ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Malarone 250 mg/100 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 250 mg Atovaquon und 100 mg Proguanil-Hydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten.

Rosa, runde, bikonvexe, Filmtablette, bei der auf einer Seite „GX CM3“ eingraviert ist.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Das Kombinationspräparat Malarone enthält Atovaquon und Proguanil-Hydrochlorid und ist gegen Blutschizonten sowie gegen hepatische Formen von *Plasmodium falciparum* wirksam.

Malarone ist indiziert zur:
Prophylaxe einer *P. falciparum* Malaria.

Behandlung der akuten, unkomplizierten *P. falciparum* Malaria.

Da Malarone sowohl gegen arzneimittelsensitive als auch gegen arzneimittelresistente *P. falciparum* Stämme wirksam ist, wird es besonders zur Prophylaxe und Behandlung von durch *P. falciparum* hervorgerufener Malaria tropica empfohlen, wenn der Erreger gegen andere Malariamittel resistent sein könnte.

Offizielle Richtlinien und lokale Daten zur Resistenzlage sollten berücksichtigt werden. Offizielle Richtlinien werden grundsätzlich von der WHO und den nationalen Gesundheitsbehörden erstellt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Prophylaxe

- Mit der Einnahme sollte 24 bis 48 Stunden vor dem Betreten eines Malariaendemiegebietes begonnen werden,
- während des Aufenthalts soll die Einnahme fortgesetzt werden,
- nach Verlassen des Gebietes soll die Anwendung 7 Tage fortgesetzt werden.

Für Bewohner von Malaria-Endemiegebieten (semi-immune Personen) wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Malarone in Studien bis zu 12 Wochen belegt.

Klinische Studien zeigten, dass die durchschnittliche Aufnahmedauer bei nicht-immunen Personen 27 Tage betrug.

Dosierung für Erwachsene

Einmal täglich 1 Malarone-Filmtablette.

Bei Personen mit einem Körpergewicht von weniger als 40 kg wird die prophylaktische Anwendung von Malarone-Filmtabletten nicht empfohlen.

Malarone junior Tabletten werden für die Malaria-Prophylaxe bei Personen mit einem Körpergewicht unter 40 kg empfohlen.

Behandlung

Dosierung für Erwachsene

Einmal täglich 4 Filmtabletten als Einzeldosis über drei aufeinanderfolgende Tage.

Dosierung für Kinder

11-20 kg	1mal täglich 1 Filmtablette über drei aufeinanderfolgende Tage
21-30 kg	1mal täglich 2 Filmtabletten über drei aufeinanderfolgende Tage
31-40 kg	1mal täglich 3 Filmtabletten über drei aufeinanderfolgende Tage
Über 40 kg	Dosierung wie für Erwachsene

Dosierung für ältere Patienten

Eine pharmakokinetische Studie deutet darauf hin, dass bei älteren Patienten keine Dosisanpassung erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.2).

Dosierung bei Patienten mit Leberinsuffizienz

Eine pharmakokinetische Studie deutet darauf hin, dass bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion keine Dosisanpassung erforderlich ist. Obwohl bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz keine Studien durchgeführt wurden, ist davon auszugehen, dass auch für diese Patientengruppe keine Dosisanpassung oder besondere Vorsichtsmaßnahmen erforderlich sind (siehe Abschnitt 5.2).

Dosierung bei Patienten mit Niereninsuffizienz

Pharmakokinetische Studien deuten darauf hin, dass bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion keine Dosisanpassung erforderlich ist. Für Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) sollte nach Möglichkeit immer eine alternative Behandlungsmethode zur Therapie von akuter *P. falciparum* Malaria empfohlen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Zur Prophylaxe von *P. falciparum* Malaria bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz siehe Abschnitt 4.3.

Art der Anwendung

Die Tagesdosis sollte jeden Tag zur gleichen Zeit zusammen mit einer Mahlzeit oder einem Milchprodukt eingenommen werden, um eine maximale Wirkstoffresorption zu erreichen.

Auch wenn Patienten keine Nahrung zu sich nehmen können, sollte Malarone eingenommen werden, die systemische Verfügbarkeit von Atovaquon ist in derartigen Fällen jedoch reduziert. Im Falle von Erbrechen innerhalb einer Stunde nach Einnahme der Dosis sollte die Einnahme der verordneten Dosis wiederholt werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

Malarone ist zur Prophylaxe von *P. falciparum* Malaria bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Gelegentlich wurden bei Patienten, die Malarone einnahmen, schwere allergische Reaktionen (einschließlich Anaphylaxie) berichtet. Sollten Patienten eine allergische Reaktion entwickeln, muss Malarone unverzüglich abgesetzt und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Schwere kutane Nebenwirkungen (SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, wurden im Zusammenhang mit der Anwendung von Malarone berichtet. Patienten sollten auf die Anzeichen und Symptome von SCARs hingewiesen werden und bei Beobachtung entsprechender Anzeichen oder Symptome sofort ärztlichen Rat einholen. Wenn Anzeichen und Symptome, die auf solche Reaktionen hindeuten, auftreten, ist Malarone unverzüglich abzusetzen und gegebenenfalls eine alternative Therapie zu erwägen. Sollte der Patient eine schwere kutane Nebenwirkung wie SJS und DRESS durch die Anwendung von Malarone entwickeln, darf die Behandlung mit Malarone bei diesem Patienten zu keinem Zeitpunkt wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Fälle von Erythema multiforme wurden bei Patienten berichtet, die mit Malarone behandelt wurden. Treten Anzeichen oder Symptome auf, die auf Erythema multiforme hindeuten, muss die Behandlung mit Malarone sofort abgebrochen und eine geeignete alternative Therapie in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Falls Patienten, die Malarone zur Prophylaxe oder Behandlung einer Malaria einnehmen, innerhalb von 1 Stunde nach der Einnahme erbrechen müssen, sollten sie eine weitere Einzeldosis einnehmen. Wenn Diarrhoe auftritt, sollten weiterhin die normalen Dosierungsempfehlungen eingehalten werden.
Die Resorption von Atovaquon kann bei Patienten, die an Diarrhoe oder Erbrechen leiden, reduziert sein, bei klinischen Studien kam es jedoch unter diesen Voraussetzungen zu keiner Beeinträchtigung der therapeutischen Effizienz einer prophylaktischen Anwendung von Malarone. Allerdings sollte bei Personen mit Erbrechen oder Diarrhoe, wie bei Anwendung anderer Antimalaria-Präparate, angeraten werden, weiterhin zusätzliche Malaria Schutzmaßnahmen zu ergreifen, z.B. Repellants oder Moskitonetze.

Falls bei Patienten mit akuter Malaria Erbrechen oder Diarrhoe auftritt, sollten alternative Therapien in Erwägung gezogen werden. Wenn unter diesen Voraussetzungen Malarone angewendet wird, soll ein engmaschiges Monitoring der Parasitämie und der klinischen Parameter des Patienten erfolgen.

Über die Anwendung von Malarone zur Behandlung von cerebraler Malaria oder einer kompliziert verlaufenden Malaria mit anderen schweren Manifestationen wie Hyperparasitämie, Lungenödem oder Niereninsuffizienz liegen keine Daten vor.

Malarone zeigte keine Wirksamkeit bei Hypnozoiten von *P. vivax*, da häufig Parasiten Rezidive auftraten, wenn eine durch *P. vivax* hervorgerufene Malaria (Malaria tertiana) mit Malarone alleine behandelt wurde. Reisende mit einer hohen Exposition gegenüber *P. vivax* oder *P. ovale*, und solche, die an einer durch diese Parasiten ausgelösten Malaria erkranken, benötigen eine zusätzliche Therapie mit einem Arzneimittel, das gegen Hypnozoiten wirksam ist.

Im Fall von rezidivierenden von *P. falciparum* hervorgerufenen Infektionen nach einer Behandlung mit Malarone oder einem Versagen der Chemoprophylaxe mit Malarone, sollten andere Arzneimittel gegen Blutschizonten zum Einsatz kommen, da solche Ereignisse Anzeichen für eine Resistenz des Parasiten sein können.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Tetracyclinen sollte die Parasitämie bei diesen Patienten engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Verabreichung von Malarone und Efavirenz oder geboosterten Protease-Inhibitoren sollte vermieden werden, wann immer dies möglich ist (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Verabreichung von Malarone und Rifampicin oder Rifabutin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Verwendung von Metoclopramid wird nicht empfohlen. Ein anderes antiemetisches Arzneimittel sollte verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Vorsicht ist angeraten, wenn bei Patienten, die eine kontinuierliche Behandlung mit Warfarin oder anderen auf Cumarin basierenden Antikoagulantien erhalten, eine Malaria-Prophylaxe oder -Therapie mit Malarone initiiert oder beendet wird (siehe Abschnitt 4.5).

Atovaquon kann den Spiegel von Etoposid und seinen Metaboliten erhöhen (siehe Abschnitt 4.5).

Für Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) sollte nach Möglichkeit immer eine alternative Behandlungsmethode zur Behandlung von akuter *P. falciparum* Malaria empfohlen werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 5.2).

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Malarone (250 mg Atovaquon/100 mg Proguanil-Hydrochlorid Filmtabletten) zur Prophylaxe einer Malaria bei Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 40 kg oder zur Behandlung einer Malaria bei pädiatrischen Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 11 kg wurde nicht nachgewiesen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Verabreichung von Rifampicin oder Rifabutin ist nicht empfohlen, da dies bekanntermaßen zu einer Reduktion der Plasmakonzentration von Atovaquon um ca. 50 % bzw. 34 % führt (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Behandlung mit Metoclopramid führte zu einer signifikanten Reduktion der Plasmakonzentration von Atovaquon (ungefähr 50 %) (siehe Abschnitt 4.4). Eine andere antiemetische Behandlung sollte verwendet werden.

Bei gemeinsamer Verabreichung mit Efavirenz oder geboosterten Protease-Inhibitoren wurde eine Abnahme der Atovaquon Konzentration um bis zu 75 % beobachtet. Diese Kombination sollte wenn möglich vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Proguanil kann den Effekt von Warfarin und anderen Antikoagulantien auf Cumarin-Basis potenzieren, was zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen kann. Der Mechanismus dieser potenziellen Arzneimittelwechselwirkung wurde nicht festgestellt. Bei Einleitung oder Absetzen einer Malaria-Prophylaxe oder -Behandlung mit Atovaquon-Proguanil bei Patienten unter Dauerbehandlung mit oralen Antikoagulantien ist Vorsicht geboten. Die Dosierung der oralen Antikoagulantien muss während der Malarone Behandlung oder nach dem Absetzen basierend auf den INR Ergebnissen möglicherweise angepasst werden.

Die gleichzeitige Behandlung mit Tetracyclinen wurde mit einer Abnahme der Plasma Konzentration von Atovaquon in Verbindung gebracht.

Die gemeinsame Verabreichung von Atovaquon in einer Dosierung von 45 mg/kg/Tag bei Kindern (n = 9) mit akuter lymphoblastischer Leukämie zur Prophylaxe von PCP erhöht die Plasmakonzentrationen (AUC) von Etoposid und seines Metaboliten Etoposid Catechol um einen mittleren Wert von 8,6 % (P = 0,055) und 28,4 % (P = 0,031) (jeweils verglichen mit der gemeinsamen Verabreichung von Etoposid und Sulfamethoxazol-Trimethoprim). Vorsicht ist angebracht bei Patienten, die eine gleichzeitige Therapie mit Etoposid erhalten (siehe Abschnitt 4.4).

Proguanil wird primär durch CYP2C19 metabolisiert. Allerdings sind mögliche pharmakokinetische Interaktionen mit anderen Substraten, Inhibitoren (z.B. Moclobemid, Fluvoxamin) oder Induktoren (z.B. Artemisinin, Carbamazepin) von CYP2C19 nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.2).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Über die Sicherheit von Atovaquon und Proguanil-Hydrochlorid bei gleichzeitiger Verabreichung während der Schwangerschaft liegen keine Informationen vor, daher ist das damit verbundene potenzielle Risiko unklar.

Tierstudien lieferten keine Hinweise auf teratogene Wirkungen des Kombinationspräparates. Die Einzelkomponenten zeigten keine Effekte auf die Geburt oder auf die prä- und postnatale Entwicklung. Bei einer Teratogenitätsstudie mit trächtigen Kaninchen kam es zu maternaler Toxizität (siehe Abschnitt 5.3). Eine Anwendung von Malarone während der Schwangerschaft sollte nur dann in Erwägung gezogen werden, wenn der erwartete Nutzen für die Mutter ein mögliches Risiko für den Fötus überwiegt.

Das in Malarone enthaltene Proguanil führt zu einer Hemmung der parasitären Dihydrofolat-Reduktase. Es gibt keine klinischen Hinweise dafür, dass Folsäure-Substitution die Wirksamkeit des Arzneimittels vermindert. Frauen im gebärfähigen Alter, die Folatersatztherapien zur Prävention von Neuralrohrdeffekten erhalten, sollten daher derartige Therapien auch während einer Anwendung von Malarone fortsetzen.

Stillzeit
Bei einer Studie an Ratten waren etwa 30 % der Atovaquon-Plasmakonzentration in der Muttermilch zu finden. Es ist nicht bekannt, ob Atovaquon beim Menschen in die Muttermilch übertritt.

Proguanil tritt beim Menschen in geringen Konzentrationen in die Muttermilch über.

Malarone sollte von stillenden Müttern nicht eingenommen werden.

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

Fälle von Schwindel wurden berichtet. Patienten sollen davor gewarnt werden, ein Fahrzeug zu lenken, Maschinen zu bedienen oder sie selbst oder andere gefährdende Aktivitäten auszuüben, wenn sie davon betroffen sind.

4.8 Nebenwirkungen

In klinischen Studien von Malarone zur Behandlung von Malaria waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen, Abdominalschmerzen, Kopfschmerzen, Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe und Husten.

In klinischen Studien von Malarone zur Prophylaxe von Malaria waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen Kopfschmerzen, Abdominalschmerzen und Diarrhoe.

Die folgende Tabelle zeigt eine Zusammenfassung der Nebenwirkungen, die bei der Anwendung von Atovaquon-Proguanil in klinischen Studien und spontanen post-marketing Reports berichtet wurden, bei denen vermutet wird, dass ein (zumindest möglicher) Zusammenhang mit der Behandlung besteht. Nebenwirkungen wurden nach der Häufigkeit ihres Auftretens wie folgt klassifiziert: sehr häufig (≥1/10); häufig (≥1/100, <1/10); gelegentlich (≥1/1 000, <1/100); selten (≥1/10 000, <1/1 000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Es gibt eingeschränkte Langzeit Sicherheitsdaten für Kinder. Insbesondere die Langzeit Effekte von Malarone auf Wachstum, Pubertät und allgemeine Entwicklung wurden 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 (siehe Abschnitt 4.4)			Angioödem[3] Anaphylaxie (siehe Abschnitt 4.4) Vaskulitis[3]
Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen		Hyponatriämie [1] Anorexie	Erhöhte Amylase-Spiegel[1]		
Psychiatrische Erkrankungen		Abnormale Träume Depression	Angstgefühl	Hallu-zinationen	Panikattacken Weinen Albträume Psychotische Erkrankungen
Erkrankungen des Nervensystems	Kopf-schmerzen	Schlaflosigkeit Schwindel			Krampfanfälle
Herzerkrankungen			Palpitation		Tachykardie

Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts	Übelkeit[1] Erbrechen Diarrhoe Abdominal-schmerzen		Stomatitis		Magenunverträg-lichkeit[3] Orale Ulzerationen[3]
Leber- und Gallenerkran-kungen		Erhöhte Leber-Enzyme[1]			Hepatitis Cholestase[3]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell-gewebes		Juckreiz Hautausschlag	Haarausfall Urtikaria		Arzneimittel-reaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (siehe Abschnitt 4.4) Stevens-Johnson Syndrom (siehe Abschnitt 4.4) Erythema multiforme (siehe Abschnitt 4.4) Blasen Haut exfoliation Photosensibilitäts-reaktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Fieber			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Husten			

1. Häufigkeit aus dem Atovaquon-Label. Patienten, die an klinischen Studien mit Atovaquon teilnahmen, haben höhere Dosierungen erhalten und hatten oft Komplikationen einer fortgeschrittenen HIV-Erkrankung. Diese Nebenwirkungen hätten in klinischen Studien mit Atovaquon-Proguanil in geringerer Häufigkeit auftreten können oder auch gar nicht.
2. Beobachtet in spontanen post-marketing Reports, daher ist die Häufigkeit nicht bekannt.
3. Beobachtet mit Proguanil.

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Es gibt bei einer Überdosierung mit Malarone keine ausreichende Erfahrung, um die Konsequenzen vorherzusagen oder eine spezifische Handhabung vorzuschlagen. Allerdings waren die beobachteten Effekte bei den berichteten Fällen einer Atovaquon-Überdosierung übereinstimmend mit bekannten Nebenwirkungen des Arzneimittels. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient überwacht und gemäß aktuellem Standard behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antimalariamittel

ATC-Code: P01B B51

Wirkungsmechanismus
Die Wirkstoffe von Malarone - Atovaquon und Proguanil-Hydrochlorid - greifen auf unterschiedliche Weise in die Biosynthese der Pyrimidinbasen und damit in die Nukleinsäuresynthese ein. Der Wirkmechanismus von Atovaquon gegenüber *P falciparum* führt über eine Inhibation der mitochondrialen Elektronentransport-Kette auf der Ebene des Cytochrom bc1-Komplexes, wodurch der Zusammenbruch des mitochondrialen Membranpotentiales ausgelöst wird. Eine Komponente der Wirkweise von Proguanil erfolgt über den Metaboliten Cycloguanil, der als Dihydrofolatreduktasehemmstoff zu einer Unterbrechung der parasitären Deoxythymidylat-Synthese führt. Proguanil bewirkt zusätzlich noch einen Cycloguanil-unabhängigen Antimalaria-Effekt. Proguanil, jedoch nicht Cycloguanil, führt zu einer Potenzierung der Fähigkeit von Atovaquon, einen Zusammenbruch des mitochondrialen Membranpotentials von Malaria-Parasiten auszulösen. Dieser Mechanismus könnte die Erklärung für den synergistischen Effekt einer Kombination von Atovaquon und Proguanil sein.

Mikrobiologie
Atovaquon besitzt eine ausgeprägte Aktivität gegen *Plasmodium* spp (*in vitro* Hemmkonzentration$_{50}$ = IC$_{50}$ gegen *P. falciparum* 0,23-1,43 ng/ml).

Atovaquon weist keine Kreuzresistenz zu anderen üblichen Malariamitteln auf. Bei einer *in vitro* Untersuchung an mehr als 30 *P. falciparum*-Isolaten wurde Resistenz gegenüber Chloroquin (41 % der Isolate), Chinin (32 % der Isolate), Mefloquin (29 % der Isolate) und Halofantrin (48 % der Isolate), jedoch nicht gegenüber Atovaquon (0 %) festgestellt.

Die Antimalaria-Aktivität von Proguanil kommt vorwiegend durch den Hauptmetaboliten Cycloguanil zustande (*in vitro* IC$_{50}$ gegen verschiedene Stämme von *P. falciparum* von 4 - 20 ng/ml; eine geringere Aktivität haben Proguanil selbst und der Metabolit 4-Chlor-phenylbiguanid:
in vitro IC$_{50}$ von 600-3000 ng/ml).

Bei *in vitro* Studien von *P. falciparum* zeigte die Kombination von Atovaquon und Proguanil synergistische Wirkung. Die gesteigerte Wirksamkeit der Kombination konnte auch in klinischen Studien sowohl bei immunen als auch bei nicht-immunen Patienten nachgewiesen werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

In der empfohlenen Dosierung gibt es keine pharmakokinetischen Interaktionen zwischen Atovaquon und Proguanil. In klinischen Studien, in denen Kinder Malarone dosiert nach Körpergewicht erhalten haben, lagen die Blutspiegelminima für Atovaquon, Proguanil und Cycloguanil bei Kindern innerhalb der Werte für Erwachsene.

Resorption
Atovaquon ist eine stark lipophile Substanz mit geringer Wasserlöslichkeit. Bei HIV-infizierten Patienten beträgt die absolute Bioverfügbarkeit einer Einzeldosis von 750 mg Atovaquon bei einer Einnahme zusammen mit einer Mahlzeit 23 % (45 % intraindividuelle Variabilität).

Das Ausmaß und die Geschwindigkeit der Atovaquonresorption kann durch gleichzeitige Einnahme mit einer fettreichen Mahlzeit deutlich verbessert werden. Die mittleren Werte der Fläche unter der Malarone-Plasmakonzentrationszeitkurve (AUC) steigen um das 2–3-fache und die mittlere C_{max} um das 5 fache gegenüber der nüchternen Einnahme. Den Patienten wird empfohlen, Malarone-Tabletten mit einer Mahlzeit oder mit einem Milchgetränk einzunehmen (siehe Abschnitt 4.2).

Proguanil-Hydrochlorid wird unabhängig von einer Nahrungsaufnahme rasch und nahezu vollständig resorbiert.

Verteilung
Das apparente Verteilungsvolumen von Atovaquon und Proguanil ist abhängig vom Körpergewicht.

Die Plasmaproteinbindung von Atovaquon ist hoch (> 99 %), aber *in vitro* werden keine anderen Arzneimittel mit hoher Plasmaproteinbindung verdrängt. Demzufolge sind bedeutsame Arzneimittelwechselwirkungen auf Grund einer Verdrängung aus der Plasmaproteinbindung unwahrscheinlich.

Das Verteilungsvolumen von Atovaquon beträgt nach oraler Verabreichung bei Erwachsenen und Kindern etwa 8,8 l/kg.

Proguanil ist zu 75 % an Plasmaproteine gebunden. Das Verteilungsvolumen von Proguanil beträgt nach oraler Verabreichung bei Erwachsenen und Kindern 20 bis 42 l/kg.

Das Ausmaß der Plasmaproteinbindung von Atovaquon und Proguanil unterliegt keiner wechselseitigen Beeinflussung.

Biotransformation
Es gibt keinen Hinweis darauf, dass Atovaquon metabolisiert wird. Ein Großteil von Atovaquon (> 90 %) wird unverändert über den Stuhl ausgeschieden, nur eine geringe Menge wird mit dem Urin ausgeschieden.

Proguanil-Hydrochlorid wird zum Teil metabolisiert, primär über das polymorphe Cytochrom P450 Isoenzym 2C19. Weniger als 40 % werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Die Metaboliten Cycloguanil und 4-Chlorphenylbiguanid werden ebenfalls mit dem Urin ausgeschieden.

Bei Verabreichung von Malarone in der empfohlenen Dosis scheint die Metabolisierung von Proguanil keinen Einfluss auf den Verlauf der Prophylaxe oder der Behandlung von Malaria zu haben.

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

Die Eliminationshalbwertszeit von Proguanil und Cycloguanil beträgt sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern etwa 12-15 Stunden.

Die orale Clearance von Atovaquon und Proguanil nimmt mit steigendem Körpergewicht zu und ist bei einem 80 kg schweren Patienten im Vergleich zu einem 40 kg schweren Patienten um etwa 70 % höher. Die mittlere orale Clearance bei Kindern und Erwachsenen mit einem Gewicht von 10 bis 80 kg betrug 0,8 bis 10,8 l/h für Atovaquon und 15 bis 106 l/h für Proguanil.

Pharmakokinetik bei älteren Patienten
Hinsichtlich der durchschnittlichen Geschwindigkeit oder des durchschnittlichen Ausmaßes der Resorption von Atovaquon oder Proguanil wurden zwischen jüngeren und älteren Patienten keine klinisch signifikanten Unterschiede festgestellt. Die systemische Verfügbarkeit von Cycloguanil ist bei älteren im Vergleich zu jüngeren Patienten höher (AUC-Werte sind um 140 % und C_{max}-Werte um 80 % erhöht), die Eliminationshalbwertszeit ist jedoch nicht klinisch signifikant verändert (siehe Abschnitt 4.2).

Pharmakokinetik bei eingeschränkter Nierenfunktion
Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion liegen orale Clearance bzw. AUC von Atovaquon, Proguanil und Cycloguanil innerhalb des bei Patienten mit normaler Nierenfunktion festgestellten Bereiches.

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

Die Eliminationshalbwertszeit von Proguanil und Cycloguanil ist bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion verlängert ($t_{1/2}$ = 39 h bzw. $t_{1/2}$ = 37 h). Die potenzielle Möglichkeit einer Akkumulierung dieser Komponenten ist daher besonders nach längerer Anwendung zu berücksichtigen. (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Pharmakokinetik bei eingeschränkter Leberfunktion
Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion wurden hinsichtlich der Exposition an Atovaquon keine klinisch signifikanten Unterschiede zu Gesunden festgestellt.

Bei diesen Patienten kommt es bei unveränderter Eliminationshalbwertszeit zu einem 85 %igen Anstieg der Proguanil AUC und zu einer Reduktion der Cycloguanil C_{max} und AUC um jeweils 65-68 %.

Für Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion sind keine Daten vorhanden (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizität bei wiederholter Gabe
Studien zur chronischen Toxizität der Kombination von Atovaquon und Proguanil-Hydrochlorid zeigten ausschließlich auf Proguanil zurückzuführende toxische Effekte und wurden erst bei Dosierungen beobachtet, die in keiner Relation mit der zu erwartenden Humanexposition stehen.

Da die sichere Anwendung von Proguanil, in ähnlicher Dosierung wie in Malarone enthalten, zur Behandlung und Prophylaxe von Malaria ausführlich dokumentiert ist, kann man davon ausgehen, dass diese Ergebnisse für die klinische Anwendung von Malarone nur von geringer Relevanz sind.

Reproduktionstoxizität
Bei Studien mit Ratten und Kaninchen fand man keine Hinweise für eine teratogene Wirkung der Kombination. Über mögliche Effekte der Kombination auf die Fertilität bzw. auf die prä- und postnatale Entwicklung sind keine Daten verfügbar. Allerdings zeigten die Einzelkomponenten von Malarone keine diesbezüglichen Effekte. Bei einer Teratogenitätsstudie mit einer Kombination beider Komponenten fand

man bei Kaninchen nach einer mit der Humananwendung vergleichbaren systemischen Exposition unerklärte maternale Toxizität.

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

Es wurden keine Mutagenitätsstudien für die Kombination von Atovaquon und Proguanil durchgeführt.

Der Ames-Test für Cycloguanil, dem aktiven Metaboliten von Proguanil, verlief ebenso negativ, jedoch brachten Maus-Lymphom-Assay und Maus-Mikronukleus-Assay positive Ergebnisse. Diese positiven Effekte von Cycloguanil (ein Dihydrofolat-Antagonist) können durch Folsäuregabe stark reduziert oder gänzlich aufgehoben werden.

Karzinogenität
Bei Onkogenitätsstudien mit Atovaquon an Mäusen zeigte sich eine erhöhte Inzidenz für Leberzelladenome und -karzinome. In Studien bei Ratten wurden hingegen keine derartigen Befunde beobachtet, und auch die Mutagenitätstests waren negativ.

Die Ergebnisse der Karzinogenitätsstudien scheinen auf die spezifische Empfindlichkeit von Mäusen gegenüber Atovaquon zurückzuführen, und daher ohne klinische Relevanz zu sein.

Studien zur Onkogenität mit Proguanil alleine brachten bei Ratten und Mäusen keinen Hinweis auf Karzinogenität.

Studien zur Onkogenität mit Proguanil in Kombination mit Atovaquon wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
Poloxamer 188
Cellulose, mikrokristalline
Niedrigsubstituierte Hydroxypropylcellulose
Povidon
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
Magnesiumstearat

Filmüberzug:
Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Rotes Eisenoxid (E 172)
Macrogol 400
Polyethylenglykol

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Kindersichere PVC-Aluminium/Papierfolienblister mit 12 Filmtabletten.

Die Darreichform Malarone junior ist in Österreich nicht erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-21997

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 18.06.1997

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 18.10.2011

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2026

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten