

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PALUDRINE 100 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene:

Principio attivo: proguanile cloridrato mg 100

Per gli eccipienti vedere 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Profilassi della malaria.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Nelle zone in cui sia accertata o sospetta malaria da plasmodi resistenti al farmaco, è indispensabile seguire le indicazioni riguardo allo schema profilattico adeguato al luogo. Nell'impiego profilattico Paludrine, somministrato da solo, può non essere sufficiente (ved. par. 5.1 "Proprietà farmacodinamiche")

**Adulti (compresi gli anziani):** 2 compresse (200 mg) al giorno.

**Bambini:**

- inferiore a 1 anno: 1/4 di compressa (25 mg) al giorno;
- da 1 a 4 anni: 1/2 compressa (50 mg) al giorno;
- da 5 a 8 anni: 1 compressa (100 mg) al giorno;
- da 9 a 14 anni: 1 compressa e 1/2 (150 mg) al giorno;
- oltre i 14 anni: dose giornaliera equivalente agli adulti.

### *Insufficienza renale*

Il dosaggio deve essere ridotto nei pazienti con clearance della creatinina inferiore a 60 ml/min, come segue:

<b>Clearance della creatinina (ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>	<b>Dosaggio</b>
≥ 60	200 mg una volta al giorno (dose standard)
20 – 59	100 mg una volta al giorno
10 – 19	50 mg ogni due giorni
< 10	50 mg una volta alla settimana

Il grado di compromissione della funzionalità renale e/o la concentrazione di creatinina sierica possono essere approssimativamente equiparati ai livelli di clearance della creatinina, come qui di seguito indicato:

<b>Clearance della creatinina (ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>	<b>Creatinina sierica approssimativa (*) (micromoli/l)</b>	<b>Grado di compromissione della funzionalità renale (arbitrariamente suddiviso per la definizione del dosaggio)</b>
≥ 60	-	-
20 - 59	150 - 300	Lieve
10 - 19	> 300 - 700	moderato
<10	> 700	Grave

(\*) La concentrazione di creatinina sierica è solo una guida approssimativa per la determinazione della funzionalità renale, a meno che non sia corretta in base all'età, al peso e al sesso.

Nei pazienti anziani è opportuno monitorare la funzionalità renale al fine di personalizzare la posologia onde evitare iperdosaggio da accumulo.

Le compresse devono essere assunte con acqua, a stomaco pieno, alla medesima ora ogni giorno. Nel caso si debba somministrare il farmaco a un bambino molto piccolo, le compresse possono essere ridotte in polvere e aggiunte al cibo (latte, miele o prosciutto).

Il trattamento deve essere iniziato almeno due giorni prima dell'arrivo nella zona malarica, continuato per tutto il periodo di soggiorno e per le successive 4 settimane dopo aver lasciato la zona malarica.

Nei soggetti parzialmente immuni l'efficacia della profilassi della malaria è dubbia. Tuttavia la profilassi può risultare efficace in certi gruppi ad alto rischio.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.  
Insufficienza epatica grave, ulcera gastroduodenale.

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

Paludrine deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza renale grave (ved. par. 4.2 "Posologia e modo di Somministrazione").

Paludrine possiede una lenta azione schizonticida ematica e pertanto non è utilizzabile nella terapia di attacchi acuti. Paludrine è poco efficace nelle forme esoeritrocitarie da *P. vivax*.

La comparsa di vomito e/o diarrea può compromettere l'efficacia del trattamento.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

Uno studio, effettuato al fine di valutare l'effetto del magnesio trisilicato sulla biodisponibilità di proguanile, ha evidenziato una marcata riduzione dell'assorbimento di proguanile. L'AUC di proguanile è stata ridotta da 3256 ng/h per ml (proguanile da solo) a 1148 ng/h per ml (associazione proguanile e antiacido). Pertanto, la somministrazione concomitante di magnesio trisilicato e Paludrine non è raccomandata.

##### Anticoagulanti

Proguanile può potenziare gli effetti anticoagulanti della warfarina e di farmaci ad essa correlati attraverso una possibile interazione con le vie metaboliche. Si raccomanda quindi cautela, quando si inizia oppure si sospende una profilassi antimalarica comprendente proguanile in pazienti in terapia con anticoagulanti.

#### **4.6 Gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

La gravidanza accresce il rischio di sviluppare la malaria. La somministrazione di farmaci è generalmente sconsigliata in gravidanza, specie nel 1° trimestre. Paludrine è stato ampiamente utilizzato da oltre quarant'anni senza che sia stato stabilito un legame causale tra la sua somministrazione ed eventuali eventi avversi nella madre o nel feto.

##### Allattamento

Sebbene Paludrine venga escreto nel latte materno, la quantità risulta insufficiente per la protezione del lattante. Pertanto è necessaria una chemiopprofilassi apposita per il lattante.

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

Non esiste evidenza che suggerisca che Paludrine causi sedazione o possa influire sullo stato di concentrazione.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Alle dosi normalmente impiegate, l'effetto collaterale di più frequente riscontro consiste nella intolleranza gastrica di lieve entità, incluse diarrea o stipsi. Questo effetto in genere decresce proseguendo il trattamento.

Sono stati occasionalmente riportati casi di stomatite e ulcere alla bocca. In associazione all'utilizzo di proguanile si sono osservati casi isolati di reazioni cutanee e perdita di capelli, quest'ultima reversibile.

Sono state raramente riportate reazioni allergiche che si sono manifestate sotto forma di orticaria o angioedema e molto raramente di vasculite.

Febbre correlata al farmaco e colestasi possono manifestarsi molto raramente in pazienti che assumono Paludrine.

Sono stati segnalati casi molto rari dei seguenti eventi indesiderati: effetti epatici; desquamazione del palmo delle mani e della pianta dei piedi; pancitopenia, trombocitopenia e neutropenia. Gli effetti sono risultati generalmente reversibili dopo sospensione del farmaco.

Nei pazienti con insufficienza renale grave si sono verificate alterazioni ematologiche.

#### **4.9 Sovradosaggio**

In caso di sovradosaggio possono manifestarsi: ematuria, irritazione renale, disturbi a livello epigastrico e vomito.

Non si conoscono antidoti specifici e il trattamento è sintomatico.

### **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Antimalarici – biguanidi. Codice ATC: P01BB01

Paludrine è attivo sulle forme tessutali di alcuni ceppi di *P. falciparum* attraverso un metabolita attivo, il cicloguanile.

Il meccanismo d'azione è probabilmente dovuto all'inibizione della diidrofolato reductasi. L'effetto di questa azione è quello di prevenire la schizogonia agendo principalmente attraverso l'inibizione dello sviluppo degli schizonti sulle forme tessutali primarie.

L'azione chemioprolattica di proguanile si esplica mediante blocco della maturazione delle forme tessutali epatiche di *P. falciparum*. L'efficacia profilattica antimalarica di proguanile può essere potenziata dall'assunzione di cloroquina in virtù delle caratteristiche di sequenzialità dei loro meccanismi di azione.

#### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Rapido, il picco plasmatici viene raggiunto in 3-4 ore. Il metabolita attivo (cicloguanile) raggiunge il picco più lentamente (4-9 ore).

### Emivita

L'emivita di proguanile è di 14-20 ore, mentre quella di cicloguanile è dell'ordine delle 20 ore. L'accumulo durante somministrazioni ripetute è quindi limitato, dal momento che lo steady-state viene raggiunto approssimativamente entro 3 giorni.

### Metabolismo

La trasformazione di proguanile in cicloguanile è associata all'attività del citocromo P450, CYP 2C19. Una parte più piccola della trasformazione di proguanile in cicloguanile è probabilmente catalizzata dal CYP 3A4.

### Eliminazione

L'eliminazione del farmaco avviene sia attraverso le feci sia principalmente, attraverso le urine.

Nel caso in cui la dose giornaliera non venga assunta, i livelli ematici decadono rapidamente, anche se la scomparsa totale del farmaco dal circolo avviene solo dopo 3-5 giorni dalla sospensione del trattamento.

## **5.3 Studi preclinici di sicurezza**

Con proguanile è stata acquisita un'ampia esperienza clinica. Tutte le informazioni di rilievo sono state riportate nei paragrafi specifici di questo documento.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Amido di mais, calcio carbonato, gelatina, magnesio stearato.

### **6.2 Incompatibilità**

Nessuna nota.

### **6.3 Periodo di validità**

A confezionamento integro: 5 anni

### **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Conservare a temperatura inferiore a +30° C.

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

Flacone in polietilene.

Confezione di 100 compresse da 100 mg

### **6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione**

Vedere 4.2 "Posologia e modo di somministrazione"

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

AstraZeneca UK Limited

Macclesfield  
Cheshire (Regno Unito)

Rappresentante per l'Italia:  
**AstraZeneca S.p.A.**  
Palazzo Volta - Via F. Sforza  
Basiglio (MI)

**8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

100 compresse da 100 mg - AIC 028278012

**9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Giugno 1992 / Giugno 2002

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Aprile 2006