

Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu. Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

Monografie přípravku

^{Pr}PRIMAQUINE®

Primachin-difosfát

Tablety

Pro perorální podání

26.3 mg primachin-difosfátu (odpovídá 15 mg primachinu v čisté formě)

USP

Antimalarikum

sanofi-aventis Canada Inc.
1755 Steeles Avenue West
Toronto, ON
M2R 3T4

Datum schválení:
2026-01-09

Kontrolní číslo podání: 301045

Nedávné změny v textu informací o přípravku

7 Varování a bezpečnostní opatření	2025-06
7 Varování a bezpečnostní opatření, 7.1.1 Těhotenství	2025-06

Obsah

Některé oddíly nebo pododdíly, které v době vyhotovení nejnovějšího schváleného přípravku nejsou uvedeny.

Obsah

Část 1: Informace pro zdravotnické pracovníky	4
1 Indikace	4
1.1 Pediatrická populace	4
1.2 Geriatrická populace	4
2 Kontraindikace.....	4
4 Dávkování a způsob podání.....	5
4.1 Úvahy ohledně dávkování	5
4.2 Doporučená dávka a úprava dávkování.....	5
4.4 Způsob podání	6
4.5. Vynechaná dávka	6
5 Předávkování	7
6 Lékové formy, síla, složení a balení	7
7 Varování a bezpečnostní opatření.....	8
7.1 Specifická populace	10
7.1.1 Těhotenství	10
7.1.2. Kojení	10
7.1.3. Pediatrická populace	10
7.1.4. Geriatrická populace.....	10
8 Nežádoucí účinky.....	11
8.1. Přehled nežádoucích účinků	11
8.2. Nežádoucí účinky v klinických studiích	11
8.2.1. Nežádoucí účinky v klinických studiích – pediatrie	11
8.3. Méně časté nežádoucí účinky v klinických studiích	11
8.5. Nežádoucí účinky po uvedení na trh (post-marketingové)	11
Hlášení podezření na nežádoucí účinky	12

9 Lékové interakce	12
9.3 Interakce s chováním pacienta	12
9.4 Lékové interakce	12
9.5 Interakce s potravinami	14
9.6 Interakce s bylinnými přípravky	14
9.7 Interakce s laboratorními testy	14
10 Klinická farmakologie	14
10.1. Mechanismus účinku	14
10.2. Farmakodynamika	14
10.3 Farmakokinetika	15
11 Skladování, stabilita a likvidace	17
Část 2: Vědecké informace	18
13 Farmaceutické informace	18
14 Klinické studie	18
14.1. Klinické studie podle indikace Radikální léčba (prevence relapsu) malárie způsobené <i>Plasmodium vivax</i> a <i>Plasmodium ovale</i>	18
16 Ne-klinická toxikologie	19

Část 1: Informace pro zdravotnické pracovníky

1 Indikace

Přípravek PRIMAQUINE (primachin-difosfát) je indikován k radikální léčbě (prevenci relapsu) malárie způsobené *Plasmodium vivax* a *Plasmodium ovale*.

Je třeba zohlednit oficiální pokyny týkající se správného používání antimalarických léčivých přípravků.

1.1 Pediatrická populace

Pediatrickí pacienti bez deficitu G6PD (s tělesnou hmotností ≥ 30 kg a schopné polykat tablety): Na základě údajů předložených a přezkoumaných kanadským Ministerstvem zdravotnictví (Health Canada) byla stanovena bezpečnost a účinnost primachinu u pediatrických pacientů **bez** deficitu G6PD, s tělesnou hmotností **30 kg** a více a schopné polykat tablety; kanadské Ministerstvo zdravotnictví (Health Canada) proto schválilo indikaci pro pediatrické použití (viz [4 Dávkování a způsob podání](#)).

Pediatrickí pacienti s mírným až středně závažným deficitem G6PD (s tělesnou hmotností ≥ 20 kg a schopné polykat tablety): Na základě údajů předložených a přezkoumaných kanadským Ministerstvem zdravotnictví (Health Canada) byla stanovena bezpečnost a účinnost primachinu u pediatrických pacientů **s mírným až středně závažným** deficitem G6PD, s tělesnou hmotností **20 kg** nebo vyšší a schopností polykat tablety; kanadské Ministerstvo zdravotnictví (Health Canada) proto schválil indikaci pro pediatrické použití (viz [4 Dávkování a způsob podání](#)).

1.2 Geriatrická populace

Geriatrická populace (> 65 let věku): Účinnost a bezpečnost primachinu nebyly u starších pacientů s malárií vyvolanou *P. vivax* a *P. ovale* hodnoceny. Vzhledem k vyšší četnosti snížené renální, jaterní nebo srdeční funkce a přítomnosti doprovodných onemocnění či jiné lékové terapie u starších osob je nutné sledovat účinnost a nežádoucí účinky (viz [7 Varování a bezpečnostní opatření](#)).

2 Kontraindikace

Přípravek PRIMAQUINE je kontraindikován u:

- Pacientů s přecitlivělostí na primachin nebo na jakoukoli složku přípravku či součásti obalu. Úplný seznam pomocných látek viz [6 Lékové formy, síla, složení a balení](#).
- Akutně nemocných pacientů trpících systémovým onemocněním projevujícím se sklonem ke granulocytopenii, jako je revmatoidní artritida a lupus erythematodes, protože primachin může u těchto pacientů vyvolat leukopenii.
- Pacientů, kteří současně užívají jiné potenciálně hemolytické léky nebo látky tlumící myeloidní buňky kostní dřeně.
- Pacientů, kteří nedávno užívali nebo užívají mepakrin. Zdá se, že mepakrin potencuje toxicitu antimalarických sloučenin, které jsou strukturálně příbuzné primachinu.
- Pacientů se závažným deficitem glukózo-6-fosfátdehydrogenázy (G6PD).
- Těhotenství.

4 Dávkování a způsob podání

4.1 Úvahy ohledně dávkování

Primachin se doporučuje pouze pro radikální léčbu malárie způsobené *P. vivax* a *P. ovale* (prevence relapsu u malárie *P. vivax* a *P. ovale*), nebo po ukončení supresivní léčby chlorochin-difosfátem v oblastech, kde je malárie *P. vivax* nebo *P. ovale* endemická.

Pacienti trpící atakou malárie *P. vivax* nebo *P. ovale* nebo s parazitem v červených krvinkách by měli být nejprve absolvovat léčbu krevním schizontocidem, který rychle ničí erytrocytární parazity a ukončuje záchvat. Poté by měl být podán primachin-difosfát za účelem eradikace exo-erytrocytárních parazitů.

Pokud se primachin používá k prevenci opožděných primárních záchvatů a relapsu malárie způsobené *P. vivax* nebo *P. ovale* u osob, které se vrátily domů z oblastí, kde jsou tyto druhy plasmodií endemické, podávání primachinu se obecně zahajuje během posledních 2 týdnů léčby chlorochinem či jiným vhodným antimalarikem, nebo bezprostředně po jejím skončení.

Při podávání primachinu za účelem prevence relapsu by měl být vodítkem stav G6PD u pacientů.

4.2 Doporučená dávka a úprava dávkování

Dospělí pacienti bez deficitu G6PD:

Pro pacienty s tělesnou hmotností do 70 kg:

- Pro mírné (temperátní) kmeny: 1 tableta 15 mg (báze primachinu) denně po dobu 14 dnů.
- Pro tropické kmeny s častými relapsy: 2 tablety po 15 mg (báze primachinu), tj. 30 mg denně po dobu 14 dnů.

Pro pacienty s tělesnou hmotností > 70 kg:

- Je nutné použít dávku minimálně 30 mg denně, bez ohledu na kmen, aby bylo dosaženo celkové dávky 3,5 až 7 mg/kg (báze primachinu) během 14 dnů (viz [14 Klinické studie](#)).

Dospělí pacienti s mírným až středně závažným deficitem G6PD:

- 0,75 mg/kg báze primachinu jednou týdně po dobu 8 týdnů (viz [7 Varování a bezpečnostní opatření](#)), přičemž jednotlivá dávka nesmí překročit 45 mg.

Pediatrickí pacienti bez deficitu G6PD:

- Obvyklá dávka je 0,25 až 0,5 mg/kg/den po dobu 14 dnů, aby bylo dosaženo celkové dávky 3,5 až 7 mg/kg (báze primachinu) (viz [14 Klinické studie](#)).
- Přípravek PRIMAQUINE není vhodný pro děti s tělesnou hmotností nižší než 30 kg nebo pro děti, které nejsou schopny polykat tablety.
- U dětí s tělesnou hmotností 30 až 59 kg podávejte 1 tabletu denně po dobu 14 dnů, bez ohledu na kmen.
- U dětí a dospívajících s tělesnou hmotností 60 kg a více použijte dávkování pro dospělé.

Pediatrickí pacienti s mírným až středně závažným deficitem G6PD:

- 0,75 mg/kg báze primachinu jednou týdně po dobu 8 týdnů (viz [7 Varování a bezpečnostní opatření](#)), přičemž jednotlivá dávka nesmí překročit 45 mg (viz tabulka níže).
- Přípravek PRIMAQUINE není vhodný pro děti s tělesnou hmotností nižší než 20 kg nebo pro děti, které nejsou schopny polykat tablety.

Tělesná pacienta	hmotnost	Jedna dávka týdně po dobu 8 týdnů
20-39 kg		1 tableta
40-59 kg		2 tablety
≥ 60 kg		3 tablety

Starší pacienti:

Neexistují žádné specifické studie u starších osob. Vzhledem k vyšší četnosti snížené renální, jaterní nebo srdeční funkce a přítomnosti doprovodných onemocnění nebo jiné lékové terapie u starších osob je nutné sledovat účinnost a nežádoucí účinky (viz [7 Varování a bezpečnostní opatření](#)).

Porucha funkce jater:

Účinnost a bezpečnost primachinu nebyly hodnoceny u pacientů s poruchou funkce jater. Primachin je metabolizován v játrech za vzniku aktivních metabolitů a není známo, zda by účinnost mohla být u pacientů s poruchou funkce jater ovlivněna. Pokud je primachin těmto pacientům podáván, je nutné sledovat účinnost a nežádoucí účinky, zejména u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (viz [10.3 Farmakokinetika](#)).

Porucha funkce ledvin:

Bezpečnost primachinu po opakovaném podání nebyla hodnocena u pacientů s poruchou funkce ledvin. Pokud je primachin těmto pacientům podáván, je nutné sledovat výskyt nežádoucích účinků, zejména u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (viz [10.3 Farmakokinetika](#)).

4.4 Způsob podání

Užívání primachinu po jídle může zmírnit bolesti břicha nebo křeče spojené s požitím léku.

4.5. Vynechaná dávka

Pokud je dávka vynechána, musí být užita co nejdříve. Pokud je však již čas na další dávku, je třeba pokračovat v pravidelném dávkovacím schématu. Dvojnásobná dávka se nesmí užít.

5 Předávkování

Příznaky

Křeče v břiše, zvracení, žloutenka, pálivé bolesti v nadbřišku, poruchy CNS (včetně bolesti hlavy a nespavosti), kardiovaskulární poruchy (včetně srdeční arytmie a prodloužení intervalu QT), methemoglobinemie (projevující se cyanózou), středně závažná leukocytóza nebo leukopenie, granulocytopenie a anémie. Může dojít k akutní hemolýze, která je obzvláště závažná u pacientů s deficitem G6PD.

Léčba by měla zahrnovat buď podání aktivního uhlí, nebo vhodná opatření k odstranění primachinu ze žaludku vyvoláním zvracení či výplachem žaludku, a zajištění respirační a kardiovaskulární podpory. K potlačení tlumivého účinku primachinu na srdce lze intravenózně podat natrium-laktát. Může být nutná elektrická stimulace srdce (kardiostimulace). K podpoře vylučování močí lze podávat chlorid amonný v dávkách až 12 g denně perorálně. Symptomatická methemoglobinemie by měla být léčena 1 až 2 mg methylthioninium-chloridu (methylenové modři) na kg tělesné hmotnosti.

Informace o postupu při podezření na předávkování: Toxikologické informační středisko Klinika pracovního lékařství Všeobecné fakultní nemocnice v Praze (tel. 224 91 92 93 nebo 224 91 54 02)

6 Lékové formy, síla, složení a balení

Tabulka – Lékové formy, síla a složení

Cesta podání	Léková forma / Síla/Složení	Pomocné látky
Perorální	Tableta, 26.3 mg primachin-difosfátu (odpovídá 15 mg báze primachinu)	Karnaubský vosk, celulóza (mikrokrystalická), laktóza, magnezium-stearát, černý inkoust Opacode S-1-177003 (obsahuje šelakovou glazuru, propylenglykol, N-butylalkohol, černý oxid železitý, ethanol a methanol), Opadry bílý YS-1-7443 (obsahuje hypromelózu, polyethylenglykol 400, oxid titaničitý a polysorbát 80), polyethylenglykol 400, červený oxid železitý, škrob a mastek.

Popis

Každá růžová, potahovaná, konvexní kulatá tableta s černým potiskem stylizovaného písmene „W“ a „P97“ na jedné straně a bez potisku na druhé straně obsahuje: primachin-difosfát USP 26,3 mg (odpovídá 15 mg báze primachinu).

Neobsahuje lepek ani tartrazin.

Dostupné v lahvičkách po 100 kusech.

7 Varování a bezpečnostní opatření

Karcinogenita a genotoxicita

Předklinické údaje ukazují na potenciální riziko genotoxicity. Viz [16 Neklinická toxikologie](#).

Kardiovaskulární systém

○ Prodloužení intervalu QT

Vzhledem k riziku prodloužení intervalu QT se doporučuje opatrnost u pacientů se srdečním onemocněním, anamnézou komorových arytmií, nekorigovanou hypokalémií a/nebo hypomagnezémií nebo bradykardií (<50 tepů/min) a při současném podávání látek prodlužujících interval QT (viz [8 Nežádoucí účinky](#), [5 Předávkování](#)).

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Některé nežádoucí účinky (např. závratě) mohou zhoršit schopnost pacienta soustředit se a reagovat, a mohou tak představovat riziko v situacích, kde jsou tyto schopnosti zvláště důležité (např. řízení automobilu nebo obsluha strojů).

Hematologické účinky

U všech pacientů je třeba se vyhnout současnému podávání hemolytických látek (viz [9 Lékové interakce](#)). Pacienti by měli být upozorněni, aby neprodleně ukončili užívání přípravku PRIMAQUINE, pokud se objeví příznaky naznačující hemolytickou anemii (jako je ztmavnutí moči, bledost kůže, dušnost, závratě a únava), a aby okamžitě kontaktovali svého lékaře.

Po podání vysokých dávek primachinu byla pozorována anémie, methemoglobinemie a leukopenie (viz [5 Předávkování](#)); proto by doporučená dávka neměla být překročena. Během léčby je také vhodné provádět rutinní krevní vyšetření, zejména krevní obraz a stanovení hladiny hemoglobinu.

○ Hemolytická anémie a deficit G6PD

Vzhledem k riziku hemolytické anémie u pacientů s deficitem G6PD musí být před použitím primachinu proveden test na G6PD. Před zahájením léčby je vhodné vyšetřit pacienty na klinické známky těžké anémie nebo otestovat hladinu hemoglobinu. V případě těžké anémie by měl být test na G6PD a léčba primachinem odloženy až do ústupu anémie, aby se předešlo chybné diagnóze v důsledku retikulocytózy.

Před léčbou je nutné zkontrolovat výchozí hematokrit a hemoglobin a je vyžadováno pečlivé hematologické sledování (např. 3. a 8. den). Vzhledem k omezením testů G6PD si lékaři musí být vědomi zbytkového rizika hemolýzy a musí být k dispozici adekvátní lékařská podpora a následná péče pro zvládnutí rizika hemolýzy. Zvláštní opatrnost je nutná u osob s osobní nebo rodinnou anamnézou hemolytické anémie.

V případě mírného až středně závažného deficitu G6PD musí být rozhodnutí o předepsání primachinu založeno na posouzení rizik a přínosů jeho použití; pokud je podání primachinu zvažováno, dávkovací schéma by mělo být odpovídajícím způsobem upraveno (viz [4 Dávkování a způsob podání](#)) a je vyžadováno pečlivé hematologické sledování.

- **Methemoglobinemie**

Primachin může u pacientů bez rizikových faktorů způsobit přechodné zvýšení hladiny methemoglobinu až o 10 % (viz 8 Nežádoucí účinky). Methemoglobinemie může být závažná u pacientů, kteří mají deficit nikotinamidadenindinukleotid (NADH) methemoglobin-reduktázy nebo u pacientů léčených léky vyvolávajícími methemoglobinemii (například dapson nebo sulfonamidy, viz 9 Lékové interakce). V těchto případech je vyžadováno pečlivé sledování krevních parametrů.

Všichni pacienti by měli být poučeni, aby v případě výskytu příznaků methemoglobinemie (jako je namodralé zbarvení rtů nebo nehtů) okamžitě vyhledali lékařskou pomoc.

Jaterní/biliární/pankreatické

- **Genotyp CYP2D6**

Na základě neklinických údajů aktivita primachinu pravděpodobně závisí na tvorbě metabolitu(ů) CYP2D6. Polymorfismus CYP2D6 proto může souviset s variabilitou klinické odpovědi na primachin.

Omezená klinická data uvádějí vyšší míru selhání léčby u pacientů s fenotypem pomalého nebo středně rychlého metabolizátora CYP2D6 ve srovnání s pacienty s fenotypem normálního/rychlého metabolizátora ([10 Klinická farmakologie](#)).

V případě selhání léčby může být po kontrole dodržování léčebného režimu pacientem užitečné přehodnotit potenciální současné užívání inhibitorů CYP2D6 (viz [9 Lékové interakce](#)) a pokud je to možné, posoudit fenotyp CYP2D6 u pacienta. U pomalých metabolizátorů CYP2D6 je třeba zvážit alternativní léčbu.

Reprodukční zdraví

- **Fertilita**

Nejsou k dispozici žádné údaje u lidí.

- **Antikoncepce**

Vzhledem ke genotoxickému potenciálu primachinu musí muži i ženy v reprodukčním věku používat účinnou antikoncepci během léčby i po jejím ukončení ([7.1.1 Těhotenství](#), [16 Neklinická toxikologie](#)). Ženy v reprodukčním věku léčené primachinem musí používat účinnou antikoncepci během léčby a po dobu 6 měsíců po jejím ukončení. Léčení muži,

jejichž partnerky mohou otěhotnět, musí používat účinnou antikoncepci během léčby a po dobu 3 měsíců po jejím ukončení.

7.1 Specifická populace

7.1.1 Těhotenství

Bezpečnost primachinu v těhotenství u lidí nebyla stanovena. Použití primachinu je během těhotenství kontraindikováno (2 Kontraindikace). I když má těhotná žena normální hladinu G6PD, u plodu tomu tak nemusí být.

Předklinické údaje ukazují na potenciální riziko genotoxicity a potenciální embryofetální vývojové toxicity (16 Neklinická toxikologie). Přestože nebyly identifikovány žádné klinické důsledky, údaje u lidí jsou omezené.

Pacientky musí být informovány o potenciálním genotoxickém riziku. Pacienti se musí vyhnout těhotenství a během léčby a po dobu následující po ukončení léčby musí používat adekvátní antikoncepci:

- u léčených žen v reprodukčním věku: po dobu 6 měsíců
- u léčených mužů, jejichž partnerky mohou otěhotnět: po dobu 3 měsíců.

7.1.2. Kojení

Po podání primachinu ženám kojícím děti s normální hladinou G6PD starší 1 měsíce byla naměřena nízká hladina primachinu jak v mateřském mléce, tak v plazmě kojence (odhadovaná dávka absorbovaná kojencem je nižší než 1 % denní dávky 0,5 mg/kg). Údaje o bezpečnosti u kojených dětí jsou velmi omezené.

Vzhledem k potenciálu primachinu nebo jeho metabolitů vyvolat závažné hematologické nežádoucí účinky u kojených dětí, zejména u těch, které mohou mít deficit G6PD, je třeba rozhodnout, zda přerušit kojení, nebo odložit léčbu přípravkem PRIMAQUINE u matky až do ukončení kojení.

7.1.3. Pediatrická populace

Účinnost a bezpečnost primachinu byly stanoveny u pediatrických pacientů bez deficitu G6PD (s tělesnou hmotností ≥ 30 kg a schopných polykat tablety) a s mírným až středně závažným deficitem G6PD (s tělesnou hmotností ≥ 20 kg a schopných polykat tablety). Viz [1.1 Pediatrická populace](#).

7.1.4. Geriatrická populace

Účinnost a bezpečnost primachinu nebyly hodnoceny u starších pacientů s malárií vyvolanou *P. vivax* a *P. ovale*. Vzhledem k vyšší četnosti snížené renální, jaterní nebo srdeční funkce a přítomnosti doprovodných onemocnění nebo jiné lékové terapie u starších osob je nutné sledovat účinnost a nežádoucí účinky.

8 Nežádoucí účinky

8.1. Přehled nežádoucích účinků

Poruchy krve a lymfatického systému:

- U pacientů s deficitem G6PD se hemolytická anémie vyskytuje velmi často a u pacientů se závažným deficitem G6PD může být závažná nebo fatální (viz [2 Kontraindikace](#), [7 Varování a bezpečnostní opatření](#)).
- U pacientů bez deficitu G6PD byla ztráta hemoglobinu a hemolytická anémie hlášena s četností <0,1 %.

8.2. Nežádoucí účinky v klinických studiích

8.2.1. Nežádoucí účinky v klinických studiích – pediatrie

Bezpečnostní profil u dětí starších 4 let je podobný jako u dospělých, s výjimkou vyšší četnosti gastrointestinálních poruch.

8.3. Méně časté nežádoucí účinky v klinických studiích

Poruchy krve a lymfatického systému:

- Methemoglobinemie (viz [7 Varování a bezpečnostní opatření](#))

Srdeční poruchy:

- Prodloužení intervalu QT

Gastrointestinální poruchy:

- Bolest břicha
- Nausea (pocit na zvracení)
- Zvracení
- Pocity v nadbřišku (epigastrický dyskomfort)

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

- Pruritus (svědění)
- Makulopapulózní vyrážka

8.5. Nežádoucí účinky po uvedení na trh (post-marketingové)

Poruchy krve a lymfatického systému:

- Hladiny methemoglobinu jsou obvykle <10 %, ale u osob s deficitem NADH-methemoglobinreduktázy nebo u pacientů s jinými rizikovými faktory může dojít k závažné methemoglobinemii (viz [7 Varování a bezpečnostní opatření](#), [5 Předávkování](#)).
- Leukopenie byla pozorována u pacientů s revmatoidní artritidou nebo lupus erythematoses (viz [2 Kontraindikace](#)).

Srdeční poruchy:

- Srdeční arytmie a prodloužení intervalu QT se vyskytují hlavně při vyšších dávkách (viz [7 Varování a bezpečnostní opatření, 5 Předávkování](#)).

Gastrointestinální poruchy:

- Příznaky jsou často zmírněny užíváním léku během jídla (viz [4 Dávkování a způsob podání](#)).

Poruchy nervového systému:

- Závratě

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

9 Lékové interakce

9.3 Interakce s chováním pacienta

Interakce přípravku PRIMAQUINE s individuálními rizikovými faktory v chování (např. kouření cigaret, užívání konopí a/nebo konzumace alkoholu) nebyla studována.

9.4 Lékové interakce

Farmakodynamické interakce

Současné užívání mepakrinu (chinakrin) a primachinu je kontraindikováno, protože při použití mepakrinu s pamachinem (pamaquine), což je další 8-aminochinolin, byla pozorována zvýšená toxicita (viz [2 Kontraindikace](#)).

Je třeba se vyhnout současnému podávání hemolytických látek nebo léků vyvolávajících methemoglobinemii (viz [7 Varování a bezpečnostní opatření](#)). Pokud nelze této kombinaci předejít, je vyžadováno pečlivé sledování krevních parametrů.

Opatrnost se doporučuje, pokud je primachin používán současně s jinými léky, které prodlužují interval QT, jako jsou antiarytmika třídy IA a III, některá tricyklická antidepresiva, některá antipsychotika, některá antiinfektiva, některá antimalarika (zejména halofantrin) a některá antiparazitika (pentamidin) (viz [7 Varování a bezpečnostní opatření](#)).

Farmakokinetické interakce

- **Vliv jiných látek na primachin:**

Opatrnost se doporučuje v případě současného užívání se silnými inhibitory CYP2D6 (jako jsou SSRI), protože mohou ovlivnit tvorbu aktivních metabolitů primachinu (viz [7 Varování a bezpečnostní opatření, 10.3 Farmakokinetika](#)).

Expozice primachinu byla mírně zvýšena po souběžném podání se slabými až středně silnými inhibitory CYP2D6 (jako je chlorochin nebo pyronaridin-artesunát) nebo se slabými až středně silnými inhibitory CYP3A (jako je dihydroartemisinin-piperachin (piperaquium) nebo grapefruitová šťáva), avšak bez klinicky významných důkazů. významu.

Vliv inhibitorů MAO-A na primachin nebyl dosud hodnocen. U pacientů bez změněné aktivity CYP2D6 se při souběžném podávání primachinu s inhibitory MAO-A neočekává žádná klinicky významná léková interakce. U pacientů se změněnou aktivitou CYP2D6 nebo neznámým fenotypem CYP2D6 se doporučuje opatrnost a podávání inhibitorů MAO-A by mělo být odloženo až po ukončení léčby primachinem.

Farmakokinetika primachinu nebyla významně ovlivněna v přítomnosti meflochinu, artemetheru nebo chininu.

- **Vliv primachinu na jiné léky:**

Primachin inhibuje CYP1A2, což potenciálně vede ke zvýšené expozici substrátům CYP1A2, jako jsou duloxetin, alosetron, theofylin a tizanidin. Protože jsou údaje omezené, nelze činit předpovědi ohledně rozsahu dopadu na farmakokinetické parametry léků metabolizovaných CYP1A2. Doporučuje se opatrnost (tj. sledování nežádoucích účinků) při souběžném podávání substrátů CYP1A2.

Pozorování *in vitro* naznačují, že primachin může inhibovat CYP3A4 na úrovni střeva, nikoliv však na úrovni jater. Studie *in vivo* provedené po 30 nebo 45 mg primachinu s různými substráty CYP3A4 (meflochin, piperachin, levonorgestrel, ethinylestradiol) neprokázaly zvýšení expozice (AUC) pro různé substráty CYP3A4, s výjimkou 1,32násobného zvýšení AUC u levonorgestrelu, což naznačuje, že inhibiční potenciál primachinu pro CYP3A4 je nízký. Nicméně u látek s úzkým terapeutickým indexem, které jsou metabolizovány CYP3A4 (např. rivaroxaban, cyklosporin, námelové alkaloidy, inhibitory tyrosinkinázy), se doporučuje opatrnost (např. sledování nežádoucích účinků, laboratorní testy) při jejich souběžném podávání a je třeba se řídit informacemi uvedenými v souhrnu údajů o přípravku daného přípravku.

Vliv primachinu na farmakokinetiku substrátů P-glykoproteinu (P-gp) *in vivo* není znám. Pozorování *in vitro* však naznačují, že primachin inhibuje P-gp. Proto existuje potenciál pro zvýšené koncentrace substrátů P-gp. Opatrnost se doporučuje (tj. sledování nežádoucích účinků) při souběžném podávání substrátů P-gp s úzkým terapeutickým indexem, jako je digoxin a dabigatran.

Souběžné podávání primachinu s antimalariky (chlorochin, meflochin, artemether nebo dihydroartemisinin-piperachin a pyronaridin-artesunát), ethinylestradiolem/levonorgestrelem nebo paracetamolem nemá žádný relevantní dopad na jejich farmakokinetiku.

9.5 Interakce s potravinami

Užívání přípravku PRIMAQUINE po jídle může zlepšit snášenlivost ([4 Dávkování a způsob podání](#)). Expozice primachinu může být po konzumaci grapefruitové šťávy mírně zvýšena, bez důkazů o klinickém významu (viz [9.4 Lékové interakce](#)).

9.6 Interakce s bylinnými přípravky

Interakce s bylinnými produkty nebyly stanoveny.

9.7 Interakce s laboratorními testy

Interakce s laboratorními testy nebyly stanoveny.

10 Klinická farmakologie

10.1. Mechanismus účinku

Primachin je 8-aminochinolinové antiprotozoikum.

Mechanismus účinku nebyl plně objasněn. Hlavní předpoklady zahrnují inhibici mitochondriálního systému dormantních parazitů a oxidační stres vyvolaný reaktivními metabolity v infikovaných buňkách.

10.2. Farmakodynamika

Bylo zjištěno, že primachin je účinný proti dormantní jaterní formě *P. vivax* a *P. ovale*, konkrétně proti hypnozoitům, stejně jako proti primárním a sekundárním exoerytrocytárním stádiím parazitů, tedy schizontům a schizogoniím. U lidí aktivita primachinu pravděpodobně souvisí s hydroxylovanými metabolity generovanými intrahepatálně (v játrech) enzymem CYP2D6, jak bylo prokázáno u myších modelů infikovaných *P. berghei*.

Kromě toho je primachin účinný proti primárním exoerytrocytárním formám *P. falciparum* a má gametocytocidní účinek na gametocyty všech plasmodií, zejména proti gametocytům *P. falciparum*.

Relaps a rezistence

K potlačení hypnozoitů *P. vivax* v játrech je zapotřebí dostatečně dlouhá doba léčby, protože primachin je z krve rychle eliminován.

Původ relapsů *P. vivax* po léčbě primachinem se jeví jako multifaktoriální; zahrnuje původ kmene *P. vivax*, rozlišení mezi recidivou, reinfekcí a relapsem, dodržování léčebného režimu primachinem a fenotyp CYP2D6. Nebyl zvýrazněn žádný genetický marker rezistence, což nepodporuje domněnku o reálné rezistenci na primachin.

Prevalence kmenů *P. vivax* s častými relapsy se může geograficky i v čase lišit a je třeba zohlednit místní doporučení pro léčbu. V případě potřeby by měla být vyhledána rada odborníka.

10.3 Farmakokinetika

Absorpce

Po perorálním podání se primachin rychle vstřebává (t_{\max} 1–3 hodiny), poté plazmatická koncentrace klesá monofázickým průběhem. Absolutní biologická dostupnost je vysoká (> 70 %). C_{\max} je přibližně 65 ng/ml u jednorázové dávky 15 mg, 122 ng/ml u jednorázové dávky 30 mg a 174 ng/ml u jednorázové dávky 45 mg.

Vliv potravy na farmakokinetiku primachinu je omezený, s mírným zvýšením průměrné C_{\max} (nepřesahujícím 26 %) a nárůstem AUC o méně než 15 % ve srovnání s podáním nalačno u zdravých dospělých při dávce 30 mg.

Distribuce

Primachin se váže na plazmatické bílkoviny (hlavně na alfa-1 glykoprotein). Distribuční objem je vysoký (přibližně 243 l).

Po podání primachinu kojícím ženám (N = 21) krmícím děti starší 1 měsíce byly naměřeny nízké hladiny primachinu a karboxyprimachinu v mateřském mléce i v plazmě kojence. V průměru kojenec požije 3 mcg/kg/den primachinu, tj. 0,6 % z denní dávky 0,5 mg/kg podávané po dobu 14 dnů.

Metabolismus

Primachin je vysoce metabolizován; jeho hlavním cirkulujícím metabolitem je karboxyprimachin, u něhož se nepředpokládá, že by byl aktivní. Po jednorázové dávce je expozice karboxyprimachinu v plazmě přibližně 30krát vyšší ve srovnání s primachinem.

In vitro je primachin metabolizován několika enzymy: CYP1A2, 2C19, 2D6, 3A4 a monoaminoxidázou A (MAO-A). Byly identifikovány tři hlavní metabolické cesty:

- Oxidační deaminace terminálního aminu vedoucí k tvorbě karboxyprimachinu prostřednictvím MAO-A. Karboxyprimachin je dále metabolizován hlavně na glukuronidový konjugát a na chinon-imin karboxyprimachin. *In vivo* aktivita a toxicita chinon-imin karboxyprimachinu zatím není plně známa. Zapojení CYP2D6 do tvorby chinon-imin karboxyprimachinu nelze vyloučit.
- Hydroxylace chinolinového kruhu vede k tvorbě hydroxylovaných metabolitů s hlavním zapojením CYP2D6. Předpokládá se, že tyto hydroxylované metabolity CYP2D6 hrají roli v účinnosti a hemolytické aktivitě vyvolané primachinem (viz [7 Varování a bezpečnostní opatření](#), [10.2. Farmakodynamika](#)).
- Přímá konjugace primachinu vedoucí k tvorbě glukuronidových konjugátů.

Metabolity jiné, než karboxyprimachin nebyly ve farmakokinetických studiích sledovány.

- **Vliv jiných látek na primachin:**

In vitro není primachin považován za substrát P-gp ani za substrát BCRP.

Dopad inhibice CYP2D6 byl hodnocen na základě zjištění *in vivo* získaných u osob s pomalým a středně rychlým metabolismem CYP2D6 (viz sekce [10.3 Farmakokinetika - Polymorfismus CYP2D6](#)).

- **Vliv primachinu na jiné léky:**

In vitro má primachin nulový nebo nízký potenciál inhibovat jakoukoli z hlavních lidských izoform MAO nebo CYP450 (2A6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4) zapojených do biotransformace léků, s výjimkou CYP1A2.

In vitro má primachin potenciál inhibovat P-gp. Neexistují žádná data *in vivo*.

Eliminace

Primachin je hlavně metabolizován a minimálně vylučován v nezměněné formě močí (méně než 4 %). Hlavní cirkulující metabolit, karboxyprimachin, podléhá dalšímu metabolismu a není vylučován močí. Po perorálním podání [¹⁴C]-primachinu bylo během 143 hodin vyloučeno močí 64 % dávky (údaje o stolici nejsou k dispozici), což naznačuje, že moč je hlavní vylučovací cestou pro ostatní metabolity primachinu.

Terminální poločas rozpadu je kolem 6 hodin pro primachin a 22 hodin pro karboxyprimachin.

Po opakovaném denním dávkování není pozorována žádná kumulace primachinu, zatímco u karboxyprimachinu je po 14 dnech léčby pozorována 1,7násobně vyšší C_{max} a AUC₀₋₂₄ ve srovnání s jednorázovou dávkou.

Linearita/Nelinearita

Farmakokinetika primachinu a karboxyprimachinu je lineární v rozmezí 15 až 45 mg.

Zvláštní populace a klinické stavy

- **Pediatrická populace**

Analýza populační farmakokinetiky provedená u omezené dětské populace naznačuje, že u dětí > 15 kg nebyl prokázán žádný zásadní vliv věku nebo tělesné hmotnosti na farmakokinetické parametry primachinu, pokud byly dávky upraveny podle tělesné hmotnosti.

- **Geriatrická populace**

U starších osob nebyly provedeny žádné farmakokinetické studie.

- **Pohlaví**

Nebyl prokázán žádný vliv pohlaví.

- **Genetický polymorfismus**

- Deficit G6PD**

Farmakokinetické parametry u pacientů s deficitem G6PD se nelišily od parametrů u pacientů bez tohoto deficitu.

Polymorfismus CYP

Na základě experimentů na myších aktivita primachinu pravděpodobně závisí na tvorbě metabolitu/ů CYP2D6. Polymorfismus CYP2D6 může být spojen s variabilitou klinické odpovědi na primachin ([10.2. Farmakodynamika](#), [10.3 Farmakokinetika](#)).

Polymorfismus CYP2D6

Parametry expozice primachinu byly vyšší u subjektů se středně rychlým (IM) a pomalým (PM) metabolismem CYP2D6, s 1,7násobně, respektive 2,5násobně vyšší hodnotou AUC a 1,3násobně, respektive 1,8násobně vyšší hodnotou C_{max}. Terminální poločas rozpadu byl rovněž prodloužen přibližně 1,7násobně u IM a 1,8násobně u PM. Vzhledem k tomu, že neexistují důkazy o zvýšeném bezpečnostním riziku u pacientů s polymorfismem CYP2D6 PM, není doporučena žádná úprava dávkování. Podobně se očekává zvýšení parametrů expozice při souběžném podávání s inhibitory CYP2D6; je však nepravděpodobné, že by to vedlo ke zvýšenému bezpečnostnímu riziku (viz sekce [7 Varování a bezpečnostní opatření](#)).

- **Etnický původ**

Nebyl prokázán žádný vliv etnického původu.

- **Jaterní nedostatečnost**

U pacientů s poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné údaje. Není známo, zda by u pacientů s poruchou funkce jater mohlo dojít ke kumulaci primachinu a jeho metabolitů, nebo zda by to mohlo mít dopad na tvorbu metabolitů přispívajících k farmakologické aktivitě.

- **Renální nedostatečnost**

Farmakokinetické studie jednorázové dávky provedené u pacientů se stadii IV a V chronického onemocnění ledvin naznačují vyšší C_{max} primachinu (až 1,7násobně vyšší ve srovnání se zdravými subjekty), ale neexistují důkazy o zásadním rozdílu v AUC nebo t_{1/2}. Není známo, zda by po opakovaném podávání mohlo dojít ke kumulaci metabolitů, které jsou vylučovány převážně renální cestou.

11 Skladování, stabilita a likvidace

Skladujte při teplotě 15–30 °C.

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Část 2: Vědecké informace

13 Farmaceutické informace

Léčivá látka

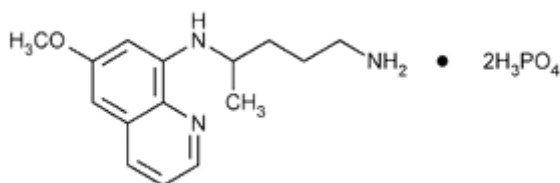
Oficiální název: Primachine-difosfát

Chemický název: (RS)-8-(4-amino-1-methylbutylamino)-6-methoxychinolin-difosfát

Molekulární vzorec: $C_{15}H_{21}N_3O \cdot 2H_3PO_4$

Molekulární hmotnost: 455.34

Strukturní vzorec:



Fyzikálně-chemické vlastnosti: Primachin-difosfát je oranžovo-červená krystalická pevná látka. Podle lékopisných norem je popisován jako „rozpuštěný“ ve vodě. Primachin je dvojsytná sloučenina s hodnotami pKa 3,2 a 10,4. Primachin-difosfát má chirální uhlík v diaminovém postranním řetězci, a proto vykazuje stereoisomerii. Existuje jako enantiomery R(+) i S(-), ale komerčně dostupné jsou pouze přípravky obsahující racemickou směs. U primachin-difosfátu nebyl hlášen žádný polymorfismus.

14 Klinické studie

14.1. Klinické studie podle indikace Radikální léčba (prevence relapsu) malárie způsobené *Plasmodium vivax* a *Plasmodium ovale*

Na základě rozsáhlých klinických zkušeností, přezkoumaných v několika metaanalýzách pro *P. vivax*, poskytuje primachin účinnou radikální léčbu infekcí *P. vivax* i *P. ovale* (míra vyléčení relapsů >60 až 100 %) u pacientů léčených režimem 15 až 30 mg denně po dobu 14 dnů po odpovídající schizontocidní léčbě. Faktory ovlivňující účinnost jsou: celková dávka po dostatečně dlouhou dobu léčby, tělesná hmotnost pacienta, dodržování léčby a typ kmene *P. vivax*. Pro mírné (temperátní) kmeny je nutná minimální celková dávka 3,5 mg/kg tělesné hmotnosti, tj. 0,25 mg/kg/den po dobu 14 dnů léčby. To odpovídá 15 mg primachinu denně po dobu 14 dnů u pacientů s průměrnou tělesnou hmotností 60 kg.

Pro tropické kmeny *P. vivax* s častými relapsy, převládající ve východní Asii a Oceánii, je nutná minimální celková dávka 7 mg/kg tělesné hmotnosti, tj. 0,5 mg/kg/den po dobu 14 dnů léčby. To odpovídá 30 mg primachinu denně po dobu 14 dnů u pacientů s průměrnou tělesnou hmotností 60 kg. Pacienti s tělesnou hmotností nad 70 kg mohou být vystaveni vyššímu riziku selhání léčby, pokud jsou léčeni nízkými dávkami; omezený počet publikovaných studií použil u

těchto pacientů vyšší denní dávky primachinu (30 nebo 45 mg denně), aby dosáhl doporučených celkových dávek primachinu.

- **Údaje u dětí**

V pediatrických randomizovaných kontrolovaných studiích účinnosti se sledováním po dobu nejméně 8 týdnů, zahrnujících více než 600 pacientů, byla většina dětí starší 5 let a většina (> 80 %) dostávala denní vysokou dávku 0,50 mg/kg v různých léčebných režimech. U pacientů, kteří dostávali dávku 0,5 mg/kg po dobu 14 dnů (přibližně 140 pacientů), byla účinnost podobná té, která byla pozorována u dospělých pacientů.

- **Pacienti s deficitem G6PD**

Celková dávka primachinu převažuje nad rytmem jeho podávání (efekt „celkové dávky“), proto týdenní podávání (tj. režim 0,75 mg/kg týdně po dobu 8 týdnů) umožňuje zmírnit riziko hemolýzy u pacientů s mírným až středně závažným/středním deficitem G6PD při zachování účinnosti primachinu.

16 Neklinická toxikologie

Obecná toxikologie

Nežádoucí účinky, které nebyly pozorovány v klinických studiích, ale byly zjištěny u zvířat při úrovních expozice blízkých úrovní klinické expozice (odhadováno na 9násobek expozice při dávce 30 mg u lidí u makaků krabožravých a na 1,9násobek expozice u lidí u potkanů) a které mohou mít význam pro klinické použití, byly následující: V 28denních studiích subchronické toxicity byly hlášeny zánětlivé a degenerativní změny jater a ledvin, zvýšené hladiny AST a ALT (méně než 10násobně), alkalické fosfatázy, kreatinfosfokinázy a laktátdehydrogenázy a nižší hladiny glukózy v krvi nalačno. U potkanů se vyskytly histopatologické nálezy zahrnující zánětlivé a degenerativní změny příčně pruhovaného svalstva, postihující myokard, bránici, jazyk a kosterní svalstvo. U opic se rovněž vyskytla involuce (zmenšení) brzlíku, edém a glióza v mozkové kůře. Kromě toho byl u potkanů při expozici nižší, než je expozice u lidí, pozorován mírný pokles počtu krevních destiček.

Genotoxicita

V literatuře je primachin uváděn jako slabé genotoxické činidlo, které vyvolává jak genové mutace, tak chromozomální/DNA zlomy. Publikace uvádějí pozitivní výsledky v testech reverzních genových mutací *in vitro* za použití bakterií (Amesův test) a ve studiích *in vivo* za použití hlodavců (výměna sesterských chromatid v buňkách kostní dřeně myší, chromozomální abnormality v buňkách kostní dřeně myší a zlomy vláken DNA v mnoha orgánech potkanů). Údaje o genotoxicitě získané *in vitro* nebo na modelech hlodavců naznačují potenciální riziko pro člověka.

Karcinogenita

Se studií karcinogenity primachinu nebyly provedeny žádné studie.

Reprodukční a vývojová toxikologie

Literární údaje o reprodukční toxicitě naznačují potenciální toxicitu pro embryofetální vývoj. Ve studiích na potkanech byly pozorovány nepříznivé účinky na plod (viscerální anomálie, skeletální

variae atd.) při dávkách, které byly toxické pro matky. Se studií fertility primachinu nebyly provedeny žádné studie; nicméně ve studiích s opakovaným dávkováním nebyly pozorovány žádné účinky na gonády (pohlavní žlázy).