

Состав и форма выпуска

Круглые, двояковыпуклые, розовые таблетки с гравировкой '\\GХ CMЗ\\' на одной стороне.

Каждая таблетка Маларон содержит 250 мг атоваквона и 100 мг прогуанила гидрохлорида.

Дополнительные компоненты: полоксамер 188, микрокристаллическая целлюлоза, низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза, повидон К30, гликолят крахмала натрия (тип А), стеарат магния, гипромеллоза, диоксид титана Е171, оксид железа красный Е172, макрогол 400, полиэтиленгликоль 8000.

Фармакологическое действие

Компоненты маларона, атоваквон и прогуанил гидрохлорид мешают двум различным путям, участвующим в биосинтезе пиримидинов, необходимых для репликации нуклеиновых кислот. Механизм действия атоваквона против *P. falciparum* заключается в ингибировании транспорта митохондриальных электронов на уровне комплекса цитохрома bc1 и коллапса мембранного потенциала митохондрий. Одним из механизмов действия прогуанила через его метаболит циклогуанил является ингибирование дигидрофолатредуктазы, которая нарушает синтез дезокситимидилата. Прогуанил также обладает противомаларийной активностью, не зависящей от его метаболизма в циклогуанил, и прогуанил, но не циклогуанил, способен усиливать способность атоваквона разрушать потенциал митохондриальной мембраны у малярийных паразитов. Этот последний механизм может объяснить синергизм, наблюдаемый, когда атоваквон и прогуанил используются в комбинации.

Микробиология

Атоваквон обладает сильной активностью в отношении *Plasmodium spp* (IC50 in vitro против *P. falciparum* 0,23-1,43 нг / мл).

Атоваквон не обладает перекрестной резистентностью с другими противомаларийными препаратами, которые используются в настоящее время. Из более чем 30 изолятов *P. falciparum* была выявлена резистентность in vitro к хлорохину (41% изолятов), хинину (32% изолятов), мефлохину (29% изолятов) и галофантрину (48% изолятов), но не к атоваквону. (0% изолятов).

Противомаларийная активность прогуанила проявляется через первичный метаболит циклогуанил (in vitro IC50 против различных штаммов *P. falciparum* 4-20 нг / мл; некоторая активность прогуанила и другого метаболита, 4-хлорфенилбигуанида, наблюдается in vitro при 600-3000 нг / мл).

В исследованиях *P. falciparum* in vitro было показано, что комбинация атоваквона и прогуанила является синергетической. Эта повышенная эффективность была также продемонстрирована в клинических исследованиях как с иммунной, так и неиммунной пациентами.

Фармакокинетика

Фармакокинетические взаимодействия между атоваквоном и прогуанилом в рекомендуемой дозе отсутствуют. В клинических испытаниях, где дети получали Маларон, дозированный по массе тела, минимальные уровни атоваквона, прогуанила и циклогуанила у детей обычно находятся в пределах, наблюдаемых у взрослых.

Абсорбция

Атоваквон является высоколипофильным соединением с низкой растворимостью в воде. У ВИЧ-инфицированных пациентов абсолютная биодоступность разовой дозы таблеток атоваквона в дозе 750 мг, взятых с пищей, составляет 23%, а вариабельность между субъектами - около 45%.

Пищевые жиры, принимаемые вместе с атоваквоном, увеличивают скорость и степень всасывания, увеличивая AUC в 2-3 раза и C_{max} в 5 раз по сравнению с голоданием. Пациентам рекомендуется принимать таблетки Маларон с едой или молочным напитком. Гидрохлорид прогуанила быстро и широко всасывается независимо от приема пищи.

Распределение

Кажущийся объем распределения атоваквона и прогуанила является функцией массы тела.

Атоваквон сильно связан с белками (> 99%), но не вытесняет другие препараты с высоким содержанием белка in vitro, что указывает на то, что значительные взаимодействия лекарств, возникающие в результате смещения, маловероятны.

После перорального приема объем распределения атоваквона у взрослых и детей составляет примерно 8,8 л / кг.

Прогуанил на 75% связан с белком. После перорального приема объем распределения прогуанила у взрослых и детей составлял от 20 до 42 л / кг.

В человеческой плазме на связывание атоваквона и прогуанила не влияло присутствие другого.

Биотрансформация

Нет никаких доказательств того, что атоваквон метаболизируется, и экскреция атоваквона с мочой незначительна, при этом исходное лекарственное средство преимущественно (> 90%) элиминируется с фекалиями без изменений.

Гидрохлорид прогуанила частично метаболизируется, главным образом, полиморфным изоферментом цитохрома P450 2C19, при этом менее 40% выводится с мочой в неизмененном виде. Его метаболиты, циклогуанил и 4-хлорфенилбигуанид, также

выводятся с мочой.

При назначении Маларона в рекомендуемых дозах состояние метаболизма прогуанила, по-видимому, не влияет на лечение или профилактику малярии.

Устранение

Период полувыведения атоваквона составляет около 2-3 дней у взрослых и 1-2 дня у детей.

Период полувыведения прогуанила и циклогуанила составляет около 12-15 часов как у взрослых, так и у детей.

Оральный клиренс для атоваквона и прогуанила увеличивается с увеличением массы тела и примерно на 70% выше у субъекта весом 80 кг по сравнению с субъектом весом 40 кг. Средний оральный клиренс у педиатрических и взрослых пациентов весом от 10 до 80 кг варьировал от 0,8 до 10,8 л / ч для атоваквона и от 15 до 106 л / ч для прогуанила.

Фармакокинетика у пожилых

Клинически значимых изменений средней скорости или степени абсорбции атоваквона или прогуанила между пожилыми и молодыми пациентами не наблюдается. Системная доступность циклогуанила выше у пожилых людей по сравнению с молодыми пациентами (AUC увеличивается на 140% и C_{max} увеличивается на 80%), но нет клинически значимых изменений в период его полувыведения.

Фармакокинетика при почечной недостаточности

У пациентов с почечной недостаточностью от легкой до умеренной степени оральный клиренс и / или данные AUC для атоваквона, прогуанила и циклогуанила находятся в диапазоне значений, наблюдаемых у пациентов с нормальной функцией почек.

Atovaquone C_{max} и AUC снижаются на 64% и 54%, соответственно, у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью период полувыведения прогуанила (t_{1/2} 39 ч) и циклогуанила (t_{1/2} 37 ч) увеличивается, что может привести к накоплению препарата при повторных дозировках.

Фармакокинетика при печеночной недостаточности

У пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью клинически значимых изменений в воздействии атоваквона по сравнению со здоровыми пациентами нет.

У пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью наблюдается увеличение AUC прогуанила на 85% без изменения периода полувыведения и снижение C_{max} и AUC на 65-68% для циклогуанила.

Данные о пациентах с тяжелой печеночной недостаточностью отсутствуют.

Показания к применению

Маларон применяется для:

- Профилактики малярии *Plasmodium falciparum*.
- Лечения острой, неосложненной малярии *Plasmodium falciparum*.

Поскольку Маларон эффективен против чувствительного к лекарствам и резистентного к лекарству *P. falciparum*, он особенно рекомендуется для профилактики и лечения малярии *P. falciparum*, когда возбудитель может быть устойчивым к другим противомалярийным препаратам.

Должны быть приняты во внимание официальные рекомендации и местная информация о распространенности устойчивости к противомалярийным препаратам. Официальные руководства обычно включают руководства ВОЗ и органов общественного здравоохранения.

Дозировка и способ применения

Суточную дозу следует принимать вместе с едой или молочным напитком (для обеспечения максимальной абсорбции) в одно и то же время каждый день.

Если пациенты не могут переносить пищу, следует вводить Маларон, но системное воздействие атоваквона будет снижено. В случае рвоты в течение 1 часа после введения дозы следует принять повторную дозу.

Профилактика:

- начинать за 24 или 48 часов до въезда в эндемичный по малярии район,
- продолжить в течение периода пребывания
- продолжить в течение 7 дней после выезда из зоны.

У жителей (полуиммунных субъектов) эндемичных районов безопасность и эффективность Малароне были установлены в исследованиях продолжительностью до 12 недель.

У неиммунных субъектов средняя продолжительность воздействия в клинических исследованиях составляла 27 дней.

Дозировка у взрослых

Одна таблетка Маларона в день.

Таблетки Маларон не рекомендуются для профилактики малярии у людей весом до 40 кг.

Педиатрические таблетки Malagone рекомендуются для профилактики малярии у лиц с массой тела менее 40 кг.

Лечение

Дозировка у взрослых

Четыре таблетки Malagone в виде одной дозы в течение трех дней подряд.

Дозировка у детей

- 11-20 кг массы тела - 1 таблетка в день в течение трех дней подряд.
- 21-30 кг массы тела - 2 таблетки в виде одной дозы в течение трех дней подряд.
- 31-40 кг массы тела - 3 таблетки в виде одной дозы в течение трех дней подряд.
- > 40 кг массы тела - доза как для взрослых.

Дозировка у пожилых

Фармакокинетическое исследование показывает, что в пожилом возрасте не требуется корректировки дозировки.

Дозировка при печеночной недостаточности

Фармакокинетическое исследование показывает, что не требуется корректировка дозировки у пациентов с легкой или умеренной печеночной недостаточностью. Хотя никаких исследований не проводилось у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью, никаких особых мер предосторожности или коррекции дозы не ожидается.

Дозировка при почечной недостаточности

Фармакокинетические исследования показывают, что не требуется коррекция дозы у пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатина <30 мл / мин) альтернативы Маларону для лечения острой малярии *P. falciparum* следует по возможности рекомендовать. Профилактику малярии *P. falciparum* у пациентов с несколькими нарушениями почек.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к активным веществам или любому из вспомогательных веществ.

Маларон противопоказан для профилактики малярии *P. falciparum* у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл / мин).

Особые предупреждения и меры предосторожности при использовании

Лица, принимающие Маларон для профилактики или лечения малярии, должны принимать повторную дозу, если у них рвота в течение 1 часа после введения дозы. В случае диареи нормальное дозирование должно быть продолжено. Абсорбция атоваквона может быть снижена у пациентов с диареей или рвотой, но диарея или рвота не были связаны со снижением эффективности в клинических испытаниях маларона для профилактики малярии. Однако, как и в случае с другими противомаларийными средствами, субъектам с диареей или рвотой следует рекомендовать продолжать меры по профилактике малярии, соблюдая меры личной защиты (репелленты, противомоскитные сетки).

У пациентов с острой малярией, имеющих диарею или рвоту, следует рассмотреть альтернативную терапию. Если для лечения малярии у этих пациентов используется Маларон, следует тщательно контролировать паразитемию и клиническое состояние пациента.

Маларон не был оценен для лечения церебральной малярии или других тяжелых проявлений осложненной малярии, включая гиперпаразитемию, отек легких или почечную недостаточность.

Иногда у пациентов, принимающих Маларон, отмечаются тяжелые аллергические реакции (включая анафилаксию). Если у пациентов возникает аллергическая реакция, следует немедленно прекратить прием Малароне и начать соответствующее лечение.

Было показано, что маларон не обладает эффективностью в отношении гипнозоитов *Plasmodium vivax*, так как рецидив паразита часто возникал, когда малярию *P. vivax* лечили только малароном. Путешественникам с интенсивным воздействием *P. vivax* или *P. ovale* и тем, у кого развивается малярия, вызванная любым из этих паразитов, потребуется дополнительное лечение препаратом, который активен против гипнозоитов.

В случае рецидивирующих инфекций, вызванных *P. falciparum* после лечения Малароном, или неудачной химиопрофилактики Малароном, пациентов следует лечить другим шизонтицидом крови, поскольку такие события могут отражать устойчивость паразита.

Паразитемия должна тщательно контролироваться у пациентов, получающих одновременно тетрациклин.

По возможности следует избегать одновременного приема Малароне и эфавиренца или усиленных ингибиторов протеаз.

Одновременный прием Малароне и рифампицина или рифабутина не рекомендуется.

Одновременный прием метоклопрамида не рекомендуется. Следует дать другое противорвотное лечение.

Рекомендуется соблюдать осторожность при начале или отмене профилактики малярии или лечения Малароном у пациентов, находящихся на постоянном лечении варфарином и другими антикоагулянтами на основе кумарина. Атоваквон может повышать уровень этопозида и его метаболита.

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл / мин)

альтернативы Маларону для лечения острой малярии *P. falciparum* следует по возможности рекомендовать.

Безопасность и эффективность Малароне (таблетки Атоваквон 250 мг / прогуанил гидрохлорид 100 мг) не установлены для профилактики малярии у пациентов, которые весят менее 40 кг, или при лечении малярии у детей, которые весят менее 11 кг.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия

Одновременный прием рифампицина или рифабутина не рекомендуется, поскольку известно, что он снижает концентрации атоваквона в плазме примерно на 50% и 34% соответственно.

Сопутствующее лечение метоклопрамидом было связано со значительным снижением (примерно на 50%) концентраций атоваквона в плазме. Следует дать другое противорвотное лечение.

При применении с эфавиренцем или усиленными ингибиторами протеаз концентрация атоваквона снижается на 75%. Эту комбинацию следует по возможности избегать.

Прогуанил может усиливать эффект варфарина и других антикоагулянтов на основе кумарина, что может привести к увеличению риска кровотечений. Механизм такого потенциального лекарственного взаимодействия не установлен. Рекомендуется соблюдать осторожность при начале или отмене профилактики малярии или лечения атоваквон-прогуанилом у пациентов, находящихся на непрерывном лечении пероральными антикоагулянтами. Доза перорального антикоагулянта может потребоваться корректировать во время лечения малароном или после его отмены на основании результатов МНО.

Сопутствующее лечение тетрациклином было связано со снижением концентрации атоваквона в плазме.

Было обнаружено, что совместное введение атоваквона в дозах 45 мг / кг / сутки у детей ($n = 9$) с острым лимфобластным лейкозом для профилактики РСР повышает плазменную концентрацию (AUC) этопозиды и его метаболита этопозиды катехола по медиане 8,6% ($p = 0,055$) и 28,4% ($p = 0,031$) (соответственно по сравнению с одновременным введением этопозиды и сульфаметоксазол-триметоприма). Следует соблюдать осторожность у пациентов, получающих сопутствующую терапию с Этопозид.

Прогуанил в основном метаболизируется CYP2C19. Однако потенциальные фармакокинетические взаимодействия с другими субстратами, ингибиторами (например, моклобемидом, флувоксамином) или индукторами (например, артемизинином, карбамазепином) CYP2C19 неизвестны.

Беременность и кормление грудью

Безопасность атоваквона и прогуанила гидрохлорида при одновременном назначении для

применения при беременности у человека не установлена, и потенциальный риск неизвестен.

Исследования на животных не выявили доказательств тератогенности комбинации. Отдельные компоненты не оказали влияния на роды или пре- и постнатальное развитие. Материнская токсичность наблюдалась у беременных кроликов во время исследования тератогенности.

Применение Маларона при беременности следует рассматривать только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Прогуанильный компонент Маларон действует, подавляя паразитическую дигидрофолатредуктазу. Нет клинических данных, свидетельствующих о том, что прием фолиевой кислоты снижает эффективность препарата. Для женщин детородного возраста, получающих добавки фолиевой кислоты для предотвращения врожденных дефектов нервной трубки, такие добавки следует продолжать при приеме Маларона.

Грудное вскармливание

Концентрации атоваквона в молоке в исследовании на крысах составляли 30% от одновременных концентраций атоваквона в материнской плазме. Не известно ли Атоваквон из организма в материнском молоке.

Прогуанил из организма в материнском молоке в небольших количествах.

Маларон не следует принимать кормящим грудью женщинам.

Влияние на способность управлять автомобилем и использовать машины

Головокружение не поступало. Пациенты должны быть предупреждены, что, если они затронуты, они не должны водить машину, управлять машинами или участвовать в действиях, где это может подвергнуть их или других людей риску.

Побочные эффекты

При использовании таблеток Маларон существует риск развития следующих нежелательных реакций:

- сыпь на коже;
- тошнота, приступы рвоты, диарея;
- головная боль;
- расстройства ночного сна;
- повышение температурного режима;
- анемия;
- в редких случаях возможно снижение уровня нейтрофильных гранулоцитов в крови; увеличение активности аминотрансфераз.

Частотность развития побочных действий при приеме значительно ниже по сравнению с другими противомалярийными средствами.

Передозировка

В зарегистрированных случаях передозировки атоваквона наблюдаемые эффекты соответствовали известным нежелательным эффектам препарата. В случае передозировки пациент должен находиться под наблюдением и применять стандартное поддерживающее лечение.

Условия хранения

Таблетки следует хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 30 градусов, в скрытом от солнца месте.

Условия продажи

По рецепту.