

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Atovaquon/Proguanilhydrochlorid-ratiopharm® 250 mg/100 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält: Atovaquon 250 mg und Proguanilhydrochlorid 100 mg

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Rosafarbene, runde, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „H“ auf der einen und „175“ auf der anderen Seite und einem Durchmesser von 10,90–11,30 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Prophylaxe der *Plasmodium-falciparum*-Malaria bei Erwachsenen sowie bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg.

Behandlung der akuten, unkomplizierten *Plasmodium-falciparum*-Malaria bei Erwachsenen sowie bei Kindern mit einem Körpergewicht von mindestens 11 kg. Offizielle Richtlinien und lokale Informationen zur Resistenzlage gegenüber Malariamitteln sind zu berücksichtigen. Zu den offiziellen Richtlinien zählen in der Regel die Richtlinien der WHO und der Gesundheitsbehörden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Prophylaxe

Die Prophylaxe soll...

- 24 oder 48 Stunden vor der Einreise in ein Malaria-Endemiegebiet beginnen,
- für die gesamte Dauer des Aufenthalts und
- für weitere 7 Tage nach Verlassen des Gebiets fortgesetzt werden.

Bei Einwohnern von Endemiegebieten (semi-immunen Personen) wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von **Atovaquon/Proguanilhydrochlorid-ratiopharm®** in Studien von bis zu 12 Wochen Dauer erwiesen.

Dosierung bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg
Eine **Atovaquon/Proguanilhydrochlorid-ratiopharm® 250 mg/100 mg Filmtablette** täglich.

Atovaquon/Proguanilhydrochlorid-ratiopharm® 250 mg/100 mg Filmtabletten sind für die Malaria-Prophylaxe bei Personen mit einem Körpergewicht unter 40 kg nicht empfohlen.

Behandlung

Dosierung bei Erwachsenen

Vier **Atovaquon/Proguanilhydrochlorid-ratiopharm® 250 mg/100 mg Filmtabletten** als Einzeldosis an drei aufeinanderfolgenden Tagen.

Siehe oben stehende Tabelle

Dosierung bei Kindern mit einem Körpergewicht von mindestens 11 kg

	Dosierung/Tag
Körpergewicht, Bereich in kg	Anzahl Tabletten
11–20	Eine Atovaquon/Proguanilhydrochlorid-ratiopharm® 250 mg/100 mg Filmtablette täglich an drei aufeinanderfolgenden Tagen
> 20–30	Zwei Atovaquon/Proguanilhydrochlorid-ratiopharm® 250 mg/100 mg Filmtabletten als Einzeldosis an drei aufeinanderfolgenden Tagen
> 30–40	Drei Atovaquon/Proguanilhydrochlorid-ratiopharm® 250 mg/100 mg Filmtabletten als Einzeldosis an drei aufeinanderfolgenden Tagen
> 40	Dosis wie für Erwachsene

Dosierung bei älteren Patienten

Eine Studie zur Pharmakokinetik belegt, dass bei älteren Patienten keine Dosisanpassung erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.2).

Dosierung bei eingeschränkter Leberfunktion:

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

Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion:

Studien zur Pharmakokinetik belegen, dass bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörungen keine Dosisanpassung erforderlich ist. Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) sind nach Möglichkeit andere Optionen als **Atovaquon/Proguanilhydrochlorid-ratiopharm®** für die Behandlung der akuten *P.-falciparum*-Malaria zu empfehlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Zur Prophylaxe der *P.-falciparum*-Malaria bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen siehe Abschnitt 4.3.

Art der Anwendung

Die Tagesdosis ist jeden Tag um die gleiche Zeit zu einer Mahlzeit oder mit einem Milchgetränk einzunehmen (um maximale Resorption zu gewährleisten).

Wenn der Patient keine Nahrungsaufnahme verträgt, soll **Atovaquon/Proguanilhydrochlorid-ratiopharm®** dennoch eingenommen werden, die systemische Verfügbarkeit von Atovaquon ist dann jedoch verringert. Wenn der Patient innerhalb von 1 Stunde nach der Einnahme erbricht, ist eine weitere Dosis einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Atovaquon/Proguanilhydrochlorid-ratiopharm® ist kontraindiziert für die Prophylaxe der *P.-falciparum*-Malaria bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Erbrechen innerhalb von 1 Stunde nach der Einnahme von **Atovaquon/Proguanilhydrochlorid-ratiopharm®** zur Malaria-prophylaxe oder -behandlung ist eine weitere Dosis einzunehmen. Bei Diarrhö ist das Dosierungsschema unverändert fortzusetzen. Die Resorption von Atovaquon kann bei Patienten mit Diarrhö oder Erbrechen verringert sein, in klinischen Studien zur Malaria-prophylaxe mit **Atovaquon/Proguanilhydrochlorid-ratiopharm®** waren Diarrhö und Erbrechen allerdings nicht mit einer herabgesetzten Wirksamkeit verbunden. Wie bei anderen Malariamitteln sollte Patienten 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 Diarrhö oder Erbrechen auftritt, sollte eine Alternativtherapie erwogen werden. Wenn **Atovaquon/Proguanilhydrochlorid-ratiopharm®** bei dieser Patientengruppe zur Malaria-behandlung eingesetzt wird, sind Parasitämie und der klinische Zustand des Patienten engmaschig zu überwachen.

Atovaquon/Proguanilhydrochlorid-ratiopharm® wurde bisher nicht in Studien zur Behandlung der zerebralen Malaria oder anderen schweren Manifestationen einer komplizierten Malaria (z.B. Hyperparasitämie, Lungenödem, Niereninsuffizienz) untersucht.

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

Atovaquon/Proguanilhydrochlorid-ratiopharm® übt nachweislich keine Wirkung auf Hypnozoiten von *Plasmodium vivax* aus; häufig sind parasitäre Rezidive aufgetreten, wenn *P.-vivax*-Malaria allein mit **Atovaquon/Proguanilhydrochlorid-ratiopharm®** behandelt wurde. Reisende mit intensiver Exposition gegenüber *P. vivax* oder *P. ovale* oder mit einer durch einen dieser Parasiten übertragenen Malariaerkrankung müssen zusätzlich mit einem Arzneimittel behandelt werden, das gegen Hypnozoiten wirksam ist.

Im Falle der Rekrudeszenz einer Infektion mit *P. falciparum* nach Behandlung mit **Atovaquon/Proguanilhydrochlorid-ratiopharm®** sowie bei Versagen einer Chemoprophylaxe mit **Atovaquon/Proguanilhydrochlorid-ratiopharm®** sollten diese Patienten mit einem anderen Arzneimittel gegen Blutschizonten behandelt werden, da dies ein Hinweis für die Resistenz des Parasiten gegen Atovaquon/Proguanilhydrochlorid sein kann.

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

Die gleichzeitige Anwendung von Atovaquon/Proguanilhydrochlorid und Efavirenz oder geboosterten Protease-Inhibitoren ist nach Möglichkeit zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von **Atovaquon/Proguanilhydrochlorid-ratiopharm®** und Rifampicin oder Rifabutin und 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/Proguanilhydrochlorid-ratiopharm®** begonnen oder beendet wird, ist Vorsicht bei Patienten geboten, die dauerhaft mit Warfarin oder anderen Cumarin-Antikoagulanzen behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Atovaquon kann die Konzentration von Etoposid und seinen Metaboliten erhöhen (siehe Abschnitt 4.5). Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) sind nach Möglichkeit Alternativen zu **Atovaquon/Proguanilhydrochlorid-ratiopharm®** zur Behandlung der akuten *P. falciparum*-Malaria zu empfehlen (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 5.2).

Die Sicherheit und Wirksamkeit von **Atovaquon/Proguanilhydrochlorid-ratiopharm®** (Tabletten mit Atovaquon 250 mg/Proguanilhydrochlorid 100 mg) ist nicht in Studien zur Malariaphylaxe bei Patienten, die weniger als 40 kg wiegen, sowie zur Malariabehandlung bei Kindern, die weniger als 11 kg wiegen, belegt.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin oder Rifabutin wird nicht empfohlen, da sie bekanntermaßen die Plasmakonzentration von Atovaquon um etwa 50 % bzw. 34 % verringern (siehe Abschnitt 4.4).

