

Atovaquon/Proguanilhydrochlorid-ratiopharm[®]

62,5 mg/25 mg Filmtabletten

ratiopharm

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Atovaquon/Proguanilhydrochlorid-ratiopharm[®] 62,5 mg/25 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält: Atovaquon 62,5 mg und Proguanilhydrochlorid 25 mg

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Rosafarbene, runde, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „I“ auf der einen und „11“ auf der anderen Seite und einem Durchmesser von 7,20–7,60 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Prophylaxe der *P.-falciparum*-Malaria bei Personen mit einem Körpergewicht von 11–40 kg.

Behandlung der akuten, unkomplizierten *P.-falciparum*-Malaria bei Kindern mit einem Körpergewicht von ≥ 5 kg und < 11 kg.

Zur Behandlung der akuten, unkomplizierten *P.-falciparum*-Malaria bei Personen mit einem Körpergewicht von 11–40 kg beachten Sie bitte die Fachinformation der *Atovaquon/Proguanilhydrochlorid-ratiopharm[®] 250 mg/100 mg Filmtabletten*.

Offizielle Richtlinien und lokale Informationen zur Resistenzlage gegenüber Malariamitteln sind zu berücksichtigen. Zu den offiziellen Richtlinien zählen in der Regel die Richtlinien der WHO und der Gesundheitsbehörden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung bei der Prophylaxe und Behandlung der akuten, unkomplizierten *P.-falciparum*-Malaria bei Kindern richtet sich nach dem Körpergewicht.

Prophylaxe:

Dosierung bei Personen mit einem Körpergewicht von 11–40 kg

| | Dosierung/ Tag | | |
|---------------------------------|-------------------|-------------------|---|
| Körpergewicht, Bereich in kg | Atovaquon (mg) | Proguanil (mg) | Anzahl Tabletten |
| 11–20 | 62,5 | 25 | Eine <i>Atovaquon/Proguanilhydrochlorid-ratiopharm[®] 62,5 mg/25 mg Filmtablette</i> täglich |
| 21–30 | 125 | 50 | Zwei <i>Atovaquon/Proguanilhydrochlorid-ratiopharm[®] 62,5 mg/25 mg Filmtabletten</i> täglich |
| 31–40 | 187,5 | 75 | Drei <i>Atovaquon/Proguanilhydrochlorid-ratiopharm[®] 62,5 mg/25 mg Filmtabletten</i> täglich |
| >40 | 250 | 100 | Personen mit einem Körpergewicht >40 kg sollen EINE <i>Atovaquon/Proguanilhydrochlorid-ratiopharm[®] 250 mg/100 mg Filmtablette</i> täglich einnehmen. |

Die Sicherheit und Wirksamkeit von *Atovaquon/Proguanilhydrochlorid-ratiopharm[®] 62,5 mg/25 mg* zur Malariaphylaxe bei Kindern, die weniger als 11 kg wiegen, ist nicht erwiesen.

Atovaquon/Proguanilhydrochlorid-ratiopharm[®]

62,5 mg/25 mg Filmtabletten

ratiopharm

Die Prophylaxe sollte

- 24 oder 48 Stunden vor der Einreise in ein Malaria-Endemiegebiet beginnen,
- für die gesamte Dauer des Aufenthalts und
- für weitere 7 Tage nach Verlassen des Gebiets fortgesetzt werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Atovaquon/Proguanilhydrochlorid 2,5 mg/25 mg ist in Studien von bis zu 12-wöchiger Dauer bei Einwohnern von Endemiegebieten (semi-immunen Personen) erwiesen (siehe Abschnitt 5.1).

Behandlung:

Dosierung bei Personen mit einem Körpergewicht von 5-11 kg

| | Dosierung/ Tag | | |
|---------------------------------|-------------------|-------------------|---|
| Körpergewicht, Bereich in kg | Atovaquon (mg) | Proguanil (mg) | Anzahl der Tabletten |
| 5-8 | 125 | 50 | Zwei Atovaquon/Proguanilhydrochlorid-ratiopharm [®] 62,5 mg/25 mg Filmtabletten täglich an 3 aufeinander folgenden Tagen |
| 9-10 | 187,5 | 75 | Drei Atovaquon/Proguanilhydrochlorid-ratiopharm [®] 62,5 mg/25 mg Filmtabletten täglich an 3 aufeinander folgenden Tagen |

Zur Sicherheit und Wirksamkeit von Atovaquon/Proguanilhydrochlorid-ratiopharm[®] 62,5 mg/25 mg zur Malariabehandlung bei Kindern, die weniger als 5 kg wiegen, liegen keine Daten vor.

Für Personen, die mehr als 11 kg wiegen, ist die Stärke mit 250 mg/100 mg besser geeignet. Die empfohlene Dosierung für diese Gewichtsklasse entnehmen Sie bitte der Fachinformation für Atovaquon/Proguanilhydrochlorid-ratiopharm[®] 250 mg/100 mg.

Atovaquon/Proguanilhydrochlorid-ratiopharm[®] 250 mg/100 mg ist viermal so stark wie Atovaquon/Proguanilhydrochlorid-ratiopharm[®] 62,5 mg/25 mg.

Eingeschränkte Leberfunktion:

Es existieren keine Studien mit Kindern mit eingeschränkter Leberfunktion. Allerdings hat eine pharmakokinetische Studie mit Erwachsenen gezeigt, dass bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Leberfunktionsstörungen keine Dosisanpassung erforderlich ist. Obwohl an Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen keine Studien durchgeführt wurden, sind keine speziellen Vorsichtsmaßnahmen oder Dosisanpassungen vorgesehen (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion:

Es existieren keine Studien mit Kindern mit eingeschränkter Nierenfunktion. Allerdings haben pharmakokinetische Studien mit Erwachsenen gezeigt, dass bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörungen keine Dosisanpassung erforderlich ist. Aufgrund der fehlenden Information zur Dosisanpassung ist Atovaquon/Proguanilhydrochlorid-ratiopharm[®] kontraindiziert zur Malariaphylaxe bei Erwachsenen und Kindern mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min, siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Art der Anwendung

Die Tagesdosis ist einmal täglich, jeden Tag um die gleiche Zeit zu einer Mahlzeit oder mit einem Milchgetränk einzunehmen (um maximale Resorption zu gewährleisten).

Wenn der Patient keine Nahrungsaufnahme verträgt, soll Atovaquon/Proguanilhydrochlorid-ratiopharm[®] dennoch eingenommen werden, die systemische Verfügbarkeit von Atovaquon ist dann jedoch verringert. Wenn der Patient innerhalb von 1 Stunde nach der Einnahme erbricht, ist eine weitere Dosis einzunehmen.

Atovaquon/Proguanilhydrochlorid-ratiopharm[®] soll vorzugsweise unzerkaut geschluckt werden. Wenn Kleinkinder dabei Schwierigkeiten haben, können die Tabletten unmittelbar vor der Verabreichung zerstoßen und mit dem Essen oder einem Milchgetränk vermischt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Atovaquon/Proguanilhydrochlorid-ratiopharm[®] ist kontraindiziert für die Prophylaxe der *P. falciparum*-Malaria bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance <30 ml/min).

Atovaquon/Proguanilhydrochlorid-ratiopharm[®]

62,5 mg/25 mg Filmtabletten

ratiopharm

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Zur Sicherheit und Wirksamkeit von *Atovaquon/Proguanilhydrochlorid-ratiopharm[®]* zur Malariaprophylaxe bei Kindern, die weniger als 11 kg wiegen, und zur Malariabehandlung bei Kindern, die weniger als 5 kg wiegen liegen keine Daten vor.

Bei Erbrechen innerhalb von 1 Stunde nach der Einnahme von *Atovaquon/Proguanilhydrochlorid-ratiopharm[®]* zur Malariaprophylaxe oder -behandlung ist eine weitere Dosis einzunehmen. Bei Diarrhö ist das Dosierungsschema unverändert fortzusetzen. Die Resorption von Atovaquon kann bei Personen mit Diarrhö oder Erbrechen verringert sein, in klinischen Studien zur Malariaprophylaxe mit Atovaquon/Proguanil waren Diarrhö und Erbrechen allerdings nicht mit einer herabgesetzten Wirksamkeit verbunden. Wie bei anderen Malariamitteln sollte Personen mit Diarrhö oder Erbrechen geraten werden, weiterhin durch persönliche Schutzmaßnahmen (Benutzung von Repellenzien, Moskitonetze) auf eine Malaria-Prävention zu achten.

Bei Patienten mit akuter Malaria, bei denen Diarrhö oder Erbrechen auftritt, sollte eine Alternativtherapie erwogen werden. Wenn *Atovaquon/Proguanilhydrochlorid-ratiopharm[®]* bei dieser Patientengruppe zur Malariabehandlung eingesetzt wird, sind Parasitämie und der klinische Zustand des Patienten engmaschig zu überwachen.

Atovaquon/Proguanil wurde bisher nicht in Studien zur Behandlung der zerebralen Malaria oder anderen schweren Manifestationen einer komplizierten Malaria (z. B. Hyperparasitämia, Lungenödem, Niereninsuffizienz) untersucht.

Gelegentlich wurde über schwere allergische Reaktionen (einschließlich Anaphylaxie) bei Patienten, die Atovaquon/Proguanilhydrochlorid einnehmen, berichtet. Wenn Patienten eine allergische Reaktion entwickeln (siehe Abschnitt 4.8), sollte *Atovaquon/Proguanilhydrochlorid-ratiopharm[®]* sofort abgesetzt und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Atovaquon/Proguanil übt nachweislich keine Wirkung auf Hypnozoiten von *Plasmodium vivax* aus; häufig sind parasitäre Rezidive aufgetreten, wenn *P.-vivax*-Malaria allein mit Atovaquon/Proguanil behandelt wurde. Reisende mit intensiver Exposition gegenüber *P. vivax* oder *P. ovale* oder mit einer durch einen dieser Parasiten übertragenen Malariaerkrankung müssen zusätzlich mit einem Arzneimittel behandelt werden, das gegen Hypnozoiten wirksam ist.

Im Falle der Rekrudescenz einer Infektion mit *P. falciparum* nach Behandlung mit *Atovaquon/Proguanilhydrochlorid-ratiopharm[®]* sowie bei Versagen einer Chemoprophylaxe mit *Atovaquon/Proguanilhydrochlorid-ratiopharm[®]* sollten diese Patienten mit einem anderen Arzneimittel gegen Blutschizonten behandelt werden, da dies ein Hinweis für die Resistenz des Parasiten gegen Atovaquon/Proguanilhydrochlorid sein kann.

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

Die gleichzeitige Anwendung von Atovaquon/Proguanilhydrochlorid und Efavirenz oder geboosterten Protease-Inhibitoren ist nach Möglichkeit zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von *Atovaquon/Proguanilhydrochlorid-ratiopharm[®]* 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/Proguanilhydrochlorid-ratiopharm[®]* begonnen oder beendet wird, ist Vorsicht bei Patienten geboten, die dauerhaft mit Warfarin oder anderen Cumarin-Antikoagulanzen behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Atovaquon kann die Konzentration von Etoposid und seinen Metaboliten erhöhen (siehe Abschnitt 4.5). Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) sind nach Möglichkeit Alternativen zu *Atovaquon/Proguanilhydrochlorid-ratiopharm[®]* zur Behandlung der akuten *P.-falciparum*-Malaria zu empfehlen (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 5.2).

Sonstiger Bestandteil

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin oder Rifabutin wird nicht empfohlen, da sie bekanntermaßen die Plasmakonzentration von Atovaquon um etwa 50 % bzw. 34 % verringern (siehe Abschnitt 4.4).

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

Atovaquon/Proguanilhydrochlorid-ratiopharm[®]

62,5 mg/25 mg Filmtabletten

ratiopharm

Obwohl einige Kinder in klinischen Studien Atovaquon/Proguanilhydrochlorid und Metoclopramid gleichzeitig erhalten haben, ohne dass Anzeichen eines verminderten Schutzes gegen Malaria tropica aufgetreten sind, kann die Möglichkeit einer klinisch signifikanten Arzneimittelinteraktion nicht ausgeschlossen werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Efavirenz oder geboosterten Protease-Inhibitoren ist eine Reduktion der Atovaquon-Konzentration um bis zu 75 % beobachtet worden. Diese Kombination ist daher nach Möglichkeit zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

Proguanil kann die gerinnungshemmende Wirkung von Warfarin und anderen Cumarin-Antikoagulanzen verstärken, was zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen könnte. Der Mechanismus dieser möglichen Wechselwirkung ist nicht belegt. Wenn eine Malariaprophylaxe oder -behandlung mit Atovaquon und 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 ist eine Reduktion der Plasmakonzentration von Atovaquon beobachtet worden.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Atovaquon in einer Dosierung von 45 mg/kg/Tag bei Kindern (n = 9) mit akuter lymphatischer Leukämie zur PCP-Prophylaxe ist eine Erhöhung der Plasmakonzentrationen (AUC) von Etoposid und seinem Metabolit Etoposid-Catechol um im Median 8,6 % (P = 0,055) bzw. 28,4 % (P = 0,031) beobachtet worden (verglichen mit der gleichzeitigen Anwendung von Etoposid und Sulfamethoxazol-Trimethoprim). Bei Patienten, die gleichzeitig mit Etoposid behandelt werden, ist besondere Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Atovaquon und Indinavir sinkt die C_{\min} von Indinavir (Rückgang um 23 %; 90%-KI: 8–35 %). Bei der Verschreibung von Atovaquon zur gleichzeitigen Anwendung mit Indinavir ist aufgrund der Senkung des Talspiegels von Indinavir besondere Vorsicht geboten.

Proguanil wird hauptsächlich über CYP2C19 metabolisiert. Mögliche pharmakokinetische Wechselwirkungen mit anderen Substraten, Inhibitoren (z. B. Moclobemid, Fluvoxamin) und Induktoren (z. B. Artemisinin, Carbamazepin) von CYP2C19 sind jedoch nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.2).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Sicherheit von Atovaquon und Proguanilhydrochlorid als Kombination ist bisher nicht in der Schwangerschaft untersucht worden; das mögliche Risiko ist nicht bekannt.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung der Kombination. Die einzelnen Bestandteile haben keine Auswirkungen auf die Geburt oder die prä- und postnatale Entwicklung gezeigt.

Bei Kaninchen, die während der Trächtigkeit mit Atovaquon behandelt wurden, wurde Embryotoxizität nur beobachtet, bei gleichzeitiger maternaler Toxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von *Atovaquon/Proguanilhydrochlorid-ratiopharm[®]* in der Schwangerschaft ist nur in Betracht zu ziehen, wenn der erwartete Nutzen für die Mutter größer ist als alle eventuellen Risiken für den Fetus.

Proguanil wirkt durch Hemmung der parasitären Dihydrofolatreduktase.

Es liegen keine klinischen Daten vor, die zeigen, dass Folsäure-Supplementierung die Wirksamkeit des Arzneimittels verringert. Frauen im gebärfähigen Alter, die Folsäure-Präparate zur Vorbeugung von angeborenen Neuralrohrdefekten einnehmen, sollten diese Ergänzungstherapie während der Einnahme von Atovaquon/Proguanilhydrochlorid fortsetzen.

Stillzeit

In einer Studie an Ratten wurden 30 % der maternalen Plasmakonzentration in der Milch gemessen. Es ist nicht bekannt, ob Atovaquon beim Menschen in die Muttermilch übergeht.

Proguanil tritt in geringen Mengen in die Muttermilch über.

Atovaquon/Proguanilhydrochlorid-ratiopharm[®] sollte nicht von stillenden Frauen eingenommen werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen der Kombination auf die Fertilität vor, Studien zu den einzelnen Bestandteilen Atovaquon und Proguanil haben jedoch keine Auswirkungen auf die Fertilität gezeigt.

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

Benommenheit ist beobachtet worden. Patienten sind darauf hinzuweisen, in diesem Fall nicht zu fahren, Maschinen zu bedienen oder Tätigkeiten auszuüben, bei denen sie in diesem Zustand sich selbst oder andere in Gefahr bringen könnten.

Atovaquon/Proguanilhydrochlorid-ratiopharm[®]

62,5 mg/25 mg Filmtabletten

ratiopharm

4.8 Nebenwirkungen

In klinischen Studien zur Malariaphylaxe mit Atovaquon/Proguanil erhielten 357 Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von 11 bis < 40 kg Atovaquon/Proguanil-Tabletten verabreicht. Die meisten von ihnen waren Einwohner von Endemiegebieten und nahmen die Atovaquon/Proguanil-Tabletten etwa 12 Wochen lang ein. Die restlichen Teilnehmer waren Reisende in Endemiegebieten; die meisten von ihnen nahmen die Atovaquon/Proguanil-Tabletten 2–4 Wochen lang ein.

Nicht verblindete klinische Studien zur Behandlung von Kindern mit einem Körpergewicht von ≥ 5 kg bis < 11 kg ergaben ein vergleichbares Sicherheitsprofil wie bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von 11–40 kg und wie bei Erwachsenen.

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.

In klinischen Studien zu Atovaquon/Proguanil in der Malariatherapie waren die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen Bauchschmerzen, Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö und Husten.

In klinischen Studien zu Atovaquon/Proguanil in der Malariaphylaxe waren die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen Kopfschmerzen, Bauchschmerzen und Diarrhö.

In nachfolgender Tabelle werden Nebenwirkungen aufgelistet, für die in klinischen Prüfungen 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 ($\geq 1/10$), häufig $\geq 1/100$ bis < 1/10, gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis < 1/100), selten ($\geq 1/10.000$ bis < 1/1.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

| Systemorganklasse | Sehr häufig | Häufig | Gelegentlich | Selten | Nicht bekannt ² |
|--|---|--|-----------------------------------|-----------------|---|
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | | Anämie Neutropenie ¹ | | | Panzytopenie |
| Erkrankungen des Immunsystems | | Allergische Reaktionen | | | Angioödem ³ Anaphylaxie (siehe Abschnitt 4.4) Vaskulitis ³ |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | | Hyponatriämie ¹ Appetitlosigkeit | Erhöhte Amylasewerte ¹ | | |
| Psychiatrische Erkrankungen | | Ungewöhnliche Träume Depression | Ängstlichkeit | Halluzinationen | Panikattacken Weinen Alpträume Psychotische Störungen |
| Erkrankungen des Nervensystems | Kopfschmerzen | Schlaflosigkeit Benommenheit (Schwindel) | | | Krampfanfälle |
| Herzerkrankungen | | | Herzklopfen | | Tachykardie |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Übelkeit ¹ Erbrechen Diarrhö Bauchschmerzen | | Mundschleimhautentzündung | | Magenunverträglichkeit ³ Ulzerationen im Mund ³ |
| Leber- und Gallenerkrankungen | | Erhöhte Leberenzymwerte ¹ | | | Hepatitis Cholestase ³ |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | | Pruritus Hautausschlag | Haarausfall Urtikaria | | Stevens-Johnson-Syndrom Erythema multiforme Blasen Hautabschälung Lichtempfindlichkeitsreaktionen |

Atovaquon/Proguanilhydrochlorid-ratiopharm[®]

62,5 mg/25 mg Filmtabletten



| | | | | | |
|--|--|--------|--|--|--|
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | | Fieber | | | |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | | Husten | | | |

¹ Häufigkeit aus Atovaquon-Produktinformation übernommen. Teilnehmer an klinischen Studien zu Atovaquon erhielten höhere Dosen und hatten oft Komplikationen einer HIV-(humanes Immundefizienzvirus-)Erkrankung. Diese Ereignisse können in klinischen Studien zu Atovaquon/Proguanil in geringerer Häufigkeit oder gar nicht beobachtet worden sein.

² Laut Spontanmeldung nach Markteinführung; die Häufigkeit ist daher nicht bekannt.

³ Unter Proguanil beobachtet.

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, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor, um die Folgen einer Überdosis Atovaquon/Proguanil vorherzusagen oder geeignete Gegenmaßnahmen zu empfehlen. In den bisher gemeldeten Fällen von Atovaquon-Überdosierung entsprachen die beobachteten Effekte jedoch den bekannten Nebenwirkungen des Arzneimittels. Im Falle einer Überdosierung ist der Patient zu überwachen und mit supportiven Standardmaßnahmen zu versorgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Malariamittel

ATC-Code: P01BB51

Wirkmechanismus

Atovaquon/Proguanilhydrochlorid-ratiopharm[®] ist eine Fixkombination (fest dosiertes Kombinationspräparat) aus Atovaquon und Proguanilhydrochlorid, die Blut-Schizonten von *Plasmodium falciparum* abtötet und auch gegen hepatische Schizonten wirkt.

Atovaquon und Proguanilhydrochlorid, die Wirkstoffe in *Atovaquon/Proguanilhydrochlorid-ratiopharm[®]*, greifen an zwei unterschiedlichen Signalwegen an, die an der Biosynthese der für die Nukleinsäuren-Replikation erforderlichen Pyrimidine beteiligt sind. Der Wirkmechanismus von Atovaquon gegen *P. falciparum* beruht auf der Hemmung des mitochondrialen Elektronentransports am Cytochrom-bc1-Komplex und Zusammenbruch des mitochondrialen Membranpotenzials. Ein Wirkmechanismus von Proguanil besteht darin, dass der Metabolit Cycloguanil die Dihydrofolatreduktase inhibiert und dadurch die Deoxythymidylat-Synthese unterbricht. Proguanil wirkt auch unabhängig von seiner Verstoffwechslung zu Cycloguanil gegen Malaria und kann (im Gegensatz zu Cycloguanil) die Kapazität von Atovaquon verstärken, den Zusammenbruch des Mitochondrienmembranpotenzials in den Malariaparasiten herbeizuführen. Der letztgenannte Mechanismus erklärt möglicherweise zum Teil die synergistische Wirkung der Kombination aus Atovaquon und Proguanil gegen Malaria.

Mikrobiologie

Atovaquon ist wirksam gegen *Plasmodium* spp. (*in vitro* IC₅₀ gegen *P. falciparum*: 0,23–1,43 ng/ml).

Resistenz

Bei *In-vitro*-Untersuchungen von mehr als 30 *P. falciparum*-Isolaten wurden Resistenzen gegen Chloroquin (41 % der Isolate), Chinin (32 % der Isolate), Mefloquin (29 % der Isolate) und Halofantrin (48 % der Isolate) festgestellt, nicht jedoch gegen Atovaquon (0 % der Isolate).

Aus *In-vivo*-Untersuchungen wurden hingegen Daten zu Fällen von Nichtansprechen auf Atovaquon/Proguanil im Zusammenhang mit resistenten *P. falciparum*-Stämmen veröffentlicht. Der Mechanismus der Resistenz ist noch nicht vollständig geklärt. Punktmutationen auf dem Zielgen von Atovaquon, dem mitochondrialen Cytochrom-b-Gen von *P. falciparum*, sind möglicherweise daran beteiligt.

Die Prävalenz der Resistenzen kann geographisch und im Zeitverlauf variieren. Informationen zu Resistenzen sind den offiziellen Richtlinien zum Beispiel von Gesundheitsbehörden oder der WHO zu entnehmen.

Atovaquon/Proguanilhydrochlorid-ratiopharm[®]

62,5 mg/25 mg Filmtabletten

ratiopharm

Klinische Wirksamkeit

Prophylaxe

Die Wirksamkeit bei nicht-immunen Reisenden im Kindes- und Jugendalter wurde nicht direkt ermittelt, lässt sich jedoch durch Extrapolation der Sicherheits- und Wirksamkeitsergebnisse der bis zu 12-wöchigen Studien bei (semi-immunen) Einwohnern von Endemiegebieten im Kindes- und Jugendalter sowie der Sicherheits- und Wirksamkeitsergebnisse bei semi-immunen und nicht-immunen Erwachsenen abschätzen.

Daten zu Kindern und Jugendlichen liegen aus zwei Studien vor, in denen primär die Sicherheit von Atovaquon/Proguanil 62,5 g/25 mg bei (nicht-immunen) Reisenden in Endemiegebieten untersucht wurde. Im Rahmen dieser Studien erhielten insgesamt 93 Reisende mit einem Körpergewicht von <40 kg Atovaquon/Proguanilhydrochlorid 62,5 mg/25 mg, und 93 erhielten eine andere Malariaprophylaxe (81 Chloroquin/Proguanil und 12 Mefloquine). Bei der Mehrheit der Teilnehmer war das Reiseziel Afrika, und die Aufenthaltsdauer lag zwischen 2 und 3 Wochen. Bei keinem der Teilnehmer dieser Studien wurde eine Malariainfektion festgestellt.

Behandlung

In Gabun wurde eine nicht verblindete, randomisierte Parallelgruppenstudie mit 200 Kindern mit einem Körpergewicht von ≥ 5 kg bis < 11 kg mit gesicherter Diagnose einer unkomplizierten *P.-falciparum*-Malaria durchgeführt. Sie wurden mit Atovaquon/Proguanilhydrochlorid 62,5 mg/25 mg oder mit Amodiaquin-Suspension behandelt. Die 28-Tage-Heilungsrate in der mit Atovaquon/Proguanil behandelten Gruppe betrug 87 % (87/100 Teilnehmern), bezogen auf die Intent-To-Treat-Population. Bezogen auf die Per-Protocol-Population betrug die 28-Tage-Heilungsrate in der mit Atovaquon/Proguanil behandelten Gruppe 95 % (87/92 Teilnehmer). Die parasitologische Heilungsrate in der mit Atovaquon/Proguanil behandelten Gruppe betrug 88 % der ITT-Population bzw. 95 % der PP-Population.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Zwischen Atovaquon und Proguanil in der empfohlenen Dosierung treten keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen auf.

In klinischen Studien zur Prophylaxe, in denen Kinder und Jugendliche Atovaquon/Proguanil in einer an das Körpergewicht angepassten Dosierung erhielten, lagen die Tal Spiegel von Atovaquon, Proguanil und Cycloguanil bei den Kindern und Jugendlichen in der Regel innerhalb des Bereichs, der auch bei Erwachsenen gemessen wird (siehe nachstehende Tabelle).

Plasma-Tal Spiegel [Mittel \pm SA (Spannweite)] von Atovaquon, Proguanil und Cycloguanil bei Prophylaxe mit Atovaquon/Proguanilhydrochlorid 62,5 mg/25 mg bei Kindern und Jugendlichen* sowie Erwachsenen

| Atovaquon/Proguanil-HCl-Tagesdosis | 62,5 mg/25 mg | 125 mg/50 mg | 187,5 mg/75 mg | 250 mg/100 mg |
|------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| [Gewichtsklasse] | [11–20 kg] | [21–30 kg] | [31–40 kg] | Erwachsene (>40 kg) |
| Atovaquon ($\mu\text{g/ml}$) | 2,2 \pm 1,1 (0,2–5,8) | 3,2 \pm 1,8 (0,2–10,9) | 4,1 \pm 1,8 (0,7–8,8) | 2,1 \pm 1,2 (0,1–5,7) |
| Anz. Teilnehmer | n = 87 | n = 88 | n = 76 | n = 100 |
| Proguanil (ng/ml) | 12,3 \pm 14,4 (<5,0–14,3) | 18,8 \pm 11,2 (<5,0–87,0) | 26,8 \pm 17,1 (5,1–55,9) | 26,8 \pm 14,0 (5,2–73,2) |
| Anz. Teilnehmer | n = 72 | n = 83 | n = 75 | n = 95 |
| Cycloguanil (ng/ml) | 7,7 \pm 7,2 (<5,0–43,5) | 8,1 \pm 6,3 (<5,0–44,1) | 8,7 \pm 7,3 (6,4–17,0) | 10,9 \pm 5,6 (5,0–37,8) |
| Anz. Teilnehmer | n = 58 | n = 69 | n = 66 | n = 95 |

* Aggregierte Daten aus zwei Studien.

Atovaquon/Proguanilhydrochlorid-ratiopharm[®]

62,5 mg/25 mg Filmtabletten

ratiopharm

Resorption

Atovaquon ist eine stark lipophile Verbindung mit geringer Wasserlöslichkeit. Bei HIV-infizierten Patienten beträgt die absolute Bioverfügbarkeit nach einer Einzeldosis von 750 mg Atovaquon, zu einer Mahlzeit eingenommen, 23 %, mit einer interindividuellen Variabilität von etwa 45 %. Die Aufnahme von Nahrungsfett zusammen mit Atovaquon erhöht die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Resorption; die AUC ist dann 2- bis 3-mal höher und die C_{\max} 5-mal höher als im Nüchternzustand. Es wird empfohlen, *Atovaquon/Proguanilhydrochlorid-ratiopharm[®]* zu einer Mahlzeit oder mit einem Milchgetränk einzunehmen (siehe Abschnitt 4.2).

Proguanilhydrochlorid wird rasch und umfassend resorbiert, unabhängig von der Nahrungsaufnahme.

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen von Atovaquon und Proguanil ist eine Funktion des Körpergewichts.

Atovaquon wird in hohem Maße durch Proteine gebunden (>99 %), bewirkt *in vitro* jedoch keine Verdrängung anderer stark proteingebundener Wirkstoffe, was darauf hindeutet, dass signifikante Wechselwirkungen infolge von Verdrängung unwahrscheinlich sind.

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

Proguanil wird zu 75 % an Proteine gebunden. Nach oraler Einnahme liegt das Verteilungsvolumen von Proguanil bei Erwachsenen und Kindern im Bereich von 20 bis 42 l/kg.

In Humanplasma blieb die Bindung von Atovaquon und Proguanil durch die Anwesenheit des jeweils anderen Wirkstoffs unbeeinflusst.

Biotransformation

Es liegen keine Hinweise darauf vor, dass Atovaquon metabolisiert wird. Atovaquon wird in vernachlässigbarem Maße mit dem Urin ausgeschieden; hauptsächlich (>90 %) erfolgt die Ausscheidung der Muttersubstanz mit dem Stuhl.

Proguanilhydrochlorid wird teilweise metabolisiert, hauptsächlich durch das polymorphe Cytochrom-P450-Isoenzym 2C19, wobei weniger als 40 % unverändert mit dem Urin ausgeschieden werden. Die Metaboliten Cycloguanil und 4-Chlorphenylbiguanid werden ebenfalls mit dem Urin ausgeschieden.

Unter der Behandlung mit Atovaquon/Proguanil in der empfohlenen Dosierung scheint der Proguanil-Metabolisierungsstatus keinen Einfluss auf die Malariabehandlung oder -prophylaxe zu haben.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit von Atovaquon beträgt bei Kindern und Jugendlichen etwa 1–2 Tage.

Die Eliminationshalbwertszeiten von Proguanil und Cycloguanil betragen bei Kindern und Jugendlichen jeweils etwa 12–15 Stunden.

Die Clearance von Atovaquon und Proguanil nach oraler Einnahme steigt mit zunehmendem Körpergewicht und ist bei Personen, die 40 kg wiegen, etwa 70 % höher als bei Personen, die 20 kg wiegen. Die mittlere orale Clearance bei Kindern und Erwachsenen mit einem Körpergewicht zwischen 5 und 40 kg reichte bei Atovaquon von 0,5 bis 6,3 l/h und bei Proguanil von 8,7 bis 64 l/h.

Pharmakokinetik bei eingeschränkter Nierenfunktion

Zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen mit eingeschränkter Nierenfunktion liegen keine Studien vor.

Bei erwachsenen Patienten mit gering- bis mittelgradiger Einschränkung der Nierenfunktion liegen die Werte der oralen Clearance und/oder AUC für Atovaquon, Proguanil und Cycloguanil im Bereich der Werte, die auch bei Patienten mit normaler Nierenfunktion gemessen werden.

Bei erwachsenen Patienten mit hochgradiger Einschränkung der Nierenfunktion (<30 ml/min/1,73 m²) sind die C_{\max} und AUC von Atovaquon um 64 % bzw. 54 % herabgesetzt.

Bei Patienten mit hochgradiger Einschränkung der Nierenfunktion sind die Eliminationshalbwertszeiten von Proguanil ($t_{1/2}$ 39 h) und Cycloguanil ($t_{1/2}$ 37 h) verlängert, was das Potenzial für Wirkstoffakkumulation bei wiederholter Dosierung erhöht (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Pharmakokinetik bei eingeschränkter Leberfunktion

Zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen mit eingeschränkter Leberfunktion liegen keine Studien vor.

Bei erwachsenen Patienten mit gering- bis mittelgradiger Einschränkung der Leberfunktion bestehen keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Exposition gegenüber Atovaquon im Vergleich zu gesunden Patienten.

Bei erwachsenen Patienten mit gering- bis mittelgradiger Einschränkung der Leberfunktion ist die AUC von Proguanil um 85 % erhöht, bei unveränderter Eliminationshalbwertszeit, und die C_{\max} und AUC von Cycloguanil sind um 65–68 % reduziert.

Zur Anwendung bei erwachsenen Patienten mit hochgradiger Einschränkung der Leberfunktion liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizität bei wiederholter Gabe

Unerwünschte Effekte in Studien zur chronischen Toxizität mit der Kombination aus Atovaquon/Proguanilhydrochlorid waren nahezu vollständig auf Proguanil zurückzuführen. Die Expositionen bei denen diese Effekte auftraten waren ähnlich derer in der therapeutischen Anwendung.

Da Proguanil jedoch weit verbreitet und gut verträglich in ähnlichen Dosierungen wie der in der Kombination zur Malariabehandlung und Malariaprophylaxe angewendet wird, wird diesen Effekten wenig Relevanz für die klinische Situation beigemessen.

Atovaquon/Proguanilhydrochlorid-ratiopharm[®]

62,5 mg/25 mg Filmtabletten

ratiopharm

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 haben keinen Einfluss auf diese Parameter gezeigt.

In einer Teratogenitätsstudie am Kaninchen mit der Kombination wurde eine nicht weiter beschriebene Toxizität beim Muttertier, bei einer systemischen Exposition vergleichbar mit der therapeutischen Exposition beim Menschen gesehen. Fötotoxische Effekte in Kaninchen, einschließlich verringerter fötaler Körperlänge, erhöhter früher Resorption und Postimplantationsverluste, wurden nur bei gleichzeitiger maternaler Toxizität beobachtet.

In Kaninchen war die Kombination von Atovaquon und Proguanilhydrochlorid nicht teratogen oder embryotoxisch bei Plasmakonzentrationen bis zu dem 0,34 bzw. 0,82-fachen der therapeutischen Expositionen während der Malariabehandlung.

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.

Kanzerogenes Potenzial

In Lebenszeitstudien mit Atovaquon an Mäusen zeigte sich eine erhöhte Inzidenz von hepatozellulären Adenomen und Karzinomen. Keine derartigen Befunde wurden bei Ratten beobachtet und 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.

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Poloxamer

Mikrokristalline Cellulose

Hypolose (5,0 - 16,0 % Hydroxypropoxy-Gruppen)

Povidon K30

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)

Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Hochdisperses Siliciumdioxid

Filmüberzug

Hypromellose

Titandioxid (E 171)

Macrogol

Eisen(III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Farblose Alu-PVC-Blisterpackung

Atovaquon/Proguanilhydrochlorid-ratiopharm[®]

62,5 mg/25 mg Filmtabletten

ratiopharm

Packungsgrößen: 12 und 36 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

87351.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

26. September 2013

10. STAND DER INFORMATION

April 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig