

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Malarex 250 mg/100 mg Filmtabletten

Atovaquon/Proguanilhydrochlorid

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede **Malarex 250 mg/100 mg Filmtablette** enthält 250 mg Atovaquon und 100 mg Proguanilhydrochlorid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 4,018 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Malarex 250 mg/100 mg Filmtabletten sind gelbbraune, runde, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „A-P“ über „2“ auf der einen Seite und „M“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Malarex ist ein Kombinationsarzneimittel aus den Wirkstoffen Atovaquon und Proguanilhydrochlorid und ist gegenüber Blutschizonten sowie gegenüber hepatischen Schizonten von *Plasmodium falciparum* wirksam.

Malarex ist indiziert zur:

- Prophylaxe von *Plasmodium falciparum* Malaria bei Erwachsenen und bei Kindern mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg.
- Behandlung der akuten, unkomplizierten *Plasmodium falciparum* Malaria bei Erwachsenen und bei Kindern mit einem Körpergewicht von 11 kg oder mehr.

Da **Malarex** sowohl gegen arzneimittelempfindliche als auch gegen arzneimittelresistente Stämme von *Plasmodium falciparum* wirkt, wird die Anwendung von **Malarex** vor allem dann zur Prophylaxe und Behandlung von *Plasmodium falciparum* Malaria empfohlen, wenn Resistenzen gegenüber anderen Malaria-mitteln bestehen können.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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 **Malarex** 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 Kindern mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg

Eine **Malarex 250 mg/100 mg Filmtablette** täglich.

Malarex wird bei Personen mit einem Körpergewicht unter 40 kg Körpergewicht nicht zur Malaria-Prophylaxe empfohlen.

Behandlung

Dosierung bei Erwachsenen

4 Malarex 250 mg/100 mg Filmtabletten als Einzeldosis an 3 aufeinanderfolgenden Tagen.

Dosierung bei Kindern mit einem Körpergewicht von 11 kg oder mehr

Körpergewicht (kg)	Dosierung/Tag Anzahl der Filmtabletten
11 - 20	1 Malarex Filmtablette täglich an 3 aufeinanderfolgenden Tagen
21 - 30	2 Malarex Filmtabletten als Einzeldosis an 3 aufeinanderfolgenden Tagen
31 - 40	3 Malarex Filmtabletten als Einzeldosis an 3 aufeinanderfolgenden Tagen
> 40	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 **Malarex** für die Behandlung der akuten *P. falciparum* Malaria eingesetzt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Zur Prophylaxe von *P. falciparum* Malaria bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion beachten Sie bitte Abschnitt 4.3.

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 **Malarex** trotzdem eingenommen werden. Die systemische Verfügbarkeit von Atovaquon wird dann allerdings verringert sein. Kommt es innerhalb einer Stunde nach Einnahme zu Erbrechen, sollte die Einnahme wiederholt werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

Malarex ist bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) zur Prophylaxe der *P. falciparum* Malaria kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Zur Sicherheit und Wirksamkeit von **Malarex** zur Prophylaxe der Malaria bei Personen, die weniger als 40 kg wiegen, oder zur Behandlung der Malaria bei Kindern, die weniger als 11 kg wiegen, liegen keine Daten vor.

Personen, die **Malarex** zur Prophylaxe oder Behandlung der Malaria einnehmen, sollten eine weitere Einzeldosis 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 Malariamitteln, sollte

Personen mit Diarrhö oder Erbrechen geraten werden, weiterhin durch persönliche Schutzmaßnahmen (Benutzung von Repellenzien, Moskitonetze) auf eine Malaria-Prävention zu achten.

Bei Patienten mit akuter Malaria, die an Diarrhö oder Erbrechen leiden, sollte eine Alternativtherapie erwogen werden. Wenn **Malarex** zur Malariabehandlung bei diesen Patienten angewendet wird, 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 **Malarex** sofort abgesetzt und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Es zeigte sich, dass Atovaquon/Proguanil keine Wirksamkeit gegen Hypnozoiten von *Plasmodium vivax* aufweist, da häufig ein Rezidiv auftritt, wenn Malaria, verursacht durch *P. vivax*, mit Atovaquon/Proguanil allein behandelt wird. Reisende, bei denen eine intensive Exposition gegenüber *P. vivax* oder *P. 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 von Infektionen verursacht durch *P. falciparum* nach der Behandlung mit **Malarex** oder im Falle des Versagens der Chemoprophylaxe mit Atovaquon/Proguanil, sollten diese Patienten mit einem anderen Arzneimittel gegen Blutschizonten behandelt werden, da dies ein Hinweis für die Resistenz des Parasiten 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/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 seinen 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 *P. falciparum* verursachten, Malaria eingesetzt werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 5.2).

Dieses Arzneimittel enthält Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption, sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin oder Rifabutin wird nicht empfohlen, da der Plasmaspiegel von Atovaquon um ca. 50 % bzw. 34 % verringert wird (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 Abnahme der C_{\min} von Indinavir (23 % Abnahme, 90 % KI 8 - 35 %). Aufgrund der Abnahme der Talspiegel von Indinavir ist bei der Verschreibung von Atovaquon zusammen mit Indinavir Vorsicht geboten.

Proguanil kann die gerinnungshemmende Wirkung von Warfarin und anderen auf Cumarin basierenden Antikoagulanzen verstärken. Dies kann zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen. Der Mechanismus dieser potenziellen Arzneimittelwechsel-

wirkung wurde nicht untersucht. Wenn eine Malariaphylaxe oder -behandlung mit Atovaquon/Proguanil begonnen oder beendet wird, ist Vorsicht bei Patienten geboten, die dauerhaft mit oralen Antikoagulanzen behandelt werden. Möglicherweise muss die Dosis der oralen Antikoagulanzen während oder nach Ende der Behandlung mit Atovaquon/Proguanil auf Grundlage des INR-Wertes angepasst werden.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Tetracyclin 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 Plasmakonzentrationen (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 Sulfamethoxazol/Trimethoprim). Bei Patienten, die gleichzeitig mit Etoposid behandelt werden, ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Nur Kinder:

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

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 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 (in Ratten und Kaninchen) ergaben keinen Hinweis für eine Teratogenität der Kombination (siehe Abschnitt 5.3). Da es keinen Hinweis auf Teratogenität bei Tieren gab, sind Fehlbildungen beim Menschen nicht zu erwarten. Die Einzelkomponenten haben keine Fehlbildungen oder fetotoxischen Effekte beim Menschen gezeigt. Dennoch sind

die vorhandenen Informationen nicht ausreichend um irgendein Risiko auszuschließen.

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 **Malarex** während der Schwangerschaft sollte nur dann erwogen werden, wenn der erwartete Nutzen für die Mutter jedes potenzielle Risiko für den Fötus überwiegt.

Die Proguanil-Komponente von Atovaquon/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 **Malarex** 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.

Malarex sollte nicht von stillenden Frauen eingenommen werden.

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

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 mit Atovaquon/Proguanil waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen Abdominalschmerzen, Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö und Husten.

In klinischen Studien zur Prophylaxe der Malaria mit Atovaquon/Proguanil waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen Kopfschmerzen, Abdominalschmerzen und Diarrhö.

In nachfolgender Tabelle werden Nebenwirkungen aufgelistet, für die in klinischen Studien und in Spontanberich-

ten nach der Markteinführung berichtet wurde, dass sie in einem vermuteten (zumindest möglichen) kausalen Zusammenhang mit der Behandlung mit Atovaquon-Proguanil stehen. Zur Klassifizierung der Häufigkeiten wird folgende Konvention verwendet: Sehr häufig ($\geq 1/10$), Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Es gibt nur begrenzt Langzeitdaten zur Sicherheit bei Kindern. Insbesondere der Langzeiteffekt von **Malarex 250 mg/100 mg** auf das Wachstum, die Pubertät und die allgemeine Entwicklung wurde nicht untersucht.

Siehe Tabelle auf S. 4.

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, Webseite: 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 und eine Standard-Supportivbehandlung angewendet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Malariamittel
ATC-Code: P01B B51

Wirkmechanismus

Die in **Malarex** enthaltenen Wirkstoffe Atovaquon und Proguanilhydrochlorid greifen an zwei unterschiedlichen Stufen der Biosynthese von Pyrimidinbasen und damit in die Nukleinsäuresynthese ein. Der Wirkmechanismus von Atovaquon gegen *P. falciparum* ist die Hemmung des mitochondrialen Elektronen-Transports auf der Ebene des Cytochrom-bc₁-Komplexes, was zum Zusammenbruch des mitochon-

drialen Membranpotentials führt. Ein Wirkmechanismus von Proguanil erfolgt durch seinen Metaboliten Cycloguanil. Dieser hemmt die Dihydrofolatreduktase, die die Desoxythymidylatsynthese unterbricht. Proguanil selbst ist ebenfalls wirksam gegen Malaria, 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 erklären, wenn Atovaquon und Proguanil in Kombination angewendet werden.

Mikrobiologie

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

Resistenz

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

Die Wirksamkeit von Proguanilhydrochlorid 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.

In Bezug auf *in-vivo* Daten wurden jedoch Fälle von Therapieversagen auf Atovaquon/Proguanil mit Resistenz der *P. falciparum*-Stämme veröffentlicht. Der Mechanismus der Resistenz ist nicht vollständig geklärt. Möglicherweise sind Punktmutationen im Zielgen von Atovaquon, *P. falciparum* mitochondriales Cytochrom-b-Gen, beteiligt.

Die Prävalenz der Resistenz kann geographisch und zeitlich variieren. Informationen über die Resistenzsituation kann man über die offiziellen Richtlinien der Gesundheitsbehörden und der WHO erhalten.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen				
Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt ²
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Anämie Neutropenie ¹		Panzytopenie
Erkrankungen des Immunsystems		Allergische Reaktionen		Angioödeme 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 Alpträume
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schlaflosigkeit Schwindel		Krampfanfälle
Herzerkrankungen			Herzklopfen	Tachykardie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Husten		
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 Hautabschälung Photosensitivitätsreaktionen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Fieber		

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/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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

In der empfohlenen Dosierung gibt es keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Atovaquon und Proguanil.

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 Nahrungs-

fetten erhöht werden. Die AUC ist dann 2- bis 3-mal und C_{max} 5-mal höher gegenüber der nüchternen Einnahme. Den Patienten wird empfohlen **Malarex** zusammen mit einer Mahlzeit oder zusammen mit einem Milchgetränk einzunehmen (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 anderen 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 beim Menschen unterliegt keiner wechselseitigen Beeinflussung.

Malarex 201503 (0)

März 2015

Biotransformation

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 **Malarex 250 mg/100 mg Filmtabletten** scheint die Metabolisierungsrate von Proguanil keinen Einfluss auf die Prophylaxe oder Behandlung der Malaria 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 Kindern

In klinischen Studien, in denen Kinder Atovaquon/Proguanil dem Körpergewicht entsprechend dosiert erhielten, wurden im Allgemeinen Talspiegel von Atovaquon, Proguanil und Cycloguanil im Bereich derer von Erwachsenen beobachtet.

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 lie-

gen 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

Ereignisse in Studien zur chronischen Toxizität der Kombination aus Atovaquon und Proguanilhydrochlorid waren nahezu vollständig auf Proguanil zurückzuführen und wurden bei Dosierungen beobachtet, die zu Expositionen führten, welche sich von den klinisch erwarteten Expositionen nicht signifikant unterscheiden haben. Da Proguanil jedoch weit verbreitet und gut verträglich in ähnlichen Dosierungen wie der in der Kombination zur Malariabehandlung und Malariaprophylaxe angewendet wird, werden diese Ereignisse für die Klinik als wenig bedeutend betrachtet.

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 der Atovaquon-Proguanil Filmtabletten 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.

Kanzerogenität

In Onkogenitätsstudien mit Atovaquon an Mäusen zeigte sich eine erhöhte Inzidenz von Leberzelladenomen und -karzinomen. Bei Ratten konnten diese Ergebnisse nicht beobachtet werden und die 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.

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Povidon (K-30)
Crospovidon (Type A)
Poloxamer 188
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug

Titandioxid (E171)
Lactose-Monohydrat
Macrogol 4000
Hypromellose 15cP (E464)
Hypromellose 50cP (E464)
Hypromellose 3cP (E464)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)
Eisen(III)-oxid (E172)
Eisen(II,III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

PVC/PVdC-Aluminiumfolie-Blisterpackung: 3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVdC-Aluminiumfolie-Blisterpackung

Packungsgrößen: 12 x 1 Filmtablette

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Mylan dura GmbH
Postfach 10 06 35
64206 Darmstadt

Telefon: (06151) 95 12-0
Telefax: (06151) 95 12-471

E-Mail: info@mylan-dura.de
www.mylan-dura.de

24-Std.-Telefondienst für Notfälle:
06131-19240 (Giftnotrufzentrale Mainz)

8. ZULASSUNGSNUMMER

77392.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

07.11.2012

10. STAND DER INFORMATION

März 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

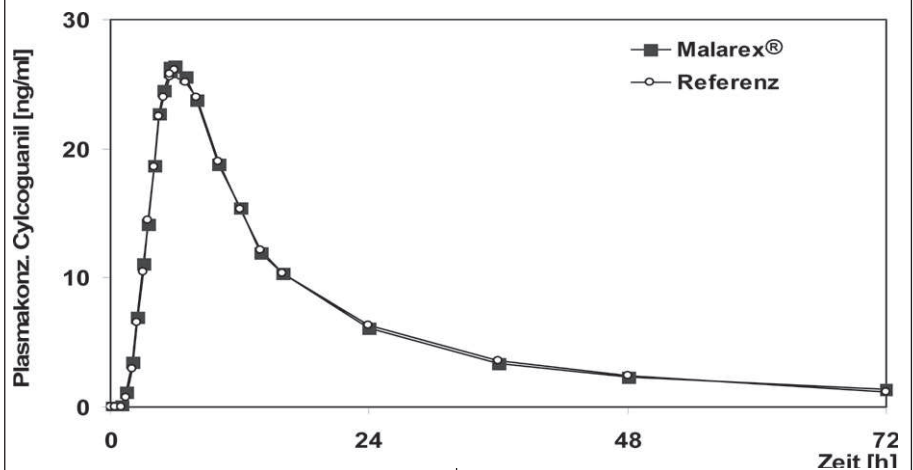
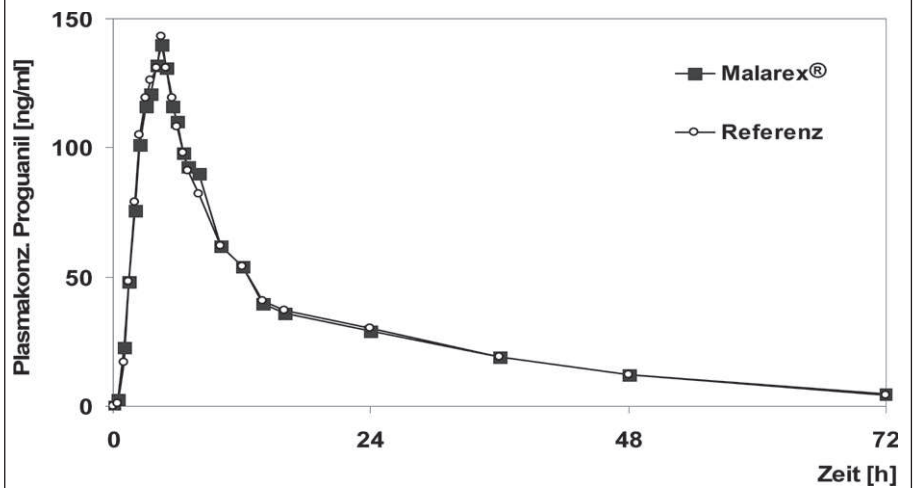
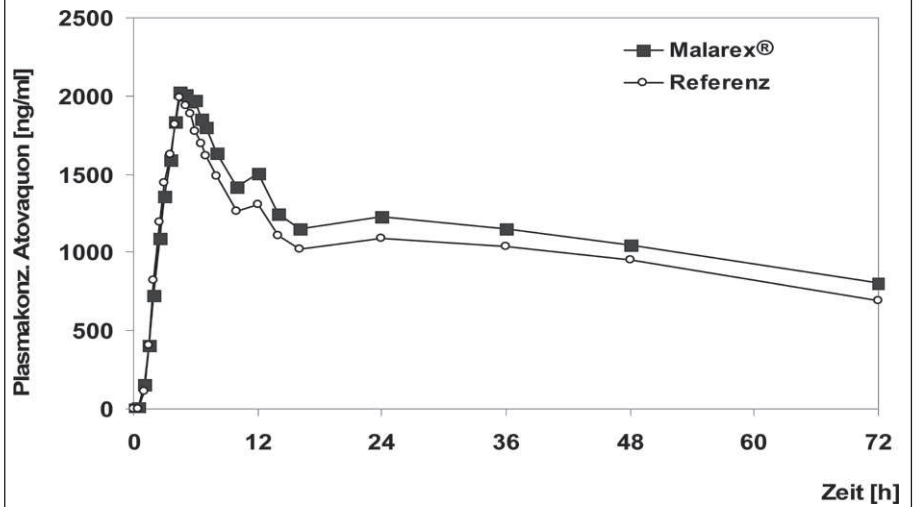
Verschreibungspflichtig

**Zusätzliche Angaben der Firma Mylan dura GmbH
zur Bioverfügbarkeit von Malarex® 250 mg/100 mg Filmtabletten**

Eine von Juli bis August 2010 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 49 Probanden (Einmalgabe nach Einnahme einer definierten Mahlzeit) ergab im Vergleich zum Referenzpräparat:

ATOVAQUON	Malarex®	Referenzpräparat
maximale Plasmakonzentration (c_{max}) in ng/ml:	2279,6 ± 680,6	2147,2 ± 596,6
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (t_{max})* in h	4,5	5,0
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC_{0-72}) in ng x h/ml	81122,9 ± 27435,4	773313,4 ± 22251,7
PROGUANIL	Malarex®	Referenzpräparat
maximale Serumkonzentration (c_{max}) in ng/ml:	150,5 ± 34,6	150,9 ± 33,5
Zeitpunkt der maximalen Serumkonzentration (t_{max})* in h	4,5	4,5
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC_{0-72}) in ng x h/ml	2065,6 ± 574,9	2099,4 ± 555,5
CYCLOGUANIL	Malarex®	Referenzpräparat
maximale Serumkonzentration (c_{max}) in ng/ml:	28,3 ± 18,2	27,5 ± 17,1
Zeitpunkt der maximalen Serumkonzentration (t_{max})* in h	6,0	6,0
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC_{0-72}) in ng x h/ml	449,6 ± 247,9	451,3 ± 243,7

Mittlere Plasmaspiegelverläufe von Atovaquon, Proguanil und Cycloguanil im Vergleich zum Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:



Malarex 201503 (0)

März 2015

Angabe der Werte als arithmetischer Mittelwert mit Standardabweichung.

* t_{max} ist als Median angegeben.

Siehe Abbildungen.