

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Amarox 250 mg/100 mg Filmtabletten.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Amarox Tablette enthält 250 mg Atovaquon und 100 mg Proguanilhydrochlorid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Amarox Tablette enthält weniger als 1 mmol Natrium und ist damit praktisch „natriumfrei“.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Prophylaxe der *Plasmodium-falciparum*-Malaria bei Erwachsenen und Kindern mit einem Körpergewicht von mehr als 40 kg.

Behandlung von akuter, unkomplizierter *Plasmodium-falciparum*-Malaria bei Erwachsenen und Kindern mit einem Körpergewicht ab 11 kg.

Offizielle Richtlinien und lokale Informationen über die Prävalenz einer Resistenz gegen Malariamittel sind zu beachten. Offizielle Richtlinien schließen gewöhnlich die Richtlinien der WHO und der Gesundheitsbehörden ein.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Prophylaxe:

Die Prophylaxe sollte

- 24 oder 48 Stunden vor der Einreise in ein Malaria-Endemiegebiet beginnen
- für die Dauer des Aufenthalts 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 Wochen Dauer bei (semi-immunen) Bewohnern von Endemiegebieten belegt.

Die durchschnittliche Anwendungsdauer in klinischen Studien mit nicht immunen Personen betrug 27 Tage.

Dosierung bei Erwachsenen und Kindern ab 40 kg

Eine Atovaquon/Proguanilhydrochlorid AmaroX Tablette täglich.

Atovaquon/Proguanilhydrochlorid AmaroX Tabletten werden nicht zur Malariaphylaxe bei Personen mit einem Körpergewicht unter 40 kg empfohlen.

Zur Malariaphylaxe bei Personen unter 40 kg werden pädiatrische Atovaquon/Proguanilhydrochlorid AmaroX Tabletten empfohlen.

Behandlung

Dosierung bei Erwachsenen

Vier Atovaquon/Proguanilhydrochlorid AmaroX Tabletten als Einzeldosis an drei aufeinander folgenden Tagen.

Dosierung bei Kindern mit einem Körpergewicht ab 11 kg

11-20 kg Körpergewicht	Eine Tablette täglich an drei aufeinander folgenden Tagen
21-30 kg Körpergewicht	Zwei Tabletten als Einzeldosis an drei aufeinander folgenden Tagen
31-40 kg Körpergewicht	Drei Tabletten als Einzeldosis an drei aufeinander folgenden Tagen
> 40 kg Körpergewicht	Dosierung wie bei Erwachsenen

Dosierung bei älteren Patienten

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

Dosierung bei 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, wird angenommen, dass keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen oder Dosisanpassungen erforderlich sind (siehe Abschnitt 5.2).

Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion

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

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) sollten nach Möglichkeit Alternativen zu Atovaquon/Proguanilhydrochlorid AmaroX zur Behandlung der akuten *P. falciparum*-Malaria empfohlen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Zur Prophylaxe von *P. falciparum*-Malaria bei Patienten mit verschiedenen Nierenfunktionsstörungen siehe Abschnitt 4.3.

Art der Anwendung

Die Tagesdosis sollte täglich zur gleichen Zeit mit einer Mahlzeit oder einem Milchgetränk eingenommen werden (um eine maximale Resorption zu gewährleisten).

Wenn Patienten keine Nahrung zu sich nehmen können, sollten die Atovaquon/Proguanilhydrochlorid AmaroX Tabletten trotzdem eingenommen werden, die systemische Verfügbarkeit von Atovaquon ist in diesem Fall allerdings verringert. Falls es innerhalb einer Stunde nach Einnahme zum Erbrechen kommt, sollte die Einnahme wiederholt werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) ist Atovaquon/Proguanilhydrochlorid AmaroX für die Prophylaxe der *P. falciparum*-Malaria kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Atovaquon 250 mg/Proguanilhydrochlorid 100 mg-Tabletten zur Prophylaxe von Malaria bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 40 kg oder zur Behandlung von Malaria bei Kindern mit einem Körpergewicht unter 11 kg ist nicht belegt.

Bei Erbrechen innerhalb von 1 Stunde nach der Einnahme von Atovaquon/Proguanilhydrochlorid AmaroX Tabletten zur Malariaprophylaxe oder -behandlung ist eine weitere Dosis einzunehmen. Bei Durchfall ist das Dosierungsschema unverändert fortzusetzen. Bei Durchfall oder Erbrechen kann die Resorption von Atovaquon verringert sein, in klinischen Studien zur Malariaprophylaxe mit Atovaquon/Proguanil waren Durchfall und Erbrechen jedoch nicht mit einer herabgesetzten Wirksamkeit verbunden. Wie bei anderen Malariamitteln sollte Patienten mit Durchfall oder Erbrechen geraten werden, weiterhin persönliche Schutzmaßnahmen (Repellentien, Moskitonetze) zur Malariaprävention zu ergreifen.

Bei Patienten mit akuter Malaria, bei denen Durchfall oder Erbrechen auftritt, sollte eine alternative Therapie erwogen werden. Wenn Atovaquon/Proguanilhydrochlorid AmaroX bei diesen Patienten zur

Malariabehandlung eingesetzt wird, sind die Parasitämie und der klinische Zustand der Patienten engmaschig zu überwachen.

Atovaquon/Proguanil wurde bisher nicht in Studien zur Behandlung der zerebralen Malaria oder anderer schwerer Manifestationen einer komplizierten Malaria, einschließlich Hyperparasitämie, Lungenödem oder Nierenversagen, untersucht.

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

Atovaquon/Proguanil hat nachweislich keine Wirkung auf Hypnozoiten von *Plasmodium vivax*; es traten häufig parasitäre Rezidive auf, wenn eine *P. vivax*-Malaria allein mit Atovaquon/Proguanil behandelt wurde. Reisende, die einem intensiven Kontakt mit *P. vivax* oder *P. ovale* ausgesetzt sind und eine durch einen dieser Parasiten verursachte Malariaerkrankung entwickeln, müssen zusätzlich mit einem Arzneimittel behandelt werden, das gegen Hypnozoiten wirksam ist.

Im Falle der Rekrudescenz einer Infektion mit *P. falciparum* nach der Behandlung mit Atovaquon/Proguanilhydrochlorid AmaroX oder des Versagens einer Chemoprophylaxe mit Atovaquon/Proguanilhydrochlorid AmaroX Tabletten sollten diese Patienten mit einem anderen Arzneimittel gegen Blutschizonten behandelt werden, da dies ein Hinweis auf die Resistenz des Parasiten sein kann.

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

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

Die gleichzeitige Anwendung von Atovaquon/Proguanilhydrochlorid AmaroX 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).

Bei Patienten, die dauerhaft mit Warfarin oder anderen Cumarin-Antikoagulanzen behandelt werden, ist bei Beginn oder Beendigung einer Malariaphylaxe oder -behandlung mit Atovaquon/Proguanilhydrochlorid AmaroX Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5).

Atovaquon kann die Konzentration von Etoposid und seines Metaboliten erhöhen (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) sollten nach Möglichkeit Alternativen zu Atovaquon/Proguanilhydrochlorid AmaroX zur Behandlung der akuten *P. falciparum*-Malaria empfohlen werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 5.2).

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 bekanntermaßen um etwa 50% bzw. 34% vermindern (siehe Abschnitt 4.4).

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Metoclopramid wurde eine signifikante Reduktion der Atovaquon-Plasmakonzentration (um etwa 50%) beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). Es sollte eine andere antiemetische Behandlung gewählt werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Efavirenz oder geboosterten Protease-Inhibitoren wurde eine Reduktion der Atovaquon-Konzentrationen um bis zu 75 % beobachtet. Diese Kombination ist daher nach Möglichkeit zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

Proguanil kann die Wirkung von Warfarin und anderen Cumarin-Antikoagulanzen verstärken, was zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen kann. Der Mechanismus dieser potenziellen Arzneimittelwechselwirkung wurde nicht untersucht. Bei Patienten, die dauerhaft mit oralen Antikoagulanzen behandelt werden, ist bei Beginn oder Beendigung einer Malariaphylaxe oder -behandlung mit Atovaquon-Proguanil Vorsicht geboten. Möglicherweise muss die Dosis des oralen Antikoagulans während oder nach Ende der Behandlung mit Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Amarox auf Grundlage des INR-Wertes angepasst werden.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Tetracyclin wurde eine Reduktion der Plasmakonzentrationen von Atovaquon beobachtet.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Atovaquon in einer Dosierung von 45 mg/kg/Tag zur PCP-Prophylaxe bei Kindern (n=9) mit akuter lymphatischer Leukämie wurde eine Erhöhung der Plasmakonzentrationen (AUC) von Etoposid und seines Metaboliten Etoposid-Catechol um im Median 8,6 % (P=0,055) bzw. 28,4 % (P=0,031) beobachtet (im Vergleich zur 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. 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 einer gleichzeitigen Anwendung von Atovaquon und Proguanilhydrochlorid während der Schwangerschaft wurde bisher nicht untersucht und das potenzielle Risiko ist nicht bekannt.

Tierexperimentelle Studien ergaben keinen Hinweis 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 bei gleichzeitiger maternaler Toxizität eine Embryotoxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Amarox während der Schwangerschaft sollte nur dann erwogen werden, wenn der erwartete Nutzen für die Mutter jedes potenzielle Risiko für den Fetus überwiegt.

Die Proguanil-Komponente von Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Amarox wirkt durch Hemmung der parasitären Dihydrofolatreduktase. Es liegen keine klinischen Daten vor, die zeigen, dass eine Supplementierung von Folsäure die Wirksamkeit des Arzneimittels verringert. Frauen im gebärfähigen Alter, die Folsäure-Präparate zur Prävention von Neuralrohrdefekten einnehmen, sollten diese Ergänzungstherapie während der Einnahme von Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Amarox Tabletten fortsetzen.

Stillzeit

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

Proguanil geht in geringen Mengen in die Muttermilch über.

Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Amarox Tabletten sollten nicht von stillenden Frauen eingenommen werden.

Fertilität

Proguanilhydrochlorid hatte bei Ratten bei einer geringeren als der therapeutischen Exposition beim Menschen keine Auswirkungen auf die Fertilität. Es liegen keine weiteren Daten zu den potenziellen Auswirkungen von Atovaquon und Proguanilhydrochlorid auf die Fertilität vor.

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

Es wurde über Schwindel berichtet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass sie in diesem Fall keine Fahrzeuge lenken, keine Maschinen bedienen und keine Tätigkeiten ausüben sollen, bei denen sie sich und andere gefährden könnten.

4.8 Nebenwirkungen

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

In nachfolgender Tabelle sind Nebenwirkungen zusammengefasst, für die in klinischen Prüfungen und in Spontanberichten nach der Markteinführung eine vermutete (zumindest mögliche) Kausalbeziehung mit der Behandlung mit Atovaquon-Proguanil berichtet wurde. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen ist wie folgt definiert: sehr häufig (1/10); häufig (1/100 bis <1/10); gelegentlich (1/1.000 bis <1/100); selten ($\geq 1/10.000$ bis < 1/1.000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Zur Sicherheit bei Kindern liegen nur begrenzte Langzeitdaten vor. Insbesondere der Langzeiteffekt von Atovaquon/Proguanil auf das Wachstum, die Pubertät und die allgemeine Entwicklung wurde nicht untersucht.

System- organklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegent- lich	Selten	Nicht bekannt²
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Anämie Neutro- penie ¹			Panzytopenie
Erkrankungen des Immunsystems		Allergische Reaktionen			Angioödem ³ Anaphylaxie (siehe Abschnitt 4.4) Vaskulitis ³
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen		Hypo- natriämie ¹ Anorexie	Erhöhte Amylase- Werte ¹		
Psychiatrische Erkrankungen		Ungewöhn- liche Träume Depression	Angst- zustände	Halluzi- nationen	Panikattacken Weinen Albträume Psychotische Störung

Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schlaflosigkeit Schwindel			Krampfanfälle
Herzerkrankungen			Palpitationen		Tachykardie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit ¹ Erbrechen Durchfall Bauchschmerzen		Stomatitis		Magenunverträglichkeit ³ Mundgeschwüre ³
Leber- und Gallenerkrankungen		Erhöhte Leberenzyme ¹			Hepatitis Cholestase ³
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Pruritus Hautausschlag	Haarausfall Urtikaria		Stevens-Johnson-Syndrom Erythema multiforme Blasen Hautabschälung Photosensibilisierungsreaktionen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Fieber			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Husten			

1. Häufigkeit der Atovaquon-Produktinformation entnommen. Teilnehmer an klinischen Studien zu Atovaquon erhielten höhere Dosierungen und hatten oft Komplikationen einer fortgeschrittenen Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV). Diese Ereignisse wurden in klinischen Studien zu Atovaquon/Proguanil möglicherweise in geringerer Häufigkeit oder gar nicht beobachtet.
2. In Spontanberichten nach der Markteinführung beobachtet, die Häufigkeit ist daher unbekannt.
3. Mit 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 Überdosierung von Atovaquon/Proguanil vorherzusagen oder bestimmte spezifische Maßnahmen zu ihrer Behandlung zu empfehlen. In den berichteten Fällen einer Überdosierung von Atovaquon stimmten die beobachteten Effekte jedoch mit den bekannten Nebenwirkungen des Arzneimittels überein. Im Falle einer Überdosierung ist der Patient zu überwachen und es sollten die allgemein üblichen unterstützenden Maßnahmen angewendet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antimalariamittel, ATC-Code: P01B B51

Wirkmechanismus

Atovaquon/Proguanilhydrochlorid AmaroX ist ein fest dosiertes Kombinationspräparat aus Atovaquon und Proguanilhydrochlorid, das sowohl gegen Blutschizonten als auch gegen hepatische Schizonten von *Plasmodium falciparum* wirksam ist.

Die in Atovaquon/Proguanilhydrochlorid AmaroX enthaltenen Wirkstoffe, Atovaquon und Proguanilhydrochlorid, greifen in zwei unterschiedliche Signalwege ein, 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, was zum Zusammenbruch des mitochondrialen Membranpotentials führt. Ein Wirkmechanismus von Proguanil besteht darin, dass der Metabolit Cycloguanil die Dihydrofolatreduktase hemmt und dadurch die Deoxythymidylat-Synthese unterbricht. Proguanil wirkt auch unabhängig von seiner Verstoffwechselung zu Cycloguanil gegen Malaria und kann (im Gegensatz zu Cycloguanil) die Fähigkeit von Atovaquon verstärken, das mitochondriale Membranpotenzial in den Malariaparasiten zum Zusammenbrechen zu bringen. Letzterer Mechanismus erklärt möglicherweise die synergistische Wirkung der Kombination aus Atovaquon und Proguanil gegen Malaria.

Mikrobiologie

Atovaquon ist hochwirksam gegen *Plasmodium* spp. (*in vitro* IC₅₀ gegen *P. falciparum*: 0,23–1,43 ng/ml).

Resistenz

Es bestehen keine Kreuzresistenzen zwischen Atovaquon und anderen gebräuchlichen Malariamitteln. Nach der Behandlung mit Atovaquon-Proguanil wurden vereinzelte Fälle eines Behandlungsversagens im Zusammenhang mit Mutationen im Codon 268 von Cytochrom b berichtet.

Die Wirksamkeit von Proguanil wird über den Hauptmetaboliten Cycloguanil erreicht (die IC_{50} gegen verschiedene Stämme von *P. falciparum* betrug *in vitro* 4-20 ng/ml; eine gewisse Wirksamkeit wird *in vitro* für Proguanil und einen anderen Metaboliten, 4-Chlorophenylbiguanid, beobachtet (600-3000 ng/ml)).

In *in vitro*-Studien wurde gezeigt, dass die Kombination von Atovaquon und Proguanil synergistisch gegen *P. falciparum* wirkt. Diese erhöhte Wirksamkeit wurde auch in klinischen Studien bei immunen und nicht immunen Personen gezeigt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

In der empfohlenen Dosierung treten zwischen Atovaquon und Proguanil keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen auf.

Resorption:

Atovaquon ist eine stark lipophile Verbindung mit geringer Wasserlöslichkeit. Bei HIV-infizierten Patienten beträgt die absolute Bioverfügbarkeit einer Einzeldosis von 750 mg Atovaquon-Tabletten, zu einer Mahlzeit eingenommen, 23%, bei einer interindividuellen Variabilität von etwa 45 %.

Die Aufnahme von Nahrungsfett zusammen mit Atovaquon erhöht die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Resorption; die AUC ist in diesem Fall 2- bis 3-mal höher und die C_{max} 5-mal höher als bei Einnahme im Nüchternzustand. Es wird empfohlen, die Atovaquon/Proguanilhydrochlorid AmaroX Tabletten zu einer Mahlzeit oder mit einem Milchgetränk einzunehmen (siehe Abschnitt 4.2). Proguanilhydrochlorid wird unabhängig von der Nahrungsaufnahme rasch und umfassend resorbiert.

Verteilung:

Das scheinbare Verteilungsvolumen von Atovaquon und Proguanil hängt vom Körpergewicht ab.

Atovaquon ist stark an Proteine gebunden (> 99%), verdrängt aber andere stark proteingebundene Arzneimittel *in vitro* nicht; signifikante Arzneimittelwechselwirkungen aufgrund einer Verdrängung sind daher unwahrscheinlich.

Nach oraler Einnahme beträgt das Verteilungsvolumen von Atovaquon und Proguanil 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 zwischen 20 und 42 l/kg.

Im menschlichen Plasma wurde die Bindung von Atovaquon und Proguanil durch die Gegenwart des jeweils anderen Wirkstoffs nicht beeinflusst.

Biotransformation:

Es liegen keine Hinweise darauf vor, dass Atovaquon metabolisiert wird.

Atovaquon wird in vernachlässigbarem Maße über den Urin ausgeschieden; die Muttersubstanz wird hauptsächlich (> 90%) in unveränderter Form mit dem Stuhl ausgeschieden.

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-Chlorophenylbiguanid werden ebenfalls über den Urin ausgeschieden. Bei der empfohlenen Dosierung von Atovaquon/Proguanilhydrochlorid AmaroX scheint der Metabolisierungsstatus von Proguanil keinen Einfluss auf die Prophylaxe oder Behandlung der Malaria zu haben.

Elimination:

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

Die Eliminationshalbwertszeit von Proguanil und Cycloguanil beträgt 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 mit einem Körpergewicht von 80 kg etwa 70 % höher als bei Personen mit einem Körpergewicht von 40 kg. Die mittlere orale Clearance bei Kindern und Erwachsenen mit einem Körpergewicht zwischen 10 und 80 kg lag bei Atovaquon zwischen 0,8 und 10,8 l/h und bei Proguanil zwischen 15 und 106 l/h.

Pharmakokinetik bei Kindern:

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

Pharmakokinetik bei älteren Patienten:

Es bestehen keine klinisch signifikanten Unterschiede zwischen älteren und jungen Patienten in Bezug auf die durchschnittliche Geschwindigkeit und das Ausmaß der Resorption von Atovaquon oder Proguanil. Die systemische Verfügbarkeit von Cycloguanil ist bei älteren Patienten vergleichsweise höher als bei jungen Patienten (die AUC ist um 140% und die C_{max} um 80% erhöht), es gibt aber keine klinisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Eliminationshalbwertszeit (siehe Abschnitt 4.2).

Pharmakokinetik bei eingeschränkter Nierenfunktion:

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

Bei Patienten mit hochgradig eingeschränkter Nierenfunktion sind die C_{max} und die AUC von Atovaquon um 64% bzw. um 54% reduziert.

Bei Patienten mit hochgradig eingeschränkter Nierenfunktion ist die Eliminationshalbwertszeit von Proguanil ($t_{1/2}$ 39 Stunden) und Cycloguanil ($t_{1/2}$ 37 Stunden) verlängert, was bei wiederholter Dosierung eine mögliche Wirkstoffakkumulation zur Folge hat (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 und die C_{max} und AUC von Cycloguanil sind um 65–68 % reduziert, bei unveränderter Eliminationshalbwertszeit.

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizität nach wiederholter Gabe:

Beobachtete Effekte mit der Kombination aus Atovaquon/Proguanilhydrochlorid in Studien zur Toxizität nach wiederholter Gabe waren vollständig auf Proguanil zurückzuführen; die Expositionen, bei denen diese Effekte auftraten, waren nicht signifikant anders als die zu erwartende Exposition in der klinischen Anwendung. Da Proguanil jedoch häufig in ähnlichen Dosierungen wie bei der Kombinationstherapie zur Malariabehandlung und Malariaphylaxe angewendet und dabei gut vertragen wird, wird diesen Effekten wenig Relevanz für die klinische Situation beigemessen.

Studien zur Reproduktionstoxizität:

Bei Ratten und Kaninchen wurden keine Hinweise auf eine Teratogenität der Kombination gefunden. Zu den Auswirkungen der Kombination auf die Fertilität oder auf die prä- oder postnatale Entwicklung liegen keine Daten vor, Studien mit den Einzelwirkstoffen von Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Amarox haben jedoch keinen Einfluss auf diese Parameter gezeigt. Bei Kaninchen, die während der Trächtigkeit mit Atovaquon behandelt wurden, wurden bei für das Muttertier toxischen Dosen ein verringertes fetales Körpergewicht und eine erhöhte frühe Resorption beobachtet. Die systemische Exposition war ähnlich wie die bei Menschen nach klinischer Anwendung. Bei Ratten und Kaninchen, deren Exposition während der Behandlung mit der Kombination ähnlich oder niedriger war als die therapeutische Exposition beim Menschen, wurde kein Hinweis auf eine Teratogenität oder Embryotoxizität gefunden.

Mutagenität:

Zahlreiche Mutagenitätstests mit Atovaquon oder Proguanil als Einzelwirkstoffe haben keinen Hinweis auf eine mutagene Aktivität ergeben.

Mit der Kombination aus Atovaquon und Proguanil wurden bisher keine Mutagenitätsstudien durchgeführt.

Cycloguanil, der aktive Metabolit von Proguanil, war im Ames-Test ebenfalls negativ, im Maus-Lymphom- und im Maus-Mikronukleus-Test jedoch positiv. Diese positiven Effekte von Cycloguanil (einem Dihydrofolat-Antagonist) wurden durch eine Folsäure-Supplementierung erheblich reduziert oder aufgehoben.

Karzinogenität:

In Onkogenitätsstudien mit Atovaquon allein an Mäusen wurde eine erhöhte Inzidenz von hepatozellulären Adenomen und Karzinomen beobachtet. Bei Ratten wurden keine derartigen Ergebnisse gefunden und Mutagenitätstests waren negativ. Diese Ergebnisse sind offenbar auf die inhärente Empfindlichkeit von Mäusen gegenüber Atovaquon zurückzuführen und es wird ihnen keine klinische Relevanz beigemessen.

Onkogenitätsstudien mit Proguanil allein ergaben keine Hinweise auf eine Karzinogenität bei Ratten und Mäusen.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Poloxamer188

Mikrokristalline Cellulose (E 460)

Niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose (E 463)

Povidon K30 (E 2101)

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Typ A)

Magnesiumstearat (Ph.Eur.) (E 572)

Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551)

Filmüberzug

Hypromellose 3 mPa.s (E 464)

Hypromellose 15 mPa.s (E 464)

Hypromellose 50 mPa.s (E 464)

Titandioxid (E171)

Macrogol 400 (E 1521)

Macrogol 8000 (E 1521)

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

Klare Alu-PVC-Blisterpackung, Aluminium/Aluminium-Blisterpackung und HDPE-Behältnisse

Packungsgröße:

Alu-Alu-Blisterpackung: 1, 12, 21, 24, 28, 36 Filmtabletten

Alu-PVC-Blisterpackung: 1, 12, 21, 24, 28, 36 Filmtabletten

HDPE-Behältnisse: 30, 100 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterialien ist entsprechend den nationalen Vorschriften zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Amarox Pharma GmbH
Hans-Stießberger-Str. 2a
85540 Haar

8. ZULASSUNGSNUMMER

2201475.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

31/08/2020

10. STAND DER INFORMATION

11/2020