 50% e del 34% (vedere paragrafo 4.4).

Il trattamento concomitante con metoclopramide è stato associato a una significativa diminuzione (circa 50%) delle concentrazioni plasmatiche di atovaquone (vedere paragrafo 4.4). Deve essere somministrato un altro trattamento antiemetico.

Nonostante alcuni bambini abbiano ricevuto contemporaneamente Malarone e metoclopramide e nonostante gli studi clinici non abbiano evidenziato una diminuzione della protezione contro la malaria, non può essere esclusa la possibilità di una interazione farmacologica clinicamente significativa.

E' stato osservato che le concentrazioni di atovaquone, quando somministrato con efavirenz o inibitori della proteasi potenziati, diminuiscono fino al 75%. Questa combinazione deve essere evitata quando possibile (vedere paragrafo 4.4).

Il proguanile può potenziare l'effetto del warfarin e di altri anticoagulanti cumarinici, con conseguente aumento del rischio di emorragia.

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 orali. Può essere

necessario aggiustare la dose dell'anticoagulante orale durante il trattamento con Malarone o dopo la sua interruzione, in base ai risultati del tempo di protrombina (INR= International Normalized Ratio).

Il trattamento concomitante con tetraciclina è stato associato ad una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di atovaquone.

È stato dimostrato che la co-somministrazione di atovaquone a dosi di 45mg/kg/die in bambini (n = 9) con leucemia linfoblastica acuta per la profilassi di PCP aumenta le concentrazioni plasmatiche (AUC) di etoposide e del suo metabolita catecol etoposide di una mediana del 8,6% (P = 0,055) e del 28,4% (P = 0,031) (confrontate rispettivamente con la co-somministrazione di etoposide e sulfametossazolo-trimetoprim).

Deve essere usata prudenza nei pazienti sottoposti a terapia concomitante con etoposide (Vedere paragrafo 4.4).

Il proguanile viene metabolizzato principalmente da CYP2C19. Tuttavia, potenziali interazioni farmacocinetiche con altri substrati, inibitori (es. moclobemide, fluvoxamina) o induttori (es. artemisinina, carbamazepina) di CYP2C19 sono sconosciute (vedere paragrafo 5.2).

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

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. Si è riscontrata tossicità materna nelle coniglie gravide durante uno studio di teratogenesi (vedere paragrafo 5.3).

L'uso di Malarone Bambini in gravidanza deve essere considerato solo se il beneficio atteso per la madre supera ogni potenziale rischio per il feto.

Il proguanile agisce inibendo la diidrofolato reductasi del parassita. Non ci sono dati clinici indicativi che un'integrazione di folato determini la diminuzione dell'efficacia del farmaco. Per le donne in età fertile che assumano integrazioni di folati per prevenire difetti del tubo neurale nei nascituri, tali integrazioni devono essere continuate durante l'assunzione di Malarone Bambini.

Allattamento al seno

In uno studio sui ratti, le concentrazioni di atovaquone nel latte risultavano pari al 30% delle corrispondenti concentrazioni plasmatiche materne. Non è noto se l'atovaquone sia escreto nel latte materno nella specie umana.

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

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

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

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

4.8 Effetti indesiderati

Negli studi clinici condotti con Malarone Bambini per la profilassi della malaria, 357 bambini o adolescenti di peso corporeo tra gli 11 e i 40 kg sono stati trattati con Malarone Bambini. La maggior parte di tali soggetti erano residenti in aree endemiche ed hanno assunto Malarone Bambini per circa 12 settimane. I rimanenti erano viaggiatori verso aree endemiche, e per lo più hanno assunto Malarone Bambini per 2-4 settimane.

Studi clinici condotti in aperto, relativi al trattamento dei bambini con un peso corporeo compreso tra 5 e gli 11 kg, hanno dimostrato che il profilo di sicurezza è simile a quello osservato nei bambini con un peso corporeo compreso tra gli 11 e i 40 kg e negli adulti.

Sono disponibili dati limitati sulla sicurezza a lungo termine nei bambini. In particolare non sono stati studiati gli effetti a lungo termine di Malarone sulla crescita, sulla pubertà e sullo sviluppo in generale.

Negli studi clinici di Malarone per il trattamento della malaria, le reazioni avverse più comunemente riportate sono state dolore addominale, cefalea, anoressia, nausea, vomito, diarrea e tosse.

Negli studi clinici di Malarone per la profilassi della malaria, le reazioni avverse più comunemente riportate sono state cefalea, dolore addominale e diarrea.

La seguente tabella fornisce un riassunto delle reazioni avverse che sono state segnalate per avere una sospetta (o almeno possibile) correlazione causale con il trattamento con atovaquone proguanile 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 ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota ²
Patologie del sistema emolinfopoietico		Anemia Neutropenia ¹			Pancitopenia
Disturbi del sistema immunitario		Reazioni allergiche			Angioedema ³ Anafilassi (vedere paragrafo 4.4) Vasculite ³
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Iponatriemia ¹ Anoressia	Livelli elevati di amilasi ¹		
Disturbi psichiatrici		Sogni anomali Depressione	Ansia	Allucinazioni	Attacco di panico Pianto Incubi Disturbi psicotici
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Insonnia Vertigini			Convulsioni
Patologie cardiache			Palpitazioni		Tachicardia
Patologie gastrointestinali	Nausea ¹ Vomito Diarrea Dolore addominale		Stomatite		Intolleranza gastrica ³ Ulcerazioni orali ³
Patologie epatobiliari		Livelli elevati degli enzimi epatici ¹			Epatite Colestasi ³
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito Rash	Perdita di capelli Orticaria		Sindrome di Stevens-Johnson Eritema multiforme Vescicole Esfoliazione cutanea Reazioni di fotosensibilità
Patologie sistemiche		Febbre			

e condizioni relative alla sede di somministrazione					
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Tosse			

4. Frequenza ricavata dal Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dell'atovaquone. I pazienti partecipanti agli studi clinici con atovaquone hanno ricevuto dosi più alte e spesso manifestavano già le complicanze della malattia avanzata dell'immuno-deficienza umana (HIV). Questi eventi possono essere stati osservati con bassa frequenza o non rilevati negli studi clinici con atovaquone-proguanile.
5. Osservato nelle segnalazioni spontanee successive alla commercializzazione, la cui frequenza è pertanto non nota
6. Osservata con proguanile

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco, Sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>
 Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

4.9 Sovradosaggio

Non vi è esperienza sufficiente per prevedere le conseguenze o suggerire una gestione specifica in caso di sovradosaggio di Malarone. Tuttavia, nei casi segnalati di sovradosaggio di atovaquone, gli effetti osservati sono stati coerenti con i noti effetti indesiderati del farmaco. Se si verifica sovradosaggio, il paziente deve essere monitorato e deve essere somministrato il trattamento di supporto standard.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica Antimalarici - Codice ATC: P01BB51

Meccanismo di azione

I costituenti del Malarone Bambini, 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 l'abbattimento del potenziale di membrana mitocondriale. Un meccanismo d'azione del proguanile attraverso il suo metabolita cicloguanile è l'inibizione della diidrofolato reductasi, che interrompe la sintesi del deossitimidilato. Il proguanile ha anche un'attività antimalarica indipendente dalla sua metabolizzazione in cicloguanile. Il proguanile, ma non il cicloguanile, è in grado di potenziare la capacità dell'atovaquone di abbattere il potenziale di membrana mitocondriale nei parassiti della malaria. Quest'ultimo meccanismo, potrebbe spiegare la sinergia antimalarica 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).

La resistenza crociata tra l'atovaquone e altri agenti antimalarici appartenenti a diverse classi farmacologiche non è stata rilevata tra più di 30 isolati di *P. falciparum* che hanno dimostrato

resistenza *in vitro* alla cloroquina (41% degli isolati), chinina (32% degli isolati), meflochina (29% degli isolati) e alofantrina (48% degli isolati).

L'IC₅₀ del metabolita primario del proguanile-cicloguanile contro vari ceppi di *P. falciparum* è risultata pari a 4-20 ng/mL. È stata osservata *in vitro* a dosi fra 600-3000 ng/mL una certa attività del proguanile e di un altro metabolita, il 4-chlorophenylbiguanide.

La combinazione di atovaquone e proguanile ha dimostrato di essere sinergica contro il *P. falciparum in vitro*. La combinazione è risultata più efficace, sia in pazienti immuni che non immuni, rispetto ai singoli principi attivi, negli studi clinici di trattamento della malaria.

Efficacia clinica

▪ Profilassi

L'efficacia del prodotto nei viaggiatori di età pediatrica non-immuni non è stata direttamente stabilita, anche se può essere estrapolata dai risultati di sicurezza ed efficacia ottenuti dagli studi a 12 settimane nella popolazione pediatrica (semi-immune) di aree endemiche, e dai risultati di sicurezza ed efficacia relativi agli adulti sia semi-immuni che non-immuni.

I dati nella popolazione pediatrica sono disponibili a partire da due studi che hanno prevalentemente valutato la sicurezza di Malarone Bambini compresse nei viaggiatori (non-immuni) verso aree endemiche. In questi studi, un totale di 93 viaggiatori di peso corporeo < di 40 kg hanno assunto Malarone e 93 hanno ricevuto un altro regime per la profilassi antimalarica (81 cloroquina/proguanile e 12 meflochina). La maggioranza dei viaggiatori si era recata in Africa e la durata media della loro permanenza era compresa tra 2-3 settimane. Nessun caso di malaria si è verificato nei soggetti che hanno partecipato a questi studi.

▪ Trattamento

Uno studio clinico randomizzato per gruppi paralleli, "in aperto" è stato condotto in Gabon in 200 bambini con un peso corporeo ≥ 5 kg e ≤ 11 kg con infezione confermata non complicata da *P. falciparum*. Il trattamento è stato effettuato con Malarone Bambini o con sospensione di amodiachina. Nella popolazione "intent-to-treat" la percentuale di risposta al trattamento al 28° giorno era dell'87% nel gruppo trattato con Malarone (87/100 soggetti). Nella popolazione "per-protocol", la percentuale di risposta al trattamento al 28° giorno era del 95% nel gruppo trattato con Malarone (87/92 soggetti). Le percentuali di risposta al trattamento parassitologico nel gruppo trattato con Malarone erano rispettivamente dell'88% per la popolazione "intent-to-treat" e del 95% per la popolazione "per-protocol".

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Negli studi clinici sulla profilassi, in cui i bambini hanno ricevuto dosi di Malarone in base al peso corporeo, i livelli minimi di atovaquone, proguanile e cicloguanile nei bambini sono compresi generalmente nell'intervallo dei valori effettivi osservati negli adulti (vedi tabella seguente).

Concentrazioni plasmatiche minime [Media \pm DS, (intervallo)] di atovaquone, proguanile e cicloguanile durante la profilassi con Malarone in bambini* ed adulti

Atovaquone: Proguanile HCl Dose giornaliera [categoria di peso]	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 Adulti (>40 kg)
Atovaquone (mcg/mL)	2,2 \pm 1,1 (0,2-5,8)	3,2 \pm 1,8 (0,2-10,9)	4,1 \pm 1,8 (0,7-8,8)	2,1 \pm 1,2 (0,1-5,7)
N° di soggetti	n=87	n=88	n=76	n=100
Proguanile (ng/mL)	12,3 \pm 14,4 (<5,0-14,3)	18,8 \pm 11,2 (<5,0-87,0)	26,8 \pm 17,1 (5,1-55,9)	26,8 \pm 14,0 (5,2-73,2)

N° di soggetti	<i>n</i> =72	<i>n</i> =83	<i>n</i> =75	<i>n</i> =95
Cicloguanile (ng/mL)	7,7 ± 7,2 (<5,0-43,5)	8,1 ± 6,3 (<5,0-44,1)	8,7 ± 7,3 (6,4-17,0)	10,9 ± 5,6 (5,0-37,8)
N° di soggetti	<i>n</i> =58	<i>n</i> =69	<i>n</i> =66	<i>n</i> =95

* dati complessivi derivati dai due studi

Assorbimento

L'atovaquone è un composto altamente lipofilo, con bassa solubilità in acqua. Nonostante non ci siano dati sulla biodisponibilità dell'atovaquone nei soggetti sani, 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 21% (IC 90%, pari a 17%-27%).

I grassi nella dieta assunti contemporaneamente all'atovaquone aumentano la velocità ed il grado di assorbimento, incrementando l'AUC di 2-3 volte e la C_{max} di 5 volte rispetto ai valori osservati a digiuno. Si raccomanda ai pazienti di assumere le compresse di Malarone Bambini 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 legame proteico: ciò indica che non sono prevedibili interazioni farmacologiche significative a seguito dello "spiazzamento".

A seguito di somministrazione orale, il volume di distribuzione di atovaquone negli adulti e bambini è approssimativamente 8,8 L/kg.

Il proguanile è legato alle proteine per il 75%. A seguito di somministrazione orale, il volume di distribuzione del proguanile negli adulti e nei bambini (>5 kg) varia approssimativamente dai 20 ai 79 L/kg.

Nel plasma umano il legame dell'atovaquone e del proguanile non veniva influenzato reciprocamente.

Biotrasformazione

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 eliminati con le 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 1-2 giorni nel bambino.

L'emivita di eliminazione del proguanile e del cicloguanile nei bambini è pari a circa 12-15 ore.

La clearance orale di atovaquone e proguanile aumenta con l'aumento del peso corporeo ed è circa il 70% superiore in un soggetto di 40 kg di peso rispetto ad un soggetto di 20 kg.

La clearance orale media nei pazienti di peso compreso fra 5 e 40 kg varia da 0,5 a 6,3 L/h per l'atovaquone e da 8,7 a 64 L/h per il proguanile.

Farmacocinetica nell'insufficienza renale

Non ci sono studi nei bambini con ridotta funzionalità renale.

Nei pazienti adulti con insufficienza 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 C_{max} e l'AUC dell'atovaquone sono ridotte del 64% e del 54% rispettivamente, nei pazienti adulti con grave compromissione renale (clearance della creatinina <30 mL/min/1,73m²).

Nei pazienti adulti con grave insufficienza renale l'emivita di eliminazione per il proguanile ($t_{1/2}$ 39 ore) e l'emivita di eliminazione per il cicloguanile ($t_{1/2}$ 37 ore) sono prolungate; ne risulta un potenziale rischio di accumulo del farmaco a seguito di somministrazioni ripetute (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Farmacocinetica nella insufficienza epatica

Non ci sono studi nei bambini con ridotta funzionalità epatica.

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

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

Non sono disponibili dati relativi a pazienti adulti con insufficienza epatica grave (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità per dosi ripetute:

Le osservazioni negli studi di tossicità a dosi ripetute con l'associazione atovaquone/proguanile cloridrato sono risultate completamente riferibili al proguanile e sono state osservate a dosaggi che non hanno fornito alcun margine significativo di esposizione in confronto con l'esposizione clinica attesa. Tuttavia, 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 è stata alcuna evidenza di teratogenicità correlata all'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 Bambini non hanno mostrato alcun effetto su questi parametri. In uno studio di teratogenesi nel coniglio usando l'associazione, è stata riscontrata una tossicità materna non spiegabile ad una esposizione sistemica simile a quella osservata nell'uomo nell'uso clinico.

Mutagenesi:

Un'ampia gamma di prove di mutagenesi ha dimostrato che non esiste evidenza dell'attività mutagena di atovaquone o proguanile, assunti singolarmente.

Non sono stati condotti studi di mutagenesi con atovaquone in associazione con proguanile.

Il cicloguanile, metabolita attivo del proguanile, ha 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.

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

Cancerogenesi:

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 mutagenesi sono risultati negativi. Questi risultati sembrano essere determinati dalla 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 una evidenza di cancerogenesi nel ratto e nel topo.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo

Polossamero 188

Cellulosa microcristallina

Idrossipropilcellulosa a basso grado di sostituzione

Povidone K 30

Sodio amido glicolato (Tipo A)

Magnesio stearato

Rivestimento

Ipromellosa

Titanio diossido E171

Ossido di ferro rosso E172

Macrogol 400

Polietilenglicole 8000

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

5 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo prodotto medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister PVC/alluminio contenente 12 compresse

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

12 compresse

A.I.C.: 033299037

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

17 settembre 2007 - 18 Settembre 2012

10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco