

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Atovaquon/Proguanilhydrochlorid AmaroX 62,5 mg/25 mg Filmtabletten.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Atovaquon/Proguanilhydrochlorid AmaroX Tablette enthält 62,5 mg Atovaquon und 25 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 „I“ auf der einen und der Prägung „11“ auf der anderen Seite. Der Durchmesser der Tabletten beträgt 7,20 – 7,60 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Prophylaxe der *Plasmodium-falciparum*-Malaria bei Erwachsenen und Kindern mit einem Körpergewicht von 11 bis 40 kg.

Behandlung von akuter, unkomplizierter *Plasmodium-falciparum*-Malaria bei Erwachsenen und Kindern mit einem Körpergewicht von ≥ 5 kg und < 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

Die Dosierung bei der Prophylaxe und Behandlung der akuten, unkomplizierten *P. falciparum*-Malaria bei Kindern richtet sich nach dem Körpergewicht.

Prophylaxe

Dosierung bei Personen mit einem Körpergewicht von 11–40 kg

	Dosis/Tag		
Körpergewicht (kg)	Atovaquon (mg)	Proguanil (mg)	Anzahl Tabletten
11-20	62,5	25	Eine pädiatrische Atovaquon/Proguanilhydrochlorid AmaroX Tablette
21-30	125	50	Zwei pädiatrische Atovaquon/Proguanilhydrochlorid AmaroX Tabletten
31-40	187,5	75	Drei pädiatrische Atovaquon/Proguanilhydrochlorid AmaroX Tabletten
> 40	250	100	Personen mit einem Körpergewicht > 40 kg sollten EINE Atovaquon/Proguanilhydrochlorid AmaroX 250/100 mg Tablette täglich einnehmen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von pädiatrischen Atovaquon/Proguanil-Tabletten zur Malariaphylaxe bei Kindern, die weniger als 11 kg wiegen, ist nicht belegt.

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 pädiatrischen Atovaquon/Proguanil-Tabletten wurde in Studien von bis zu 12 Wochen Dauer bei (semi-immunen) Bewohnern von Endemiegebieten belegt (siehe Abschnitt 5.1).

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

Behandlung

Dosierung bei Personen mit einem Körpergewicht von 5-11 kg

	Dosis/Tag		
Körpergewicht (kg)	Atovaquon (mg)	Proguanil (mg)	Anzahl Tabletten
5-8	125	50	Zwei pädiatrische Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Amarox Tabletten täglich an 3 aufeinander folgenden Tagen
9-10	187,5	75	Drei pädiatrische Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Amarox Tabletten täglich an 3 aufeinander folgenden Tagen
≥ 11	Siehe Fachinformation der Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Amarox 250/100 mg Tabletten		

Die Sicherheit und Wirksamkeit von pädiatrischen Atovaquon/Proguanil-Tabletten zur Behandlung von Malaria bei Kindern, die weniger als 5 kg wiegen, ist nicht belegt.

Bei Personen mit einem Körpergewicht ab 11 kg sind Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Amarox Tabletten (250/100 mg) die erste Wahl bei der Behandlung der akuten, unkomplizierten *P. falciparum*-Malaria. Für die empfohlene Dosierung bei Personen in diesem Gewichtsbereich beachten Sie bitte die Fachinformation der Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Amarox Tabletten. Die Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Amarox Tabletten sind viermal so stark wie die pädiatrischen Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Amarox Tabletten. Falls keine ausreichende Menge Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Amarox Tabletten verfügbar ist, können die pädiatrischen Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Amarox verwendet werden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Es liegen keine Studiendaten zu Kindern mit eingeschränkter Leberfunktion vor. Eine pharmakokinetische Studie mit Erwachsenen hat jedoch 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).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es liegen keine Studiendaten zu Kindern mit eingeschränkter Nierenfunktion vor. Pharmakokinetische Studien mit Erwachsenen haben jedoch gezeigt, dass bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörungen keine Dosisanpassung erforderlich ist. Aufgrund des Mangels an Informationen zur korrekten Dosierung ist Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Amarox für die Malariaphylaxe bei Erwachsenen und Kindern mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Art der Anwendung

Die Tagesdosis sollte einmal 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 pädiatrischen 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.

Die pädiatrischen Atovaquon/Proguanilhydrochlorid AmaroX Tabletten sollten vorzugsweise im Ganzen geschluckt werden. Wenn Kleinkinder Schwierigkeiten beim Einnehmen haben, können die Tabletten unmittelbar vor der Einnahme zerstoßen und mit dem Essen oder einem Milchgetränk vermischt 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 pädiatrischen Atovaquon/Proguanil- Tabletten zur Prophylaxe von Malaria bei Kindern mit einem Körpergewicht unter 11 kg und zur Behandlung von Malaria bei Kindern unter einem Körpergewicht von 5 kg ist nicht belegt.

Bei Erbrechen innerhalb von 1 Stunde nach der Einnahme von pädiatrischen 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/Proguanileinnehmen, 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 pädiatrischen 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).

Pädiatrische Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Amarox Tabletten sind nicht zur Behandlung von akuter unkomplizierter *P. falciparum*-Malaria bei Patienten mit einem Körpergewicht von 11 bis 40 kg indiziert. Bei diesen Patienten sollten Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Amarox Tabletten (Tabletten mit Atovaquon 250 mg/Proguanilhydrochlorid 100 mg) angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

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.

Obwohl einige Kinder in klinischen Studien gleichzeitig Atovaquon/Proguanil und Metoclopramid erhalten haben, ohne dass Hinweise auf einen verminderten Schutz gegen Malaria aufgetreten sind, kann die Möglichkeit einer klinisch signifikanten Arzneimittelwechselwirkung nicht ausgeschlossen 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 gerinnungshemmende 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 Malariaprophylaxe oder -behandlung mit Atovaquon-Proguanil Vorsicht geboten. Möglicherweise muss die Dosis des oralen Antikoagulans während oder nach Ende der Behandlung mit Atovaquon-Proguanil 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 nur 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.

Proguanil 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 pädiatrischen 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.

Pädiatrische 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 zur Malariaphylaxe mit pädiatrischen Atovaquon/Proguanil-Tabletten erhielten 357 Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von 11 bis ≤ 40 kg pädiatrische Atovaquon/Proguanil-Tabletten. Die meisten von ihnen lebten in Endemiegebieten und nahmen die pädiatrischen Atovaquon/Proguanil-Tabletten etwa 12 Wochen lang ein. Die restlichen Teilnehmer waren Reisende in Endemiegebieten; die meisten von ihnen nahmen die pädiatrischen Atovaquon/Proguanil-Tabletten 2 bis 4 Wochen lang ein.

Offene klinische Studien zur Behandlung von Kindern mit einem Körpergewicht von ≥ 5 kg bis < 11 kg ergaben ein vergleichbares Sicherheitsprofil wie bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von 11–40 kg und wie bei Erwachsenen.

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.

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 ($\geq 1/10$); 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).

Systemorgan klasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	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	Hallu- zina- tionen	Panikattacken Weinen Alpträume Psychotische Störung
Erkrankungen des Nerven- systems	Kopf- schmer- zen	Schlaf- losigkeit Schwindel			Krampfanfälle
Herzerkran- kungen			Palpitationen		Tachykardie
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts	Übelkeit ¹ Erbrechen Durchfall Bauch- schmer- zen		Stomatitis		Magen- unverträglichkeit ³ Mundgeschwüre ³
Leber- und Gallen- erkrankungen		Erhöhte Leber- enzyme ¹			Hepatitis Cholestase ³
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes		Pruritus Haut- ausschlag	Haarausfall Urtikaria		Stevens-Johnson- Syndrom Erythema multiforme Blasen Hautabschälung Photosensibilitäts- reaktionen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabrei- chungsort		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/Proguanilhydrochlorid Amarox 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 den pädiatrischen Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Amarox Tabletten 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. Es kann (im Gegensatz zu Cycloguanil) die Fähigkeit von Atovaquon verstärken, das mitochondriale Membranpotenzial in den Malariaparasiten zum Zusammenbrechen zu bringen. Letzterer Mechanismus trägt möglicherweise zur synergistischen Wirkung der Kombination aus Atovaquon und Proguanil gegen Malaria bei.

Mikrobiologie

Atovaquon ist wirksam 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 IC₅₀ des Hauptmetaboliten Proguanil-Cycloguanil gegen verschiedene Stämme von *P. falciparum* betrug 4–20 ng/ml; eine gewisse Wirksamkeit wird *in vitro* für Proguanil und einen anderen Metaboliten, 4-Chlorophenylbiguanid, beobachtet (600–3000 ng/ml).

Es wurde gezeigt, dass die Kombination von Atovaquon und Proguanil *in vitro* synergistisch gegen *P. falciparum* wirkt. In klinischen Studien zur Behandlung der Malaria bei immunen und nicht immunen Personen erwies sich die Kombination als wirksamer als die Einzelwirkstoffe.

Klinische Wirksamkeit

Prophylaxe

Die Wirksamkeit bei nicht-immunen Reisenden im Kindes- und Jugendalter wurde nicht direkt ermittelt, lässt sich jedoch durch Extrapolation der Sicherheits- und Wirksamkeitsergebnisse der bis zu 12-wöchigen Studien bei (semi-immunen) Einwohnern von Endemiegebieten im Kindes- und Jugendalter sowie der Sicherheits- und Wirksamkeitsergebnisse bei semi-immunen und nicht-immunen Erwachsenen abschätzen.

Daten zu Kindern und Jugendlichen liegen aus zwei Studien vor, in denen primär die Sicherheit von pädiatrischen Atovaquon/Proguanil-Tabletten bei (nicht-immunen) Reisenden in Endemiegebieten untersucht wurde. Im Rahmen dieser Studien erhielten insgesamt 93 Reisende mit einem Körpergewicht von < 40 kg Atovaquon/Proguanil und 93 erhielten eine andere Malariaphylaxe (81 Chloroquin/Proguanil und 12 Mefloquin). Die Mehrheit der Teilnehmer reiste nach Afrika, und die Aufenthaltsdauer betrug zwischen 2 und 3 Wochen. Bei keinem der Teilnehmer dieser Studien wurde eine Malariainfektion festgestellt.

Behandlung

In Gabun wurde eine nicht verblindete, randomisierte Parallelgruppenstudie mit 200 Kindern mit einem Körpergewicht von ≥ 5 kg und < 11 kg und gesicherter Diagnose einer unkomplizierten *P. falciparum*-Malaria durchgeführt. Die Behandlung erfolgte mit pädiatrischen Atovaquon/Proguanil-Tabletten oder einer Amodiaquin-Suspension. Bezogen auf

die Intent-to-Treat-Population betrug die 28-Tage-Heilungsrate in der mit Atovaquon/Proguanil behandelten Gruppe 87 % (87/100 Teilnehmern). Bezogen auf die Per-Protokoll-Population betrug die 28-Tage-Heilungsrate in der mit Atovaquon/Proguanil behandelten Gruppe 95 % (87/92 Teilnehmern). Die parasitologische Heilungsrate in der mit Atovaquon/Proguanil behandelten Gruppe lag bei 88 % der ITT-Population bzw. 95 % der PP-Population.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

In klinischen Studien zur Prophylaxe, in denen Kinder Atovaquon/Proguanil in einer an das Körpergewicht angepassten Dosierung erhielten, liegen die Talspiegel von Atovaquon, Proguanil und Cycloguanil bei den Kindern in der Regel innerhalb des Bereichs, der auch bei Erwachsenen gemessen wird (siehe nachstehende Tabelle).

Plasma-Talspiegel [Mittel $\pm$ SD (Spannweite)] von Atovaquon, Proguanil und Cycloguanil bei Prophylaxe mit Atovaquon/Proguanil bei Kindern* und bei Erwachsenen

Atovaquon/Proguanil-HCl Tagesdosis	62,5 mg : 25 mg	125 mg : 50 mg	187,5 mg : 75 mg	250 mg : 100 mg
[Gewichtsgruppe]	[11-20 kg]	[21-30 kg]	[31-40 kg]	Erwachsene (> 40 kg)
Atovaquon ($\mu\text{g/ml}$) <i>Anzahl Teilnehmer</i>	2,2 $\pm$ 1,1 (0,2-5,8) <i>n=87</i>	3,2 $\pm$ 1,8 (0,2-10,9) <i>n=88</i>	4,1 $\pm$ 1,8 (0,7-8,8) <i>n=76</i>	2,1 $\pm$ 1,2 (0,1-5,7) <i>n=100</i>
Proguanil (ng/ml) <i>Anzahl Teilnehmer</i>	12,3 $\pm$ 14,4 (< 5,0-14,3) <i>n=72</i>	18,8 $\pm$ 11,2 (< 5,0-87,0) <i>n=83</i>	26,8 $\pm$ 17,1 (5,1-55,9) <i>n=75</i>	26,8 $\pm$ 14,0 (5,2-73,2) <i>n=95</i>
Cycloguanil (ng/ml) <i>Anzahl Teilnehmer</i>	7,7 $\pm$ 7,2 (< 5,0-43,5) <i>n=58</i>	8,1 $\pm$ 6,3 (< 5,0-44,1) <i>n=69</i>	8,7 $\pm$ 7,3 (6,4-17,0) <i>n=66</i>	10,9 $\pm$ 5,6 (5,0-37,8) <i>n=95</i>

* Zusammengefasste Daten aus zwei Studien

Resorption:

Atovaquon ist eine stark lipophile Verbindung mit geringer Wasserlöslichkeit. Zur Bioverfügbarkeit bei gesunden Probanden liegen keine Daten vor, bei HIV-infizierten Patienten beträgt die absolute Bioverfügbarkeit einer Einzeldosis von 750 mg Atovaquon-Tabletten, zu einer Mahlzeit eingenommen, jedoch 21% (90% KI: 17% – 27%).

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 pädiatrischen 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 etwa 8,8 l/kg.

Proguanil wird zu 75% an Proteine gebunden. Nach oraler Einnahme liegt das Verteilungsvolumen von Proguanil bei Erwachsenen und Kindern (> 5 kg) zwischen 20 und 79 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-Chlorphenylbiguanid 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 Kindern etwa 1 bis 2 Tage.

Die Eliminationshalbwertszeit von Proguanil und Cycloguanil beträgt bei Kindern jeweils 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 40 kg etwa 70 % höher als bei Personen mit einem Körpergewicht von 20 kg. Die mittlere orale Clearance bei Kindern und Erwachsenen mit einem Körpergewicht zwischen 5 und 40 kg lag bei Atovaquon zwischen 0,5 und 6,3 l/h und bei Proguanil zwischen 8,7 und 64 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 eingeschränkter Nierenfunktion

Es liegen keine Studiendaten zu Kindern mit eingeschränkter Nierenfunktion vor.

Bei erwachsenen 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 erwachsenen Patienten mit hochgradig eingeschränkter Nierenfunktion (< 30 ml/min/1,73 m²) sind die C_{max} und die AUC von Atovaquon um 64% bzw. um 54% reduziert.

Bei erwachsenen 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

Es liegen keine Studiendaten zu Kindern mit eingeschränkter Leberfunktion vor.

Bei erwachsenen Patienten mit gering- bis mittelgradiger Einschränkung der Leberfunktion bestehen keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Exposition gegenüber Atovaquon im Vergleich zu gesunden Patienten.

Bei erwachsenen 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 erwachsenen 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 Malariaprophylaxe 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 der pädiatrischen Atovaquon/Proguanilhydrochlorid AmaroX Tabletten 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 (Ph.Eur.) (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 (E 171)

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

2201474.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

31/08/2020

10. STAND DER INFORMATION

11/2020