

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Atovaquone e Proguanile Mylan Generics 250 mg/100 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa di Atovaquone e Proguanile Mylan Generics compresse rivestite con film contiene atovaquone 250 mg e proguanile cloridrato 100 mg.

Eccipienti con effetto noto:

Ogni compressa rivestita con film contiene 3.82 mg di lattosio .

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Sono compresse rivestite con film, di colore giallo-marrone, rotonde, biconvesse, con inciso "A-P" su "2" su un lato e "M" sul lato opposto.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

Profilassi della malaria da *Plasmodium falciparum*.

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

Poiché Atovaquone e Proguanile Mylan Generics 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 medicinali 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

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 (soggetti semi-immuni) nelle aree endemiche, la sicurezza e l'efficacia di Atovaquone e Proguanile Mylan Generics 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.

Posologia negli adulti

Una compressa una volta al giorno.

Le compresse di Atovaquone e Proguanile Mylan Generics non sono indicate per la profilassi della malaria nelle persone con peso corporeo inferiore ai 40 kg. Altri dosaggi farmaceutici possono essere più appropriati per la profilassi della malaria in persone con un peso inferiore ai 40 kg.

Trattamento

Adulti

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

Bambini

	Posologia/giorno
Range di peso corporeo (kg)	Nr. di compresse
11-20	Una compressa al giorno per tre giorni consecutivi
21-30	Due compresse al giorno in un'unica somministrazione per tre giorni consecutivi
31-40	Tre compresse al giorno in un'unica somministrazione per tre giorni consecutivi
>40	La dose consigliata per gli adulti.

Anziani

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

Compromissione epatica

Uno studio di farmacocinetica indica che non è necessaria alcuna modifica della posologia nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. Benché 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).

Compromissione renale

Gli studi di farmacocinetica indicano che non è necessaria alcuna modifica della posologia nei pazienti con danno 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 all'Atovaquone e Proguanile Mylan Generics 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 danno renale vedere 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 Mylan Generics deve comunque essere somministrato ma l'esposizione sistemica di atovaquone sarà ridotta. In caso di vomito entro un'ora dalla somministrazione, deve essere assunta una seconda dose.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Atovaquone e Proguanile Mylan Generics è controindicato nella profilassi della malaria da *P. falciparum* in pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina < 30 ml/min).

4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

Non è stata stabilita l'efficacia e la sicurezza dell'Atovaquone e Proguanile Mylan Generics compresse nella profilassi della malaria nei pazienti che hanno un peso corporeo inferiore ai 40 kg o nel trattamento della malaria in pazienti pediatrici di peso inferiore agli 11 Kg.

Le persone che assumono Atovaquone e Proguanile Mylan Generics per la profilassi o il trattamento della malaria devono assumere un'ulteriore dose qualora essi vomitino entro un'ora dalla somministrazione. Nel caso di diarrea deve essere continuato il normale dosaggio.

L'assorbimento di atovaquone può essere ridotto in pazienti con diarrea o vomito, ma negli studi clinici la diarrea o il vomito non sono stati associati con una ridotta efficacia di atovaquone/proguanile per la profilassi della malaria. Tuttavia come per altri agenti antimalarici, i soggetti con diarrea o vomito devono essere avvertiti di continuare a seguire le misure preventive antimalariche mediante misure personali di protezione (insetticidi, zanzariere).

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

Atovaquone/proguanile 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 stati riportate reazioni allergiche gravi (inclusa anafilassi) in pazienti trattati con atovaquone/proguanile. Se i pazienti avvertono una reazione allergica (vedere paragrafo 4.8) Atovaquone e Proguanile Mylan Generics deve essere interrotto immediatamente e iniziato un trattamento appropriato.

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

In caso di esacerbazioni infettive causate da *P. falciparum*, dopo trattamento con Atovaquone e Proguanile Mylan Generics, o di fallimento della chemioprolassi, i pazienti devono essere trattati con un diverso agente schizonticida ematico.

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

La somministrazione concomitante di atovaquone/proguanile ed efavirenz o inibitori delle proteasi potenziati deve essere evitato quando è possibile (vedere paragrafo 4.5).

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

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

Si consiglia cautela quando si inizia o si interrompe la profilassi della malaria o il trattamento con atovaquone/proguanile in pazienti in trattamento continuo con warfarin e altri anticoagulanti cumarinici (vedere paragrafo 4.5).

Atovaquone può aumentare i livelli di etoposide e il 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 all'atovaquone/proguanile nel trattamento della malaria da *P. falciparum* in fase acuta (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2).

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

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

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

Quando somministrato con efavirenz o inibitori delle proteasi potenziati, è stata osservata una diminuzione delle concentrazioni di atovaquone fino al 75%. Questa combinazione deve essere evitata per quanto possibile (vedere paragrafo 4.4).

Il proguanile può potenziare l'effetto del warfarin e di altri anticoagulanti cumarinici che può causare un 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 un aggiustamento della dose di anticoagulante orale durante il trattamento con atovaquone/proguanile o dopo la sua sospensione, in base ai risultati dei valori di INR.

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

In seguito a co-somministrazione di atovaquone a dosi di 45 mg/kg/die nei bambini (n = 9) con leucemia linfoblastica acuta per la profilassi della PCP (polmonite da *Pneumocystis carinii*) è stato osservato un aumento delle concentrazioni plasmatiche (AUC) di etoposide e del suo metabolita il catecolo di etoposide di una mediana del 8,6% (P = 0,055) e del 28,4% (P = 0,031) (rispettivamente rispetto alla co-somministrazione di etoposide e trimetoprim-sulfametossazolo). Deve essere prestata cautela nei pazienti che ricevono una 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 e 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 rischio potenziale è sconosciuto.

Gli studi negli animali (in topi e conigli) non hanno mostrato alcuna evidenza di teratogenicità dell'associazione (vedere paragrafo 5.3).

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 Atovaquone e Proguanile Mylan Generics 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 atovaquone-proguanile agisce inibendo la diidrofolato reductasi del parassita. Non ci sono dati clinici indicativi che un'integrazione di folato diminuisca l'efficacia del farmaco. Per le donne in stato di gravidanza che assumono integrazioni di folati per prevenire difetti del tubo neurale nei nati, tali integrazioni devono essere continuate durante l'assunzione di Atovaquone e Proguanile Mylan Generics.

Allattamento

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

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

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

Fertilità

Non sono disponibili dati sugli effetti della combinazione sulla fertilità, ma in studi su animali i singoli componenti atovaquone e proguanile non hanno mostrato effetti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Negli studi clinici dell'atovaquone/proguanile nel trattamento della malaria, gli eventi avversi più frequentemente riportati sono stati dolore addominale, cefalea, anoressia, nausea, vomito, diarrea e tosse.

Negli studi clinici dell'atovaquone/proguanile per la profilassi della malaria, gli eventi avversi più frequentemente riportati, indipendentemente dalla loro correlazione, sono stati cefalea, dolore addominale e diarrea.

La seguente tabella fornisce un riassunto delle reazioni avverse segnalate di sospetta (almeno possibile) relazione causale associata all'uso di atovaquone/proguanile riportate 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 sulla sicurezza a lungo termine nei bambini. In particolare non sono stati studiati gli effetti a lungo termine di Atovaquone e Proguanile Mylan Generics sulla crescita, sulla pubertà e sullo sviluppo in generale.

Classificazione sistemica organica	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
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. Disturbo psicotico
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Insonnia, vertigini			Convulsioni
Patologie cardiache			Palpitazioni		Tachicardia
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Tosse			
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, eruzione cutanea	Perdita di capelli, orticaria		Sindrome di Stevens-Johnson, erythema multiforme, vesciche, esfoliazione cutanea, reazioni di fotosensibilità
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Febbre			

1. Frequenza ricavata dal riassunto delle caratteristiche del prodotto dell'atovaquone. I pazienti partecipanti agli studi clinici con atovaquone hanno ricevuto dosi più elevate e spesso manifestavano le complicanze della malattia avanzata dell'immuno-deficienza umana (HIV). Questi eventi possono essere stati osservati con più bassa frequenza o non rilevati negli studi clinici con atovaquone/proguanile.

2. Osservata 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 il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Non vi è sufficiente esperienza per prevedere le conseguenze o suggerire una gestione specifica del sovradosaggio di atovaquone/proguanile. Tuttavia, nei casi riportati di sovradosaggio gli effetti osservati erano coerenti con i noti effetti indesiderati del farmaco. Nei casi ove si sospetti sovradosaggio, si deve attuare una appropriata terapia sintomatica e di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria Farmacoterapeutica: Antiprotozoari, Antimalarici, biguanidi.

Codice ATC: P01B B51

Meccanismo di azione

I costituenti dell'Atovaquone e Proguanile Mylan Generics, Atovaquone e Proguanile Mylan Generics 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 diidrofollato reduttasi, che interrompe la sintesi del deossitimidilato. Il proguanile ha anche un'attività antimalarica indipendente dalla sua metabolizzazione in cicloguanile, e il proguanile, ma non il cicloguanile, è in grado di potenziare la capacità dell'atovaquone di abbattere il potenziale della membrana mitocondriale nei parassiti della malaria. Quest'ultimo meccanismo, può spiegare la sinergia osservata qualora l'atovaquone e il proguanile vengano usati in associazione.

Microbiologia

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

Resistenza

L'atovaquone non dà resistenza crociata con altri farmaci antimalarici di uso corrente. Negli studi *in vitro* 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.

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 Atovaquone e Proguanile Mylan Generics compresse rivestite con film 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 Mylan Generics è in funzione del peso corporeo.

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

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

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

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

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 atovaquone/proguanile 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 sia nel bambino.

La clearance orale di Atovaquone e Proguanile Mylan Generics 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 nei bambini

Negli studi clinici, in cui i bambini hanno ricevuto atovaquone/proguanile dosato dal peso corporeo, i livelli minimi di atovaquone, proguanile e cicloguanile nei bambini sono stati generalmente compresi nell'intervallo osservato negli adulti.

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 dell'atovaquone-proguanile compresse 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'umentata 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

Cellulosa microcristallina
Povidone (K-30)
Crospovidone tipo A
Poloxamer 188
Magnesio stearato

Rivestimento

Titanio diossido (E171)
Lattosio monoidrato
Macrogol 4000
Ipromellosa 15cP (E464)
Ipromellosa 50cP (E464)
Ipromellosa 3cp (E464)
Ossido di ferro rosso (E172)
Ossido di ferro nero (E172)
Ossido di ferro giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Blister in PVC-foglio di alluminio: 2 anni

Blister in OPA/Alluminio/ PVC-foglio di alluminio: 2 anni

Blister in PVC/PVdC-foglio di alluminio: 3 anni

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare il medicinale nella confezione originale per proteggerlo dall'umidità.

Solo per blister in PVC-alluminio: non conservare a temperatura superiore a 25° C.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Blister in PVC-foglio di alluminio

Blister in OPA/Alluminio/ PVC-foglio di alluminio
Blister in PVC/PVdC-foglio di alluminio

Confezioni: 12, 24, 30, 36, 48 compresse o 12 x 1, 24 x 1, 30 x 1, 36 x 1, 48 x 1 compresse in blister divisibili per dose unitaria.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Istruzioni per l'uso 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

Mylan S.p.A.
Via Vittor Pisani, 20
20124 Milano - Italia

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

040697017 - "250 MG/100 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 12 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL
040697029 - "250 MG/100 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 12 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC-AL
040697031 - "250 MG/100 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 12 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC-AL
040697043 - "250 MG/100 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 12X1 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL
040697056 - "250 MG/100 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 12X1 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC-AL
040697068 - "250 MG/100 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 12X1 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC-AL
040697070 - "250 MG/100 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 24 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL
040697082 - "250 MG/100 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 24 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC-AL
040697094 - "250 MG/100 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 24 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC-AL
040697106 - "250 MG/100 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 24X1 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL
040697118 - "250 MG/100 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 24X1 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC-AL
040697120 - "250 MG/100 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 24X1 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC-AL
040697132 - "250 MG/100 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL
040697157 - "250 MG/100 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC-AL
040697171 - "250 MG/100 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC-AL

040697144 - 250 MG/100 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30X1 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/AL
040697169 - "250 MG/100 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30X1 COMPRESSE IN BLISTER
OPA/AL/PVC-AL
040697183 - 250 MG/100 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30X1 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PVDC-AL
040697195 - "250 MG/100 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 36 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/AL
040697233 - 250 MG/100 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 36 COMPRESSE IN BLISTER
OPA/AL/PVC-AL
040697272 - 250 MG/100 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 36 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PVDC-AL
040697207 - 250 MG/100 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 36X1 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/AL
040697245 - "250 MG/100 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 36X1COMPRESSE IN BLISTER
OPA/AL/PVC-AL
040697284 - 250 MG/100 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 36X1 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PVDC-AL
040697219 - "250 MG/100 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 48 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/AL
040697258 - 250 MG/100 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 48 COMPRESSE IN BLISTER
OPA/AL/PVC-AL
040697296 - 250 MG/100 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 48 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PVDC-AL
040697221- 250 MG/100 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 48X1 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/AL
040697260 - "250 MG/100 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 48X1 COMPRESSE IN BLISTER
OPA/AL/PVC-AL
040697308 - 250 MG/100 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 48X1 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PVDC-AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione Novembre 2013
Data dell'ultimo rinnovo

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO