

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Atovaquone e Proguanile Sandoz 62,5 mg/25 mg compresse rivestite con film.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene: 62,5 mg di atovaquone e 25 mg di proguanile cloridrato.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa rivestita con film.

Atovaquone e Proguanile Sandoz 62,5 mg/25 mg compresse rivestite con film

Compresse rosa, rotonde, biconvesse, rivestite con film, recanti le incisioni "I" su un lato e "11" sull'altro lato. Lo spessore delle compresse è di 3,00 mm ( $\pm 0,30$ ) e il diametro è 7,40 mm ( $\pm 0,20$ ).

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Profilassi della malaria da *Plasmodium falciparum* negli adulti e nei bambini di peso pari a 11-40 kg.

Trattamento della malaria in fase acuta non complicata da *Plasmodium falciparum* nei bambini di peso  $\geq 5$  kg e  $< 11$  kg.

Si devono prendere in considerazione le linee guida ufficiali e le informazioni locali sulla prevalenza della resistenza ai farmaci antimalarici. Le linee guida ufficiali includono generalmente quelle pubblicate dall'OMS e le linee guida rilasciate dalle autorità sanitarie.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

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

##### PROFILASSI

*Dosaggio negli adulti e nei bambini di peso pari a 11-40 kg*

Peso corporeo (kg)	Dosaggio giornaliero		Numero di compresse
	Atovaquone (mg)	Proguanile (mg)	
11-20	62,5	25	Una compressa di Atovaquone e Proguanile Sandoz 62,5 mg/25 mg
21-30	125	50	Due compresse di Atovaquone e Proguanile Sandoz 62,5 mg/25 mg
31-40	187,5	75	Tre compresse di Atovaquone e Proguanile Sandoz 62,5 mg/25 mg
>40	250	100	I soggetti di peso >40 kg devono assumere una compressa al giorno contenente 250 mg di atovaquone e 100 mg di proguanile cloridrato.

La sicurezza e l'efficacia di atovaquone/proguanile nella profilassi della malaria nei bambini di peso inferiore a 11 kg non sono state stabilite.

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.

La sicurezza e l'efficacia di atovaquone/proguanile sono state stabilite nel corso di studi durati fino a 12 settimane condotti su soggetti residenti (semi-immuni) nelle aree endemiche (vedere il paragrafo 5.1).

Nei soggetti non immuni la durata media dell'esposizione nel corso degli studi clinici è stata di 27 giorni.

## TRATTAMENTO

*Dosaggio nei bambini di 5-11 kg di peso*

Peso corporeo (kg)	Dosaggio giornaliero		Regime di dosaggio
	Atovaquone (mg)	Proguanile (mg)	
5-8	125	50	Due compresse di Atovaquone e Proguanile Sandoz 62,5 mg/25 mg al giorno per tre giorni consecutivi
9-10	187,5	75	Tre compresse di Atovaquone e Proguanile Sandoz 62,5 mg/25 mg al giorno per tre giorni consecutivi

La sicurezza e l'efficacia di atovaquone/proguanile nel trattamento della malaria nei bambini di peso inferiore a 5 kg non sono state stabilite.

Per il trattamento della malaria acuta, non complicata da *Plasmodium falciparum* negli adulti e nei bambini di almeno 11 kg di peso la prima scelta è costituita dalle compresse da 250 mg di atovaquone e 100 mg di proguanile cloridrato. Consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto delle compresse da 250 mg/100 mg per la posologia raccomandata in questo intervallo

di peso. Le compresse alternative hanno un dosaggio quattro volte superiore rispetto a quello di Atovaquone e Proguanile Sandoz 62,5 mg/25 mg.

Atovaquone e Proguanile Sandoz 62,5 mg/25 mg può essere utilizzato nei casi in cui Atovaquone e Proguanile Sandoz 250 mg/100 mg non sia disponibile.

#### *Posologia nei pazienti con compromissione epatica*

Non ci sono studi in bambini con compromissione epatica. Tuttavia uno studio di farmacocinetica condotto negli adulti indica che non è necessaria alcuna modifica del dosaggio nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. Sebbene non siano stati condotti studi nei pazienti con grave compromissione epatica, non si prevedono precauzioni particolari o aggiustamento del dosaggio (vedere il paragrafo 5.2).

#### *Posologia nei pazienti con danno renale*

Non ci sono studi in bambini con danno renale. Tuttavia gli studi di farmacocinetica condotti negli adulti indicano che non è necessaria alcuna modifica del dosaggio nei pazienti con danno renale da lieve a moderato. A causa della mancanza di informazioni relative alla posologia ottimale, Atovaquone e Proguanile Sandoz 62,5 mg/25 mg è controindicato per la profilassi della malaria negli adulti e nei bambini con grave danno renale (clearance della creatinina <30 ml/min; vedere i paragrafi 4.3 e 5.2).

#### Modo di somministrazione

La dose giornaliera deve essere assunta una volta al giorno 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, Atovaquone e Proguanile Sandoz deve essere somministrato comunque, ma l'esposizione sistemica ad atovaquone sarà ridotta. In caso di vomito entro un'ora dalla somministrazione deve essere assunta una seconda dose.

Le compresse di Atovaquone e Proguanile Sandoz devono preferibilmente essere deglutite intere. 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.

### **4.3 Controindicazioni**

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

Atovaquone e Proguanile Sandoz è controindicato nella profilassi della malaria da *P. falciparum* nei pazienti con grave danno renale (clearance della creatinina <30 ml/min).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Qualora le persone che assumono Atovaquone e Proguanile Sandoz per la profilassi o il trattamento della malaria vomitino entro un'ora dalla somministrazione, essi devono assumerne una seconda dose. In caso di diarrea si deve continuare la normale posologia. L'assorbimento di atovaquone può essere ridotto nei pazienti con diarrea o vomito, ma negli studi clinici la diarrea o il vomito non sono stati associati a una ridotta efficacia di atovaquone/proguanile per la profilassi della malaria. Tuttavia, come per altri agenti antimalarici, i soggetti con diarrea o vomito devono

essere avvertiti affinché continuino ad adottare le misure di protezione personali contro la malaria (repellenti, zanzariere).

Nei pazienti con malaria acuta che manifestano diarrea o vomito deve essere considerata una terapia alternativa. Se Atovaquone e Proguanile Sandoz viene usato per trattare la malaria in questi pazienti, la parassitemia e le condizioni cliniche del paziente devono essere strettamente monitorate.

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

Occasionalmente sono state segnalate gravi reazioni allergiche (inclusa l'anafilassi) nei pazienti che avevano assunto atovaquone/proguanile. Se i pazienti sperimentano una reazione allergica (vedere il paragrafo 4.8), Atovaquone e Proguanile Sandoz deve essere immediatamente interrotto e si deve iniziare un trattamento adeguato.

Atovaquone/proguanile ha mostrato di non avere alcuna efficacia contro gli ipnozoiti di *Plasmodium vivax*, poiché si sono verificate comunemente recidive del parassita quando la malaria da *P. vivax* è stata trattata con il solo atovaquone/proguanile. I viaggiatori che sono stati intensamente esposti a *P. vivax* o a *P. ovale* e quelli che sviluppano malaria causata da entrambi i parassiti richiederanno un trattamento addizionale con un farmaco attivo contro gli ipnozoiti.

In caso di infezioni recrudescenti causate da *P. falciparum* dopo il trattamento con atovaquone/proguanile o di fallimento della chemioprolifassi con atovaquone/proguanile, 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 il paragrafo 4.5).

La somministrazione concomitante di Atovaquone e Proguanile Sandoz ed efavirenz o inibitori della proteasi potenziati deve essere evitata quando possibile (vedere il paragrafo 4.5).

La somministrazione concomitante di Atovaquone e Proguanile Sandoz e rifampicina o rifabutina non è raccomandata (vedere il paragrafo 4.5).

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

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

Atovaquone può aumentare i livelli di etoposide e del suo metabolita (vedere il paragrafo 4.5).

Nei pazienti con danno renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min), per il trattamento della malaria da *P. falciparum* in fase acuta devono essere raccomandati, laddove possibile, trattamenti alternativi ad atovaquone/proguanile (vedere i paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2).

La sicurezza e l'efficacia di atovaquone 62,5 mg/proguanile cloridrato 25 mg compresse non sono

state stabilite per la profilassi della malaria nei bambini che pesano meno di 11 kg e nel trattamento della malaria nei bambini che pesano meno di 5 kg.

Atovaquone e Proguanile Sandoz non è indicato nel trattamento della malaria acuta non complicata da *P. falciparum* in soggetti di peso pari a 11-40 kg. In questi individui devono essere utilizzate le compresse contenenti ciascuna atovaquone 250 mg /proguanil cloridrato 100 mg (vedere il 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 i livelli delle concentrazioni plasmatiche di atovaquone rispettivamente di circa il 50 % e il 34% (vedere il paragrafo 4.4).

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

Anche se alcuni bambini hanno ricevuto contemporaneamente atovaquone/proguanile e metoclopramide, senza alcuna evidenza diminuzione della protezione contro la malaria, la possibilità di un'interazione farmacologica clinicamente significativa non può essere esclusa.

Quando il farmaco viene somministrato con efavirenz o con inibitori della proteasi potenziati, è stato osservato che le concentrazioni di atovaquone diminuiscono fino al 75%. Questa combinazione deve essere evitata ogni volta che sia possibile (vedere il paragrafo 4.4).

La somministrazione concomitante di atovaquone e indinavir non ha provocato alcuna alterazione della AUC e della  $C_{max}$  allo stato stazionario di indinavir, ma ha provocato una diminuzione della  $C_{min}$  di indinavir (diminuzione del 23%; IC 90% 8-35%). Si deve adottare cautela quando si prescrive atovaquone con indinavir, a causa della diminuzione dei livelli di valle di indinavir.

Il proguanile può potenziare l'effetto di warfarin e di altri anticoagulanti cumarinici, con un 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 sospende la profilassi della malaria o il trattamento con atovaquone/proguanile nei pazienti in trattamento continuo con anticoagulanti orali. Può essere necessario aggiustare la dose dell'anticoagulante orale durante il trattamento con Atovaquone e Proguanile Sandoz o dopo la sua interruzione, in base ai risultati INR.

Il trattamento concomitante con tetraciclina è stato associato a una diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di atovaquone.

È stato dimostrato che la co-somministrazione di atovaquone a dosi di 45 mg/kg/die nei bambini (n = 9) con leucemia linfoblastica acuta per la profilassi della PCP aumenta le concentrazioni plasmatiche (AUC) di etoposide e del suo metabolita catecol etoposide di una percentuale media dell'8,6% (P = 0,055) e del 28,4% (P = 0,031) (rispettivamente, rispetto alla co-somministrazione di etoposide e sulfametossazolo-trimetoprim). Deve essere usata **cautela** nei pazienti in terapia concomitante con etoposide (vedere il paragrafo 4.4).

Il proguanile viene metabolizzato principalmente da CYP2C19. Tuttavia, potenziali interazioni farmacocinetiche con altri substrati, inibitori (per esempio moclobemide, fluvoxamina) o induttori

(per esempio artemisinina, carbamazepina) del CYP2C19 sono sconosciute (vedere il paragrafo 5.2).

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Non è stata stabilita la sicurezza di atovaquone e di proguanile cloridrato somministrati contemporaneamente durante la gravidanza nella specie umana, pertanto il rischio potenziale è sconosciuto.

Gli studi condotti negli animali non hanno mostrato alcuna evidenza di teratogenicità dell'associazione.

I singoli componenti non hanno mostrato alcun effetto sul parto o sullo sviluppo pre- e post-natale. Nei conigli trattati con atovaquone durante la gravidanza è stata osservata embriotossicità solo in presenza di tossicità materna (vedere il paragrafo 5.3).

L'uso di Atovaquone e Proguanile Sandoz durante la gravidanza deve essere preso in considerazione solo se il beneficio previsto per la madre supera qualsiasi rischio potenziale per il feto.

Il componente proguanile di Atovaquone e Proguanile Sandoz agisce inibendo la diidrofolato reductasi del parassita.

Non ci sono dati clinici che indichino che un'integrazione di folato diminuisca l'efficacia del farmaco. Per le donne in età fertile che assumono integratori di folato per prevenire difetti del tubo neurale alla nascita, tali integratori devono essere continuati anche durante l'assunzione di Atovaquone e Proguanile Sandoz.

##### Allattamento

In uno studio condotto sui ratti, le concentrazioni di atovaquone nel latte sono state pari al 30% delle corrispondenti concentrazioni plasmatiche di atovaquone nella madre. Non è noto se atovaquone venga escreto o meno nel latte materno umano.

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

Atovaquone e Proguanile Sandoz non deve essere assunto dalle donne che allattano al seno.

##### Fertilità

Non sono disponibili dati riguardanti gli effetti dell'associazione sulla fertilità, ma nel corso degli studi sugli animali i singoli componenti atovaquone e proguanile non hanno mostrato alcun effetto sulla fertilità.

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

Non sono stati effettuati studi per indagare gli effetti di atovaquone/proguanile sulla capacità di guidare veicoli o sulle abilità di operare su macchinari, ma sulla base dei dati farmacologici dei principi attivi non si prevede alcun effetto negativo.

## 4.8 Effetti indesiderati

Negli studi clinici di atovaquone/proguanile per il trattamento della malaria le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza sono state dolore addominale, cefalea, anoressia, nausea, vomito, diarrea e tosse.

Negli studi clinici di atovaquone/proguanile per la profilassi della malaria le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza 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 al trattamento con atovaquone/proguanile negli studi clinici e nelle segnalazioni spontanee post-marketing. La seguente convenzione viene utilizzata per la classificazione della frequenza: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota <sup>2</sup>
Patologie del sistema emolinfopoietico		Anemia, neutropenia <sup>1</sup>		Pancitopenia
Disturbi del sistema immunitario		Reazioni allergiche		Angioedema <sup>3</sup> , anafilassi (vedere il paragrafo 4.4), vasculite <sup>3</sup>
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Iponatriemia <sup>1</sup> , anoressia	Livelli elevati di amilasi <sup>1</sup>	
Disturbi psichiatrici		Sogni anomali, depressione	Ansia	Attacchi di panico, pianto, allucinazioni, incubi
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Insonnia, capogiri		Convulsioni
Patologie cardiache			Palpitazioni	Tachicardia
Patologie gastrointestinali	Nausea <sup>1</sup> , vomito, diarrea, dolore addominale		Stomatite	Intolleranza gastrica <sup>3</sup> , ulcerazione orale <sup>3</sup>
Patologie epatobiliari		Livelli elevati degli enzimi epatici <sup>1</sup>		Epatite, colestasi <sup>3</sup>
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito, rash	Perdita dei capelli, orticaria	Sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, formazione di vesciche, esfoliazione della cute, reazioni di fotosensibilità
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di		Febbre		

somministrazione				
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Tosse		

<sup>1</sup> Frequenza ricavata dall'etichetta di atovaquone. I pazienti partecipanti agli studi clinici con atovaquone hanno ricevuto dosi più elevate e spesso hanno manifestato le complicanze tipiche dell'immunodeficienza umana (HIV) in fase avanzata. Questi eventi possono essere stati osservati con frequenza inferiore o per nulla nel corso degli studi clinici con atovaquone-proguanile.

<sup>2</sup> Osservata nel corso delle segnalazioni spontanee post-marketing, con frequenza pertanto non nota.

<sup>3</sup> Osservata con proguanile.

#### Popolazione pediatrica

Negli studi clinici effettuati con compresse contenenti 62,5 mg di atovaquone/25 mg di proguanil cloridrato per la profilassi della malaria, 357 bambini o adolescenti da 11 a  $\leq 40$  kg di peso corporeo hanno ricevuto atovaquone/proguanile. La maggior parte di questi erano residenti in aree endemiche e hanno assunto atovaquone/proguanile per circa 12 settimane. I rimanenti erano in viaggio verso aree endemiche, e la maggior parte di questi ha preso atovaquone/proguanile per 2-4 settimane.

Gli studi clinici open label che indagano il trattamento di bambini di peso compreso tra  $\geq 5$  e  $< 11$  kg hanno indicato che il profilo di sicurezza è simile a quello dei bambini di peso compreso tra 11 e 40 kg e a quello degli adulti.

I dati sulla sicurezza a lungo termine nei bambini sono limitati. In particolare, non sono stati studiati gli effetti a lungo termine di atovaquone/proguanile sulla crescita, sulla pubertà e sullo sviluppo in generale.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione di 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 attraverso la Rete Nazionale di Farmacovigilanza di Agenzia Italiana del Farmaco, Sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

### **4.9 Sovradosaggio**

Non vi è esperienza sufficiente a prevedere le conseguenze di un sovradosaggio di atovaquone/proguanile o a suggerirne la gestione. Tuttavia, nei casi segnalati di sovradosaggio di atovaquone gli effetti osservati sono stati coerenti con gli effetti indesiderati noti del farmaco. In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere monitorato e deve essere somministrato il trattamento di supporto standard.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**



Categoria farmacoterapeutica: antimalarici.

Codice ATC: P01B B51

#### Meccanismo di azione

Atovaquone e Proguanile Sandoz è un'associazione a dose fissa di atovaquone e proguanile cloridrato, che agisce da schizonticida ematico ed esercita anche un'attività contro gli schizonti epatici di *Plasmodium falciparum*. Atovaquone e proguanile cloridrato interferiscono con due diverse vie coinvolte nella biosintesi delle pirimidine necessarie per la replicazione dell'acido nucleico. Il meccanismo d'azione di atovaquone contro *P. falciparum* avviene mediante l'inibizione del trasporto degli elettroni mitocondriali a livello del complesso del citocromo bc<sub>1</sub> e la caduta del potenziale della membrana mitocondriale. Uno dei meccanismi d'azione di proguanile attraverso il suo metabolita cicloguanile è l'inibizione della diidrofolato reductasi, che interrompe la sintesi del deossitimidilato. Proguanile ha anche un'attività antimalarica indipendente dalla sua metabolizzazione in cicloguanile. Proguanile, ma non cicloguanile, è in grado di potenziare la capacità di atovaquone di abbattere il potenziale della membrana mitocondriale nei parassiti della malaria. Quest'ultimo meccanismo può contribuire alla sinergia antimalarica osservata quando atovaquone e proguanile vengono usati in associazione.

#### Microbiologia

Atovaquone esercita una potente attività contro *Plasmodium* spp. (IC<sub>50</sub> *in vitro* contro *P. falciparum* pari a 0,23-1,43 ng/ml).

#### Resistenza

Nel corso di studi *in vitro* condotti su oltre 30 isolati di *P. falciparum* è stata scoperta resistenza a cloroquina (41% degli isolati), chinina (32% degli isolati), meflochina (29% degli isolati) e alofantrina (48% degli isolati), ma non ad atovaquone (0% degli isolati).

Tuttavia, per quanto riguarda i dati *in vivo*, sono stati pubblicati pochi casi di risposta fallimentare ad atovaquone/proguanile associata a resistenza da parte di alcuni ceppi di *P. falciparum*. Il meccanismo di resistenza non è stato del tutto chiarito; può includere il coinvolgimento di mutazioni puntiformi nel gene target di atovaquone, il gene del citocromo mitocondriale b di *P. falciparum*.

La prevalenza della resistenza può variare geograficamente e con il tempo. Le informazioni sulla resistenza si possono ottenere dalle linee guida ufficiali, come quelle rilasciate dalle autorità sanitarie e dall'OMS.

#### Efficacia clinica

##### Profilassi

L'efficacia del prodotto nei viaggiatori pediatrici non immuni non è stata stabilita direttamente, ma si può estrapolare dai risultati di sicurezza ed efficacia ottenuti dagli studi a 12 settimane condotti su soggetti pediatrici residenti (semi-immuni) in aree endemiche, e dai risultati di sicurezza ed efficacia relativi agli adulti sia semi-immuni sia non immuni.

I dati nella popolazione pediatrica provengono da due studi che hanno valutato prevalentemente la sicurezza di atovaquone/proguanile compresse pediatriche nei viaggiatori (non immuni) verso aree endemiche. In questi studi un totale di 93 viaggiatori di peso <40 kg ha ricevuto atovaquone/proguanile e altri 93 hanno ricevuto un altro regime di profilassi antimalarica (81 cloroquina/proguanile e 12 meflochina). La maggior parte dei viaggiatori si è recata in Africa e la

durata media del soggiorno è stata di 2-3 settimane. Nessun caso di malaria si è verificato nei soggetti che hanno partecipato a questi studi

#### Trattamento

Uno studio clinico “in aperto”, randomizzato, per gruppi paralleli è stato condotto in Gabon, in 200 bambini con peso  $\geq 5$  kg e  $< 11$  kg con malaria da *P. falciparum* confermata, non complicata. Il trattamento era a base di atovaquone/proguanile compresse pediatriche o amodiachina sospensione. Nella popolazione *intent-to-treat* la percentuale di risposta al trattamento al 28° giorno è stata dell'87% nel gruppo atovaquone/proguanile (87 soggetti/100). Nella popolazione *per-protocol* la percentuale di risposta al trattamento a 28° giorno è stata del 95% nel gruppo atovaquone/proguanile (87 soggetti/92). Le percentuali di risposta al trattamento parassitologico per il gruppo atovaquone/proguanile sono stati dell'88% e del 95%, rispettivamente per le popolazioni ITT e PP.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non vi sono interazioni farmacocinetiche fra atovaquone e proguanile alle dosi raccomandate.

Negli studi clinici di profilassi in cui i bambini avevano ricevuto atovaquone/proguanile in base al peso corporeo, i livelli di valle di atovaquone, proguanile e cicloguanile nei bambini sono stati generalmente compresi nell'intervallo osservato negli adulti (vedere tabella seguente).

*Concentrazioni plasmatiche di valle [media  $\pm$  SD, (intervallo)] di atovaquone, proguanile e cicloguanile durante la profilassi con atovaquone/proguanile nei bambini\* e negli adulti*

	62,5 mg/25 mg	125 mg/50 mg	187,5 mg/75 mg	250 mg/100 mg
[Fascia di peso]	[11-20 kg]	[21-30 kg]	[31-40 kg]	Adulti (>40 kg)
Atovaquone ( $\mu$ g/ml) <i>N° soggetti</i>	2,2 $\pm$ 1,1 (0,2-5,8) <i>n=87</i>	3,2 $\pm$ 1,8 (0,2-10,9) <i>n=88</i>	4,1 $\pm$ 1,8 (0,7-8,8) <i>n=76</i>	2,1 $\pm$ 1,2 (0,1-5,7) <i>n=100</i>
Proguanile (ng/ml) <i>N° soggetti</i>	12,3 $\pm$ 14,4 (<5,0-14,3) <i>n=72</i>	18,8 $\pm$ 11,2 (<5,0-87,0) <i>n=83</i>	26,8 $\pm$ 17,1 (5,1-55,9) <i>n=75</i>	26,8 $\pm$ 14,0 (5,2-73,2) <i>n=95</i>
Cicloguanile (ng/ml) <i>N° soggetti</i>	7,7 $\pm$ 7,2 (<5,0-43,5) <i>n=58</i>	8,1 $\pm$ 6,3 (<5,0-44,1) <i>n=69</i>	8,7 $\pm$ 7,3 (6,4-17,0) <i>n=66</i>	10,9 $\pm$ 5,6 (5,0-37,8) <i>n=95</i>

\*Dati complessivi derivati da due studi.

#### Assorbimento

Atovaquone è un composto altamente lipofilo, con bassa solubilità in acqua. Nonostante non ci siano dati sulla biodisponibilità di 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%: 17-27%).

I grassi nella dieta assunti contemporaneamente all' atovaquone aumentano la velocità e 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 Atovaquone e Proguanile Sandoz con del cibo o con una bevanda a base di latte (vedere il paragrafo 4.2).

Il proguanile cloridrato viene assorbito rapidamente e ampiamente, 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 *in vitro* non sposta altri farmaci con alto valore di legame proteico: questo indica che non sono probabili interazioni significative derivanti da uno spiazzamento.

In seguito alla somministrazione orale, il volume di distribuzione di atovaquone e proguanile è di circa 8,8 l/kg.

Proguanile è legato alle proteine per il 75%. In seguito alla somministrazione orale, il volume di distribuzione di proguanile negli adulti e nei bambini (>5 kg) varia da 20 a 79 l/kg.

Nel plasma umano il legame di atovaquone e di proguanile non è stato influenzato reciprocamente.

#### Biotrasformazione

Non vi sono prove che l'atovaquone venga metabolizzato e si verifica un'escrezione trascurabile di atovaquone nelle urine, essendo il farmaco progenitore eliminato in prevalenza (>90%) immodificato nelle feci.

Il proguanile cloridrato viene parzialmente metabolizzato, principalmente dall'isoenzima 2C19 del citocromo polimorfico P450, con meno del 40% escreto immodificato nelle urine. Anche i suoi metaboliti cicloguanile e 4-clorofenilbiguanide vengono escreti nelle urine.

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

#### Eliminazione

L'emivita di eliminazione di atovaquone è di circa 1-2 giorni nei bambini.

Le emivite di eliminazione di proguanile e di cicloguanile sono pari a circa 12-15 ore nei bambini.

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 a un soggetto di 20 kg. La clearance orale media negli adulti e nei pazienti pediatrici di peso compreso fra 5 e 40 kg varia da 0,5 a 6,3 l/h per atovaquone e da 8,7 a 64 l/h per proguanile.

#### Farmacocinetica in caso di danno renale

Non esistono studi condotti su bambini con danno renale.

Nei pazienti adulti con danno renale da lieve a moderato, la clearance orale e/o i dati di AUC per atovaquone, proguanile e cicloguanile rientrano nell'ambito di valori osservati nei pazienti con funzionalità renale normale.

Nei pazienti adulti con grave danno renale ( $<30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), la C<sub>max</sub> e l'AUC di atovaquone sono ridotte rispettivamente del 64% e del 54%.

