



NOTE INFORMATIVE MALARONE

DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MALARONE 250 mg/100 mg compresse rivestite con film

INFORMAZIONI CLINICHE

Indicazioni terapeutiche

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

È indicato per:

Profilassi della malaria da *Plasmodium falciparum*.

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

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

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

Posologia e modo di somministrazione

Modo di somministrazione

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

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

Posologia

Profilassi:

La profilassi deve:

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

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

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

- Dosaggio negli adulti

Una compressa di Malarone una volta al giorno.

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

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

Trattamento:

- Dosaggio negli adulti

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

- Dosaggio nei bambini

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

- **Dosaggio negli anziani**

Uno studio di farmacocinetica indica che non è necessaria alcuna modifica del dosaggio negli anziani

- **Dosaggio nei pazienti con ridotta funzionalità epatica**

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

- **Dosaggio nei pazienti con ridotta funzionalità renale**

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

Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati a pagina 5.

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

Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

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

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

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

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

Nel caso di infezioni causate dal *P. falciparum* che riacutizzano dopo il trattamento con Malarone o nel caso di fallimento della chemiopprofilassi dopo il trattamento con Malarone, 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.

La somministrazione concomitante di Malarone e **efavirenz** o di **inibitori della proteasi** potenziati deve essere evitata quando possibile.

La somministrazione concomitante di Malarone e **rifampicina o rifabutina** non è raccomandata.

L'uso concomitante di **metoclopramide non è raccomandato**. Deve essere somministrato un altro trattamento antiemetico.

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

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

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

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

Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

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

Il trattamento concomitante con **metoclopramide** è stato associato a una significativa diminuzione (circa 50%)

delle concentrazioni plasmatiche di atovaquone . Deve essere somministrato un altro trattamento antiemetico. È stato osservato che le concentrazioni di atovaquone, quando somministrato con **efavirenz o inibitori della proteasi potenziati**, diminuiscono fino al 75%. Questa combinazione deve essere evitata quando possibile. Il proguanile può potenziare l'effetto del **warfarin (Coumadin) e di altri anticoagulanti cumarinici**, con conseguente aumento del rischio di emorragia. Il meccanismo di questa potenziale interazione farmacologica non è stato stabilito. Si raccomanda cautela quando si inizia o si interrompe la profilassi della malaria o il trattamento con atovaquone-proguanile in pazienti sottoposti a trattamento continuo con anticoagulanti orali. Può essere necessario aggiustare la dose dell'anticoagulante orale durante il trattamento con Malarone o dopo la sua interruzione, in base ai risultati del tempo di protrombina (INR=International Normalized Ratio). Il trattamento concomitante con **tetraciclina** è stato associato ad una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di atovaquone. È stato dimostrato che la co-somministrazione di atovaquone a dosi di 45mg/kg/die in bambini (n = 9) con **leucemia linfoblastica acuta** per la profilassi di PCP aumenta le concentrazioni plasmatiche (AUC) di **etoposide** e del suo metabolita catecol etoposide di una mediana del 8,6% (P = 0,055) e del 28,4% (P = 0,031) (confrontate rispettivamente con la co-somministrazione di etoposide e sulfametossazolo-trimetoprim). Deve essere usata prudenza nei pazienti sottoposti a terapia concomitante con etoposide . 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.

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 potenziale rischio è sconosciuto.

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

Tossicità materna è stata evidenziata nelle coniglie gravide durante uno studio di teratogenesi.

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

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

- Allattamento al seno

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

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

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

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

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

Effetti indesiderati

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

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

La seguente tabella fornisce un riassunto delle reazioni avverse che sono state segnalate per avere una sospetta (o almeno possibile) correlazione causale con il trattamento con atovaquone proguanile negli studi clinici e nelle segnalazioni spontanee successive alla commercializzazione. ≥

La seguente convenzione viene utilizzata per la classificazione della frequenza: **molto comune** (1/10); **comune** (1/100, <1/10); **non comune** (1/1.000, <1/100); **raro** (1/10.000, <1/1.000); **non nota** (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

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

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

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

2. Osservato nelle segnalazioni spontanee successive alla commercializzazione, la cui frequenza è pertanto non nota.

3. Osservata con proguanile.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è

richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco, Sito web: <http://www.agenziafarmaco.go.it/it/responsabili>

Sovradosaggio

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

Elenco degli eccipienti

<u>NUCLEO</u>	<u>RIVESTIMENTO</u>
Polossamero 188	Ipromellosa
Cellulosa microcristallina	Titanio diossido E 171
Idrossipropilcellulosa a basso grado di sostituzione	Ossido di ferro rosso E 172
Povidone K 30	Macrogol 400
Carbossi metiamido sodico (Tipo A)	Polietilenglicole 8000
Magnesio stearato	

9 - DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE: 08/07/2012

10 - DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO: Dicembre 2013

Per qualsiasi ulteriore chiarimento, o qualora volesse approfondire ancor più nel dettaglio alcuni aspetti tecnici inerenti il trattamento proposto, può recarsi presso l'Ufficio Vaccinazioni (c/o UOC Cure Primarie e Salute Territoriale), previo appuntamento telefonico al 0549 994217-994403 Ambulatorio Viaggi Internazionali.

La presente nota informativa Mi è stata consegnata

dal/la Dott./ssa/Inf. Ass. San. _____

il giorno _____ alle ore _____.

Cognome e Nome della paziente (scrivere in stampatello leggibile)

Firma per ricevuta del/la paziente