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Metoclopramid wurde eine signifikante Reduktion (um ca. 50 %) der Plasmakonzentration von Atovaquon beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). Eine andere antiemetische Behandlung sollte gewählt werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Efavirenz oder geboosterten Protease-Inhibitoren ist eine Reduktion der Atovaquon-Konzentration um bis zu 75 % beobachtet worden.

Diese Kombination ist daher nach Möglichkeit zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

Proguanil kann die gerinnungshemmende Wirkung von Warfarin und anderen Cumarin-Antikoagulanzen verstärken, was zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen könnte. Der Mechanismus dieser möglichen Wechselwirkung ist nicht belegt. 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-Proguanil auf Grundlage des INR-Wertes angepasst werden.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Tetracyclin ist eine Reduktion der Plasmakonzentration von Atovaquon beobachtet worden.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Atovaquon in einer Dosierung von 45 mg/kg/Tag bei Kindern (n = 9) mit akuter lymphatischer Leukämie zur PCP-Prophylaxe ist eine Erhöhung der Plasmakonzentrationen (AUC) von Etoposid und seinem Metabolit Etoposid-Catechol um im Median 8,6 % (P = 0,055) bzw. 28,4 % (P = 0,031) beobachtet worden (verglichen mit der gleichzeitigen Anwendung von Etoposid und Sulfamethoxazol-Trimethoprim). Bei Patienten, die gleichzeitig mit Etoposid behandelt werden, ist besondere Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Atovaquon und Indinavir sinkt die C_{min} von Indinavir (Rückgang um 23 %; 90 %-KI: 8 – 35 %). Bei der Verschreibung von Atovaquon zur gleichzeitigen Anwendung mit Indinavir ist aufgrund der Senkung des Talspiegels von Indinavir besondere Vorsicht geboten.

Proguanil wird hauptsächlich über CYP2C19 metabolisiert. Mögliche pharmakokinetische Wechselwirkungen mit anderen Substraten, Inhibitoren (z. B. Moclobemid, Fluvoxamin) und Induktoren (z. B. Artemisinin, Carbamazepin) von CYP2C19 sind jedoch nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.2).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Sicherheit von Atovaquon und Proguanilhydrochlorid als Kombination ist bisher nicht in der Schwangerschaft untersucht worden; das mögliche Risiko ist nicht bekannt.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung der Kombination. Die einzelnen Bestandteile haben keine Auswirkungen auf die Geburt oder die prä- und postnatale Entwicklung gezeigt. Bei Kaninchen, die während der Trächtigkeit mit Atovaquon behandelt wurden, wurde Embryotoxizität nur beobachtet, bei gleichzeitiger maternaler Toxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von **Atovaquon/Proguanilhydrochlorid-ratiopharm®** in der Schwangerschaft ist nur in Betracht zu ziehen, wenn der erwartete Nutzen für die

Mutter größer ist als alle eventuellen Risiken für den Fetus.

Proguanil wirkt durch Hemmung der parasitären Dihydrofolatreduktase.

Es liegen keine klinischen Daten vor, die zeigen, dass Folsäure-Supplementierung die Wirksamkeit des Arzneimittels verringert. Frauen im gebärfähigen Alter, die Folsäure-Präparate zur Vorbeugung von angeborenen Neuralrohrdefekten einnehmen, sollten diese Ergänzungstherapie während der Einnahme von **Atovaquon/Proguanilhydrochlorid-ratiopharm®** fortsetzen.

Stillzeit

In einer Studie an Ratten wurden 30 % der maternalen Plasmakonzentration in der Milch gemessen. Es ist nicht bekannt, ob Atovaquon beim Menschen in die Muttermilch übergeht.

Proguanil tritt in geringen Mengen in die Muttermilch über.

Atovaquon/Proguanilhydrochlorid-ratiopharm® sollte nicht von stillenden Frauen eingenommen werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen der Kombination auf die Fertilität vor. Studien zu den einzelnen Bestandteilen Atovaquon und Proguanil haben jedoch keine Auswirkungen auf die Fertilität gezeigt.

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

Benommenheit ist beobachtet worden. Patienten sind darauf hinzuweisen, in diesem Fall nicht zu fahren, Maschinen zu bedienen oder Tätigkeiten auszuüben, bei denen sie in diesem Zustand sich selbst oder andere in Gefahr bringen könnten.

4.8 Nebenwirkungen

In klinischen Studien zu Atovaquon/Proguanil in der Malariatherapie waren die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen Bauchschmerzen, Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö und Husten. In klinischen Studien zu Atovaquon/Proguanil in der Malariaphylaxe waren die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen Kopfschmerzen, Bauchschmerzen und Diarrhö.

In der Tabelle auf Seite 3 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. Zur Klassifizierung der 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), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Kinder und Jugendliche

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.

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt ²
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		Abnorme Träume Depression	Ängstlichkeit	Halluzinationen	Panikattacken Weinen Alpträume Psychotische Störungen
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schlaflosigkeit Benommenheit			Krampfanfälle
Herzerkrankungen			Palpitationen		Tachykardie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit ¹ Erbrechen Diarrhö Bauchschmerzen		Stomatitis		Magenunverträglichkeit ³ Orale Ulzera ³
Leber- und Gallenerkrankungen		Erhöhte Leberenzymwerte ¹			Hepatitis Cholestase ³
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Pruritus Exanthem	Haarausfall Urtikaria		Stevens-Johnson-Syndrom Erythema multiforme ² Bläschen Hautabschälung Lichtempfindlichkeitsreaktionen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Fieber			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Husten			

¹ Häufigkeit aus Atovaquon-Produktinformation übernommen. Teilnehmer an klinischen Studien zu Atovaquon erhielten höhere Dosen und hatten oft Komplikationen einer HIV-(humanes Immundefizienzvirus-)Erkrankung. Diese Ereignisse können in klinischen Studien zu Atovaquon/Proguanil in geringerer Häufigkeit oder gar nicht beobachtet worden sein.

² Laut Spontanmeldung nach Markteinführung; die Häufigkeit ist daher nicht bekannt

³ Unter Proguanil beobachtet

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 Folgen einer Überdosis Atovaquon/Proguanil vorherzusagen oder geeignete Gegenmaßnahmen zu empfehlen. In den bisher gemeldeten Fällen von Atovaquon-Überdosierung entsprachen die beobachteten Effekte jedoch den bekannten Nebenwirkungen des Arzneimittels. Im Falle einer Überdosierung ist der Patient zu überwachen und mit supportiven Standardmaßnahmen zu versorgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Malaria-mittel

ATC-Code: P01BB51

Wirkmechanismus

Atovaquon/Proguanilhydrochlorid-ratiopharm® ist eine Fixkombination (fest dosiertes Kombinationspräparat) aus Atovaquon und Proguanilhydrochlorid, das Blut-Schizonten abtötet und auch gegen hepatische Schizonten von *Plasmodium falciparum* wirkt.

Atovaquon und Proguanilhydrochlorid, die Wirkstoffe in **Atovaquon/Proguanilhydrochlorid-ratiopharm®**, greifen an zwei unterschiedlichen Signalwegen an, die an der Biosynthese der für die Nukleinsäuren-Replikation erforderlichen Pyrimidine beteiligt sind. Der Wirkmechanismus von Atovaquon gegen *P. falciparum* beruht auf der Hemmung des mitochondrialen Elektronentransports am Cytochrom-bc₁-Komplex und Zusammenbruch des mitochon-

drialen Membranpotenzials. Ein Wirkmechanismus von Proguanil besteht darin, dass der Metabolit Cycloguanil die Dihydrofolatreduktase inhibiert und dadurch die Deoxythymidylat-Synthese unterbricht. Proguanil wirkt auch unabhängig von seiner Verstoffwechselung zu Cycloguanil gegen Malaria und kann (im Gegensatz zu Cycloguanil) die Kapazität von Atovaquon verstärken, den Zusammenbruch des Mitochondrienmembranpotenzials in den Malaria-Parasiten herbeizuführen. Der letztgenannte Mechanismus erklärt möglicherweise die synergistische Wirkung der Kombination aus Atovaquon und Proguanil.

Mikrobiologie

Atovaquon übt eine starke Wirkung gegen *Plasmodium* spp. aus (*in vitro* IC₅₀ gegen *P. falciparum*: 0,23–1,4 ng/ml).

Resistenz

Bei *In-vitro*-Untersuchungen von mehr als 30 *P. falciparum*-Isolaten wurden Resistenzen gegen Chloroquin (41 % der Isolate), Chinin (32 % der Isolate), Mefloquin (29 % der Isolate) und Halofantrin (48 % der Iso-

late) festgestellt, nicht jedoch gegen Atovaquon (0 % der Isolate)

Aus *In-vivo*-Untersuchungen wurden hingegen Daten zu Fällen von Nichtansprechen auf Atovaquon/Proguanil im Zusammenhang mit resistenten *P. falciparum*-Stämmen veröffentlicht. Der Mechanismus der Resistenz ist noch nicht vollständig geklärt. Punktmutationen auf dem Zielgen von Atovaquon, dem mitochondrialen Cytochrom-b-Gen von *P. falciparum*, sind möglicherweise daran beteiligt.

Die Prävalenz der Resistenzen kann geographisch und im Zeitverlauf variieren. Informationen zu Resistenzen sind den offiziellen Richtlinien zum Beispiel von Gesundheitsbehörden oder der WHO zu entnehmen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Zwischen Atovaquon und Proguanil in der empfohlenen Dosierung treten keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen auf.

Resorption

Atovaquon ist eine stark lipophile Verbindung mit geringer Wasserlöslichkeit. Bei HIV-infizierten Patienten beträgt die absolute Bioverfügbarkeit nach einer Einzeldosis von 750 mg Atovaquon, zu einer Mahlzeit eingenommen, 23 %, mit einer interindividuellen Variabilität von etwa 45 %. Die Aufnahme von Nahrungsfett zusammen mit Atovaquon erhöht die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Resorption; die AUC ist dann 2- bis 3-mal höher und die C_{max} 5-mal höher als im Nüchternzustand. Es wird empfohlen, **Atovaquon/Proguanilhydrochlorid-ratiopharm®** zu einer Mahlzeit oder mit einem Milchgetränk einzunehmen (siehe Abschnitt 4.2).

Proguanilhydrochlorid wird rasch und umfassend resorbiert, unabhängig von der Nahrungsaufnahme.

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen von Atovaquon und Proguanil ist eine Funktion des Körpergewichts.

Atovaquon wird in hohem Maße durch Proteine gebunden (> 99 %), bewirkt *in vitro* jedoch keine Verdrängung anderer stark proteingebundener Wirkstoffe, was darauf hindeutet, dass signifikante Wechselwirkungen infolge von Verdrängung unwahrscheinlich sind.

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

Proguanil wird zu 75 % an Proteine gebunden. Nach oraler Einnahme liegt das Verteilungsvolumen von Proguanil bei Erwachsenen und Kindern im Bereich von 20 bis 42 l/kg.

In Humanplasma blieb die Bindung von Atovaquon und Proguanil durch die Anwesenheit des jeweils anderen Wirkstoffs unbeeinflusst.

Biotransformation

Es liegen keine Hinweise darauf vor, dass Atovaquon metabolisiert wird. Atovaquon wird in vernachlässigbarem Maße mit dem Urin ausgeschieden; hauptsächlich (> 90 %) erfolgt die Ausscheidung der Muttersubstanz mit dem Stuhl.

Proguanilhydrochlorid wird teilweise metabolisiert, hauptsächlich durch das polymorphe Cytochrom-P450-Isoenzym 2C19, wobei weniger als 40 % unverändert mit dem Urin ausgeschieden werden. Die Metaboliten Cycloguanil und 4-Chlorphenylbiguanid werden ebenfalls mit dem Urin ausgeschieden.

Unter der Behandlung mit Atovaquon/Proguanil in der empfohlenen Dosierung scheint der Proguanil-Metabolisierungsstatus keinen Einfluss auf die Malariabehandlung oder -prophylaxe zu haben.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit von Atovaquon beträgt etwa 2–3 Tage bei Erwachsenen und 1–2 Tage bei Kindern.

Die Eliminationshalbwertszeiten von Proguanil und Cycloguanil betragen bei Erwachsenen wie bei Kindern etwa 12–15 Stunden.

Die Clearance von Atovaquon und Proguanil nach oraler Einnahme steigt mit zunehmendem Körpergewicht und ist bei Personen, die 80 kg wiegen, etwa 70 % höher als bei Personen, die 40 kg wiegen. Die mittlere orale Clearance bei Kindern und Erwachsenen mit einem Körpergewicht zwischen 10 und 80 kg reichte bei Atovaquon von 0,8 bis 10,8 l/h und bei Proguanil von 15 bis 106 l/h.

Pharmakokinetik bei Kindern und Jugendlichen

In klinischen Studien, in denen Kinder und Jugendliche Atovaquon/Proguanil in einer an das Körpergewicht angepassten Dosierung erhielten, lagen die Talspiegel von Atovaquon, Proguanil und Cycloguanil bei den Kindern und Jugendlichen in der Regel innerhalb des Bereichs, der auch bei Erwachsenen gemessen wird.

Pharmakokinetik bei älteren Patienten

Hinsichtlich der durchschnittlichen Geschwindigkeit und des Ausmaßes der Resorption von Atovaquon und Proguanil besteht kein klinisch bedeutsamer Unterschied zwischen älteren und jüngeren Patienten. Die systemische Verfügbarkeit von Cycloguanil ist bei älteren Patienten höher als bei jungen (AUC 140 % erhöht; C_{max} 80 % erhöht), es besteht jedoch kein klinisch bedeutsamer Unterschied in der Halbwertszeit (siehe Abschnitt 4.2).

Pharmakokinetik bei eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit gering- bis mittelgradiger Einschränkung der Nierenfunktion liegen die Werte der oralen Clearance und/oder AUC für Atovaquon, Proguanil und Cycloguanil im Bereich der Werte, die auch bei Patienten mit normaler Nierenfunktion gemessen werden.

Bei Patienten mit hochgradiger Einschränkung der Nierenfunktion sind die C_{max} und AUC von Atovaquon um 64 % bzw. 54 % herabgesetzt.

Bei Patienten mit hochgradiger Einschränkung der Nierenfunktion sind die Eliminationshalbwertszeiten von Proguanil ($t_{1/2}$ 39 h) und Cycloguanil ($t_{1/2}$ 37 h) verlängert, was das Potenzial für Wirkstoffakkumulation bei wiederholter Dosierung erhöht (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Pharmakokinetik bei eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit gering- bis mittelgradiger Einschränkung der Leberfunktion bestehen keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Exposition gegenüber Atovaquon im Vergleich zu gesunden Patienten. Bei Patienten mit gering- bis mittelgradiger Einschränkung der Leberfunktion ist die AUC von Proguanil um 85 % erhöht, bei unveränderter Eliminationshalbwertszeit, und die C_{max} und AUC von Cycloguanil sind um 65–68 % reduziert.

Zur Anwendung bei Patienten mit hochgradiger Einschränkung der Leberfunktion liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizität bei wiederholter Gabe:

Unerwünschte Effekte in Studien zur chronischen Toxizität mit der Kombination aus Atovaquon/Proguanilhydrochlorid waren nahezu vollständig auf Proguanil zurückzuführen. Die Expositionen bei denen diese Effekte auftraten waren ähnlich derer in der therapeutischen Anwendung. Da Proguanil jedoch weit verbreitet und gut verträglich in ähnlichen Dosierungen wie der in der Kombination zur Malariabehandlung und Malariaprophylaxe angewendet wird, wird diesen Effekten wenig Relevanz für die klinische Situation beigemessen.

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 haben keinen Einfluss auf diese Parameter gezeigt.

In einer Teratogenitätsstudie am Kaninchen mit der Kombination wurde eine nicht weiter beschriebene Toxizität beim Muttertier, bei einer systemischen Exposition vergleichbar mit der therapeutischen Exposition beim Menschen gesehen. Fötotoxische Effekte in Kaninchen, einschließlich verringerter fötaler Körperlänge, erhöhter früher Resorption und Postimplantationsverluste, wurden nur bei gleichzeitiger maternaler Toxizität beobachtet.

In Kaninchen war die Kombination von Atovaquon und Proguanilhydrochlorid nicht teratogen oder embryotoxisch bei Plasmakonzentrationen bis zu dem 0,34 bzw. 0,82-fachen der therapeutischen Expositionen während der Malariabehandlung.

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.

Kanzerogenes Potenzial:

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

Poloxamer

Mikrokristalline Cellulose

Hyprolose (5.0–16.0 % Hydroxypropoxy-Gruppen)

Povidon K30

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)

Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Hochdisperses Siliciumdioxid

Filmüberzug

Hypromellose

Titandioxid (E 171)

Macrogol

Eisen(III)-oxid (E 172)

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

Farblose Alu-PVC-Blisterpackung

Packungsgröße: 12 und 24 Filmdoubletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH

Graf-Arco-Str. 3

89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

87350.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

26. September 2013

10. STAND DER INFORMATION

März 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt

Zusätzliche Angaben der Firma ratiopharm GmbH zur Bioverfügbarkeit von Atovaquon/Proguanilhydrochlorid-ratiopharm® 250 mg/100 mg Filmtabletten

Im Jahr 2012 wurde für **Atovaquon/Proguanilhydrochlorid-ratiopharm® 250 mg/100 mg Filmtabletten**, eine Bioverfügbarkeitsuntersuchung nach Einnahme einer Mahlzeit an 44 Probanden im Vergleich zum Referenzpräparat Malarone® durchgeführt.

Siehe Abb. 1

Atovaquon

Ergebnisse

Pharmakokinetische Parameter von **Atovaquon** nach Einmalgabe von 1 Filmtablette **Atovaquon/Proguanilhydrochlorid-ratiopharm® 250 mg/100 mg** bzw. Referenzpräparat:

	Testpräparat (MW)	Referenz- präparat (MW)
C_{\max} [$\mu\text{g/ml}$]	2928,69	3104,53
t_{\max} [h]	5,11	4,79
AUC_{0-72} [h \times ng/ml]	83258,57	84241,23

C_{\max} maximale Plasmakonzentration

t_{\max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

AUC_{0-72} Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW Mittelwert

Siehe Abb. 2

Proguanil

Ergebnisse

Pharmakokinetische Parameter von **Proguanil** nach Einmalgabe von 1 Filmtablette **Atovaquon/Proguanilhydrochlorid-ratiopharm® 250 mg/100 mg** bzw. Referenzpräparat:

	Testpräparat (MW)	Referenz- präparat (MW)
C_{\max} [$\mu\text{g/ml}$]	126,84	121,60
t_{\max} [h]	4,63	4,8
AUC_{0-72} [h \times ng/ml]	1916,22	1843,69

C_{\max} maximale Plasmakonzentration

t_{\max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

AUC_{0-72} Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW Mittelwert

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenz- entscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von **Atovaquon/Proguanilhydrochlorid-ratiopharm® 250 mg/100 mg Filmtabletten** im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt für den Wirkstoff Atovaquon 98,8 % und für den Wirkstoff Proguanil 103,9 % (berechnet aus den geometrischen Mittelwerten).

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC , C_{\max} und t_{\max} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.

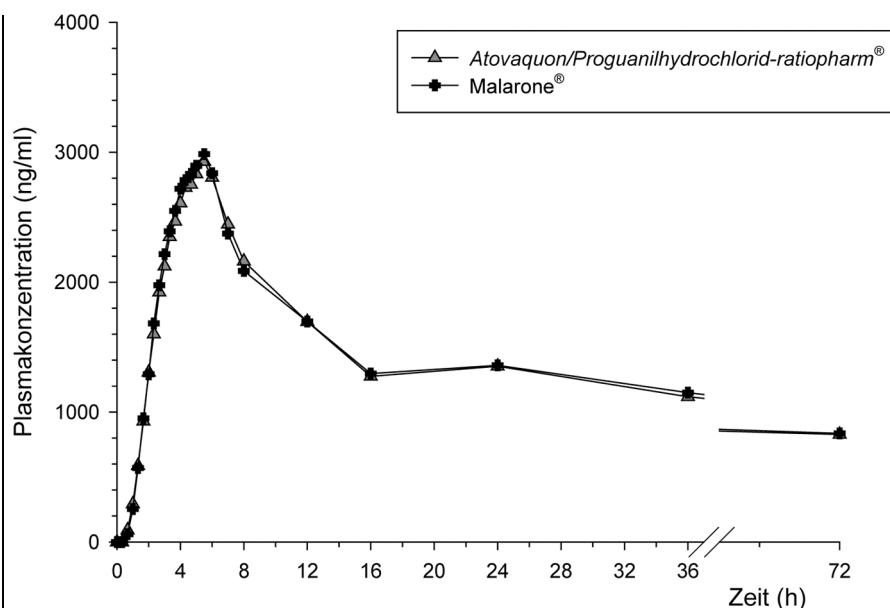


Abb. 1: Mittelwerte der Plasmakonzentration von **Atovaquon** nach Einmalgabe von 1 Filmtablette **Atovaquon/Proguanilhydrochlorid-ratiopharm® 250 mg/100 mg** bzw. Referenzpräparat.

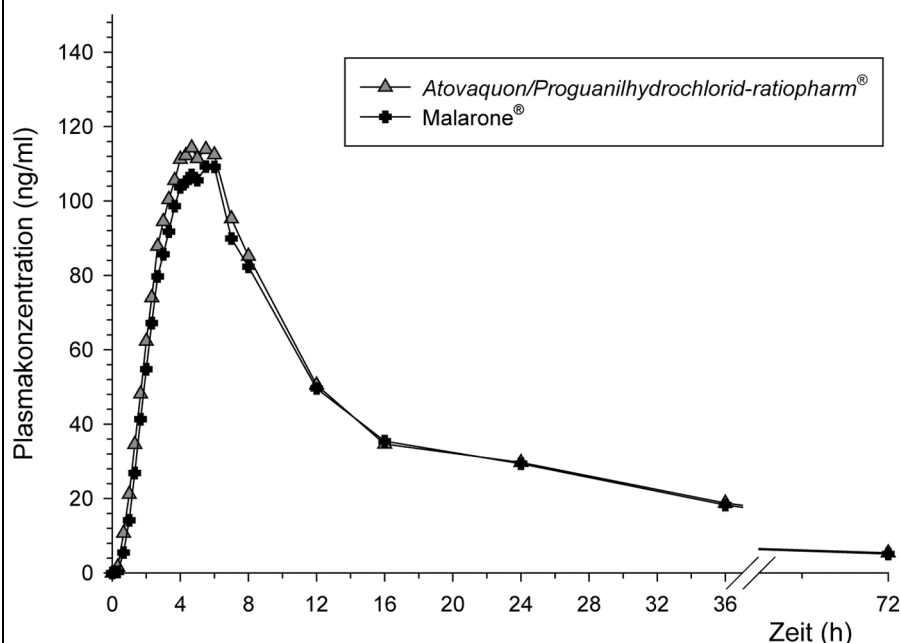


Abb. 2: Mittelwerte der Plasmakonzentration von **Proguanil** nach Einmalgabe von 1 Filmtablette **Atovaquon/Proguanilhydrochlorid-ratiopharm® 250 mg/100 mg** bzw. Referenzpräparat.