

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Falcimar, 250 mg + 100 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę produktu leczniczego Falcimar zawiera 250 mg atowakwonu i 100 mg proguanilu chlorowodoru.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Różowobrazowe do brązowych, dwustronnie wypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym oznaczeniem "404" na jednej stronie i wytłoczonym oznaczeniem "G" na drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Falcimar jest produktem leczniczym złożonym zawierającym określone dawki atowakwonu i proguanilu chlorowodoru, który działa schizontobójczo na znajdujące się we krwi oraz wątrobie schizonty *Plasmodium falciparum* - pierwotniaka wywołującego malarię.

Falcimar jest stosowany w:

- profilaktyce malarii spowodowanej przez pierwotniaka *Plasmodium falciparum* u osób dorosłych i dzieci o masie ciała ponad 40 kg.
- leczeniu ostrej, niepowikłanej malarii spowodowanej przez pierwotniaka *Plasmodium falciparum* u osób dorosłych i dzieci o masie ciała 11 kg lub większej.

Ze względu na to, że Falcimar jest skuteczny w zarażeniach spowodowanych przez wrażliwe i odporne na inne leki szczepy *P. falciparum*, szczególnie zaleca się go w profilaktyce i leczeniu malarii spowodowanej przez szczepy *P. falciparum* odporne na inne leki przeciwmalaryczne.

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne i lokalne informacje dotyczące częstości występowania oporności na leki przeciwmalaryczne. Oficjalne wytyczne zawierają zazwyczaj wskazówki przygotowane przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) i organy opieki zdrowotnej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Profilaktyka:

Profilaktyka powinna:

- zostać rozpoczęta od 24 do 48 godzin przed dotarciem na rejon endemiczny malarii,
 - być kontynuowana w trakcie pobytu,
 - trwać przez kolejne 7 dni od opuszczenia rejonu.
-

Bezpieczeństwo i skuteczność działania produktu leczniczego Falcimar na częściowo odpornych mieszkańców rejonów endemicznych zostały ustalone w badaniach trwających do 12 miesięcy. W przypadku osób nieodpornych, średni czas ekspozycji na działanie produktu w badaniach klinicznych trwał 27 dni.

Osoby dorosłe i młodzieży o masie ciała większej niż 40 kg:

Jedna tabletkę produktu leczniczego Falcimar dziennie.

Tabletki produktu leczniczego Falcimar 250 mg /100 mg nie są zalecane w profilaktyce malarii u osób o masie ciała mniejszej niż 40 kg.

Leczenie:

Osoby dorosłe

Cztery tabletki produktu leczniczego Falcimar przyjmowane w pojedynczej dawce dobowej przez trzy kolejne dni.

Dzieci o masie ciała 11 kg lub większej:

≥ 11 do < 21 kg masy ciała. Jedna tabletkę codziennie przez trzy kolejne dni.

≥ 21 do < 31 kg masy ciała. Dwie tabletki w pojedynczej dawce dobowej przez trzy kolejne dni.

≥ 31 do ≤ 40 kg masy ciała. Trzy tabletki w pojedynczej dawce dobowej przez trzy kolejne dni.

> 40 kg masy ciała. Dawka jak u osób dorosłych.

Osoby w podeszłym wieku

Badania farmakokinetyczne wskazują, że u osób w podeszłym wieku nie ma konieczności dostosowania dawkowania (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Badania farmakokinetyczne wskazują, że u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby dostosowywanie dawek nie jest konieczne. Mimo że nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, nie przewiduje się specjalnych środków ostrożności lub dostosowania dawkowania (patrz punkt 5.2).

Niewydolność nerek

Badania farmakokinetyczne wskazują, że u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, dostosowanie dawek nie jest konieczne. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) w leczeniu ostrej gorączki powodowanej przez *P. falciparum*, zaleca się stosowanie leków alternatywnych do produktu leczniczego Falcimar (patrz punkty 4.4 i 5.2). Aby dowiedzieć się więcej o profilaktyce malarii (*P. falciparum*) u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek - patrz punkt 4.3.

Sposób podawania

Dawkę dobową należy przyjmować każdego dnia o tej samej porze z pokarmem lub napojem mlecznym (w celu zapewnienia maksymalnej absorpcji).

Nie należy kruszyć tabletek.

Jeśli pacjenci w danym okresie nie tolerują pokarmu, to należy podać im Falcimar, lecz działanie ogólnoustrojowe atowakwonu będzie wówczas zmniejszone. W przypadku wymiotów, w ciągu godziny po podaniu produktu dawkę należy powtórzyć.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Falcimar jest przeciwwskazany w profilaktyce malarii (*P. falciparum*) u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml / min).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Jeżeli w profilaktyce lub leczeniu malarii osoby przyjmujące Falcimar wymiotują w ciągu godziny po przyjęciu dawki, powinna ona zostać przyjęta ponownie. W przypadku biegunki zaleca się kontynuowanie normalnego dawkowania. U osób z biegunką lub wymiotami wchłanianie atowakwonu może być słabsze, przy czym zaburzenia te nie miały związku z jego mniejszą skutecznością w badaniach klinicznych dotyczących profilaktyki malarii. Jednakże podobnie jak w przypadku innych leków przeciwmalarycznych, pacjentom u których wystąpiła biegunka lub wymioty należy zalecić kontynuowanie stosowania metod zapobiegania malarii, a mianowicie stosowanie środków ochrony osobistej (środków odstrasżających czy moskitier do zawieszenia nad łóżkiem).

U pacjentów z ostrą malarią i towarzyszącą biegunką lub wymiotami, należy rozważyć terapię alternatywną. Jeśli w leczeniu malarii u tych pacjentów jest stosowany Falcimar, należy uważnie monitorować parazytemię i stan kliniczny pacjenta.

Działanie produktu leczniczego Falcimar nie zostało sprawdzone w leczeniu malarii mózgowej ani innych ciężkich objawów powikłanej malarii, w tym hiperparazytemii, obrzęku płuc lub niewydolności nerek.

Od czasu do czasu u pacjentów przyjmujących Falcimar zgłaszano silne reakcje alergiczne (w tym anafilaksję). Jeśli u pacjentów wystąpi reakcja alergiczna (patrz punkt 4.8), należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego Falcimar i rozpocząć stosowne leczenie.

Wykazano, że Falcimar nie działa na hipnozoity *Plasmodium vivax*, ponieważ nawrót pasożyta zdarzał się nagminnie gdy malaria (*P. vivax*) była leczona wyłącznie tym produktem. Podróżujący silnie narażeni na obecność pasożytów *P. vivax* lub *P. ovale*, a także inne osoby zakażone przez jednego z tych pasożytów, wymagają dodatkowego leczenia lekiem działającym na hipnozoity.

W przypadku zakażeń wywołanych przez *P. falciparum* po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Falcimar lub gdy stosowanie tego produktu w profilaktyce było nieskuteczne, pacjenci powinni być leczeni różnymi lekami schizontobójczymi, ponieważ takie zdarzenia mogą świadczyć o oporności pasożyta.

Należy ściśle monitorować parazytemię u pacjentów przyjmujących jednocześnie tetracyklinę (patrz punkt 4.5).

W miarę możliwości należy unikać jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Falcimar i efawirenz lub wzmocnionych inhibitorów proteazy (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się jednoczesnego przyjmowania produktu leczniczego Falcimar z ryfampicyną lub ryfabutyką (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się również jednoczesnego stosowania metoklopramidu. Należy zastosować wówczas inne leczenie przeciwwymiotne (patrz punkt 4.5).

Zaleca się zachowywanie ostrożności podczas wprowadzania lub wycofywania profilaktyki malarycznej, lub podczas leczenia pacjentów produktem leczniczym Falcimar w trakcie ciągłego leczenia warfaryną i innymi lekami przeciwzakrzepowymi opartymi na kumarynie (patrz punkt 4.5).

Atowakwon może zwiększać stężenie etopozydu i jego metabolitu (patrz punkt 4.5).

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min), podczas leczenia ostrej malarii (*P. falciparum*) zaleca się alternatywy produkt dla produktu leczniczego Falcimar (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2).

Nie ustalono szczegółów dot. bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego Falcimar w profilaktyce malarii u pacjentów, o masie ciała mniejszej niż 40 kg lub w leczeniu malarii u dzieci, o masie ciała mniejszej niż 11 kg.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie ryfampicyny lub ryfabutyiny nie jest zalecane, ponieważ powoduje ono zmniejszenie stężenia atowakwonu w osoczu odpowiednio o około 50% i 34% (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne leczenie metoklopramidem wiąże się ze znacznym spadkiem (około 50%) stężenia atowakwonu w osoczu (patrz punkt 4.4). Wówczas należy zastosować inne leczenie przeciwwymiotne.

W przypadku jednoczesnego stosowania efawirenu lub wzmocnionych inhibitorów proteazy, obserwowany jest spadek stężenia atowakwonu do 75%. Należy unikać takiego skojarzenia leków, gdy tylko jest to możliwe (patrz punkt 4.4).

Proguanil może nasilać działanie warfaryny i innych leków przeciwzakrzepowych pochodnych kumaryny, co może prowadzić do zwiększenia ryzyka krwotoków. Mechanizm potencjalnej interakcji z lekami nie został ustalony. Należy zachować ostrożność podczas wprowadzania lub wycofywania profilaktyki malarycznej u pacjentów, lub podczas leczenia atowakwonem i proguanilem w trakcie ciągłego leczenia doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi. Dawkowanie doustnych leków przeciwzakrzepowych w trakcie leczenia produktem leczniczym Falcimar lub po rezygnacji z niego (w oparciu o wyniki INR) może wymagać dostosowania. Jednoczesne leczenie tetracykliną było związane ze spadkiem stężenia atowakwonu w osoczu. Jednoczesne podawanie atowakwonu i indynawiru powoduje spadek wartości C_{min} indynawiru (spadek o 23%, 90% CI 8-35%). Należy zachować ostrożność przepisując atowakwon wraz z indynawirem, ze względu na możliwy spadek stężenia indynawiru.

Podczas jednoczesnego podawania atowakwonu w profilaktyce PCP, w dawkach 45 mg/kg mc. na dobę dzieciom (n=9) z ostrą białaczką limfoblastyczną stwierdzono zwiększenie stężenia (AUC) etopozydu w osoczu i jego metabolitu (pirokatechiny) średnio o 8,6% (P=0,055) i 28,4% (P=0,031) (odpowiednio w porównaniu do jednoczesnego stosowania etopozydu i sulfametoksazolu z trimetoprymem). Należy zachować ostrożność u pacjentów podejmujących jednoczesne leczenie etopozydem (patrz punkt 4.4).

Proguanil jest metabolizowany głównie przez enzym CYP2C19. Nie są znane żadne potencjalne interakcje farmakokinetyczne enzymu CYP2C19 (patrz punkt 5.2) z innymi substratami, inhibitorami (np. moklobemidem, fluwoksaminą) lub induktorami (np. artemizyną, karbamazepiną).

Atowakwon silnie wiąże się z białkami (> 99%), lecz nie wypiera on innych silnie wiążących się z białkami leków *in vitro*, co wskazuje na to, że są mało prawdopodobne interakcje atowakwonu z takimi lekami.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ustalono czy równoczesne stosowanie atowakwonu i chlorowodorku proguanilu u kobiet w ciąży jest bezpieczne. Nie jest również znane związane z tym ryzyko.

Badania na zwierzętach nie wykazały żadnych dowodów teratogenności takiego skojarzenia leków. Nie wykazano niepożądanego działania poszczególnych składników produktu przy porodzie oraz

w okresie prenatalnym i po urodzeniu dziecka. Podczas badania teratogenności, stwierdzono toksyczne działanie na ciężarną samicę u królików (patrz punkt 5.3). Stosowanie produktu leczniczego Falcimar w ciąży należy rozważać tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści dla matki przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu.

Proguanil, substancja czynna produktu leczniczego Falcimar, działa przez hamowanie pasożytniczej reduktazy dihydrofolianowej. Nie ma danych klinicznych wskazujących na to, że suplementacja folianami zmniejsza skuteczność działania leku.

Kobiety w wieku rozrodczym przyjmujące foliany, aby zapobiec wadom wrodzonym cewki nerwowej, powinny nadal kontynuować ich przyjmowanie podczas stosowania produktu leczniczego Falcimar.

Karmienie piersią

W badaniu przeprowadzonym na szczurach, stężenie atowakwonu w mleku stanowiło 30% stężenia atowakwonu w osoczu matki. Nie wiadomo czy atowakwon przenika do mleka matki.

Proguanil przenika do mleka matki w małych ilościach.

Nie należy stosować produktu Falcimar u kobiet karmiących piersią.

Płodność

Aktualne dane dotyczące płodności kobiecej i męskiej są niewystarczające lub ich brak.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zgłaszano zawroty głowy. Należy ostrzegać pacjentów, że jeśli objawy te wystąpią to nie powinni prowadzić pojazdów, obsługiwać maszyn ani uczestniczyć w działaniach, które mogą być zagrożeniem dla nich lub innych ludzi.

4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych atowakwonu i proguanilu w leczeniu malarii, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były bóle brzucha, bóle głowy, anoreksja, nudności, wymioty, biegunka i kaszel.

W badaniach klinicznych atowakwonu i proguanilu w profilaktyce przeciwmalarycznej, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były bóle głowy, bóle brzucha i biegunka.

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie działań niepożądanych zgłoszonych w badaniach klinicznych i spontanicznie po wprowadzeniu leku do obrotu, które podejrzewano o prawdopodobieństwo związku (co najmniej jednego możliwego) przyczynowego z leczeniem atowakwonem i proguanilem. Przy klasyfikacji częstości stosuje się następującą konwencję:

Bardzo często ($\geq 1/10$); Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); Częstość nieznana (nie można jej określić na podstawie dostępnych danych).

Dostępne są ograniczone dane dotyczące długotrwałego wpływu na bezpieczeństwo stosowania u dzieci. W szczególności nie były badane długotrwałe skutki działania produktu leczniczego Falcimar na wzrost, dojrzewanie płciowe i ogólny rozwój dzieci.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana²
--	----------------------	---------------	-----------------------	---------------	--------------------------------------

Zaburzenia układu chłonnego i krwi		Anemia Neutropenia ¹			Pancytopenia u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ³
Zaburzenia układu immunologicznego		Reakcje alergiczne			Obrzęk naczynioruchowy ³ Anafilaksja (patrz punkt 4.4) Układowe zapalenie naczyń ³
Zaburzenia odżywiania i metabolizmu		Hiponatremia ¹ Anoreksja	Zwiększone stężenie amylazy ¹		
Zaburzenia psychiczne		Nietypowe sny Depresja	Niepokój	Halucynacje	Ataki paniki Płacz Koszmary senne Zaburzenia psychotyczne
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bezsenna Zawroty głowy			Drgawki
Zaburzenia serca			Kołatanie		Tachykardia
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Nudności ¹ Wymioty Biegunka Ból brzucha		Zapalenie jamy ustnej		Nietolerancja ze strony żołądka i jelit ³ Owrzodzenie jamy ustnej ³
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Podwyższona aktywność enzymów wątrobowych ^{1,4}			Żółtaczką Cholestaza ³
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Świąd Wysypka	Wypadanie włosów Pokrzywka		Zespół Stevensa-Johnsona Rumień wielopostaciowy Pęcherze Złuszczenie się skóry Nadwrażliwość na światło
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Gorączka			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Kaszel			

1. Częstość określona na podstawie wyników badań z atowakwonem. Pacjenci biorący udział w badaniach klinicznych atowakwonu otrzymywali większe dawki, które u danych osób często powodowały powikłania związane z zaawansowaną chorobą niedoboru odporności (HIV). Trudno zatem ocenić związek przyczynowy pomiędzy działaniami niepożądanymi u osób badanych a przyjmowaniem atowakwonu. W badaniach klinicznych atowakwonu i proguanilu tego typu występowały z o wiele mniejszą częstością lub wcale.
2. Zaobserwowane na podstawie spontanicznych zgłoszeń, które zostały sporządzone po wprowadzeniu do obrotu. Częstość nie jest znana.
3. Zaobserwowane na przykładzie proguanilu.
4. Dane kliniczne dotyczące atowakwonu i proguanilu wskazują, że nieprawidłowości wykazane przez testy czynności wątroby były odwracalne i nie były związane z niekorzystnymi zdarzeniami klinicznymi.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C,
02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Posiadana aktualnie wiedza jest niewystarczająca, aby móc przewidzieć konsekwencje lub zasugerować konkretne działania na wypadek przedawkowania produktu leczniczego Falcimar. W zgłoszonych przypadkach przedawkowania atowakwonu zaobserwowane objawy były zgodne ze znanymi dotąd działaniami niepożądanymi leku. W przypadku przedawkowania należy monitorować stan pacjenta i zastosować standardowe leczenie wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: LEKI PRZECIWMALARYCZNE, biguanidy, proguanil, kombinacje leków, kod ATC: P01BB51

Falcimar jest produktem złożonym zawierającym określone dawki atowakwonu i proguanilu chlorowodoru, który działa schizontobójczo na znajdujące się we krwi oraz wątrobie schizonty *Plasmodium falciparum* - pierwotniaka wywołującego malarię.

Sposób działania

Substancje czynne produktu leczniczego Falcimar, atowakwon i proguanilu chlorowodorek, zaburzają 2 różne szlaki metaboliczne pirymidyn, niezbędne w replikacji kwasów nukleinowych. Mechanizm działania atowakwonu polega na zahamowaniu transportu elektronu w mitochondriach *P. falciparum* na poziomie kompleksu cytochromu bc₁ i na obniżeniu potencjału błonowego mitochondriów.

Jednym z mechanizmów działania proguanilu (za pośrednictwem metabolitu proguanilu - cykloguanilu) jest hamowanie reduktazy dihydrofolianowej, która zaburza syntezę deoksytymidyny. Proguanil wykazuje również działanie przeciwmalaryczne niezależnie od jego metabolizmu do cyklokwaniu, a w przeciwieństwie do cykloguanilu może on zwiększać zdolność atowakwonu do osłabienia potencjału błonowego mitochondriów u pasożytów malarii. Ten ostatni mechanizm może wyjaśniać synergiczne działanie atowakwonu i proguanilu, stosowanych w skojarzeniu.

Mikrobiologia

Atowakwon wykazuje silną aktywność wobec *Plasmodium spp* (IC₅₀ *in vitro* przeciwko *P. falciparum* 0,23-1,43 ng/ml).

W aktualnym zastosowaniu atowakwon nie wykazuje krzyżowej oporności na jakiegokolwiek inne leki przeciwmalaryczne.

Wśród ponad 30 izolatów pierwotniaka *P. falciparum* wykryto oporność *in vitro* na chlorochinę (41% izolatów), chininę (32% izolatów), meflochinę (29% izolatów) i halofantrynę (48% izolatów), lecz nie na atowakwon (0% izolatów).

Działanie przeciwmalaryczne proguanilu jest wynikiem działania jego głównego metabolitu - cykloguanilu (IC₅₀ *in vitro* przeciwko różnym szczepom *P. falciparum* o długości 4-20 ng/ml; niektóre aktywności proguanilu i innego metabolitu, 4-chlorofenylobiguanidu, obserwuje się *in vitro* w 600-3000 ng/ml).

Atowakwon i proguanil działają schizontobójczo na znajdujące się we krwi schizonty, działają również na schizonty wątrobowe *P. falciparum*, odporne na inne leki przeciwmalaryczne i (lub) sulfadoksynę.

W badaniach *in vitro* na pierwotniaku *P. falciparum* wykazano synergiczne działanie atowakwonu i proguanilu. Zwiększona skuteczność została również wykazana w badaniach klinicznych zarówno u pacjentów z odpornością, jak i u tych bez wytworzonej odporności na zachorowanie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po stosowaniu zalecanej dawki nie występują interakcje farmakokinetyczne pomiędzy atowakwonem a proguanilem. W badaniach klinicznych, w których dzieci otrzymywały dawkę produktu leczniczego Falcimar zgodną z ich masą ciała, stężenia atowakwonu, proguanilu i cykloguanilu u dzieci zazwyczaj mieściły się w zakresie obserwowanym u osób dorosłych.