Nei pazienti adulti con grave danno renale le emivite di eliminazione di proguanile (t<sub>1/2</sub> 39 h) e cicloguanile (t<sub>1/2</sub> 37 h) sono prolungate, con un conseguente potenziale accumulo di farmaco in seguito a somministrazioni ripetute (vedere i paragrafi 4.2 e 4.4).

#### Farmacocinetica in caso di compromissione epatica

Non esistono studi condotti su bambini con compromissione epatica.

Nei pazienti adulti con compromissione epatica da lieve a moderata non si verifica alcun cambiamento clinicamente significativo nell'esposizione ad atovaquone rispetto ai pazienti sani.

Nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata si verifica un incremento dell'85% dell'AUC di proguanile, senza alcun cambiamento nell'emivita di eliminazione, e una diminuzione del 65-68% della C<sub>max</sub> e dell'AUC di cicloguanile.

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

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

#### Tossicità a dosi ripetute

Le osservazioni ricavate dagli studi di tossicità a dosi ripetute con l'associazione atovaquone/proguanile cloridrato sono state interamente relative a proguanile e sono state osservate a dosaggi che non fornivano alcun margine significativo di esposizione rispetto all'esposizione clinica attesa. Tuttavia, poiché 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 nel contesto clinico.

#### Studi di tossicità riproduttiva

Nei ratti e nei conigli non è stata riscontrata alcuna evidenza di teratogenicità per l'associazione. Non sono disponibili dati riguardanti gli effetti dell'associazione sulla fertilità o sullo sviluppo pre- e post-natale, ma gli studi sui singoli componenti non hanno mostrato alcun effetto su questi parametri.

Nei conigli atovaquone ha causato tossicità materna a concentrazioni plasmatiche che erano circa 0,6-1,3 volte l'esposizione stimata nell'uomo durante il trattamento della malaria. Effetti avversi a carico del feto, tra cui la diminuzione di lunghezza del feto e un aumento dei riassorbimenti precoci e delle perdite post-impianto, sono stati osservati nei conigli solo in presenza di tossicità materna.

Nei conigli, la combinazione di atovaquone e proguanile cloridrato non si è dimostrata teratogena o embriotossica sui feti di coniglio a concentrazioni plasmatiche rispettivamente fino a 0,34 e 0,82 volte l'esposizione stimata nell'uomo durante il trattamento della malaria.

#### Mutagenicità

Un'ampia gamma di test di mutagenicità non ha mostrato alcuna evidenza che atovaquone o proguanile presentino attività mutagena come agenti singoli.

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

Cicloguanile, il metabolita attivo di proguanile, è risultato negativo anche nel test di Ames, 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 mediante l'integrazione di acido folico.

#### Carcinogenicità

Nei topi gli studi di oncogenesi su atovaquone da solo hanno mostrato un aumento di incidenza di adenomi e carcinomi epatocellulari. Nei ratti non sono stati osservati effetti simili e i test di mutagenicità sono stati negativi. Questi risultati sembrano essere dovuti alla sensibilità intrinseca dei topi ad atovaquone e non sono considerati di alcuna rilevanza nel contesto clinico.

Gli studi di oncogenesi su proguanile da solo non hanno mostrato alcuna evidenza di carcinogenicità nel ratto e nel topo.

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa:

Polossamero  
Cellulosa microcristallina  
Idrossipropilcellulosa a basso grado di sostituzione  
Povidone K30  
Sodio amido glicolato (tipo A)  
Magnesio stearato  
Silice colloidale anidra

#### Rivestimento:

Ipromellosa  
Titanio diossido (E171)  
Macrogol  
Ferro ossido rosso (E172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blisters in Al/Al contenenti 12 compresse rivestite con film.

Blisters trasparenti in PVC-Al contenenti 12 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

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

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sandoz SpA  
Largo U. Boccioni 1  
21040 Origgio VA

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

042135018 - "62,5 Mg/25 Mg Compresse Rivestite Con Film" 12 Compresse In Blister Al/Al

042135020 - "62,5 Mg/25 Mg Compresse Rivestite Con Film" 12 Compresse In Blister Pvc/Al

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 7. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Atovaquone e Proguanile Sandoz 250 mg/100 mg compresse rivestite con film

### 8. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene: 250 mg di atovaquone e 100 mg di proguanile cloridrato.

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

### 9. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse rosa, rotonde, biconvesse, rivestite con film, recanti le incisioni "H" su un lato e "175" sull'altro lato. Lo spessore delle compresse è di 11,10 mm ( $\pm 0,20$ ) e il diametro è 5,40 mm ( $\pm 0,30$ ).

### 10. INFORMAZIONI CLINICHE

#### a. Indicazioni terapeutiche

Profilassi della malaria da *Plasmodium falciparum* negli adulti e nei bambini di peso pari ad almeno 40 kg.

Trattamento della malaria in fase acuta non complicata da *Plasmodium falciparum* negli adulti e nei bambini di peso pari ad almeno 11 kg.

Si devono prendere in considerazione le linee guida ufficiali e le informazioni locali sulla prevalenza della resistenza ai farmaci antimalarici. Le linee guida ufficiali includono generalmente quelle pubblicate dall'OMS e le linee guida rilasciate dalle autorità sanitarie.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### 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 delle aree endemiche (soggetti semi-immuni) la sicurezza e l'efficacia di atovaquone/proguanile sono state stabilite nel corso di studi fino a 12 settimane. Nei soggetti non immuni la durata media dell'esposizione nel corso degli studi clinici è stata di 27 giorni.

*Adulti e bambini di peso pari ad almeno 40 kg*

Una compressa di Atovaquone e Proguanile Sandoz al giorno.

Le compresse di Atovaquone e Proguanile Sandoz non sono raccomandate per la profilassi della malaria nelle persone di peso corporeo inferiore ai 40 kg.

## TRATTAMENTO

### Posologia negli adulti

Quattro compresse di Atovaquone e Proguanile Sandoz in un'unica somministrazione per tre giorni consecutivi.

*Posologia nei bambini di peso pari ad almeno 11 kg*

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 stessa dose degli adulti.

*Posologia negli anziani*

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

*Posologia nei pazienti con compromissione epatica*

Uno studio di farmacocinetica indica che non è necessaria alcuna modifica della posologia nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. Sebbene non siano stati condotti studi nei pazienti con grave compromissione epatica, non si prevedono precauzioni particolari o aggiustamento del dosaggio (vedere il paragrafo 5.2).

*Posologia nei pazienti con danno renale*

Gli studi di farmacocinetica indicano che non è necessaria alcuna modifica del dosaggio nei pazienti con danno renale da lieve a moderato. Nei pazienti con danno renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min) devono essere raccomandate, laddove possibile, alternative terapeutiche ad atovaquone/proguanile nel trattamento della malaria da *P. falciparum* in fase acuta (vedere i paragrafi 4.4 e 5.2). Per la profilassi della malaria da *P. falciparum* nei pazienti con grave danno renale vedere il paragrafo 4.3.

### 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, Atovaquone e Proguanile Sandoz deve essere somministrato comunque, ma l'esposizione sistemica ad atovaquone sarà ridotta. In caso di vomito entro un'ora dalla somministrazione deve essere assunta una seconda dose.

## 4.3 Controindicazioni



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

Atovaquone e Proguanile Sandoz è controindicato nella profilassi della malaria da *P. falciparum* nei pazienti con grave danno renale (clearance della creatinina <30 ml/min).

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Qualora le persone che assumono Atovaquone e Proguanile Sandoz per la profilassi o il trattamento della malaria vomitano entro un'ora dalla somministrazione, essi devono assumerne una seconda dose. Nel caso di diarrea si deve continuare la normale posologia. L'assorbimento di atovaquone può essere ridotto nei pazienti con diarrea o vomito, ma negli studi clinici la diarrea o il vomito non sono stati associati a una ridotta efficacia di atovaquone/proguanile per la profilassi della malaria. Tuttavia, come per altri agenti antimalarici, i soggetti con diarrea o vomito devono essere avvertiti affinché continuino ad adottare le misure di protezione personali contro la malaria (repellenti, zanzariere).

Nei pazienti con malaria acuta che manifestano diarrea o vomito deve essere considerata una terapia alternativa. Se Atovaquone e Proguanile Sandoz viene usato per trattare la malaria in questi pazienti, la parassitemia e le condizioni cliniche del paziente devono essere strettamente monitorate.

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

Occasionalmente sono state segnalate gravi reazioni allergiche (inclusa l'anafilassi) nei pazienti che avevano assunto atovaquone/proguanile. Se i pazienti sperimentano una reazione allergica (vedere il paragrafo 4.8), Atovaquone e Proguanile Sandoz deve essere sospeso immediatamente e deve essere iniziato un trattamento adeguato.

Atovaquone/proguanile ha dimostrato di non avere alcuna efficacia contro gli ipnozoiti di *Plasmodium vivax*, poiché si sono verificate comunemente recidive del parassita quando la malaria da *P. vivax* è stata trattata con il solo atovaquone/proguanile. I viaggiatori che sono stati intensamente esposti a *P. vivax* o a *P. ovale* e quelli che sviluppano malaria causata da entrambi i parassiti richiederanno un trattamento addizionale con un farmaco attivo contro gli ipnozoiti.

In caso di infezioni recrudescenti causate da *P. falciparum* dopo il trattamento con atovaquone/proguanile o di fallimento della chemioprolifassi con atovaquone/proguanile, 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 il paragrafo 4.5).

La somministrazione concomitante di Atovaquone e Proguanile Sandoz ed efavirenz o inibitori della proteasi potenziati deve essere evitata quando possibile (vedere il paragrafo 4.5). La somministrazione concomitante di Atovaquone e Proguanile Sandoz e rifampicina o rifabutina non è raccomandata (vedere il paragrafo 4.5).

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

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

Atovaquone può aumentare i livelli di etoposide e del suo metabolita (vedere il paragrafo 4.5).

Nei pazienti con danno renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min) per il trattamento della malaria da *P. falciparum* in fase acuta devono essere raccomandati, laddove possibile, trattamenti alternativi ad atovaquone/proguanile (vedere i paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2).

La sicurezza e l'efficacia di atovaquone 250 mg/proguanile cloridrato 100 mg compresse non è stata stabilita per la profilassi della malaria nei pazienti che pesano meno di 40 kg, o nel trattamento della malaria nei pazienti pediatrici che pesano meno di 11 kg.

#### 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 di circa il 50% e il 34% (vedere il paragrafo 4.4).

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

Quando il farmaco viene somministrato con efavirenz o con inibitori della proteasi potenziati, è stato osservato che le concentrazioni di atovaquone diminuiscono fino al 75%. Questa associazione deve essere evitata ogni volta che sia possibile (vedere il paragrafo 4.4).

La somministrazione concomitante di atovaquone e indinavir non ha provocato alcuna alterazione della AUC e della  $C_{max}$  allo stato stazionario di indinavir, ma ha provocato una diminuzione della  $C_{min}$  di indinavir (diminuzione del 23%; IC 90% 8-35%). Si deve adottare cautela quando si prescrive atovaquone con indinavir, a causa della diminuzione dei livelli minimi di indinavir.

Il proguanile può potenziare l'effetto di warfarin e di altri anticoagulanti a base cumarinica, con un 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 sospende la profilassi della malaria o il trattamento con atovaquone/proguanile nei pazienti sottoposti a trattamento continuo con anticoagulanti orali. Può essere necessario aggiustare la dose dell'anticoagulante orale durante il trattamento con Atovaquone e Proguanile Sandoz o dopo la sua interruzione, in base ai risultati INR.

Il trattamento concomitante con tetraciclina è stato associato a una diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di atovaquone.

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

etoposide e sulfametossazolo-trimetoprim). Deve essere usata cautela nei pazienti in terapia concomitante con etoposide (vedere il paragrafo 4.4).

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

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Non è stata stabilita la sicurezza di atovaquone e di proguanile cloridrato somministrati contemporaneamente durante la gravidanza nella specie umana, pertanto il rischio potenziale è sconosciuto.

Gli studi condotti negli animali non hanno mostrato alcuna evidenza di teratogenicità dell'associazione. I singoli componenti non hanno mostrato alcun effetto sul parto o sullo sviluppo pre- e post-natale. Nei conigli trattati con atovaquone durante la gravidanza è stata osservata embriotossicità solo in presenza di tossicità materna (vedere il paragrafo 5.3).

L'uso di atovaquone/proguanile durante la gravidanza deve essere preso in considerazione solo se il beneficio previsto per la madre supera qualsiasi rischio potenziale per il feto.

Il componente proguanile di Atovaquone e Proguanile Sandoz agisce inibendo la diidrofolato reductasi del parassita. Non ci sono dati clinici che indichino che un'integrazione di folato diminuisca l'efficacia del farmaco. Per le donne in età fertile che assumono integratori di folato per prevenire difetti del tubo neurale alla nascita, tali integratori devono essere continuati anche durante l'assunzione di Atovaquone e Proguanile Sandoz.

##### Allattamento

In uno studio condotto sul ratto, le concentrazioni di atovaquone nel latte sono state pari al 30% delle corrispondenti concentrazioni plasmatiche di atovaquone nel plasma materno. Non è noto se atovaquone venga escreto nel latte materno umano.

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

Atovaquone e Proguanile Sandoz non deve essere assunto dalle donne che allattano al seno.

##### Fertilità

Non sono disponibili dati riguardanti gli effetti dell'associazione sulla fertilità, ma nel corso degli studi sugli animali i singoli componenti atovaquone e proguanile non hanno mostrato alcun effetto sulla fertilità.

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

Sono stati segnalati capogiri. I pazienti devono essere avvertiti che, se manifestano capogiri, non devono guidare, usare macchinari o partecipare ad attività che possano costituire un rischio per se stessi o per gli altri.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Negli studi clinici di atovaquone/proguanile per il trattamento della malaria le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza sono state dolore addominale, cefalea, anoressia, nausea, vomito, diarrea e tosse. Negli studi clinici di atovaquone/proguanile per la profilassi della malaria le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza 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 al trattamento con atovaquone/proguanile negli studi clinici e nel corso delle segnalazioni spontanee post-marketing. La seguente convenzione viene utilizzata per la classificazione della frequenza: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota <sup>2</sup>
Patologie del sistema emolinfopoietico		Anemia, neutropenia <sup>1</sup>		Pancitopenia
Disturbi del sistema immunitario		Reazioni allergiche		Angioedema <sup>3</sup> , anafilassi (vedere il paragrafo 4.4), vasculite <sup>3</sup>
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Iponatriemia <sup>1</sup> , anoressia	Livelli elevati di amilasi <sup>1</sup>	
Disturbi psichiatrici		Sogni anomali, depressione	Ansia	Attacchi di panico, pianto, allucinazioni, incubi
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Insonnia, capogiro		Convulsioni
Patologie cardiache			Palpitazioni	Tachicardia
Patologie gastrointestinali	Nausea <sup>1</sup> , vomito, diarrea, dolore addominale		Stomatite	Intolleranza gastrica <sup>3</sup> , ulcerazione orale <sup>3</sup>
Patologie epatobiliari		Livelli elevati degli enzimi epatici <sup>1</sup>		Epatite, colestasi <sup>3</sup>
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito, rash	Perdita dei capelli, orticaria	Sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, formazione di vesciche, esfoliazione della cute, reazioni di fotosensibilità
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Febbre		
Patologie respiratorie,		Tosse		

toraciche e mediastiniche				
---------------------------	--	--	--	--

<sup>1</sup> Frequenza ricavata dall'etichetta di atovaquone. I pazienti partecipanti agli studi clinici con atovaquone hanno ricevuto dosi più elevate e spesso hanno manifestato le complicanze tipiche dell'immunodeficienza umana (HIV) in fase avanzata. Questi eventi possono essere stati osservati con frequenza inferiore o per nulla nel corso degli studi clinici con atovaquone-proguanile.

<sup>2</sup> Osservata nel corso delle segnalazioni spontanee post-marketing, con frequenza pertantonon nota.

<sup>3</sup> Osservata con proguanile.

#### Popolazione pediatrica

I dati sulla sicurezza a lungo termine nei bambini sono limitati. In particolare, non sono stati studiati gli effetti a lungo termine di atovaquone/proguanile sulla crescita, sulla pubertà e sullo sviluppo generale.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione di 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 attraverso la Rete Nazionale di Farmacovigilanza di Agenzia Italiana del Farmaco, Sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

### **4.9 Sovradosaggio**

Non vi è esperienza sufficiente a prevedere le conseguenze di un sovradosaggio di atovaquone/proguanile o a suggerirne la gestione. Tuttavia, nei casi segnalati di sovradosaggio di atovaquone gli effetti osservati sono stati coerenti con gli effetti indesiderati noti del farmaco. In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere monitorato e deve essere somministrato il trattamento di supporto standard.

## **11. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antimalarici, Codice ATC: P01BB51

#### Meccanismo di azione

Atovaquone e Proguanile Sandoz è un'associazione a dose fissa di atovaquone e proguanile cloridrato, che agisce da schizonticida ematico ed esercita anche un'attività contro gli schizonti epatici di *Plasmodium falciparum*. Atovaquone e proguanile cloridrato interferiscono con due diverse vie coinvolte nella biosintesi delle pirimidine necessarie per la replicazione dell'acido nucleico. Il meccanismo d'azione di atovaquone contro *P. falciparum* avviene mediante l'inibizione del trasporto degli elettroni mitocondriali a livello del complesso del citocromo bc<sub>1</sub> e la caduta del potenziale della membrana mitocondriale. Uno dei meccanismi d'azione di proguanile attraverso il suo metabolita cicloguanile è l'inibizione della diidrofolato reductasi, che interrompe la sintesi del deossitimidilato. Proguanile ha anche un'attività antimalarica

indipendente dalla sua metabolizzazione in cicloguanile, e proguanile, ma non cicloguanile, è in grado di potenziare la capacità di atovaquone di abbattere il potenziale della membrana mitocondriale nei parassiti della malaria. Quest'ultimo meccanismo può spiegare la sinergia osservata quando atovaquone e proguanile vengono usati in associazione.

#### Microbiologia

Atovaquone esercita una potente attività contro *Plasmodium* spp. (IC<sub>50</sub> *in vitro* contro *P. falciparum* pari a 0,23-1,43 ng/ml).

#### Resistenza

Nel corso di studi *in vitro* condotti su oltre 30 isolati di *P. falciparum* è stata scoperta resistenza a cloroquina (41% degli isolati), chinina (32% degli isolati), meflochina (29% degli isolati) e alofantrina (48% degli isolati), ma non ad atovaquone (0% degli isolati).

Tuttavia, per quanto riguarda i dati *in vivo*, sono stati pubblicati pochi casi di risposta fallimentare ad atovaquone/proguanile associata a resistenza da parte di alcuni ceppi di *P. falciparum*. Il meccanismo di resistenza non è stato del tutto chiarito; può includere il coinvolgimento di mutazioni puntiformi nel gene target di atovaquone, il gene del citocromo mitocondriale b di *P. falciparum*.

La prevalenza della resistenza può variare geograficamente e con il tempo. Le informazioni sulla resistenza si possono ottenere dalle linee guida ufficiali, come quelle rilasciate dalle autorità sanitarie e dall'OMS.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Non vi sono interazioni farmacocinetiche fra atovaquone e proguanile alle dosi raccomandate.

#### 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 e il grado di assorbimento, incrementando l'AUC di 2-3 volte e la C<sub>max</sub> di 5 volte rispetto ai valori osservati a digiuno. Si raccomanda ai pazienti di assumere le compresse di Atovaquone e Proguanile Sandoz con il cibo o con una bevanda a base di latte (vedere il paragrafo 4.2).

Il proguanile cloridrato viene assorbito rapidamente e ampiamente, 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 *in vitro* non sposta altri farmaci con alto valore di legame proteico: questo indica che non sono probabili interazioni significative derivanti da uno spiazzamento.

In seguito alla somministrazione orale, il volume di distribuzione di atovaquone negli adulti e nei bambini è di circa 8,8 l/kg.

Proguanile è legato alle proteine per il 75%. In seguito alla somministrazione orale, il volume di distribuzione di proguanile negli adulti e nei bambini varia da 20 a 42 l/kg.

Nel plasma umano il legame di atovaquone e di proguanile non è stato influenzato reciprocamente.

#### Biotrasformazione

Non vi sono prove che l'atovaquone venga metabolizzato e si verifica un'escrezione trascurabile di atovaquone nelle urine, essendo il farmaco progenitore eliminato in prevalenza (>90%) immodificato nelle feci.

Il proguanile cloridrato viene parzialmente metabolizzato, principalmente dall'isoenzima 2C19 del citocromo polimorfico P450, con meno del 40% escreto immodificato nelle urine. Anche i suoi metaboliti cicloguanile e 4-clorofenilbiguanide vengono escreti nelle urine.

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

#### Eliminazione

L'emivita di eliminazione di atovaquone è di circa 2-3 giorni negli adulti e di 1-2 giorni nei bambini.

L'emivita di eliminazione di proguanile e cicloguanile è di circa 12-15 ore sia negli adulti sia nei bambini.

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 a un soggetto di 40 kg. La clearance orale media nei pazienti pediatrici e adulti di peso compreso fra 10 e 80 kg varia da 0,8 a 10,8 l/h per atovaquone e da 15 a 106 l/h per proguanile.

#### Farmacocinetica nei bambini

Nel corso degli studi clinici in cui i bambini hanno ricevuto dosi di atovaquone/proguanile proporzionali al peso, i livelli minimi di atovaquone, proguanile e cicloguanile nei bambini sono rimasti in genere entro il range osservato negli adulti.

#### Farmacocinetica negli anziani

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

#### Farmacocinetica in caso di danno renale

Nei pazienti con danno renale da lieve a moderato, la clearance orale e/o i dati di AUC per atovaquone, proguanile e cicloguanile rientrano nell'ambito di valori osservati nei pazienti con funzionalità renale normale.

Nei pazienti con grave danno renale la  $C_{max}$  e l'AUC di atovaquone sono ridotte rispettivamente del 64% e del 54%.

Nei pazienti con grave danno renale le emivite di eliminazione di proguanile ( $t_{1/2}$  39 h) e cicloguanile ( $t_{1/2}$  37 h) sono prolungate, con un conseguente potenziale accumulo di farmaco in seguito a somministrazioni ripetute (vedere i paragrafi 4.2 e 4.4).

#### Farmacocinetica in caso di compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata non si verifica alcun cambiamento clinicamente significativo nell'esposizione ad atovaquone rispetto ai pazienti sani. Nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata si verifica un incremento dell'85% dell'AUC di proguanile, senza alcun cambiamento nell'emivita dell'eliminazione, e una diminuzione del 65-68% della  $C_{max}$  e dell'AUC di cicloguanile.

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

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

#### Tossicità a dosi ripetute

Le osservazioni ricavate dagli studi di tossicità a dosi ripetute con l'associazione atovaquone/proguanile cloridrato sono state interamente relative a proguanile e sono state osservate a dosaggi che non fornivano alcun margine significativo di esposizione rispetto all'esposizione clinicattesa. Poiché 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 nel contesto clinico.

#### Studi di tossicità riproduttiva

Nei ratti e nei conigli non è stata riscontrata alcuna evidenza di teratogenicità per l'associazione. Non sono disponibili dati riguardanti gli effetti dell'associazione sulla fertilità o sullo sviluppo pre- e post-natale, ma gli studi sui singoli componenti non hanno mostrato alcun effetto su questi parametri.

Nei conigli atovaquone ha causato tossicità materna a concentrazioni plasmatiche che erano circa 0,6-1,3 volte l'esposizione stimata nell'uomo durante il trattamento della malaria. Effetti avversi a carico del feto, tra cui la diminuzione di lunghezza del feto e un aumento dei riassorbimenti precoci e delle perdite post-impianto, sono stati osservati nei conigli solo in presenza di tossicità materna.

Nei conigli, la combinazione di atovaquone e proguanile cloridrato non si è dimostrata teratogena o embriotossica sui feti di coniglio a concentrazioni plasmatiche rispettivamente fino a 0,34 e 0,82 volte l'esposizione stimata nell'uomo durante il trattamento della malaria.

#### Mutagenicità

Un'ampia gamma di test di mutagenicità non ha mostrato alcuna evidenza che atovaquone o proguanile presentino attività mutagena come agenti singoli.

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

Cicloguanile, il metabolita attivo di proguanile, è risultato negativo anche nel test di Ames, 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 mediante l'integrazione di acido folico.

#### Carcinogenicità



Nei topi gli studi di oncogenesi su atovaquone da solo hanno mostrato un aumento di incidenza di adenomi e carcinomi epatocellulari. Nei ratti non sono stati osservati effetti simili e i test di mutagenicità sono stati negativi. Questi risultati sembrano essere dovuti alla sensibilità intrinseca dei topi ad atovaquone e non sono considerati di alcuna rilevanza nel contesto clinico.

Gli studi di oncogenesi su proguanile da solo non hanno mostrato alcuna evidenza di carcinogenicità nel ratto e nel topo.

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

## **12. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa:

Polossamero

Cellulosa microcristallina

Idrossipropilcellulosa a basso grado di sostituzione

Povidone K30

Sodio amido glicolato (tipo A)

Magnesio stearato

Silice colloidale anidra

#### Rivestimento:

Ipromellosa

Titanio diossido (E171)

Macrogol

Ferro ossido rosso (E172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in Al/Al contenenti 12 compresse rivestite con film.

Blister trasparenti in PVC-Al contenenti 12 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

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

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sandoz SpA  
Largo U. Boccioni 1  
21040 Origgio VA

#### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

042135032 - "250 Mg/100 Mg Compresse Rivestite Con Film" 12 Compresse In Blister Al/Al  
042135044 - "250 Mg/100 Mg Compresse Rivestite Con Film" 12 Compresse In Blister Pvc/Al

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**