

ZUSAMMENFASSUNG DESR MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Glenmark 250 mg/100 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Glenmark Filmtablette enthält 250 mg Atovaquon und 100 mg Proguanilhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Rosabraun bis braun gefärbte, runde Filmtablette mit bikonvex abgeschrägtem Rand, die auf einer Seite die Prägung „404“ und auf der anderen Seite die Prägung „G“ aufweist.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Anwendungsgebiete

Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Glenmark ist ein Kombinationspräparat aus Atovaquon und Proguanilhydrochlorid, das als Blutschizontizid wirkt und auch gegen hepatische Schizonten von *Plasmodium falciparum* wirksam ist.

Das Arzneimittel ist indiziert zur:

- Prophylaxe einer *Plasmodium falciparum* Malaria bei Erwachsenen und Kindern mit einem Körpergewicht über 40 kg.
- Behandlung der akuten, unkomplizierten *Plasmodium falciparum* Malaria bei Erwachsenen und Kindern mit einem Körpergewicht ab 11 kg.

Da Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Glenmark sowohl gegen arzneimittelsensitive als auch gegen arzneimittelresistente *Plasmodium falciparum* Stämme wirksam ist, wird es besonders zur Prophylaxe und Behandlung von durch *Plasmodium falciparum* hervorgerufener Malaria tropica empfohlen, wenn der Erreger gegen andere Malariamittel resistent sein könnte.

Offizielle Richtlinien und lokale Daten über die Prävalenz von Resistenzen gegen Malariamittel sollten berücksichtigt werden. Zu den offiziellen Leitlinien gehören in der Regel die Leitlinien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und der öffentlichen Gesundheitsbehörden.

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Prophylaxe:

Als Prophylaxe ist:

- die Einnahme 24 bis 48 Stunden vor dem Betreten eines Malaria-Endemiegebietes zu beginnen,
- während des Aufenthalts die Einnahme fortzusetzen,
- nach Verlassen des Gebietes die Einnahme 7 Tage fortzusetzen.

Für Bewohner von Malaria-Endemiegebieten (semi-immune Personen) wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Atovaquon/Proguanilhydrochlorid in Studien bis zu 12 Wochen nachgewiesen.

Bei nicht-immunen Personen betrug die durchschnittliche Expositionsdauer in klinischen Studien 27 Tage.

Dosierung für Erwachsene und Jugendliche mit einem Körpergewicht über 40 kg

Eine Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Glenmark Filmtablette täglich.

Bei Personen mit einem Körpergewicht unter 40 kg wird die prophylaktische Einnahme von Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Glenmark 250 mg/100 mg Filmtabletten nicht empfohlen.

Behandlung:

Dosierung für Erwachsene

1-mal täglich 4 Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Glenmark Filmtabletten als Einzeldosis über drei aufeinanderfolgende Tage.

Dosierung für Kinder ab 11 kg Körpergewicht

- | | |
|---------------------------------|---|
| ≥ 11 bis < 21 kg Körpergewicht: | 1-mal täglich 1 Filmtablette über drei aufeinanderfolgende Tage. |
| ≥ 21 bis < 31 kg Körpergewicht: | 1-mal täglich 2 Filmtabletten als Einzeldosis über drei aufeinanderfolgende Tage. |
| ≥ 31 bis ≤ 40 kg Körpergewicht: | 1-mal täglich 3 Filmtabletten als Einzeldosis über drei aufeinanderfolgende Tage. |
| > 40 kg Körpergewicht: | Dosierung wie für Erwachsene. |

Dosierung für ältere Patienten

Eine pharmakokinetische Studie deutet darauf hin, dass bei älteren Patienten keine Dosisanpassung erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.2).

Dosierung bei Patienten mit Leberinsuffizienz

Eine pharmakokinetische Studie deutet darauf hin, dass bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion keine Dosisanpassung erforderlich ist. Obwohl bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz keine Studien durchgeführt wurden, ist davon auszugehen, dass auch für diese Patientengruppe keine Dosisanpassung oder besondere Vorsichtsmaßnahmen erforderlich sind (siehe Abschnitt 5.2).

Dosierung bei Patienten mit Niereninsuffizienz

Pharmakokinetische Studien deuten darauf hin, dass bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion keine Dosisanpassung erforderlich ist. Für Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) ist nach Möglichkeit immer eine alternative Behandlungsmethode zur Therapie von akuter *Plasmodium falciparum* Malaria zu empfehlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Zur Prophylaxe von *P. falciparum* Malaria bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz siehe Abschnitt 4.3.

Art der Anwendung

Die Tagesdosis ist zusammen mit einer Mahlzeit oder einem Milchgetränk jeden Tag zur gleichen Zeit einzunehmen, um eine maximale Wirkstoffresorption zu erreichen.

Die Filmtabletten sind möglichst nicht zu zerdrücken.

Auch wenn Patienten keine Nahrung zu sich nehmen können, kann Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Glenmark eingenommen werden, wobei die systemische Verfügbarkeit von Atovaquon in derartigen Fällen reduziert sein kann. Im Falle eines Erbrechens innerhalb 1 Stunde nach Einnahme, ist die Einnahme der verordneten Dosis zu wiederholen.

4.3. Gegenanzeigen

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

Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Glenmark ist zur Prophylaxe von *P. falciparum* Malaria bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) kontraindiziert.

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Falls Patienten, die Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Glenmark zur Prophylaxe oder Behandlung einer Malaria einnehmen, innerhalb von 1 Stunde nach der Einnahme erbrechen müssen, ist eine weitere Einzeldosis einzunehmen. Wenn Diarrhoe auftritt, sind weiterhin die normalen Dosierungsempfehlungen einzuhalten.

Die Resorption von Atovaquon kann bei Patienten, die an Diarrhoe oder Erbrechen leiden, reduziert sein, bei klinischen Studien kam es jedoch unter diesen Voraussetzungen zu keiner Beeinträchtigung der therapeutischen Effizienz einer prophylaktischen Anwendung von Atovaquon/Proguanilhydrochlorid. Allerdings soll bei Personen mit Erbrechen oder Diarrhoe, wie bei Anwendung anderer Antimalaria-Präparate, angeraten werden, weiterhin zusätzliche Malaria Schutzmaßnahmen zu ergreifen, z.B. Repellants oder Moskitonetze.

Falls bei Patienten mit akuter Malaria Erbrechen oder Diarrhoe auftritt, sind alternative Therapien in Erwägung zu ziehen. Wenn unter diesen Voraussetzungen Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Glenmark angewendet wird, soll ein engmaschiges Monitoring der Parasitämie und der klinischen Parameter des Patienten erfolgen.

Über die Einnahme von Atovaquon/Proguanilhydrochlorid zur Behandlung von cerebraler Malaria oder einer kompliziert verlaufenden Malaria mit anderen schweren Manifestationen wie Hyperparasitämie, Lungenödem oder Niereninsuffizienz liegen keine Daten vor.

Gelegentlich wurde von schweren allergischen Reaktionen (einschließlich Anaphylaxie) bei Patienten berichtet, die Atovaquon/Proguanilhydrochlorid einnehmen. Wenn bei Patienten eine allergische Reaktion (siehe Abschnitt 4.8) auftritt, ist die Behandlung mit Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Glenmark sofort abzubrechen und eine geeignete Behandlung zu beginnen.

Atovaquon/Proguanilhydrochlorid zeigte keine Wirksamkeit bei Hypnozoiten von *Plasmodium vivax*, da häufig Parasiten Rezidive auftraten, wenn eine durch *Plasmodium vivax* hervorgerufene Malaria (Malaria tertiana) mit Atovaquon/Proguanilhydrochlorid alleine behandelt wurde. Reisende mit einer hohen Exposition gegenüber *P. vivax* oder *P. ovale*, und solche, die an einer durch diese Parasiten ausgelösten Malaria erkranken, benötigen eine zusätzliche Therapie mit einem Arzneimittel das gegen Hypnozoiten wirksam ist.

Im Fall von rezidivierenden von *P. falciparum* hervorgerufenen Infektionen nach einer Behandlung mit Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Glenmark oder einem Versagen der Chemoprophylaxe mit Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Glenmark, sollten andere Arzneimittel gegen Blutschizonten zum Einsatz kommen, da solche Ereignisse Anzeichen für eine Resistenz des Parasiten sein können.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Tetracyclinen ist die Parasitämie bei diesen Patienten engmaschig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Verabreichung von Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Glenmark und Efavirenz oder geboosterten Protease-Inhibitoren ist zu vermeiden, wann immer dies möglich ist (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Verabreichung von Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Glenmark und Rifampicin oder Rifabutin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Verwendung von Metoclopramid wird nicht empfohlen. Ein anderes antiemetisches Arzneimittel ist zu verabreichen (siehe Abschnitt 4.5).

Vorsicht ist angeraten, wenn bei Patienten, die eine kontinuierliche Behandlung mit Warfarin oder anderen auf Cumarin basierenden Antikoagulantien erhalten, eine Malaria-Prophylaxe oder -Therapie mit Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Glenmark initiiert oder beendet wird (siehe Abschnitt 4.5).

Atovaquon kann den Spiegel von Etoposid und seiner Metaboliten erhöhen (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) ist nach Möglichkeit immer eine alternative Behandlungsmethode zur Behandlung von akuter *P. falciparum* Malaria zu empfehlen (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 5.2).

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Atovaquon/Proguanilhydrochlorid zur Prophylaxe einer Malaria bei Patienten mit einem Körpergewicht von unter 40 kg oder zur Behandlung einer Malaria bei pädiatrischen Patienten mit einem Körpergewicht unter 11 kg wurde nicht nachgewiesen.

4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Verabreichung von Rifampicin oder Rifabutin ist nicht empfohlen, da dies bekannterweise zu einer Reduktion der Plasmakonzentration von Atovaquon um ca. 50 % bzw. 34 % führt (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Behandlung mit Metoclopramid führte zu einer signifikanten Reduktion der Plasmakonzentration von Atovaquon (ungefähr 50 %) (siehe Abschnitt 4.4). Eine andere antiemetische Behandlung ist anzuwenden.

Bei gemeinsamer Verabreichung mit Efavirenz oder geboosterten Protease-Inhibitoren wurde eine Abnahme der Atovaquon Konzentration um bis zu 75 % beobachtet. Diese Kombination ist möglichst zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

Proguanil kann den Wirkung von Warfarin und anderen Antikoagulantien auf Cumarin-Basis potenzieren, was zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen kann. Der Mechanismus dieser potentiellen Arzneimittelwechselwirkung ist nicht bekannt. Bei Einleitung oder Absetzen einer Malaria-Prophylaxe oder -Behandlung mit Atovaquon-Proguanil bei Patienten unter Dauerbehandlung mit oralen Antikoagulantien ist Vorsicht geboten. Die Dosierung der oralen Antikoagulantien muss während der Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Glenmark Behandlung oder nach dem Absetzen basierend auf den INR Ergebnissen möglicherweise angepasst werden.

Die gleichzeitige Behandlung mit Tetracyclinen wurde mit einer Abnahme der Plasma Konzentration von Atovaquon in Verbindung gebracht.

Die gleichzeitige Verabreichung von Atovaquon und Indinavir hat eine Abnahme des C_{min} von Indinavir zur Folge (Abnahme von 23 %; 90 % KI 8 - 35 %). Beim Verschreiben von Atovaquon mit Indinavir ist aufgrund der Abnahme des Talspiegels von Indinavir Vorsicht geboten.

Die gemeinsame Verabreichung von Atovaquon in einer Dosierung von 45 mg/kg/Tag bei Kindern (n=9) mit akuter lymphoblastischer Leukämie zur Prophylaxe von PCP erhöht die Plasmakonzentrationen (AUC) von Etoposid und seines Metaboliten Etoposid Catechol um einen mittleren Wert von 8,6 % (P=0,055) und 28,4 % (P=0,031) (jeweils verglichen mit der gemeinsamen

Verabreichung von Etoposid und Sulfamethoxazol-Trimethoprim). Vorsicht ist angebracht bei Patienten die eine gleichzeitige Therapie mit Etoposid erhalten (siehe Abschnitt 4.4).

Proguanil wird primär durch CYP2C19 metabolisiert. Mögliche pharmakokinetische Interaktionen mit anderen Substraten, Inhibitoren (z.B. Moclobemid, Fluvoxamin) oder Induktoren (z.B. Artemisinin, Carbamazepin) von CYP2C19 sind jedoch unbekannt (siehe Abschnitt 5.2).

Atovaquon ist stark proteingebunden (> 99 %), verdrängt aber *in vitro* nicht andere stark proteingebundene Wirkstoffe. Dies weist darauf hin, dass signifikante Arzneimittelwechselwirkungen durch Verdrängung unwahrscheinlich sind.

4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Sicherheit von Atovaquon und Proguanilhydrochlorid bei gleichzeitiger Verabreichung während der Schwangerschaft ist nicht erwiesen und das potentielle Risiko ist unbekannt.

Tierstudien lieferten keine Hinweise auf eine Teratogenität des Kombinationspräparates. Die Einzelkomponenten zeigten keine Effekte auf die Geburt oder auf die prä- und postnatale Entwicklung. Bei einer Teratogenitätsstudie mit trächtigen Kaninchen kam es zu maternaler Toxizität (siehe Abschnitt 5.3). Eine Anwendung von Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Glenmark während der Schwangerschaft sollte nur dann in Erwägung gezogen werden, wenn der erwartete Nutzen für die Mutter ein mögliches Risiko für den Fötus überwiegt.

Das in Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Glenmark enthaltene Proguanil führt zu einer Hemmung der parasitären Dihydrofolat-Reduktase. Es gibt keine klinischen Hinweise dafür, dass Folsäure-Substitution die Wirksamkeit des Arzneimittels vermindert. Frauen im gebärfähigen Alter, die Folatersatztherapien zur Prävention von Neuralrohrdefekten erhalten, sollten daher derartige Therapien auch während einer Anwendung von Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Glenmark fortsetzen.

Stillzeit

Bei einer Studie an Ratten waren etwa 30 % der Atovaquon-Plasmakonzentration in der Muttermilch zu finden. Es ist nicht bekannt, ob Atovaquon in die menschliche Muttermilch übertritt.

Proguanil tritt in geringen Konzentrationen in die menschliche Muttermilch über.

Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Glenmark wird für stillende Mütter nicht empfohlen.

Fertilität

Es liegen keine oder unzureichende Daten zur männlichen und weiblichen Fertilität vor.

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

Fälle von Schwindel wurden berichtet. Patienten sind davor zu warnen, ein Fahrzeug zu lenken, Maschinen zu bedienen oder an Aktivitäten teilzunehmen, bei denen sie sich selbst oder andere gefährden könnten.

4.8. Nebenwirkungen

In klinischen Studien von Atovaquon/Proguanilhydrochlorid zur Behandlung von Malaria waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen Abdominalschmerzen, Kopfschmerzen, Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe und Husten.

In klinischen Studien von Atovaquon/Proguanilhydrochlorid zur Prophylaxe von Malaria waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen Kopfschmerzen, Abdominalschmerzen und Diarrhoe.

Die folgende Tabelle zeigt eine Zusammenfassung der Nebenwirkungen, die bei der Anwendung von Atovaquon/Proguanil in klinischen Studien und spontanen post-marketing Reports berichtet wurden, bei denen vermutet wird, dass ein (zumindest möglicher) Zusammenhang mit der Behandlung besteht. Nebenwirkungen wurden nach der Häufigkeit ihres Auftretens wie folgt klassifiziert:

sehr häufig ($\geq 1/10$)

häufig ($\geq 1/100, < 1/10$)

gelegentlich ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)

selten ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)

nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Es gibt eingeschränkte Langzeit Sicherheitsdaten für Kinder. Insbesondere die Langzeit Effekte von Atovaquon/Proguanilhydrochlorid auf Wachstum, Pubertät und allgemeine Entwicklung wurden nicht untersucht.

Systemorgan- klasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt²
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Anämie Neutropenie ¹			Panzytopenie bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen ³
Erkrankungen des Immunsystems		Allergische Reaktionen			Angioödem ³ Anaphylaxie (siehe Abschnitt 4.4) Vaskulitis ³
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hyponatriämie ¹ Anorexie	Erhöhte Amylase-Spiegel ¹		
Psychiatrische Erkrankungen		Abnormale Träume Depression	Angstgefühl	Halluzinationen	Panikattacken Weinen Alpträume Psychotische Erkrankungen
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schlaflosigkeit Schwindel			Krampfanfälle
Herzerkrankungen			Palpitation		Tachykardie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit ¹ Erbrechen Diarrhö Abdominalschmerzen		Stomatitis		Magenunverträglichkeit ³ Orale Ulzerationen ³
Leber- und Gallenerkrankungen		Erhöhte Leberenzyme ^{1,4}			Hepatitis Cholestase ³
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Juckreiz Hautausschlag	Haarausfall Urtikaria		Stevens-Johnson-Syndrom

					Erythema multiforme Blasen Haut- exfoliation Photosensibili- tätsreaktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Fieber			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Husten			

- 1 Häufigkeit aus dem Atovaquon-Label. Patienten, die an klinischen Studien mit Atovaquon teilnahmen, haben höhere Dosierungen erhalten und hatten oft Komplikationen einer fortgeschrittenen HIV-Erkrankung. Daher ist es schwierig, den Kausalzusammenhang zwischen den Nebenwirkungen und Atovaquon zu bewerten. Diese Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien mit Atovaquon/Proguanil möglicherweise seltener oder überhaupt nicht beobachtet.
- 2 Beobachtet in spontanen post-marketing Reports, daher ist die Häufigkeit nicht bekannt.
- 3 Beobachtet mit Proguanil.
- 4 Daten von klinischen Studien für Atovaquon/Proguanil zeigten, dass die Abnormitäten der Leberfunktionstests reversibel waren und nicht mit unerwünschten klinischen Vorkommnissen zusammenhängen.

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 Wien
 Österreich
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9. Überdosierung

Es gibt keine ausreichende Erfahrung um die Konsequenzen vorherzusagen oder eine spezifische Behandlung einer Überdosierung mit Atovaquon/Proguanilhydrochlorid vorzuschlagen. Allerdings waren die beobachteten Effekte bei den berichteten Fällen einer Atovaquon-Überdosierung ähnlich zu den bekannten Nebenwirkungen des Arzneimittels. Im Falle einer Überdosierung soll der Patient überwacht und eine unterstützende Standardbehandlung durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Malariamittel, Biguanide, Proguanil, Kombinationen
 ATC-Code: P01BB51

Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Glenmark ist ein Kombinationspräparat aus Atovaquon und Proguanilhydrochlorid, das als Blutschizontizid wirkt und auch gegen hepatische Schizonten von *Plasmodium falciparum* wirksam ist.

Wirkmechanismus

Die Wirkstoffe von Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Glenmark - Atovaquon und Proguanilhydrochlorid - greifen auf unterschiedliche Weise in die Biosynthese der Pyrimidinbasen und damit in die Nukleinsäuresynthese ein. Der Wirkmechanismus von Atovaquon gegenüber *Plasmodium falciparum* führt über eine Inhibition der mitochondrialen Elektronentransport-Kette auf der Ebene des Cytochrom bc₁-Komplexes, wodurch der Zusammenbruch des mitochondrialen Membranpotentials ausgelöst wird. Eine Komponente der Wirkweise von Proguanil erfolgt über den Metaboliten Cycloguanil, der als Dihydrofolatreduktasehemmstoff zu einer Unterbrechung der parasitären Deoxythymidylat-Synthese führt. Proguanil bewirkt zusätzlich noch einen Cycloguanil-unabhängigen Antimalaria-Effekt. Proguanil, jedoch nicht Cycloguanil, führt zu einer Potenzierung der Fähigkeit von Atovaquon, einen Zusammenbruch des mitochondrialen Membranpotentials von Malaria-Parasiten auszulösen. Dieser zuletzt genannte Mechanismus könnte die Erklärung für den synergistischen Effekt einer Kombination von Atovaquon und Proguanil sein.

Mikrobiologie

Atovaquon besitzt eine ausgeprägte Aktivität gegen *Plasmodium* spp (*in vitro* Hemmkonzentration₅₀ = IC₅₀ gegen *P. falciparum* 0,23-1,43 ng/ml).

Atovaquon weist keine Kreuzresistenz zu anderen üblichen Malariamitteln auf. Bei einer *in vitro* Untersuchung an mehr als 30 *P. falciparum*-Isolaten wurde Resistenz gegenüber Chloroquin (41 % der Isolate), Chinin (32 % der Isolate), Mefloquin (29 % der Isolate) und Halofantrin (48 % der Isolate), jedoch nicht gegenüber Atovaquon (0 %) festgestellt.

Die Antimalaria-Aktivität von Proguanil kommt vorwiegend durch den Hauptmetaboliten Cycloguanil zustande (*in vitro* IC₅₀ gegen verschiedene Stämme von *P. falciparum* von 4-20 ng/ml; eine gewisse Aktivität haben Proguanil selbst und der Metabolit 4-Chlor-phenylbiguanid: *in vitro* IC₅₀ von 600-3 000 ng/ml).

Atovaquon/Proguanilhydrochlorid wirkt als Blutschizontizid und ist auch gegenüber hepatischen Schizonten von *Plasmodium falciparum* wirksam, die gegen andere Antimalariamittel wie z. B. Chloroquin, Halofantrin, Mefloquin, Amodiaquin und Chloroquin+Pyrimethamin/Sulfadoxin, resistent sind.

Bei *in vitro* Studien von *P. falciparum* zeigte die Kombination von Atovaquon und Proguanil synergistische Wirkung. Die gesteigerte Wirksamkeit der Kombination konnte auch in klinischen Studien sowohl bei immunen als auch bei nicht-immunen Patienten nachgewiesen werden.

5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

In der empfohlenen Dosierung gibt es keine pharmakokinetischen Interaktionen zwischen Atovaquon und Proguanil. In klinischen Studien, in denen Kinder Atovaquon/Proguanilhydrochlorid dosiert nach Körpergewicht erhalten haben, lagen die Blutspiegelminima für Atovaquon, Proguanil und Cycloguanil bei Kindern innerhalb der Werte für Erwachsene.

Resorption

Atovaquon ist eine stark lipophile Substanz mit geringer Wasserlöslichkeit. Die Pharmakokinetik von Atovaquon ist für gesunde und für HIV-infizierte Patienten gleich. Es gibt keine Bioverfügbarkeitsdaten für gesunde Personen. Bei HIV-infizierten Patienten beträgt die absolute Bioverfügbarkeit einer Einzeldosis von 750 mg Atovaquon Tabletten bei einer Einnahme zusammen mit einer Mahlzeit 23 % (45 % intraindividuelle Variabilität).

Das Ausmaß und die Geschwindigkeit der Atovaquonresorption kann durch gleichzeitige Einnahme mit einer fettreichen Mahlzeit deutlich verbessert werden. Die mittleren Werte der Fläche unter der Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Plasmakonzentrationszeitkurve (AUC) steigen um das 2-3-Fache und die mittlere C_{\max} um das 5-Fache gegenüber der nüchternen Einnahme. Den Patienten wird empfohlen, Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Glenmark Filmtabletten mit einer Mahlzeit oder mit einem Milchgetränk einzunehmen (siehe Abschnitt 4.2).

Proguanilhydrochlorid wird unabhängig von einer Nahrungsaufnahme rasch und nahezu vollständig resorbiert.

Verteilung

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

Die Plasmaproteinbindung von Atovaquon ist hoch (> 99 %), aber *in vitro* werden keine anderen Arzneimittel mit hoher Plasmaproteinbindung verdrängt. Demzufolge sind bedeutsame Arzneimittelwechselwirkungen auf Grund einer Verdrängung aus der Plasmaproteinbindung unwahrscheinlich.

Das Verteilungsvolumen von Atovaquon beträgt nach oraler Verabreichung bei Erwachsenen und Kindern etwa 8,8 l/kg.

Proguanil ist zu 75 % an Plasmaproteine gebunden. Das Verteilungsvolumen von Proguanil beträgt nach oraler Verabreichung bei Erwachsenen und Kindern 20 bis 42 l/kg.

Das Ausmaß der Plasmaproteinbindung von Atovaquon und Proguanil unterliegt keiner wechselseitigen Beeinflussung.

Biotransformation

Es gibt keinen Hinweis darauf, dass Atovaquon metabolisiert wird. Ein Großteil von Atovaquon (> 90 %) wird unverändert mit dem Stuhl ausgeschieden, nur eine geringe Menge wird mit dem Urin ausgeschieden.

Proguanilhydrochlorid wird zum Teil metabolisiert, primär über das polymorphe Cytochrom P450 Isoenzym 2C19. Weniger als 40 % werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Die Metaboliten Cycloguanil und 4-Chlorphenylbiguanid werden ebenfalls mit dem Urin ausgeschieden.

Bei Verabreichung von Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Glenmark in der empfohlenen Dosis scheint die Metabolisierung von Proguanil keinen Einfluss auf den Verlauf der Prophylaxe oder der Behandlung von Malaria zu haben.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit von Atovaquon beträgt bei Erwachsenen ca. 2-3 Tage und bei Kindern 1-2 Tage.

Die Eliminationshalbwertszeit von Proguanil und Cycloguanil beträgt sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern etwa 12-15 Stunden.

Die orale Clearance von Atovaquon und Proguanil nimmt mit steigendem Körpergewicht zu und ist bei einem 80 kg schweren Patienten im Vergleich zu einem 40 kg schweren Patienten um etwa 70 % höher. Die mittlere orale Clearance bei Kindern und Erwachsenen mit einem Gewicht von 10 bis 80 kg betrug 0,8 bis 10,8 l/h für Atovaquon und 15 bis 106 l/h für Proguanil.

Pharmakokinetik bei älteren Patienten

Hinsichtlich der durchschnittlichen Geschwindigkeit oder des durchschnittlichen Ausmaßes der Resorption von Atovaquon oder Proguanil wurden zwischen jüngeren und älteren Patienten keine klinisch signifikanten Unterschiede festgestellt. Die systemische Verfügbarkeit von Cycloguanil ist bei Älteren im Vergleich zu jüngeren Patienten höher (AUC-Werte sind um 140 % und C_{\max} -Werte um 80 % erhöht), die Eliminationshalbwertszeit ist jedoch nicht klinisch signifikant verändert (siehe Abschnitt 4.2).

Pharmakokinetik bei eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion liegen orale Clearance bzw. AUC von Atovaquon, Proguanil und Cycloguanil innerhalb des bei Patienten mit normaler Nierenfunktion festgestellten Bereiches.

Bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion sind C_{\max} und AUC von Atovaquon um 64 % bzw. 54 % erniedrigt.

Die Eliminationshalbwertszeit von Proguanil und Cycloguanil ist bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion verlängert ($t_{1/2} = 39\text{h}$ bzw. $t_{1/2} = 37\text{h}$). Die potentielle Möglichkeit einer Akkumulierung dieser Komponenten ist daher besonders nach längerer Anwendung zu berücksichtigen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Pharmakokinetik bei eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion wurden hinsichtlich der Exposition an Atovaquon keine klinisch signifikanten Unterschiede zu Gesunden festgestellt.

Bei diesen Patienten kommt es bei unveränderter Eliminationshalbwertszeit zu einem 85 %igen Anstieg der Proguanil AUC und zu einer Reduktion der Cycloguanil C_{\max} und AUC um jeweils 65-68 %.

Für Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion sind keine Daten vorhanden (siehe Abschnitt 4.2).

5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizität bei wiederholter Gabe

Studien zur chronischen Toxizität der Kombination von Atovaquon und Proguanilhydrochlorid zeigten ausschließlich auf Proguanil zurückzuführende toxische Effekte und wurden erst bei Dosierungen beobachtet, die in keiner Relation mit der zu erwartenden Humanexposition stehen.

Da Proguanil in der Behandlung und Prophylaxe von Malaria in ähnlichen Dosierungen wie in diesem Kombinationspräparat umfassend und sicher eingesetzt wird, werden diese Ergebnisse als wenig relevant für die klinische Situation angesehen.

Studien zur Reproduktionstoxizität

Bei Studien mit Ratten und Kaninchen fand man keine Hinweise für eine teratogene Wirkung der Kombination. Über mögliche Effekte der Kombination auf die Fertilität bzw. auf die prä- und postnatale Entwicklung sind keine Daten verfügbar. Allerdings zeigten die Einzelkomponenten von Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Glenmark keine diesbezüglichen Effekte. Bei einer Teratogenitätsstudie mit einer Kombination beider Komponenten fand man bei Kaninchen nach einer mit der Humananwendung vergleichbaren systemischen Exposition unerklärte maternale Toxizität.

Mutagenität

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

Es wurden keine Mutagenitätsstudien für die Kombination von Atovaquon und Proguanil durchgeführt.

Der Ames-Test für Cycloguanil, dem aktiven Metaboliten von Proguanil, verlief ebenso negativ, jedoch brachten Maus-Lymphom-Assay und Maus-Mikronukleus-Assay positive Ergebnisse. Diese positiven Ergebnisse von Cycloguanil (ein Dihydrofolat-Antagonist) konnten durch Folsäuregabe signifikant reduziert oder gänzlich aufgehoben werden.

Karzinogenität

Bei Onkogenitätsstudien mit Atovaquon an Mäusen zeigte sich eine erhöhte Inzidenz für Leberzelladenome und -karzinome. In Studien bei Ratten wurden hingegen keine derartigen Befunde beobachtet und die Mutagenitätstests waren negativ.

Die Ergebnisse der Karzinogenitätsstudien scheinen auf die spezifische Empfindlichkeit von Mäusen gegenüber Atovaquon zurückzuführen, und daher ohne klinische Relevanz zu sein.

Studien zur Onkogenität mit Proguanil alleine brachten bei Ratten und Mäusen keinen Hinweis auf Karzinogenität.

Studien zur Onkogenität mit Proguanil in Kombination mit Atovaquon wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1. Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Poloxamer 188
Mikrokristalline Cellulose
Niedrigsubstituierte Hydroxypropylcellulose
Povidon K30
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat

Filmüberzug

Hypromellose
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-oxid (E172)
Macrogol 400
Macrogol 8000

6.2. Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3. Dauer der Haltbarkeit

36 Monate

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung aus PVC/PVDC (durchsichtig) und hart vergütetem PVC/PVDC-Aluminium mit 12 Filmtabletten

Packungsgrößen: 12, 24, 36, 60 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31
82194 Gröbenzell
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 137700

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 19. Juni 2017

10. STAND DER INFORMATION

März 2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.