Wchłanianie

Atowakwon jest związkiem wysoce lipofilnym, o małej rozpuszczalności w wodzie. Farmakokinetyka atowakwonu jest podobna u zdrowych osób jak i u pacjentów zakażonych wirusem HIV. Nie są dostępne dane dotyczące biodostępności leku u osób zdrowych. U pacjentów zakażonych wirusem HIV, całkowita biodostępność pojedynczej dawki 750 mg tabletek atowakwonu (przyjmowanych z jedzeniem) wynosi 23%, po uwzględnieniu zmienności osobniczej około 45%.

Tłuszcze pokarmowe przyjmowane razem z atowakwonem zwiększają szybkość i stopień wchłaniania leku, zwiększając AUC 2-3 razy, a na czczo C_{max} zwiększa się 5 razy. Pacjentom zaleca się przyjmowanie tabletek Falcimar z pokarmem lub napojami mlecznymi (patrz punkt 4.2).

Proguanilu chlorowodorek wchłania się szybko i w znacznym stopniu, niezależnie od tego czy wcześniej zostały spożyte pokarmy.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji atowakwonu i proguanilu jest funkcją masy ciała.

Atowakwon silnie wiąże się z białkami (> 99%), lecz nie wypiera on innych silnie wiążących się z białkami leków *in vitro*, co wskazuje na to, że są mało prawdopodobne interakcje atowakwonu z takimi lekami. Po podaniu doustnym objętość dystrybucji atowakwonu u osób dorosłych i dzieci wynosi około 8,8 l/kg.

Proguanil w 75% wiąże się z białkami. Po podaniu doustnym objętość dystrybucji proguanilu u osób dorosłych i dzieci wynosi od 20 do 42 l/kg.

Wiązanie się atowakwonu i proguanilu w osoczu ludzkim nie wpływało na obecność innych substancji.

Metabolizm

Nie ma dowodów na to, że atowakwon jest metabolizowany, lecz jest on w nieznacznym stopniu wydalany z moczem wraz z lekiem macierzystym oraz z kałem w postaci niezmienionej ($\geq 90\%$).

Proguanilu chlorowoderek jest częściowo metabolizowany, głównie przez polimorficzny izoenzym 2C19 cytochromu P450, przy czym mniej niż 40% związku jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem. Jego metabolity, cykloguanil i 4-chlorofenylobiguanid są również wydalane z moczem. Podczas podawania produktu leczniczego Falcimar w zalecanych dawkach, metabolizm proguanilu prawdopodobnie nie ma wpływu na leczenie lub profilaktykę malarii.

Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji atowakwonu wynosi około 2-3 dni u osób dorosłych i 1-2 dni u dzieci.

Okres półtrwania w fazie eliminacji proguanilu i cykloguanilu wynosi około 12-15 godzin - zarówno u osób dorosłych, jak i u dzieci.

Klirens atowakwonu i proguanilu po podaniu doustnym zwiększa się wraz ze wzrostem masy ciała i jest o 70% większy u osoby o masie ciała około 80 kg w porównaniu z osobą o masie ciała około 40 kg. Po podaniu doustnym średni klirens u dzieci i dorosłych pacjentów o masie ciała od 10 do 80 kg wyniósł od 0,8 do 10,8 l/h dla atowakwonu i od 15 do 106 l/h dla proguanilu.

Farmakokinetyka u osób w podeszłym wieku

Nie stwierdzono istotnych klinicznie zmian średniej szybkości lub stopnia absorpcji atowakwonu lub proguanilu, u pacjentów w podeszłym wieku i młodych. Dostępność ogólnoustrojowa cykloguanilu jest większa u osób w podeszłym wieku w porównaniu z młodymi pacjentami (AUC wzrasta 140%, a C_{max} zwiększa się o 80%), podczas gdy okres półtrwania w fazie eliminacji jest zbliżony (patrz punkt 4.2).

Farmakokinetyka w zaburzeniach czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, klirens po podaniu doustnym i (lub) AUC atowakwonu, proguanilu i cykloguanilu mieszczą się w zakresie wartości obserwowanych u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

Wartości C_{max} i AUC atowakwonu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek są zmniejszone odpowiednio 64% i 54%.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, okres półtrwania w fazie eliminacji proguanilu ($t_{1/2}$ 39 h) i cykloguanilu ($t_{1/2}$ 37 h) jest wydłużony, co stanowi ryzyko kumulacji leku w wyniku wielokrotnego podawania (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Farmakokinetyka w zaburzeniach czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie stwierdzono żadnych istotnych klinicznie zmian w ekspozycji na atowakwon, w porównaniu do zdrowych pacjentów.

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby stwierdzono natomiast zwiększenie AUC dla proguanilu o 85% (bez zmian w okresie półtrwania w fazie eliminacji), a także spadek wartości C_{max} i AUC cykloguanilu o 65-68%.

Dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2) nie są dostępne.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność po wielokrotnym podaniu

Wyniki badań toksyczności po podaniu wielokrotnym atowakwonu w skojarzeniu z proguanilu chlorowodorkiem, zaobserwowane działania niepożądane były spowodowane wyłącznie przez proguanil, i zostały zaobserwowane po dawkach niewykazujących wyraźniejszego marginesu narażenia, w porównaniu z przewidywaną ekspozycją kliniczną. Jako że proguanil był w sposób bezpieczny i szeroko stosowany w leczeniu i profilaktyce malarii w dawkach podobnych do dawek zastosowanych w produkcie złożonym, ustalenia te mają niewielkie znaczenie kliniczne.

Badania toksycznego wpływu na rozrodczość:

U szczurów i królików nie stwierdzono działania teratogennego danego skojarzenia leków. Brakuje danych dotyczących wpływu takiego skojarzenia leków na płodność lub rozwój prenatalny i po urodzeniu, przy czym badania nad poszczególnymi składnikami produktu leczniczego Falcimar wykazały, że nie mają one wpływu na te parametry. W badaniu teratogenności takiego skojarzenia leków u królików, stwierdzono niewyjaśnione toksyczne działanie na ciężarne samice po ekspozycji ogólnoustrojowej podobnej do zaobserwowanej u ludzi przyjmujących zalecane dawki kliniczne.

Mutagenność:

Szeroki zakres testów mutagenności nie wykazał dowodów na to, że atowakwon lub proguanil jako pojedyncze leki wykazują działanie mutagenne. Nie przeprowadzono badań dotyczących mutagenności atowakwonu w skojarzeniu z proguanilem. Cykloguanil, będący aktywnym metabolitem proguanilu, dał również wynik negatywny w teście Ames, ale w teście prowadzonym na komórkach chłoniaka u myszy i testach mikrojądrowych na myszach uzyskano wynik pozytywny. Pozytywne wyniki dla cykloguanilu (antagonisty dihydrofolianu) zostały znacznie zmniejszone lub zniesione przez suplementację kwasem foliowym.

Rakotwórczość:

Badania onkogenności samego atowakwonu u myszy wykazały zwiększoną częstość występowania gruczolaków i wątrobowo-komórkowych odmian raka. Nie prowadzono tego typu badań na szczurach, a wyniki testów mutagennych były negatywne. Wyniki te prawdopodobnie są spowodowane inherentną wrażliwością myszy na atowakwon i uważa się, że nie mają istotnego znaczenia klinicznego.

Badania na onkogenność prowadzone z samym proguanilem nie wykazały żadnych dowodów na jego rakotwórczość u szczurów i myszy.

Nie przeprowadzono badań na onkogeniczność dotyczących proguanilu w skojarzeniu z atowakwonem.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna

Hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Poloksamer 188
Powidon K30
Celuloza mikrokrystaliczna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Otoczka Opadry Brown 03C86943:

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 400
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Makrogol 8000

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVDC/Aluminium, w tekturowym pudełku.
Wielkość opakowań: 12, 24, 36, 60 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b
140 78 Praga 4
Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 24612

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.03.2018

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12.10.2023

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

21.12.2023
