

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Atovaquon/Proguanilhydrochlorid STADA[®] 250 mg/100 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede 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 STADA[®] ist indiziert zur:

- Prophylaxe der *Plasmodium falciparum* Malaria (Malaria tropica) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg.
- Behandlung von akuter, unkomplizierter *Plasmodium falciparum* Malaria (Malaria tropica) bei Erwachsenen und Kindern mit einem Körpergewicht von 11 kg oder mehr.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Art der Anwendung

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

Falls keine Nahrung vertragen wird, sollte Atovaquon/Proguanilhydrochlorid STADA[®] trotzdem eingenommen werden. Die systemische Verfügbarkeit von Atovaquon wird dann allerdings verringert sein. Kommt es innerhalb einer Stunde nach Einnahme zum Erbrechen, sollte die Einnahme wiederholt werden.

Dosierung

Prophylaxe:

Die Prophylaxe sollte:

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

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

Dosierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg:

1 Atovaquon/Proguanilhydrochlorid STADA[®] Filmtablette täglich.

Atovaquon/Proguanilhydrochlorid STADA[®] wird nicht für die Malariaphylaxe bei Personen unter 40 kg Körpergewicht empfohlen.

Behandlung:

Dosierung bei Erwachsenen

Je 4 Atovaquon/Proguanilhydrochlorid STADA[®] Filmtabletten als Einzeldosis an 3 aufeinander folgenden Tagen.

Dosierung bei Kindern mit einem Körpergewicht von 11 kg oder mehr

11 bis 20 kg Körpergewicht: Je 1 Filmtablette täglich an 3 aufeinander folgenden Tagen.
21 bis 30 kg Körpergewicht: Je 2 Filmtabletten täglich als Einzeldosis an 3 aufeinander folgenden Tagen.

31 bis 40 kg Körpergewicht: Je 3 Filmtabletten täglich als Einzeldosis an 3 aufeinander folgenden Tagen.

Mehr als 40 kg Körpergewicht: Dosierung wie für Erwachsene.

Dosierung bei älteren Personen

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

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) sollten nach Möglichkeit Alternativen zu Atovaquon/Proguanilhydrochlorid STADA[®] für die Behandlung der akuten Malaria tropica eingesetzt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Zur Malariaphylaxe bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion siehe Abschnitt 4.3.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Atovaquon/Proguanilhydrochlorid STADA[®] ist bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) zur Prophylaxe der Malaria tropica kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Personen, die Atovaquon/Proguanil zur Prophylaxe oder Behandlung der Malaria tropica einnehmen, sollten eine weitere Einzel-

dosis einnehmen, wenn sie innerhalb einer Stunde nach der Einnahme erbrechen. Im Falle einer Diarrhö sollte die Behandlung entsprechend der normalen Dosierung weitergeführt werden. Die Resorption von Atovaquon kann bei Personen mit Diarrhö oder Erbrechen vermindert sein, trotzdem war in klinischen Studien zur Malariaphylaxe mit Atovaquon/Proguanil das Auftreten von Diarrhö oder Erbrechen nicht mit einer herabgesetzten Wirksamkeit verbunden. Wie bei anderen Malaria-mitteln, sollte allen Personen, einschließlich Personen mit Diarrhö oder Erbrechen, geraten werden, weiterhin auf persönliche Schutzmaßnahmen (Benutzung von Repellenzien, Moskitonetze) zu achten.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Atovaquon kann die Plasmakonzentration von Etoposid und seinem Metaboliten erhöhen (siehe Abschnitt 4.5). Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) sollten nach Möglichkeit Alternativen zu Atovaquon/Proguanil zur Behandlung der akuten, durch *Plasmodium falciparum* verursachten, Malaria eingesetzt werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 5.2).

Zur Sicherheit und Wirksamkeit von Atovaquon 250 mg in Kombination mit Proguanilhydrochlorid 100 mg (Filmtabletten)

- 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 andere antiemetische Behandlung sollte gewählt werden.

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

Die gleichzeitige Anwendung von Atovaquon und Indinavir führt zu einer Verminderung der C_{min} von Indinavir (23% Abnahme; 90% Konfidenzintervall 8–35%). Atovaquon sollte aufgrund der Verminderung der Plasma-Talspiegel von Indinavir nur mit Vorsicht gleichzeitig mit Indinavir angewendet werden.

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 und Proguanil auf Grundlage des INR-Wertes angepasst werden.

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Tierstudien ergaben keinen Hinweis für die 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/Proguanil 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. Schwangere Frauen oder Frauen, die eine Schwangerschaft planen und eine Folat-Ergänzungstherapie zur Prävention von Fehlbildungen des Neuralrohres erhalten, sollten diese Ergänzungstherapie während der Einnahme von Atovaquon/Proguanil 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/Proguanil sollten nicht von stillenden Frauen eingenommen werden.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

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

4.8 Nebenwirkungen

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

In der Tabelle auf Seite 3 werden Nebenwirkungen aufgelistet, für die in klinischen Studien und in Spontanberichten nach der Markteinführung berichtet wurde, dass sie in einem vermuteten (zumindest möglichen) kausalen Zusammenhang mit der Behandlung mit Atovaquon/Proguanil stehen. Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $\leq 1/100$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

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

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/Proguanil vorherzusagen oder um bestimmte Maßnahmen zu empfehlen. In den berichteten Fällen einer Überdosierung von Atovaquon stimmten die beobachteten Auswirkungen jedoch mit den bekannten Nebenwirkungen des Arzneimittels überein. Falls eine Überdosis eingenommen wurde, sollte der Patient beobachtet

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Nicht bekannt ² (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
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	Angstgefühl	Panikattacken, Weinen, Halluzinationen, Albträume
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schlaflosigkeit, Schwindel		Krampfanfälle
Herzkrankungen			Herzklopfen	Tachykardie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit ¹ , Erbrechen, Diarrhö, Abdominalschmerzen		Mundschleimhautentzündung	Magenbeschwerden 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 ³ , Hautabschälung, Photosensitivitätsreaktionen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Fieber		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Husten		

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

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

³ Mit Proguanil beobachtet.

tet werden und eine Standard-Supportivbehandlung angewendet werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Atovaquon/Proguanilhydrochlorid STADA® ist ein Kombinationsarzneimittel mit den Wirkstoffen Atovaquon und Proguanilhydrochlorid und ist gegenüber Blutschizonten sowie gegenüber hepatischen Schizonten von *Plasmodium falciparum* (Malaria tropica) wirksam.

Wirkmechanismus

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

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

Resistenz

In der Literatur wurde Therapieversagen auf Atovaquon/Proguanil mit Resistenz der *Plasmodium falciparum*-Stämme berichtet. Ein Resistenzmechanismus könnte in einer Punktmutation im Zielgen von Atovaquon, dem mitochondrialen *Cytochrom b-Gen*, bestehen. Der genaue Resistenzmechanismus wurde jedoch noch nicht vollständig geklärt.

Die Prävalenz von Resistenzen kann geographisch und über die Zeit variieren. Informationen zur Resistenz können z.B. den offiziellen Richtlinien von Gesundheitsbehörden oder den WHO-Richtlinien entnommen werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

In der empfohlenen Dosierung gibt es keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Atovaquon und Proguanilhydrochlorid. In klinischen Studien, in denen Kinder Atovaquon/Proguanilhydrochlorid dosiert nach Körpergewicht erhielten, lagen die unteren Plasmawerte von Atovaquon, Proguanil und Cycloguanil bei Kindern im Allgemeinen innerhalb des Bereiches für Erwachsene.

Resorption

Atovaquon ist eine sehr lipophile Substanz mit einer geringen Wasserlöslichkeit. Bei HIV-infizierten Patienten beträgt die absolute Bioverfügbarkeit einer 750-mg-Einzeldosis von Atovaquon in Tablettenform bei der Einnahme zusammen mit Nahrung 23% mit einer interindividuellen Variabilität von etwa 45%.

Geschwindigkeit und Ausmaß der Atovaquon-Resorption können durch die gleichzeitige Einnahme mit Nahrungsfetten erhöht werden. Die AUC ist dann 2- bis 3-mal und C_{max} 5-mal höher gegenüber der nüchternen Einnahme. Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Filmtabletten sollten daher zusammen mit einer vorzugsweise fetthaltigen Mahlzeit oder zusammen mit einem Milchgetränk eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Proguanilhydrochlorid wird unabhängig von der Nahrungsaufnahme schnell und vollständig resorbiert.

Verteilung

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

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

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

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

Die Plasmaeiweißbindung von Atovaquon und Proguanil unterliegt keiner wechselseitigen Beeinflussung.

Metabolisierung

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

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

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

Elimination

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

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

Die Clearance nach oraler Einnahme von Atovaquon und Proguanil steigt mit zunehmendem Körpergewicht und ist bei einer 80 kg-Person ca. 70% höher als bei einer 40 kg-Person. Bei Kindern und Erwachsenen mit einem Gewicht von 10 bis 80 kg beträgt die mittlere Clearance nach oraler Einnahme von Atovaquon 0,8 bis 10,8 l/h und von Proguanil 15 bis 106 l/h.

Pharmakokinetik bei älteren Personen

Es existieren keine klinisch signifikanten Unterschiede zwischen älteren und jungen Personen in Bezug auf die durchschnittliche Geschwindigkeit und das Ausmaß der Resorption von Atovaquon oder Proguanil. Die

systemische Verfügbarkeit von Cycloguanil ist bei älteren Personen im Vergleich zu jungen Personen höher (die AUC ist um 140% und die C_{max} um 80% erhöht), es gibt aber keine klinisch signifikanten Unterschiede in den jeweiligen Eliminationshalbwertszeiten (siehe Abschnitt 4.2).

Pharmakokinetik bei eingeschränkter Nierenfunktion

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

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

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

Pharmakokinetik bei eingeschränkter Leberfunktion

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

Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Leberfunktionsstörungen kommt es zu einem 85%igen Anstieg der AUC-Werte für Proguanil ohne Veränderung der Eliminationshalbwertszeit. Weiterhin sind die Werte für C_{max} und AUC von Cycloguanil um 65 bis 68% vermindert.

Über Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische Toxizität:

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 denen in der therapeutischen Anwendung. Da Proguanil jedoch weit verbreitet und gut verträglich in ähnlichen Dosierungen wie denen in der Kombination zur Malariabehandlung und Malariaprophylaxe 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 STADA® haben keinen Einfluss auf diese Parameter gezeigt. In einer Teratogenitäts-

studie an Kaninchen mit der Kombination wurde eine nicht erklärte Toxizität im Muttertier bei systemischer Exposition vergleichbar mit der beim Menschen nach der klinischen Anwendung beobachtet.

Mutagenität:

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

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

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

Kanzerogenität:

In 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: Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.), Mikrokristalline Cellulose, Hypromellose (5,0 – 16,0% Hydroxypropoxy-Gruppen), Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Poloxamer 188, Povidon K30, Hochdisperses Siliciumdioxid.

Filmüberzug: Opadry, braun 02C86943: Hypromellose, Macrogol 400, Macrogol 8000, Eisen(III)-oxid (E 172), Titandioxid (E 171).

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

PVC/PVDC/Aluminiumblister.

Originalpackung mit 12, 24 und 36 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassung

STADApHarm GmbH
Stadastraße 2 – 18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603-0
Telefax: 06101 603-259
Internet: www.stada.de

8. Zulassungsnummer

85366.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

25.02.2013

10. Stand der Information

Januar 2015

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin