

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Atovaquon Glenmark 750 mg/5 ml Suspension zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Suspension enthält 150 mg Atovaquon.

1 Einzeldosis von 5 ml enthält 750 mg Atovaquon.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Dieses Arzneimittel enthält 10 mg Benzylalkohol pro ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Suspension zum Einnehmen.

Atovaquon Glenmark Suspension zum Einnehmen ist eine hellgelbe Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Atovaquon Glenmark Suspension wird angewendet zur: Akutbehandlung von milden bis mäßig schweren Formen der Pneumocystis-Pneumonie (PCP, verursacht durch *Pneumocystis jirovecii*, früher bezeichnet als *P. carinii*), wenn eine Behandlung mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol nicht vertragen wird. Die PCP ist hier wie folgt definiert: Gradient der alveolären-arteriellen Sauerstoffspannung [(A-a) DO₂] ≤ 45 mmHg (6 kPa) und arterielle Sauerstoffspannung (PaO₂) ≥ 60 mmHg (8 kPa) bei der Atmung von Raumluft (siehe Abschnitt 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Es muss dem Patienten deutlich gemacht werden, dass es wichtig ist, die gesamte verordnete Dosis von Atovaquon Glenmark Suspension zusammen mit einer Mahlzeit einzunehmen. Durch Nahrungsmittel, insbesondere solche mit hohem Fettgehalt, wird die Bioverfügbarkeit um das Zwei- bis Dreifache erhöht.

Dosierung bei Erwachsenen

Pneumocystis-Pneumonie:

Die empfohlene Dosis beträgt 2-mal täglich 750 mg (1-mal 5 ml morgens und abends), jeden Tag, 21 Tage lang, einzunehmen mit einer Mahlzeit.

Möglicherweise sind bei einigen Patienten höhere Dosen wirksamer (siehe Abschnitt 5.2).

Dosierung bei Kindern

Die klinische Wirksamkeit wurde nicht untersucht.

Dosierung bei älteren Patienten

Es gibt keine Studien zur Anwendung von Atovaquon Glenmark Suspension bei älteren Patienten (siehe Abschnitt 4.4).

Leber- oder Niereninsuffizienz

Atovaquon Glenmark Suspension ist nicht speziell bei Patienten mit deutlich eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion untersucht worden (siehe Abschnitt 5.2 zur Pharmakokinetik bei Erwachsenen). Wenn bei diesen Patienten eine Behandlung mit Atovaquon Glenmark Suspension erforderlich ist, ist Vorsicht geboten, und die Therapie sollte engmaschig überwacht werden.

4.3 Gegenanzeigen

Atovaquon Glenmark Suspension ist kontraindiziert bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Atovaquon, Benzylalkohol oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Patienten mit bereits bei Behandlungsbeginn bestehender Diarrhö waren die Atovaquon-Plasma-Spiegel signifikant verringert. Diese korrelierten wiederum mit einer höheren Inzidenz von Therapieversagen und geringeren Überlebensraten. Daher sollten für diese Patienten und für Patienten, die Schwierigkeiten haben, Atovaquon Glenmark Suspension zusammen mit einer Mahlzeit einzunehmen, alternative Therapien in Betracht gezogen werden.

Patienten, die gleichzeitig mit Tetracyclin behandelt werden, sollten engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

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

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

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

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

Systematische Untersuchungen zur Wirksamkeit von Atovaquon Suspension an Patienten, bei denen andere PCP-Therapien einschließlich Trimethoprim/Sulfamethoxazol erfolglos geblieben waren, wurden nicht durchgeführt. Das gleiche gilt für die Behandlung von schweren PCP-Verläufen ([(A-a) DO₂] > 45 mmHg (6 kPa)) sowie für die Prophylaxe der PCP und einen Vergleich der Wirksamkeit mit derjenigen einer intravenösen Behandlung einer PCP mit Pentamidin.

Über PCP-Patienten mit einer Immunschwäche, die nicht durch HIV bedingt ist, liegen keine Daten vor.

Es liegen keine klinischen Erfahrungen über eine Behandlung mit Atovaquon bei älteren Patienten vor. Daher sollte die Anwendung bei älteren Patienten engmaschig überwacht werden.

Patienten mit pulmonaler Erkrankung sollten sorgfältig auf andere Ursachen als die einer PCP untersucht und – soweit erforderlich – mit anderen Mitteln behandelt werden. Bei anderen durch Pilze, Bakterien, Mykobakterien oder Viren hervorgerufenen Infektionen ist von Atovaquon Glenmark Suspension keine wirksame Therapie zu erwarten.

Dieses Arzneimittel enthält 10,00 mg Benzylalkohol pro ml.

Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Benzylalkohol wurde mit dem Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen ("Gasping-Syndrom") bei Neugeborenen und Kleinkindern in Verbindung gebracht.

Bei Kleinkindern (unter 3 Jahren) soll das Arzneimittel aufgrund von Akkumulation nicht länger als eine Woche angewendet werden.

Große Mengen Benzylalkohol sollten wegen des Risikos der Akkumulation und Toxizität (metabolische Azidose) nur mit Vorsicht und wenn absolut nötig angewendet werden, insbesondere bei Personen mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion und in der Schwangerschaft und Stillzeit.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Da die Erfahrungen begrenzt sind, sollten andere Arzneimittel nur mit Vorsicht zusammen mit Atovaquon Glenmark Suspension angewendet werden.

Eine gleichzeitige Anwendung von Rifampicin oder Rifabutin wird nicht empfohlen, da sie den Plasmaspiegel von Atovaquon um ca. 50 % bzw. 34 % verringern (siehe Abschnitt 4.4).

Bei der gleichzeitigen Behandlung mit Metoclopramid wurde eine signifikante Reduktion der Atovaquon-Plasmakonzentrationen (um ca. 50 %) beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). Eine alternative 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).

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 lymphoblastischer Leukämie zur Prophylaxe der PCP die Plasmakonzentrationen (AUC) von Etoposid und seinem Metaboliten Etoposidcatechol im Mittel um 8,6 % beziehungsweise 28,4 % erhöht (im

Vergleich zu einer gleichzeitigen Anwendung von Etoposid und Sulfamethoxazol/Trimethoprim). Bei Patienten, die eine gleichzeitige Behandlung mit Etoposid erhalten, ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

In klinischen Prüfungen führte die gleichzeitige Gabe von Atovaquon Suspension und Paracetamol, Benzodiazepinen, Aciclovir, Opiaten, Cephalosporinen, Mitteln gegen Diarrhö oder Laxantien zu einem geringen Abfall der mittleren Atovaquon-Plasmakonzentrationen (< 3 µg/ml). Der ursächliche Zusammenhang zwischen der Änderung der Atovaquon-Plasmakonzentrationen und der Gabe der genannten Arzneimittel ist nicht bekannt.

In klinischen Studien mit Atovaquon Filmtabletten traten folgende Wechselwirkungen auf:

Zidovudin

Zidovudin scheint die Pharmakokinetik von Atovaquon nicht zu beeinflussen. Jedoch haben pharmakokinetische Untersuchungen gezeigt, dass durch Atovaquon die Metabolisierungsgeschwindigkeit von Zidovudin zu seinem Glucuronid-Metaboliten verringert wird. (Die AUC im Steady State von Zidovudin wurde um 33 % erhöht und die Peak-Plasma-Konzentration des Glucuronids war um 19 % verringert). Mit Zidovudin-Dosierungen von 500 oder 600 mg/Tag scheint es bei einer 3-wöchigen Behandlung einer akuten PCP mit Atovaquon Suspension unwahrscheinlich, dass es zu vermehrten Nebenwirkungen, die auf die höhere Plasmakonzentration von Zidovudin zurückzuführen sind, kommt.

Didanosin

Auch Didanosin (ddl) beeinflusst die Pharmakokinetik von Atovaquon nicht, wie in einer prospektiven „Multidose“-Arzneimittel-Wechselwirkungsstudie von Atovaquon und ddl bestimmt wurde. Es wurde jedoch eine 24%ige Verminderung der AUC für ddl beobachtet, wenn es zusammen mit Atovaquon verabreicht wurde, was aber klinisch nicht relevant zu sein scheint.

Der Mechanismus der Interaktionen ist jedoch unbekannt und die Wirkungen von Atovaquon auf Zidovudin und Didanosin könnten bei Verabreichung der Atovaquon Suspension stärker sein. Die möglichen höheren Konzentrationen von Atovaquon nach Verabreichung der Suspension können größere Änderungen der AUC-Werte für Zidovudin oder Didanosin als bisher beobachtet induzieren. Patienten, die Atovaquon und Zidovudin erhalten, sollten daher regelmäßig auf Nebenwirkungen überwacht werden, die mit der Einnahme von Zidovudin verbunden sind.

Die gleichzeitige Verabreichung von Atovaquon und Indinavir führte zu einer signifikanten Verminderung der C_{min} (23 % Abnahme; 90 %-Konfidenzintervall: 8 – 35 %) und der AUC (9 % Abnahme, 90 %-Konfidenzintervall: 1 – 18 %) von Indinavir. Aufgrund des möglichen Versagens der Behandlung mit Indinavir sollte die gleichzeitige Behandlung mit Atovaquon nur mit Vorsicht durchgeführt werden.

Bei folgenden gleichzeitig mit Atovaquon Suspension verabreichten Mitteln wurde in klinischen Prüfungen kein Zusammenhang mit einer Veränderung der Steady-State-Plasmakonzentrationen von Atovaquon gesehen: Fluconazol, Clotrimazol, Ketoconazol, Antazida, systemische Kortikoide, nicht-steroidale Entzündungshemmer, Antiemetika (außer Metoclopramid) und H₂-Antagonisten.

Atovaquon wird stark an Plasmaproteine gebunden. Daher sollten Arzneimittel, die ebenfalls eine starke Plasmabindung bei gleichzeitig schmalem therapeutischen Index aufweisen, nur mit Vorsicht zusammen mit Atovaquon Glenmark Suspension angewendet werden. Atovaquon beeinflusst nicht die Pharmakokinetik, den Metabolismus oder die Proteinbindung von Phenytoin *in vivo*. *In vitro* wurden keine Plasmabindungsinteraktionen zwischen Atovaquon und Chinin, Phenytoin, Warfarin, Sulfamethoxazol, Indomethacin oder Diazepam festgestellt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Über die Anwendung von Atovaquon in der Schwangerschaft liegen keine Erfahrungen vor. Atovaquon sollte nicht von schwangeren Frauen eingenommen werden, es sei denn, der therapeutische Nutzen für die Mutter überwiegt jegliches mögliche Risiko für den Fötus.

Die Ergebnisse aus tierexperimentellen Studien sind nicht ausreichend für eine Bewertung einer möglichen Beeinflussung der Reproduktionsfähigkeit.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob der Wirkstoff in die Muttermilch übergeht. Es wird daher empfohlen, nicht zu stillen.

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

Studien zur Untersuchung der Beeinflussung des Fahrverhaltens oder der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durch Atovaquon Suspension wurden nicht durchgeführt. Aufgrund der pharmakologischen Wirkung ist ein nachteiliger Effekt nicht anzunehmen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei Patienten, die in klinischen Prüfungen mit Atovaquon behandelt wurden, traten oftmals unerwünschte Ereignisse auf, die im Zusammenhang mit dem Verlauf der fortgeschrittenen HIV-Erkrankung oder der Begleittherapie standen. Die unten aufgeführten Nebenwirkungen, die in einem vermuteten (zumindest möglichen) ursächlichen Zusammenhang mit der Behandlung mit Atovaquon stehen, wurden mit den folgenden Häufigkeiten beobachtet und berichtet.

Für die 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 bis < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000); unbekannt (kann anhand der vorhandenen Daten nicht bestimmt werden).

Atovaquon Glenmark 750 mg/5 ml Suspension zum Einnehmen
Fachinformation, Stand 03/2020, V1.0

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig: Anämie, Neutropenie

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Hyponatriämie

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Schlaflosigkeit

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit

Häufig: Diarrhö, Erbrechen

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig: Erhöhte Leberenzymwerte

Erkrankungen des Immunsystems

Häufig: Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Angioödem, Bronchospasmus und Enge im Rachen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: Hautausschlag, Juckreiz

Häufig: Urtikaria

Unbekannt: Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am

Verabreichungsort

Häufig: Fieber

Untersuchungen

Gelegentlich: Erhöhte Amylasewerte

Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen.

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 Auswirkungen einer Überdosierung mit Atovaquon vorauszusagen oder spezielle Behandlungen einer Überdosierung zu empfehlen. Allerdings waren die beobachteten Wirkungen in den Fällen, in denen eine Überdosierung berichtet wurde, übereinstimmend mit den bekannten Nebenwirkungen des Arzneimittels. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient beobachtet und standardmäßig unterstützend behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiprotozoenmittel
ATC-Code: P01A X06

Wirkungsweise

Atovaquon ist ein selektiver und potenter Inhibitor des eukaryotisch mitochondrialen Elektronentransports in zahlreichen parasitären Protozoen und dem parasitären Pilz *Pneumocystis jirovecii*. Der Angriffspunkt scheint hierbei der Cytochrom-bcl-Komplex (Komplex III) zu sein.

Letztendlich zeigt sich eine solche Blockade metabolisch wahrscheinlich in einer Hemmung der Nucleinsäure- und ATP-Synthese.

Mikrobiologie

Atovaquon ist stark wirksam gegen *Pneumocystis* sp., sowohl *in vitro* als auch in Tiermodellen (IC₅₀ 0,5 – 8 µg/ml).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Atovaquon ist eine stark lipophile Verbindung mit geringer Wasserlöslichkeit. Es wird zu 99,9 % an Plasmaproteine gebunden. Die Bioverfügbarkeit der Substanz nimmt bei Einmaldosen oberhalb von 750 mg relativ ab und zeigt von Patient zu Patient eine beträchtliche Variabilität. Bei einer Einmaldosis von 750 mg Atovaquon Suspension, eingenommen von HIV-positiven Männern zusammen mit einer Mahlzeit, beträgt die absolute Bioverfügbarkeit durchschnittlich 47 % (im Vergleich zu 23 % bei Atovaquon Filmtabletten). Nach intravenöser Gabe errechneten sich das Verteilungsvolumen und die Clearance entsprechend auf 0,62 ± 0,19 l/kg und 0,15 ± 0,09 ml/min/kg.

Die Bioverfügbarkeit von Atovaquon wird bei gleichzeitiger Einnahme mit Nahrung im Vergleich zur Einnahme im nüchternen Zustand in starkem Ausmaß erhöht. Bei gesunden Probanden wurde die Bioverfügbarkeit durch ein standardisiertes Frühstück (23 g Fett, 610 kcal) nach Einmaldosen von 750 mg um das Zwei- bis Dreifache erhöht.

Die mittlere Fläche unter der Atovaquon-Plasmakonzentrations-Zeitkurve (AUC) wurde um das 2,5fache und die C_{max} durchschnittlich um das 3,4fache erhöht. Bei Einnahme im nüchternen Zustand betrug die mittlere AUC (± SA) 324,3 (± 115,0) µg/ml x h und zusammen mit einer Mahlzeit 800,6 (± 319,8) µg/ml x h.

In einer Studie zur Sicherheit und Pharmakokinetik bei Patienten mit PCP wurden folgende Ergebnisse erzielt:

Dosierungsempfehlung	750 mg zweimal täglich	1000 mg zweimal täglich
Zahl der Patienten	18	9
C _{avg, ss} (Bereich)	22 µg/ml (6 - 41)	25,7 µg/ml (15 - 36)
% der Patienten mit C _{avg, ss} > 15 µg/ml	67 %	100 %

In einer kleinen Studie zur Sicherheit und Pharmakokinetik von zwei höheren Dosierungsschemata (750 mg 3-mal täglich [n = 8] und 1500 mg 2-mal täglich [n = 8]) bei HIV-infizierten Patienten, die sich in einem Krankheitsstadium befanden, das vergleichbar ist mit dem von PCP-Patienten, wurden mit beiden Dosierungen ähnliche C_{avg}-Werte erreicht (750 mg 3-mal täglich: 24,8 µg/ml [7 - 40] und 1500 mg 2-mal täglich: 23,4 µg/ml [7 - 35]). Weiterhin wurden für beide Dosierungen bei 87,5 % der Patienten C_{avg, ss}-Werte von > 15 µg/ml erreicht.

Durchschnittliche Steady-State-Konzentrationen über 15 µg/ml sind ein Zeichen für eine hohe (> 90 %) Erfolgsrate.

Biotransformation/Elimination

Bei gesunden Probanden und AIDS-Patienten gleichermaßen beträgt die Halbwertszeit für Atovaquon 2 bis 3 Tage.

Bei gesunden Probanden gibt es keine Hinweise darauf, dass der Wirkstoff metabolisiert wird. Atovaquon wird nur in unbedeutendem Ausmaß mit dem Urin ausgeschieden, die Ausscheidung erfolgt im Wesentlichen (> 90 %) unverändert mit dem Stuhl.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Kanzerogenität

Studien zur Kanzerogenität bei Mäusen zeigten ein vermehrtes Auftreten von hepatozellulären Adenomen und Karzinomen ohne Bestimmung derjenigen Konzentration, bei der keine Nebenwirkungen beobachtet wurden („no observed adverse effect level“). Es gab keine Befunde bei Ratten und Untersuchungen zur Mutagenität waren negativ. Dieses Auftreten scheint auf der besonderen Empfindlichkeit von Mäusen gegenüber Atovaquon zu beruhen und damit keine Relevanz für den Patienten zu haben.

Reproduktionstoxizität

Bei Kaninchen ergaben sich im Dosisbereich von 600 bis 1200 mg/kg Hinweise auf maternal- und embryotoxische Effekte.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Benzylalkohol
Xanthangummi
Poloxamer 188
Hypromellose
Saccharin-Natrium x 2 H₂O
Citronensäure-Monohydrat
Natriumcitrat (Ph. Eur.)
Gereinigtes Wasser

Tutti-Frutti-Aroma (051880 AP0551) bestehend aus Aromastoffen, Mais-Maltodextrin, Propylenglykol und alpha-Tocopherol.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach dem ersten Öffnen kann die Suspension bis zu 21 Tage aufbewahrt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Nicht kühlen oder einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

250 ml Flasche aus HD-Polyethylen mit einem kindersicheren Polypropylen-Verschluss, die Atovaquon Suspension enthält.

Ein 5 ml Messlöffel (Polypropylen) ist beigelegt.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verdünnen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31
82194 Gröbenzell

8. ZULASSUNGSNUMMER

2204025.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

13.03.2020

10. STAND DER INFORMATION

März 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig