

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Glenmark
250 mg/100 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Die 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 Kombinationsarzneimittel aus den Wirkstoffen Atovaquon und Proguanilhydrochlorid, das gegen Blutschizonten und gegen hepatische Schizonten von *Plasmodium falciparum* (Malaria tropica) wirkt.

Das Arzneimittel ist indiziert:

- Als Prophylaxe des Malariatyps *Plasmodium falciparum* bei Erwachsenen und Kindern mit einem Körpergewicht von mehr als 40 kg.
- Zur Behandlung von akuter, unkomplizierter Malaria des Typs *Plasmodium falciparum* bei Erwachsenen und Kindern mit einem Körpergewicht von 11 kg oder mehr.

Die Anwendung von Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Glenmark wird vor allem dann zur Prophylaxe und Behandlung von akuter, unkomplizierter Malaria tropica empfohlen, wenn Resistenzen von *P. falciparum* gegenüber anderen Malariamitteln bestehen können, da Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Glenmark sowohl gegen arzneimittlempfindliche als auch i. d. R. gegen arzneimittelresistente Stämme von *P. falciparum* wirkt.

Offizielle Leitlinien und örtliche Informationen über die Prävalenz der Resistenz gegen Antimalariamittel sollten berücksichtigt werden. Zu den offiziellen Leitlinien zählen üblicherweise die Leitlinien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und der Gesundheitsbehörden.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Art der Anwendung

Die tägliche Dosis sollte jeden Tag zur gleichen Zeit zusammen mit Nahrungsmitteln oder einem Milchgetränk eingenommen werden (zur Sicherstellung maximaler Resorption).

Die Tabletten sollten vorzugsweise nicht zerdrückt werden.

Wenn Patienten keine Nahrungsmittel zu sich nehmen können, sollte Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Glenmark trotzdem verabreicht werden, doch verringert dies die systemische Exposition von Atovaquon. Im Falle eines Erbrechens innerhalb 1 Stunde nach der Dosierung sollte eine Wiederholungsdosis eingenommen werden.

Dosierung

Prophylaxe:

Die Prophylaxe sollte:

- 24 bis 48 Stunden vor dem Betreten einer malariaendemischen Region beginnen,
- für die Dauer des Aufenthalts fortgesetzt werden,
- für 7 Tage nach dem Verlassen des Gebiets fortauern.

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Glenmark 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 und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von mehr als 40 kg

Eine Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Glenmark 250 mg/100 mg Filmtablette täglich.

Die Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Glenmark 250 mg/100 mg Filmtabletten werden nicht als Malariaphylaxe bei Personen mit einem Körpergewicht von weniger als 40 kg empfohlen.

Behandlung:

Dosierung bei Erwachsenen

Vier Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Glenmark 250 mg/100 mg Filmtabletten als Einzeldosis für drei aufeinander folgende Tage.

Dosierung bei Kindern, die 11 kg oder mehr wiegen

≥ 11 bis < 21 kg Körpergewicht: Eine Tablette täglich für drei aufeinander folgende Tage.

≥ 21 bis < 31 kg Körpergewicht: Zwei Tabletten als Einzeldosis für drei aufeinander folgende Tage.

≥ 31 bis < 40 kg Körpergewicht: Drei Tabletten als Einzeldosis für drei aufeinander folgende Tage.

> 40 kg Körpergewicht: Dosis wie für Erwachsene.

Dosierung bei älteren Menschen

Eine pharmakokinetische Studie zeigt, dass die Dosierung für ältere Menschen nicht geändert werden muss (siehe Abschnitt 5.2).

Dosierung bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Eine pharmakokinetische Studie zeigt, dass die Dosierung für Patienten mit leichten bis mäßigen Leberfunktionsstörungen nicht geändert werden muss. Obwohl keine Studien unter Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen durchgeführt wurden, wird angenommen, dass keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen oder Dosierungsänderungen erforderlich sind (siehe Abschnitt 5.2).

Dosierung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Pharmakokinetische Studien zeigen, dass die Dosierung für Patienten mit leichten bis mäßigen Nierenfunktionsstörungen nicht geändert werden muss. Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Creatin-Clearance < 30 mL/min) sollten stets Alternativen zu Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Glenmark für die Behandlung von akuter Malaria *P. falciparum* empfohlen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Siehe Abschnitt 4.3 für Informationen über die Prophylaxe des Malariatyps *P. falciparum* bei Patienten mit mehreren Nierenfunktionsstörungen.

4.3 Gegenanzeigen

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

Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 30 mL/min) ist Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Glenmark als Prophylaxe des Malariatyps *P. falciparum* kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Personen, die Atovaquon/Proguanilhydrochlorid als Prophylaxe oder zur Behandlung von Malaria einnehmen, sollten eine Wiederholungs-dosis einnehmen, wenn sie sich innerhalb einer Stunde nach der Dosierung erbrechen. Im Fall von Durchfall sollte die normale Dosierung fortgesetzt werden. Die Resorption von Atovaquon kann bei Patienten mit Durchfall oder Erbrechen reduziert sein, doch bei Patienten wurden Durchfall und Erbrechen nicht mit einer reduzierten Wirksamkeit in klinischen Versuchen von Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Glenmark als Malariaprophylaxe in Verbindung gebracht. Doch wie bei anderen Antimalariamitteln 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, bei denen Durchfall oder Erbrechen vorkommt, sollte eine alternative Therapie in Betracht gezogen werden. Wenn Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Glenmark zur Malariabehandlung bei diesen Patienten verwendet wird, sollten die Parasitämie und die klinischen Parameter des Patienten engmaschig überwacht werden.

Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Glenmark wurde noch nicht für die Behandlung von Gehirnmalaria oder anderen schweren Manifestationen von komplizierter Malaria einschließlich Hyperparasitämie, Lungenödem oder Nierenversagen bewertet.

Gelegentlich wurden schwere allergische Reaktionen (einschließlich Anaphylaxie) bei Patienten gemeldet, die Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Glenmark einnehmen. Wenn Patienten eine allergische Reaktion haben (siehe Abschnitt 4.8), sollte die Einnahme von Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Glenmark sofort eingestellt und die entsprechende Behandlung eingeleitet werden.

Es zeigte sich, dass Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Glenmark keine Wirksamkeit gegen Hypnozoiten von *Plasmodium vivax* aufweist, da gewöhnlich ein Rezidiv auftritt, wenn Malaria tertiana (verursacht durch *P. vivax*) mit Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Glenmark allein behandelt wird. Reisende, die *P. vivax* oder *P. ovale* intensiv ausgesetzt sind, und Personen, die Malaria entwickeln, die von einem dieser beiden Parasiten verursacht wurde, benötigen eine zusätzliche Behandlung mit einem Arzneimittel, das gegen Hypnozoite wirksam ist.

Im Falle einer Rekrudescenz einer Malaria tropica nach der Behandlung mit Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Glenmark oder im Falle des Versagens der Chemoprophylaxe mit Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Glenmark sollten diese Patienten mit einem anderen Arzneimittel gegen Blutschizonten behandelt werden, da dies ein Hinweis für die Resistenz des Parasiten gegen Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Glenmark sein kann.

Die Parasitämie sollte bei Patienten, die gleichzeitig Metoclopramid oder Tetracyclin erhalten, genau überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

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

Die gleichzeitige Verabreichung von Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Glenmark 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 Glenmark 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 (Creatin-Clearance < 30 mL/min) sollten stets Alternativen zu Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Glenmark für die Behandlung von akuter Malaria *P. falciparum* empfohlen werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 5.2).

Zur Sicherheit und Wirksamkeit von Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Glenmark zur Prophylaxe der Malaria tropica bei Personen, die weniger als 40 kg wiegen, und zur Behandlung der Malaria tropica bei Kindern, die weniger als 11 kg wiegen, liegen keine Daten vor.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die 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 gleichzeitiger Behandlung mit Metoclopramid wurde eine signifikante Reduktion der Atovaquon-Plasmakonzentration (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).

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 Malariaphylaxe 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/Proguanilhydrochlorid Glenmark auf Grundlage des INR-Wertes angepasst werden.

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

Die gleichzeitige Behandlung mit Metoclopramid und Tetracyclin wurde mit einer signifikanten Abnahme der Plasmakonzentrationen von Atovaquon in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Verabreichung von Atovaquon und Indinavir hat eine Abnahme des C_{min} von Indinavir zur Folge (Abnahme von 23 %; 90 % CI 8-35 %). Beim Verschreiben von Atovaquon mit Indinavir sollte aufgrund der Abnahme des Talspiegels von Indinavir umsichtig vorgegangen werden.

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 Plasmakonzentration (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 Sulfamethoxazoltrimthoprim). Bei Patienten, die eine gleichzeitige Behandlung mit Etoposid erhalten, 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).

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

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

Tierstudien ergaben keinen Hinweis für eine Teratogenität der Kombination. Die Einzelkomponenten haben keinen Einfluss auf die Geburt oder auf die prä- und postnatale Entwicklung gezeigt. Toxische Auswirkungen auf das Muttertier wurden bei tragenden Kaninchen während einer Teratogenitätsstudie beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Glenmark während der Schwangerschaft sollte nur dann erwogen werden, wenn der erwartete Nutzen für die Mutter jedes potenzielle Risiko für den Fötus überwiegt.

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 Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Glenmark 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.

Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Glenmark sollte nicht von stillenden Frauen eingenommen werden.

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

Benommenheit wurde gemeldet. Die Patienten sollten gewarnt werden, im Fall des Auftretens von Benommenheit kein Fahrzeug zu führen, Maschinen zu bedienen oder an Aktivitäten teilzunehmen, bei denen sie sich und andere gefährden könnten.

4.8 Nebenwirkungen

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

In klinischen Prüfungen zur Prophylaxe der Malaria tropica mit Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Glenmark waren die

am häufigsten berichteten Nebenwirkungen
Kopfschmerzen, Abdominalschmerzen 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.

Für die Klassifikation der Häufigkeit werden folgende Einstufungen benutzt: Sehr häufig ($\geq 1/10$); Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

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

Systemorgan- klasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt ²
Blut- und Lymph- erkrankungen		Anämie Neutropenie ¹			Panzytopenie bei Patienten mit schweren Nierenfunktions- störungen ³
Störungen des Immunsystems		Allergische Reaktionen			Angioödem ³ Anaphylaxie (siehe Abschnitt 4.4) Vasculitis ³
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen		Hyponatriämie ¹ Anorexie	Erhöhte Amylase- werte ¹		
Psychiatrische Störungen		Anormale Träume Depression	Angst	Halluzi- nationen	Panikanfall ³ Weinkrämpfe ³ Alpträume Psychose
Störungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schlaflosigkeit Benommenheit			Krampfanfall
Herzfunktions- störungen			Herzklopfen		Tachykardie
Gastrointestinale Störungen	Übelkeit ¹ , Erbrechen Durchfall Unterleibs- schmerzen		Stomatitis		Magenintoleranz ³ Orale Geschwürbildung ³
Hepatobiliäre Störungen		Erhöhte Leber- enzymwerte ¹			Hepatitis Cholestase ³
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Juckreiz Ausschlag	Haarverlust Urtikaria		Stevens-Johnson-Syndrom Erythema multiforme Blasenbildung Hautexfoliation Lichtempfindlichkeitsreaktionen
Allgemeine Störungen und Zustände des Einnahmeorts		Fieber			
Atemweg-, Thorax- und Mediastinal- erkrankungen		Husten			

¹ Häufigkeit übernommen aus der Kennzeichnung für Atovaquon. Patienten, die an klinischen Versuchen mit Atovaquon teilnahmen, erhielten höhere Dosen und hatten oft Komplikationen aufgrund einer fortgeschrittenen HIV (Humanes Immundefizienzvirus)- Erkrankung. Der kausale Zusammenhang zwischen den negativen Erfahrungen und Atovaquon ist schwer zu beurteilen. Bei klinischen Versuchen mit Atovaquon-Proguanil wurden diese Vorkommnisse seltener oder überhaupt nicht beobachtet.

² Aus spontanen Anwendungsberichten entnommen. Häufigkeit ist unbekannt.

³ Bei Proguanil beobachtet.

⁴ Daten von klinischen Studien für Atovaquon-Proguanil zeigten an, dass die Abnormalitäten der Leberfunktionstests reversibel waren und nicht mit unerwünschten klinischen Vorkommnissen zusammenhingen.

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 liegt keine ausreichende Erfahrung vor, um die Konsequenzen einer Überdosierung von Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Glenmark vorherzusagen oder um bestimmte Maßnahmen zu empfehlen. In den berichteten Fällen einer Überdosierung stimmten die beobachteten Auswirkungen jedoch mit den bekannten Nebenwirkungen des Arzneimittels überein. Falls eine Überdosis eingenommen wurde, sollte der Patient beobachtet werden und eine unterstützende Standard-Behandlung angewendet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Malariamittel, Biguanide, Proguanil, Kombinationen

ATC-Code: P01BB51

Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Glenmark ist ein Kombinationsarzneimittel aus den Wirkstoffen Atovaquon und Proguanilhydrochlorid und ist gegenüber Blutschizonten sowie gegenüber hepatischen Schizonten von *Plasmodium falciparum* (Malaria tropica) wirksam, die gegen andere Antimalariamittel wie z. B. Chloroquin, Halofantrin, Mefloquin, Amodiaquin und Chloroquin+Pyrimethamin/Sulfadoxin, resistent sind.

Wirkungsweise

Die Bestandteile von Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Glenmark, Atovaquon und Proguanilhydrochlorid, wirken störend auf zwei verschiedene Wege, die in der Biosynthese von der für die Nukleinsäure-Replikation erforderlichen Pyrimidinen eine Rolle spielen. Der Mechanismus der Wirkung von Atovaquon gegen *P. falciparum* findet über die Hemmung des mitochondrialen Elektronentransports auf der Stufe des Cytochromkomplexes bc₁ und dem Kollaps des mitochondrialen Membranpotenzials statt. Ein Wirkungsmechanismus von Proguanil, und zwar der über sein Metabolit Cycloguanil, findet über die Hemmung der Dihydrofolatreduktase statt, die die Deoxythymidylatsynthese unterbricht. Proguanil verfügt zudem über eine antimalariale Wirkung, die unabhängig von seinem Metabolismus zu Cycloguanil ist, und Proguanil ist im Gegensatz zu Cycloguanil imstande, die Fähigkeit von Atovaquon zu verstärken, das mitochondriale Membranpotenzial bei Malaria-Parasiten zu kollabieren. Dieser letzte Mechanismus könnte die Synergie erklären, die ersichtlich ist, wenn Atovaquon und Proguanil in Kombination verwendet werden.

Mikrobiologie

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

Es wurden keine Kreuzresistenzen zwischen Atovaquon und anderen gebräuchlichen Malariamitteln festgestellt. Bei mehr als 30 *Plasmodium-falciparum*-Isolaten wurden *in-vitro*-Resistenzen gegenüber Chloroquin (41 % der Isolate), Chinin (32 % der Isolate), Mefloquin (29 % der Isolate) und Halofantrin (48 % der Isolate) nachgewiesen, nicht aber gegenüber Atovaquon (0 % der Isolate).

Die Wirksamkeit von Proguanilhydrochlorid gegenüber *Plasmodium falciparum* 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

Es gibt keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Atovaquon und Proguanil bei empfohlener Dosierung. In klinischen Versuchen, bei denen Kinder Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Glenmark dosiert nach Körpergewicht erhalten haben, befinden sich die Talspiegel von Atovaquon, Proguanil und Cycloguanil bei Kindern generell in dem bei Erwachsenen beobachteten Bereich.

Resorption

Atovaquon ist eine hoch lipophile Substanz mit einer geringen Wasserlöslichkeit. Die Pharmakokinetik von Atovaquon ist für gesunde und für HIV-infizierte Patienten gleich. Es gibt keine Bioverfügbarkeitsdaten für gesunde Patienten. Bei HIV-infizierten Patienten beträgt die absolute Bioverfügbarkeit einer mit Nahrungsmitteln eingenommenen 750 mg-Einzeldosis von Atovaquon-Tabletten 23 %, bei einer interindividuellen Variabilität von etwa 45 %. Mit Atovaquon eingenommenes Nahrungsfett erhöht die Rate und das Ausmaß der Resorption. Die AUC wird dann um das 2-3-fache und C_{max} um das 5-fache gegenüber nüchterner Einnahme erhöht. Patienten wird empfohlen, Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Glenmark mit Nahrung einzunehmen, vorzugsweise mit einem Milchgetränk (siehe Abschnitt 4.2). Proguanilhydrochlorid wird unabhängig von der Nahrungseinnahme schnell und extensiv resorbiert.

Verteilung

Das scheinbare Distributionsvolumen von Atovaquon und Proguanil hängt vom Körpergewicht ab. Atovaquon ist stark proteingebunden (> 99 %), verdrängt aber andere stark proteingebundene Arzneimittel *in vitro* nicht, was darauf hindeutet, dass signifikante

Arzneimittelwechselwirkungen aufgrund einer Verdrängung unwahrscheinlich sind. Nach oraler Einnahme ist das Distributionsvolumen von Atovaquon bei Erwachsenen und Kindern etwa 8,8 L/kg. Proguanil ist zu 75 % proteingebunden. Nach oraler Einnahme lag das Distributionsvolumen von Proguanil bei Erwachsenen und Kindern zwischen 20 und 42 L/kg. Im menschlichen Plasma wurde die Verbindung von Atovaquon und Proguanil nicht durch die Gegenwart des jeweils anderen Mittels beeinflusst.

Metabolisierung

Es gibt keinen Hinweis, dass Atovaquon metabolisiert wird, und Atovaquon wird im Urin geringfügig ausgeschieden, wobei der Stammwirkstoff vorwiegend unverändert (> 90 %) im Stuhl eliminiert wird. Proguanilhydrochlorid wird teilweise metabolisiert, hauptsächlich durch das Isoenzym 2C19 des polymorphen Cytochrom P450, wobei weniger als 40 % unverändert im Urin ausgeschieden werden. Seine Metaboliten, Cycloguanil und 4-Chlorphenylbiguanid, werden ebenfalls im Urin ausgeschieden. Bei der Verabreichung von Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Glenmark in empfohlenen Dosen scheint der Metabolismusstatus von Proguanil keine Auswirkungen auf die Behandlung oder Prophylaxe von Malaria zu haben.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit von Atovaquon beträgt bei Erwachsenen etwa 2-3 Tage und bei Kindern 1-2 Tage. Die Eliminationshalbwertszeit von Proguanil und Cycloguanil beträgt sowohl bei Erwachsenen wie auch bei Kindern jeweils etwa 12-15 Stunden. Die Eliminierung von Atovaquon und Proguanil aus der Mundhöhle erhöht sich mit zunehmendem Körpergewicht und ist bei einer Person mit einem Körpergewicht von 80 kg etwa 70 % höher als bei einer Person mit einem Körpergewicht von 40 kg. Die durchschnittliche Eliminierungsmenge aus der Mundhöhle bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit einem Körpergewicht zwischen 10 und 80 kg schwankte bei Atovaquon zwischen 0,8 bis 10,8 L/St. und bei Proguanil zwischen 15 und 106 L/St.

Pharmakokinetik bei älteren Menschen

Es gibt keine klinisch signifikante Veränderung in der durchschnittlichen Rate oder dem durchschnittlichen Ausmaß an Resorption von Atovaquon oder Proguanil zwischen älteren und jungen Patienten. Die systemische Verfügbarkeit von Cycloguanil ist bei älteren Patienten höher als bei jüngeren (AUC erhöht sich um 140 % und C_{max} um 80 %), doch gibt es keine klinisch signifikante Veränderung in seiner Eliminationshalbwertszeit (siehe Abschnitt 4.2).

Pharmakokinetik bei Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichten bis mäßigen Nierenfunktionsstörungen befinden sich Mundhöhleneliminierungs- und/oder AUC-Daten für Atovaquon, Proguanil und Cycloguanil innerhalb des Bereichs von Werten, die bei Patienten mit normaler Nierenfunktion zu beobachten sind. Bei Patienten mit starken Nierenfunktionsstörungen sind C_{max} und AUC von Atovaquon um 64 % bzw. 54 % reduziert.

Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen sind die Eliminationshalbwertszeiten für Proguanil (t_½ 39 St.) und Cycloguanil (t_½ 37 St.) verlängert, was bei wiederholter Dosierung das Potenzial für Arzneimittelakkumulation zur Folge hat (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Pharmakokinetik bei Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichten bis mäßigen Leberfunktionsstörungen gibt es im Vergleich zu gesunden Patienten keine klinisch signifikante Veränderung in der Exposition zu Atovaquon. Bei Patienten mit leichten bis mäßigen Leberfunktionsstörungen kommt ohne Veränderung der Eliminationshalbwertszeit eine Erhöhung des Proguanil-AUC um 85 % vor, und eine Abnahme von 65-68 % des C_{max} und AUC für Cycloguanil. Für Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen stehen keine Daten zur Verfügung (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische Toxizität

Unerwünschte Effekte in Studien zur chronischen Toxizität mit der Kombination aus Atovaquon und Proguanilhydrochlorid waren nahezu vollständig auf Proguanil zurückzuführen. Die Expositionen bei denen diese Effekte gesehen wurden, waren ähnlich von denen in der therapeutischen Anwendung. Da Proguanil jedoch weit verbreitet und gut verträglich in ähnlichen Dosierungen wie denen in der Kombination zur Malariaabehandlung und Malariaphylaxe angewendet wird, haben diese Befunde wenig Relevanz für die klinische Situation.

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 von Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Glenmark 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.

Karzinogenität

In Langzeitstudien 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. Die positiven Befunde an Mäusen stehen scheinbar mit

der speziellen Empfindlichkeit von Mäusen gegenüber Atovaquon im Zusammenhang, und haben für die klinische Situation keine Relevanz. Langzeitstudien mit Proguanil zeigten keine Hinweise für ein kanzerogenes Potential bei Ratten und Mäusen. Langzeitstudien mit Proguanil in Kombination mit Atovaquon wurden nicht durchgeführt.

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

Poloxamer
Mikrokristalline Cellulose
Hyprolose (5.0 - 16.0 % Hydroxypropoxy-Gruppen)
Povidon K30
Poly(O-carboxymethyl)stärke, Natriumsalz
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

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

Packungsgröße: 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

8. ZULASSUNGSNUMMER

79274.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/
VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 06.09.2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
27.11.2015

10. STAND DER INFORMATION

September 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig