

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Malarex 250 mg/100 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 250 mg Atovaquon und 100 mg Proguanilhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 3,82 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Gelbbraune, runde, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „A-P“ über „2“ auf der einen Seite und „M“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Malarex ist ein Kombinationsarzneimittel aus den Wirkstoffen Atovaquon und Proguanilhydrochlorid und ist gegenüber Blutschizonten sowie gegenüber hepatischen Schizonten von *Plasmodium falciparum* wirksam.

Malarex ist indiziert zur:

- Prophylaxe von *Plasmodium falciparum* Malaria (Malaria tropica)
- Behandlung der akuten, unkomplizierten *Plasmodium falciparum* Malaria (Malaria tropica)

Da Malarex sowohl gegen arzneimittlempfindliche als auch gegen arzneimittelresistente Stämme von *Plasmodium falciparum* wirkt, wird die Anwendung von Malarex vor allem dann zur Prophylaxe und Behandlung von *Plasmodium falciparum* Malaria empfohlen, wenn Resistenzen gegenüber anderen Malariamitteln bestehen können.

Offizielle Richtlinien und lokale Informationen über die Resistenzlage gegenüber Malariamitteln sollten beachtet werden. In den offiziellen Richtlinien sind gewöhnlich die Richtlinien der WHO und der Gesundheitsbehörden enthalten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Prophylaxe

Die Prophylaxe sollte

- 24 oder 48 Stunden vor der Einreise in ein Malaria-Endemiegebiet beginnen,
- während der Dauer des Aufenthaltes fortgesetzt werden,
- 7 Tage nach Verlassen des Gebietes fortgesetzt werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Atovaquon/Proguanilhydrochlorid wurde in Studien von bis zu 12-wöchiger Dauer bei Bewohnern von Endemiegebieten (semi-immune Personen) belegt.

Die durchschnittliche Anwendungsdauer in klinischen Studien mit nicht immunen Personen betrug 27 Tage.

Dosierung bei Erwachsenen

Eine Filmtablette täglich.

Malarex wird bei Personen mit einem Körpergewicht unter 40 kg Körpergewicht nicht zur Malaria-Prophylaxe empfohlen. Andere Dosisstärken sind geeigneter für die Malariaphylaxe bei Personen, die weniger als 40 kg wiegen.

Behandlung

Erwachsene

4 Filmtabletten als Einzeldosis an 3 aufeinanderfolgenden Tagen.

Kinder

Körpergewicht (kg)	Dosierung/Tag Anzahl der Filmtabletten
11 – 20	1 Filmtablette täglich an 3 aufeinanderfolgenden Tagen
21 – 30	2 Filmtabletten als Einzeldosis an 3 aufeinanderfolgenden Tagen
31 – 40	3 Filmtabletten als Einzeldosis an 3 aufeinanderfolgenden Tagen
> 40	Dosierung wie für Erwachsene

Ältere Patienten

Eine pharmakokinetische Studie hat gezeigt, dass bei älteren Personen keine Dosisanpassung erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Eine pharmakokinetische Studie hat gezeigt, dass bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Leberfunktionsstörungen keine Dosisanpassung erforderlich ist. Obwohl bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen keine Studien durchgeführt wurden, sind keine speziellen Vorsichtsmaßnahmen oder Dosisanpassungen vorgesehen (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Pharmakokinetische Studien haben gezeigt, dass bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörungen keine Dosisanpassung erforderlich ist.

Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) sollten nach Möglichkeit Alternativen zu Malarex für die Behandlung der akuten *P. falciparum* Malaria eingesetzt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Zur Prophylaxe von *P. falciparum* Malaria bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion beachten Sie bitte Abschnitt 4.3.

Art der Anwendung

Die Einnahme der Tagesdosis sollte mit einer Mahlzeit oder mit einem Milchgetränk (zur Sicherstellung maximaler Resorption von Atovaquon) jeden Tag zur gleichen Zeit erfolgen.

Falls keine Nahrung vertragen wird, sollte Malarex trotzdem eingenommen werden. Die systemische Verfügbarkeit von Atovaquon wird dann allerdings verringert sein. Kommt es innerhalb einer Stunde nach Einnahme zu Erbrechen, sollte die Einnahme wiederholt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Malarex ist bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) zur Prophylaxe der *P. falciparum* Malaria kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Zur Sicherheit und Wirksamkeit von Malarex Filmtabletten zur Prophylaxe der Malaria bei Personen, die weniger als 40 kg wiegen, oder zur Behandlung der Malaria bei Kindern, die weniger als 11 kg wiegen, liegen keine Daten vor.

Personen, die Malarex zur Prophylaxe oder Behandlung der Malaria einnehmen, sollten eine weitere Einzeldosis einnehmen, wenn sie innerhalb einer Stunde nach der Einnahme erbrechen. Im Falle einer Diarrhö sollte die Behandlung entsprechend der normalen Dosierung weitergeführt werden.

Die Resorption von Atovaquon kann bei Personen mit Diarrhö oder Erbrechen vermindert sein, trotzdem war in klinischen Studien zur Malariaphylaxe mit Atovaquon/Proguanil das Auftreten von Diarrhö oder Erbrechen nicht mit einer herabgesetzten Wirksamkeit verbunden. Wie bei anderen Malariamitteln, sollte Personen mit Diarrhö oder Erbrechen geraten werden, weiterhin durch persönliche Schutzmaßnahmen (Benutzung von Repellentien, Moskitonetze) auf eine Malaria-Prävention zu achten.

Bei Patienten mit akuter Malaria, die an Diarrhö oder Erbrechen leiden, sollte eine Alternativtherapie erwogen werden. Wenn Malarex zur Malariabehandlung bei diesen Patienten angewendet wird, sollten die Parasitämie und der klinische Zustand des Patienten engmaschig überwacht werden.

Atovaquon/Proguanil wurde nicht zur Behandlung der zerebralen Malaria oder anderer schwerer Manifestationen einer kompliziert verlaufenden Malaria einschließlich Hyperparasitämie, Lungenödem oder Nierenversagen untersucht.

Gelegentlich wurde über schwere allergische Reaktionen (einschließlich Anaphylaxie) bei Patienten, die Atovaquon/Proguanil einnahmen, berichtet. Wenn Patienten eine allergische Reaktion entwickeln (siehe Abschnitt 4.8), sollte Malarex sofort abgesetzt und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Es zeigte sich, dass Atovaquon/Proguanil keine Wirksamkeit gegen Hypnozoiten von *Plasmodium vivax* aufweist, da häufig ein Rezidiv auftritt, wenn Malaria, verursacht durch *P. vivax*, mit Atovaquon/Proguanil allein behandelt wird. Reisende, bei denen eine intensive Exposition gegenüber *P. vivax* oder *P. ovale* erwartet wird, und Patienten, deren Malaria durch einen dieser Parasiten ausgelöst wurde, brauchen eine zusätzliche Behandlung mit einem Arzneimittel, das gegenüber Hypnozoiten wirksam ist.

Im Falle einer Rekrudescenz von Infektionen verursacht durch *P. falciparum* nach der

Behandlung mit *Malarex* oder im Falle des Versagens der Chemoprophylaxe mit Atovaquon/Proguanil, sollten diese Patienten mit einem anderen Arzneimittel gegen Blutschizonten behandelt werden, da dies ein Hinweis für die Resistenz des Parasiten sein kann.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Tetracyclin sollte die Parasitämie engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von Atovaquon/Proguanil und Efavirenz oder geboosterten Protease-Inhibitoren sollte nach Möglichkeit vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von Atovaquon/Proguanil und Rifampicin oder Rifabutin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von Metoclopramid wird nicht empfohlen. Es sollte eine andere antiemetische Behandlung gewählt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn eine Malariaprophylaxe oder -behandlung mit Atovaquon/Proguanil begonnen oder beendet wird, ist Vorsicht bei Patienten geboten, die dauerhaft mit Warfarin und anderen Antikoagulanzen auf Cumarinbasis behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Atovaquon kann die Plasmakonzentration von Etoposid und seinen Metaboliten erhöhen (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) sollten nach Möglichkeit Alternativen zu Atovaquon/Proguanil zur Behandlung der akuten, durch *P. falciparum* verursachten, Malaria eingesetzt werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 5.2).

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption, sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin oder Rifabutin wird nicht empfohlen, da der Plasmaspiegel von Atovaquon um ca. 50 % bzw. 34 % verringert wird (siehe Abschnitt 4.4).

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Metoclopramid wurde eine signifikante Reduktion der Atovaquon-Plasmakonzentration (um ca. 50 %) beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). Eine andere antiemetische Behandlung sollte gewählt werden.

Es wurde beobachtet, dass die Atovaquon-Konzentration um 75 % sinkt, wenn es zusammen mit Efavirenz oder geboosterten Protease-Inhibitoren eingenommen wird. Diese Kombination sollte nach Möglichkeit vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Proguanil kann die Wirkung von Warfarin und anderen auf Cumarin basierenden Antikoagulanzen verstärken. Dies kann zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen. Der Mechanismus dieser potenziellen Arzneimittelwechselwirkung wurde nicht untersucht. Wenn eine Malariaprophylaxe oder -behandlung mit

Atovaquon/Proguanil begonnen oder beendet wird, ist Vorsicht bei Patienten geboten, die dauerhaft mit oralen Antikoagulanzen behandelt werden. Möglicherweise muss die Dosis der oralen Antikoagulanzen während oder nach Ende der Behandlung mit Atovaquon/Proguanil auf Grundlage des INR-Wertes angepasst werden.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Tetracyclin kommt es zu einer Verringerung der Plasmakonzentration von Atovaquon.

Es hat sich gezeigt, dass die gleichzeitige Behandlung mit Atovaquon in Dosen von 45 mg/kg/Tag bei Kindern (n = 9) mit akuter Lymphoblastenleukämie zur Prophylaxe der PCP, die Plasmakonzentrationen (AUC) von Etoposid und seinem Metaboliten Etoposidcatechol im Mittel um 8,6 % (P = 0,055) beziehungsweise 28,4 % (P = 0,031) erhöht (im Vergleich zu einer gleichzeitigen Anwendung von Etoposid und Sulfamethoxazol/Trimethoprim). Bei Patienten, die gleichzeitig mit Etoposid behandelt werden, ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Proguanil wird hauptsächlich über CYP2C19 metabolisiert. Die Möglichkeit von pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit anderen Substraten, Inhibitoren (z. B. Moclobemid, Fluvoxamin) oder Induktoren (z. B. Artemisinin, Carbamazepin) von CYP2C19 ist jedoch nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.2).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Erfahrungen über die Sicherheit der Anwendung von Atovaquon und Proguanilhydrochlorid als Kombination während der Schwangerschaft vor und das potenzielle Risiko ist unbekannt.

Tierstudien (in Ratten und Kaninchen) ergaben keinen Hinweis für eine Teratogenität der Kombination (siehe Abschnitt 5.3).

Die Einzelkomponenten haben keinen Einfluss auf die Geburt oder auf die prä- und postnatale Entwicklung gezeigt. Bei tragenden Kaninchen wurden maternaltoxische Effekte während einer Teratogenitätsstudie beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von *Malarex* während der Schwangerschaft sollte nur dann erwogen werden, wenn der erwartete Nutzen für die Mutter jedes potenzielle Risiko für den Fötus überwiegt.

Die Proguanil-Komponente von Atovaquon/Proguanil wirkt durch die Hemmung der parasitären Dihydrofolatreduktase. Es gibt keine klinischen Daten, die zeigen, dass eine Folat-Ergänzungstherapie die Wirksamkeit des Arzneimittels beeinträchtigt. Frauen im gebärfähigen Alter, die eine Folat-Ergänzungstherapie zur Prävention von Fehlbildungen des Neuralrohres erhalten, sollten diese Ergänzungstherapie während der Einnahme von *Malarex* fortführen.

Stillzeit

In einer Studie an Ratten wurden 30 % der maternalen Plasmakonzentration von Atovaquon in der Milch gemessen. Bisher ist nicht bekannt, ob Atovaquon beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Proguanil tritt in geringen Mengen in die Muttermilch über.

Malarex sollte nicht von stillenden Frauen eingenommen werden.

Fertilität

Es sind keine Daten des Kombinationsarzneimittels in Bezug auf die Fertilität vorhanden, jedoch wurde in Tierstudien gezeigt, dass die einzelnen Komponenten Atovaquon und Proguanil keinen Einfluss auf die Fertilität hatten (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Über Schwindel wurde berichtet. Betroffene Personen sollten unbedingt darauf aufmerksam gemacht werden, in diesem Fall keine Fahrzeuge zu führen, Maschinen zu bedienen oder Tätigkeiten auszuüben, die sie selbst oder andere gefährden könnten.

4.8 Nebenwirkungen

In klinischen Studien zur Behandlung der Malaria mit Atovaquon/Proguanil waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen Abdominalschmerzen, Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö und Husten.

In klinischen Studien zur Prophylaxe der Malaria mit Atovaquon/Proguanil waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen Kopfschmerzen, Abdominalschmerzen und Diarrhö.

In nachfolgender Tabelle werden Nebenwirkungen aufgelistet, für die in klinischen Studien und in Spontanberichten nach der Markteinführung berichtet wurde, dass sie in einem vermuteten (zumindest möglichen) kausalen Zusammenhang mit der Behandlung mit Atovaquon-Proguanil stehen. Zur Klassifizierung der Häufigkeiten wird folgende Konvention verwendet: Sehr häufig (≥ 1/10), Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Es gibt nur begrenzt Langzeitdaten zur Sicherheit bei Kindern. Insbesondere der Langzeiteffekt von Atovaquon/Proguanil auf das Wachstum, die Pubertät und die allgemeine Entwicklung wurde nicht untersucht.

Siehe Tabelle auf Seite 3

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem **Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Webseite: www.bfarm.de** anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegt keine ausreichende Erfahrung vor, um die Konsequenzen einer Überdosierung von Atovaquon/Proguanil vorherzusagen oder um bestimmte Maßnahmen zu empfehlen. In den berichteten Fällen einer Überdosierung von

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt ²
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Anämie Neutropenie ¹			Panzytopenie
Erkrankungen des Immunsystems		Allergische Reaktionen			Angioödeme ³ Anaphylaxie (siehe Abschnitt 4.4) Vaskulitis ³
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hyponatriämie ¹ Appetitlosigkeit	Erhöhte Amylase-werte ¹		
Psychiatrische Erkrankungen		Ungewöhnliche Träume Depression	Angstgefühl	Halluzinationen	Panikattacken Weinen Alpträume Psychische Störungen
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schlaflosigkeit Schwindel			Krampfanfälle
Herzerkrankungen			Herzklopfen		Tachykardie
Erkrankungen der Atemwege, des Brust-raums und Mediastinums		Husten			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit ¹ Erbrechen Diarrhö Abdominalschmerzen		Mundschleimhaut-entzündung		Magenbeschwerden ³ Ulzerationen im Mund ³
Leber- und Gallen-erkrankungen		Erhöhte Leberenzym-werte ¹			Hepatitis Cholestase ³
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell-gewebes		Pruritus Hautausschlag	Haarausfall Urtikaria		Stevens-Johnson-Syndrom Erythema multiforme Blasen Hautabschälung Photosensitivitäts-reaktionen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Fieber			

¹ Häufigkeit übernommen aus der Kennzeichnung für Atovaquon. Patienten, die an klinischen Prüfungen mit Atovaquon teilgenommen haben, erhielten höhere Dosierungen und litten oft an Komplikationen fortgeschrittener Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV). In den klinischen Prüfungen mit Atovaquon/Proguanil wurden die Ereignisse möglicherweise mit einer niedrigeren Häufigkeit oder auch gar nicht beobachtet.

² In Spontanberichten nach der Markteinführung beobachtet, Häufigkeit daher unbekannt.

³ Mit Proguanil beobachtet.

Atovaquon stimmten die beobachteten Auswirkungen jedoch mit den bekannten Nebenwirkungen des Arzneimittels überein. Falls eine Überdosis eingenommen wurde, sollte der Patient beobachtet und eine Standard-Supportivbehandlung angewendet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Malaria-mittel, Biguanide, Proguanil, Kombinationen ATC-Code: P01BB51

Wirkmechanismus

Die in **Malarex** enthaltenen Wirkstoffe Atovaquon und Proguanilhydrochlorid greifen an zwei unterschiedlichen Stufen der Biosynthese von Pyrimidinbasen und damit in die Nukleinsäuresynthese ein. Der Wirkmechanismus von Atovaquon gegen *P. falciparum* ist die Hemmung des mitochondrialen Elektronen-Transports auf der Ebene des Cytochrom-bc₁-Komplexes, was zum Zusammenbruch des mitochondrialen Membranpotentials führt. Ein Wirkmechanismus von Proguanil erfolgt durch seinen Metaboliten

Cycloguanil. Dieser hemmt die Dihydrofolatreduktase, die die Desoxythymidylatsynthese unterbricht. Proguanil selbst ist ebenfalls wirksam gegen Malaria, unabhängig von seinem Abbau zu Cycloguanil. Im Gegensatz zu Cycloguanil kann Proguanil die Fähigkeit von Atovaquon zum Zusammenbruch des mitochondrialen Membranpotentials potenzieren. Dieser Mechanismus könnte die synergistische Wirkung erklären, wenn Atovaquon und Proguanil in Kombination angewendet werden.

Mikrobiologie

Atovaquon ist hochwirksam gegenüber *Plasmodium spp.* (*in-vitro* IC₅₀ gegenüber *P. falciparum* liegt zwischen 0,23 und 1,43 ng/ml).

Resistenz

Es wurden keine Kreuzresistenzen zwischen Atovaquon und anderen gebräuchlichen Malaria-mitteln festgestellt. Bei mehr als 30 *P. falciparum*-Isolaten wurden *in-vitro*-Resistenzen gegenüber Chloroquin (41 % der Isolate), Chinin (32 % der Isolate), Mefloquin (29 % der Isolate) und Halofantrin (48 %

der Isolate), nicht aber gegenüber Atovaquon (0 % der Isolate) nachgewiesen.

Die Wirksamkeit von Proguanilhydrochlorid wird vorwiegend durch den Hauptmetaboliten Cycloguanil erreicht (*in vitro* IC₅₀ gegenüber verschiedenen Stämmen von *Plasmodium falciparum* liegt zwischen 4 und 20 ng/ml; weniger wirksam sind Proguanil selbst und ein weiterer Metabolit, 4-Chlorphenylbiguanid, mit *in vitro* IC₅₀ zwischen 600 und 3.000 ng/ml).

Es wurde gezeigt, dass die Kombination von Atovaquon und Proguanil *in vitro* synergistisch gegen *Plasmodium falciparum* wirkt. Diese verstärkte Wirksamkeit konnte auch in klinischen Studien an immunen und nicht immunen Personen gezeigt werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

In der empfohlenen Dosierung gibt es keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Atovaquon und Proguanil.

Resorption

Atovaquon ist eine sehr lipophile Substanz mit einer geringen Wasserlöslichkeit. Bei

HIV-infizierten Patienten beträgt die absolute Bioverfügbarkeit einer 750-mg-Einzeldosis von Atovaquon in Tablettenform bei der Einnahme zusammen mit Nahrung 23 %, mit einer interindividuellen Variabilität von etwa 45 %.

Geschwindigkeit und Ausmaß der Atovaquon-Resorption können durch die gleichzeitige Einnahme mit Nahrungsfetten erhöht werden. Die AUC ist dann 2- bis 3-mal und C_{max} 5-mal höher gegenüber der nüchternen Einnahme. Den Patienten wird empfohlen **Malarex** zusammen mit einer Mahlzeit oder zusammen mit einem Milchgetränk einzunehmen (siehe Abschnitt 4.2).

Proguanilhydrochlorid wird unabhängig von der Nahrungsaufnahme schnell und vollständig resorbiert.

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen von Atovaquon und Proguanil ist abhängig vom Körpergewicht.

Die Plasmaproteinbindung von Atovaquon ist hoch (> 99%), aber *in-vitro* wurden anderen Arzneimittel mit hoher Plasmaproteinbindung nicht verdrängt. Demzufolge sind bedeutsame Arzneimittelwechselwirkungen aufgrund einer Verdrängung aus der Plasmaproteinbindung unwahrscheinlich.

Nach oraler Einnahme liegt das Verteilungsvolumen von Atovaquon bei Erwachsenen und Kindern etwa bei 8,8 l/kg.

Die Plasmaproteinbindung von Proguanil beträgt 75 %. Nach oraler Einnahme beträgt das Verteilungsvolumen von Proguanil bei Erwachsenen und Kindern 20 bis 42 l/kg.

Die Plasmaeiweißbindung von Atovaquon und Proguanil beim Menschen unterliegt keiner wechselseitigen Beeinflussung.

Biotransformation

Es gibt keinen Hinweis, dass Atovaquon metabolisiert wird. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend (zu über 90 %) unverändert über den Stuhl. Die Ausscheidung über den Urin ist vernachlässigbar.

Proguanilhydrochlorid wird teilweise metabolisiert, primär über das polymorphe Cytochrom P450-Isoenzym 2C19, weniger als 40 % werden unverändert über den Urin ausgeschieden. Die Metaboliten Cycloguanil und 4-Chlorphenylbiguanid werden ebenfalls über den Urin ausgeschieden.

Bei der empfohlenen Dosierung von Atovaquon/Proguanil scheint die Metabolisierungsrate von Proguanil keinen Einfluss auf die Prophylaxe oder Behandlung der Malaria zu haben.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit von Atovaquon beträgt bei Erwachsenen 2 bis 3 Tage, bei Kindern 1 bis 2 Tage.

Die Eliminationshalbwertszeiten von Proguanil und Cycloguanil betragen sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern ungefähr 12 bis 15 Stunden.

Die Clearance nach oraler Einnahme von Atovaquon und Proguanil steigt mit zunehmendem Körpergewicht und ist bei einer 80 kg-Person ca. 70 % höher als bei einer 40 kg-Person. Bei Kindern und Erwachsenen

mit einem Gewicht von 10 bis 80 kg beträgt die mittlere Clearance nach oraler Einnahme von Atovaquon 0,8 bis 10,8 l/h und von Proguanil 15 bis 106 l/h.

Pharmakokinetik bei Kindern

In klinischen Studien, in denen Kinder Atovaquon/Proguanil dem Körpergewicht entsprechend dosiert erhielten, wurden im Allgemeinen Talspiegel von Atovaquon, Proguanil und Cycloguanil im Bereich derer von Erwachsenen beobachtet.

Pharmakokinetik bei älteren Personen

Es existieren keine klinisch signifikanten Unterschiede zwischen älteren und jungen Personen in Bezug auf die durchschnittliche Geschwindigkeit und das Ausmaß der Resorption von Atovaquon oder Proguanil. Die systemische Verfügbarkeit von Cycloguanil ist bei älteren Personen im Vergleich zu jungen Personen höher (die AUC ist um 140 % und die C_{max} um 80 % erhöht), es gibt aber keine klinisch signifikanten Unterschiede in den jeweiligen Eliminationshalbwertszeiten (siehe Abschnitt 4.2).

Pharmakokinetik bei eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichten oder mittelschweren Nierenfunktionsstörungen liegen die Werte für die Clearance nach oraler Einnahme und/oder für die AUC von Atovaquon, Proguanil und Cycloguanil innerhalb der Bereiche, die auch bei Personen mit normaler Nierenfunktion gemessen wurden.

Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen waren die Werte für C_{max} und AUC von Atovaquon um 64 % bzw. um 54 % reduziert.

Die Eliminationshalbwertszeiten von Proguanil ($t_{1/2}$ 39 h) und Cycloguanil ($t_{1/2}$ 37 h) waren bei diesen Patienten verlängert, woraus bei wiederholter Einnahme die Gefahr einer Akkumulation dieser Wirkstoffe im Körper resultiert (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Pharmakokinetik bei eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Leberfunktionsstörungen kommt es gegenüber gesunden Personen zu keiner klinisch signifikanten Änderung der Exposition gegenüber Atovaquon.

Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Leberfunktionsstörungen kommt es zu einem 85%igen Anstieg der AUC-Werte für Proguanil ohne Veränderung der Eliminationshalbwertszeit. Weiterhin sind die Werte für C_{max} und AUC von Cycloguanil um 65 bis 68 % vermindert. Über Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische Toxizität

Ereignisse in Studien zur chronischen Toxizität der Kombination aus Atovaquon und Proguanilhydrochlorid waren nahezu vollständig auf Proguanil zurückzuführen und wurden bei Dosierungen beobachtet, die zu Expositionen führten, welche sich von den klinisch erwarteten Expositionen nicht signifikant unterschieden haben. Da Proguanil jedoch weit verbreitet und gut verträglich in ähnlichen Dosierungen wie der in der Kombination zur Malariabehandlung und

Malariaphylaxe angewendet wird, werden diese Ereignisse für die Klinik als wenig bedeutend betrachtet.

Studien zur Reproduktionstoxizität

An Ratten und Kaninchen wurde kein Hinweis auf eine Teratogenität der Kombination gefunden. Zur Auswirkung der Kombination auf die Fertilität oder auf die prä- oder postnatale Entwicklung sind keine Daten verfügbar, aber Studien mit den Einzelwirkstoffen der Atovaquon-Proguanil Tabletten haben keinen Einfluss auf diese Parameter gezeigt. In einer Teratogenitätsstudie an Kaninchen mit der Kombination, wurde eine nicht erklärte Toxizität im Muttertier bei systemischer Exposition, vergleichbar mit der beim Menschen nach der klinischen Anwendung, beobachtet.

Mutagenität

Die Einzelsubstanzen Atovaquon und Proguanil zeigten in mehreren Mutagenitätstests keine mutagene Aktivität.

Mutagenitätsstudien mit der Kombination aus Atovaquon und Proguanil wurden bisher nicht durchgeführt.

Im Ames-Test war auch Cycloguanil, der aktive Metabolit von Proguanil, negativ, im Maus-Lymphoma- und Maus-Mikronucleus-Test jedoch positiv. Diese positiven Ergebnisse mit Cycloguanil (ein Dihydrofolat-Antagonist) wurden durch eine Folsäure-Ergänzung erheblich reduziert oder beseitigt.

Kanzerogenität

In Onkogenitätsstudien mit Atovaquon an Mäusen zeigte sich eine erhöhte Inzidenz von Leberzelladenomen und -karzinomen. Bei Ratten konnten diese Ergebnisse nicht beobachtet werden und die Mutagenitätstests waren negativ. Diese Ergebnisse stehen scheinbar mit der speziellen Empfindlichkeit von Mäusen gegenüber Atovaquon im Zusammenhang und es wird ihnen keine klinische Relevanz beigemessen.

Onkogenitätsstudien mit Proguanil allein ergaben bei Ratten und Mäusen keinen Hinweis auf Kanzerogenität.

Onkogenitätsstudien mit der Kombination aus Proguanil und Atovaquon wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

- Mikrokristalline Cellulose
- Povidon (K-30)
- Crospovidon (Type A)
- Poloxamer 188
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug

- Titandioxid (E171)
- Lactose-Monohydrat
- Macrogol 4000
- Hypromellose 15cP (E464)
- Hypromellose 50cP (E464)
- Hypromellose 3cP (E464)
- Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)
- Eisen(III)-oxid (E172)
- Eisen(II,III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

PVC-Aluminiumfolie-Blisterpackung: 2 Jahre
 OPA/Aluminium/PVC-Aluminiumfolie-Blisterpackung: 2 Jahre
 PVC/PVdC-Aluminiumfolie-Blisterpackung: 3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Nur PVC-Aluminiumfolie-Blisterpackung:
 Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC-Aluminiumfolie-Blisterpackung
 OPA/Aluminium/PVC-Aluminiumfolie-Blisterpackung
 PVC/PVdC-Aluminiumfolie-Blisterpackung

Packungsgrößen: 12, 24, 30, 36, 48 Filmtabletten oder 12 × 1, 24 × 1, 30 × 1, 36 × 1, 48 × 1 Filmtablette in perforierten Einzeldosenblistern.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Mylan Germany GmbH
 Lütticher Straße 5
 53842 Troisdorf

Mitvertrieb:
 Viatris Healthcare GmbH
 Lütticher Straße 5
 53842 Troisdorf

8. ZULASSUNGSNUMMER

77392.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 07.11.2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22.06.2017

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt