

# Malarone®/- Junior

---

**GLAXOSMITHKLINE**


---

## AMZV

### Zusammensetzung

*Wirkstoffe:* Atovaquonum und Proguanil hydrochloridum.

*Hilfsstoffe:* Hydroxypropylcellulose, mikrokristalline Cellulose, Povidon K30, Natrium Carboxy-Methyl-Stärke (Typ A), Magnesiumstearat, Poloxamer 188.

Film: Color.: Titandioxid (E 171), Eisenoxid rot (E 172), übrige Hilfsstoffe: Macrogol 400, Polyethylenglycol 8000, Hypromellose.

### Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit

Eine Filmtablette enthält: Atovaquonum 250 mg, Proguanil hydrochloridum 100 mg.

Eine Filmtablette Junior enthält: Atovaquonum 62,5 mg, Proguanil hydrochloridum 25 mg.

### Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Malarone ist indiziert indiziert:

zur Prophylaxe von *Plasmodium falciparum* Malaria bei Erwachsenen und Kindern (über 10 kg Körpergewicht);

zur Behandlung der akuten, unkomplizierten *Plasmodium falciparum* Malaria bei Erwachsenen und Kindern (≥5 kg Körpergewicht).

Malarone ist sowohl gegen empfindliche wie auch gegenüber anderen Malariamitteln resistente Stämme von *P. falciparum* wirksam. Das Präparat sollte deshalb zur Prophylaxe von *P. falciparum*-Infektionen in erster Linie in Gebieten eingesetzt werden, in denen Stämme verbreitet sind, die gegenüber anderen Malariamitteln resistent sind, sowie zur Behandlung von Patienten mit *P. falciparum*-Malariainfektionen während deren Aufenthalt in diesen Regionen.

Offizielle Richtlinien sowie lokale Empfehlungen der Prävalenz von Resistenz gegenüber Malariamitteln sollten berücksichtigt werden. Offizielle Richtlinien sind diejenigen der WHO und der Gesundheitsbehörden.

### Dosierung/Anwendung

Die tägliche Dosis sollte immer zur gleichen Zeit mit einer Mahlzeit oder mit Milch eingenommen werden.

Tritt innerhalb einer Stunde nach Einnahme der Tabletten Erbrechen auf, so sollte die Einnahme der Tagesdosis wiederholt werden.

Malarone Junior Filmtabletten sollten am besten intakt verschluckt werden. Falls bei der Verabreichung an kleine Kinder Schwierigkeiten auftreten, können die Tabletten unmittelbar vor der Einnahme zerdrückt und mit Nahrungsmitteln oder einem Milchgetränk gemischt werden, wobei sichergestellt werden muss, dass die ganze vorgesehene Dosierung geschluckt wird.

Die Dosis zur Prophylaxe und Behandlung von akuter *P. falciparum*-Malaria bei Kindern richtet sich nach dem Körpergewicht des Kindes.

#### Malariaphylaxe

Die Prophylaxe sollte 1 bis 2 Tage vor Eintritt in ein Malaria Endemiegebiet begonnen und täglich bis 7 Tage nach Verlassen des Gebietes fortgeführt werden.

#### Erwachsene (>40 kg KG)

1× täglich 1 Filmtablette Malarone.

#### Kinder (11–40 kg KG)

11–20 kg KG: 1× täglich 1 Filmtablette Malarone Junior.

21–30 kg KG: 1× täglich 2 Filmtabletten Malarone Junior als Einzeldosis.

31–40 kg KG: 1× täglich 3 Filmtabletten Malarone Junior als Einzeldosis.

>40 kg KG: 1× täglich 1 Filmtablette Malarone (Erwachsenendosierung).

#### Behandlung der Malaria

##### Erwachsene (>40 kg KG)

1× täglich 4 Filmtabletten Malarone als Einzeldosis an 3 aufeinanderfolgenden Tagen.

##### Kinder (5–40 kg KG)

5–8 kg KG: 1× täglich 2 Filmtabletten Malarone Junior als Einzeldosis an 3 aufeinanderfolgenden Tagen.

9–10 kg KG: 1× täglich 3 Filmtabletten Malarone Junior als Einzeldosis an 3 aufeinanderfolgenden Tagen.

11–20 kg KG: 1× täglich 1 Filmtablette Malarone an 3 aufeinanderfolgenden Tagen.

21–30 kg KG: 1× täglich 2 Filmtabletten Malarone als Einzeldosis an 3 aufeinanderfolgenden Tagen.

31–40 kg KG: 1× täglich 3 Filmtabletten Malarone als Einzeldosis an 3 aufeinanderfolgenden Tagen.

>40 kg KG: 1× täglich 4 Filmtabletten Malarone als Einzeldosis an 3 aufeinanderfolgenden Tagen (Erwachsenendosierung).

#### Spezielle Dosierungsanweisungen

##### (Prophylaxe und Behandlung)

*Dosierung bei älteren Patienten:* eine pharmakokinetische Studie lässt bei älteren Patienten keine Dosierungsanpassungen notwendig erscheinen (vgl. «Pharmakokinetik»).

*Dosierung bei Leberinsuffizienz:* Eine pharmakokinetische Studie lässt bei Patienten mit schwacher bis mittelschwerer Leberinsuffizienz keine Dosierungsanpassungen notwendig erscheinen. Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz wurden keine Studien durchgeführt (vgl. «Pharmakokinetik»).

*Anwendung bei Niereninsuffizienz:* Pharmakokinetische Studien lassen bei Patienten mit mild bis mässig ausgeprägter Niereninsuffizienz keine Dosierungsanpassungen notwendig erscheinen. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clea-

rance <30 ml/min) sollten wenn immer möglich andere Medikamente zur Behandlung der Malaria vorgezogen werden (vgl. «Pharmakokinetik»; «Kontraindikationen» und «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»). Die Verabreichung von Malarone zur Malariaphylaxe ist bei diesen Patienten kontraindiziert.

#### **Kontraindikationen**

Malarone ist kontraindiziert bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit auf Atovaquon, Proguanil oder eine andere Komponente des Präparates.

Die Verabreichung von Malarone zur Malariaphylaxe an Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <30ml/min) ist kontraindiziert.

#### **Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen**

Die Wirksamkeit von Malarone in der Behandlung von zerebraler Malaria oder anderen schweren Manifestationen wie Hyperparasitämie, pulmonalen Oedemen oder Nierenversagen wurde nicht untersucht.

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Malarone zur Prophylaxe von Malaria bei Kindern mit einem Körpergewicht unter 11 kg wurden nicht untersucht.

Im Falle einer rezidivierenden Infektion mit *P. falciparum* oder einem Versagen der Chemoprophylaxe sollte der Patient mit einer anderen schizontiziden Substanz behandelt werden.

Es traten häufig Rezidive auf, wenn eine *P. vivax* Malaria alleine mit Malarone behandelt wurde.

Reisende mit einer starken Exposition zu *P. vivax* oder *P. ovale* sowie jene mit einer Malariaerkrankung, die durch einen dieser beiden Parasiten verursacht wurde, sollten zusätzlich mit einem weiteren Medikament, wie beispielsweise Primaquin, behandelt werden, das gegen Hypnozoiten wirksam ist.

Patienten, die Malarone zur Prophylaxe oder Behandlung einer Malariaerkrankung verwenden, sollten eine Wiederholungs-dosis einnehmen, falls sie sich innerhalb von einer Stunde nach der Einnahme der Dosis übergeben müssen.

Bei Durchfall während einer Prophylaxe ist der normale Dosierungsplan beizubehalten. Bei Patienten mit Durchfall oder Erbrechen kann die Atovaquon-Resorption beeinträchtigt sein, doch haben weder Durchfall noch Erbrechen zu einer reduzierten Wirksamkeit bei der Malariaphylaxe im Rahmen der klinischen Studien mit Malarone geführt. Allerdings ist den Patienten mit Durchfall oder Erbrechen wie bei allen Malariamitteln anzuraten, auch weiterhin persönliche Schutzmassnahmen einzuhalten (Insektenschutzmittel, Moskitonetz über dem Bett).

Bei Patienten mit akuter Malaria, die von Durchfall oder Erbrechen betroffen sind, ist eine Alternativtherapie in Erwägung zu ziehen. Bei der Verwendung von Malarone zur Malariabehandlung bei diesem Patientenkreis sollte eine engmaschige Überwachung im Hinblick auf das Auftreten einer Parasitämie erfolgen.

Bei Patienten, welche unter einer gleichzeitigen Therapie mit Tetrazyklin oder Metoclopramid stehen, sollte das Vorhandensein von Malariaerregern im Blut ebenfalls genau überwacht werden (vgl. «Interaktionen»).

Die gleichzeitige Verabreichung von Malarone und Rifampicin oder Rifabutin ist nicht empfohlen (vgl. «Interaktionen»).

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <30ml/min) sollten wenn immer möglich andere Medikamente zur Behandlung der *P. falciparum* Malaria vorgezogen werden (vgl. «Pharmakokinetik», «Dosierung/Anwendung» und «Kontraindikationen»).

Bei Patienten mit Leberinsuffizienz vgl. «Pharmakokinetik» und «Dosierung/Anwendung, spezielle Dosierungsanweisungen».

#### **Interaktionen**

Proguanil könnte die antikoagulative Wirkung von Warfarin und anderen Antikoagulantien vom Typ Cumarin verstärken. Der Mechanismus dieser potentiellen Arzneimittelinteraktion ist nicht gesichert. Vorsicht ist geboten, wenn eine Malariaphylaxe oder -behandlung begonnen oder beendet wird bei Patienten, die mit Antikoagulantien vom Typ Cumarin dauerhaft behandelt werden.

Die gleichzeitige Behandlung mit Metoclopramid, Tetrazyklin, Rifampicin oder Rifabutin führt zu einer signifikanten Reduktion der Plasmakonzentration von Atovaquon (vgl. «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Die gemeinsame Verabreichung von Atovaquon und Indinavir führt zu einer Senkung des C<sub>min</sub>-Wertes von Indinavir (Senkung um 23%: 90%-CI 8–35%). Eine gemeinsame Verschreibung von Atovaquon und Indinavir sollte aufgrund der Absenkung von C<sub>min</sub> von Indinavir nur mit Vorsicht vorgenommen werden.

Atovaquon ist in hohem Masse an Plasmaproteine gebunden (>99%), verdrängt *in vitro* jedoch selber weder Chinin noch Phenytoin aus ihrer Proteinbindung. Ein Auftreten von Arzneimittelinteraktionen als Folge eines Verdrängens aus der Proteinbindung ist daher unwahrscheinlich.

Eine Abnahme der Plasmakonzentration von Atovaquon wurde mit folgenden Kombinationen beobachtet: Paracetamol, Benzodiazepine, Aciclovir, Opiate, Cephalosporine, Antidiarrhoika und Laxantien.

#### **Schwangerschaft/Stillzeit**

Die Sicherheit einer kombinierten Anwendung von Atovaquon und Proguanil während der Schwangerschaft wurde nicht untersucht.

Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität am Tier ergaben kein teratogenes Potential bei Dosen von Atovaquon: Proguanil-HCl bis zu 50:20 mg/kg/Tag bei Ratten oder 100:40 mg/kg/Tag bei Kaninchen. Bei Kaninchen, die Atovaquon allein in Dosierungen bis zu 1200 mg/kg/Tag erhielten, wurde eine erhöhte Inzidenz von Resorptionen sowie verringerte Grösse und Gewicht der Föten festgestellt. Diese Auswirkungen waren wahrscheinlich sekundär zu der Toxizität von Atovaquon beim Muttertier zu sehen.

Da jedoch Ergebnisse von Untersuchungen am Tier nicht in jedem Fall der Reaktion beim Menschen entsprechen, sollte die Gabe von Malarone während der Schwangerschaft nur erwogen werden, wenn der zu erwartende Nutzen für die Mutter das Risiko für den Fötus überwiegt.

Die Proguanil-Komponente von Malarone, metabolisiert zu Cycloguanil, wirkt durch eine Hemmung der parasitären Dihydrofolat-reduktase. Es liegen keine klinischen Daten vor, die darauf hinweisen, dass eine ergänzende Folat-Verabreichung die Wirksamkeit des Medikaments verringert. Bei Frauen im gebärfähigen Alter, die Folat-Ergänzungspräparate zur Vorbeugung von Neuralrohr-Defekten erhalten, kann diese Behandlung während der Einnahme von Malarone fortgesetzt werden.

#### *Stillzeit*

In einer Studie mit Ratten betrug die Atovaquonkonzentration in der Muttermilch 30% der mütterlichen Plasmakonzentration. Ob Atovaquon in die menschliche Muttermilch ausgeschieden wird, ist nicht bekannt.

Proguanil wird beim Menschen in kleinen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden.

Die Einnahme von Malarone während der Stillzeit kann deshalb nicht empfohlen werden.

#### ***Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen***

Es wurden keine Studien zur Auswirkung von Malarone auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Ein nachteiliger Effekt ist aufgrund der Pharmakologie der enthaltenen Wirkstoffe jedoch nicht zu erwarten. Aufgrund der möglichen Nebenwirkungen (z.B. Übelkeit) ist, zumindest zu Beginn der Therapie, bei Teilnahme am Strassenverkehr und beim Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten.

#### ***Unerwünschte Wirkungen***

Die unerwünschten Wirkungen werden nachfolgend nach Organklasse und Häufigkeit geordnet aufgeführt. Die Häufigkeiten werden wie folgt definiert: sehr häufig (>1/10), häufig (>1/100, <1/10), gelegentlich (>1/1000, <1/100), selten (>1/10'000, <1/1000), sehr selten (<1/10'000). Die Häufigkeiten für sehr häufige, häufige und gelegentliche unerwünschte Wirkungen werden normalerweise in klinischen Studien bestimmt. Seltene und sehr seltene unerwünschte Ereignisse wurden oft auch durch Spontanmeldungen erfasst. In der Rubrik Spontanmeldungen sind diejenigen, meist aus Post-Marketing Daten ermittelten Ereignisse wiedergegeben, deren Häufigkeit anhand der verfügbaren Daten nicht abgeleitet werden konnte.

Da Malarone Atovaquon und Proguanil-HCl enthält, können die Nebenwirkungen jeder dieser Substanzen auftreten. Es liegen keine Hinweise auf eine zusätzliche Toxizität nach gleichzeitiger Verabreichung von Atovaquon und Proguanil vor.

Die folgenden unerwünschten Wirkungen können bei Anwendung von Malarone, Atovaquon oder Proguanil-HCl auftreten:

#### *Störungen des Blut- und Lymphsystems*

*Häufig:* Anämie, Neutropenie.

*Spontanmeldungen:* Panzytopenie bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz.

#### *Störungen des Immunsystems*

*Spontanmeldungen:* Überempfindlichkeitsreaktionen einschliesslich Angioödem, Bronchospasmus und Anaphylaxie; Vasculitis.

#### *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*

*Häufig:* Hyponatriämie, Anorexie.

*Gelegentlich:* erhöhte Amylasewerte.

#### *Störungen des Nervensystems*

*Sehr häufig:* Kopfschmerzen.

*Häufig:* Schlaflosigkeit, Schwindel.

#### *Atmungsorgane*

*Häufig:* Husten.

#### *Gastrointestinale Störungen*

*Sehr häufig:* Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall.

*Gelegentlich:* Stomatitis.

*Spontanmeldungen:* gastrointestinale Unverträglichkeit, Ulzera der Mundhöhle.

#### *Funktionsstörungen der Leber und der Galle*

*Häufig:* Anstieg der Leberenzymwerte.

*Spontanmeldungen:* Hepatitis, Cholestase.

Daten aus klinischen Studien für Malarone weisen darauf hin, dass Veränderungen von Leberparametern reversibel waren und nicht mit unangemessenen klinischen Manifestationen einhergingen.

#### *Funktionsstörungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*

*Häufig:* Ausschlag.

*Gelegentlich:* Haarausfall, Urtikaria.

*Spontanmeldungen:* Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme.

#### *Allgemeine Störungen*

*Häufig:* Fieber.

Die in klinischen Studien von Malarone zur Malariaphylaxe unabhängig von der Zuordnung am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren: Kopfschmerzen, Bauchschmerzen und Diarrhoe. Diese unerwünschten Wirkungen traten in der Malarone- und in der Placebogruppe mit derselben Häufigkeit auf.

In klinischen Studien von Malarone in der Behandlung der Malaria waren die am häufigsten beobachteten unerwünschten Wirkungen unabhängig von der Zuordnung: Bauchschmerzen, Kopfschmerzen, Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Husten. Diese wurden im Allgemeinen bei einem vergleichbaren Anteil von Patienten beobachtet, die Malarone oder ein anderes Malariamittel erhielten.

Daten aus offenen Studien von Malarone in der Behandlung der Malaria, an denen Kinder mit einem Körpergewicht zwischen 5 und 11 kg teilgenommen haben, deuten darauf hin, dass das Profil von unerwünschten Wirkungen ähnlich wie bei Erwachsenen ist.

Bei Kindern liegen Langzeitsicherheitsdaten nur begrenzt vor. Insbesondere wurden keine Untersuchungen über die Langzeiteffekte von Malarone auf das Wachstum, die Pubertät und die allgemeine Entwicklung durchgeführt.

#### ***Überdosierung***

Es liegen keine Berichte von Überdosierung mit Malarone vor. Im Falle einer vermuteten Überdosierung ist eine unterstützende symptomatische Behandlung einzuleiten.

### **Eigenschaften/Wirkungen**

ATC-Code: P01BB51

#### **Wirkungsmechanismus**

Atovaquon und Proguanil-Hydrochlorid, die beiden Wirkstoffe von Malarone, greifen auf zwei verschiedene Arten in die Biosynthese des Pyrimidins, das für die Replikation von Nukleinsäuren benötigt wird, ein.

Der Wirkmechanismus von Atovaquon gegenüber *P. falciparum* verläuft über eine Hemmung des Elektronentransports in den Mitochondrien auf der Ebene des Cytochrom bc1-Komplexes und den Zusammenbruch des Membranpotenzials der Mitochondrien. Einer der Wirkmechanismen von Proguanil wird über das Stoffwechselprodukt Cycloguanil vermittelt und besteht aus einer Hemmung der Dihydrofolatreduktase, wodurch die Deoxythymidylatsynthese gestört wird. Ausserdem besitzt Proguanil vermutlich eine von seiner Verstoffwechslung zu Cycloguanil unabhängige Wirkung als Malariamittel und die Substanz vermag, im Gegensatz zu Cycloguanil, die aus dem Zusammenbruch des Membranpotenzials der Mitochondrien bei Malariaparasiten bestehende Wirkung von Atovaquon zu verstärken.

Es wird angenommen, dass das Zusammenspiel dieser beiden beschriebenen Mechanismen für die synergistische Wirkung verantwortlich ist, die bei Verabreichung dieser Kombination beobachtet werden kann.

Beide Substanzen wirken schizontizid.

Atovaquon hat eine hohe Aktivität gegen *Plasmodium* spp. (MHK<sub>50</sub> *in vitro* für *Plasmodium falciparum* beträgt 0,23–1,43 ng/ml).

Der MHK<sub>50</sub> Wert für Cycloguanil *in vitro* gegen verschiedene *P. falciparum* Stämme beträgt 4–20 ng/ml. Eine gewisse Aktivität von Proguanil und 4-Chlorophenylbiguanid, einem anderen Metaboliten, wurde *in vitro* bei Konzentrationen von 600–3000 ng/ml beobachtet.

Die Kombination Atovaquon und Proguanil zeigte bei *In-vitro*-Studien mit *P. falciparum* einen synergistischen Effekt. Diese erhöhte Wirksamkeit konnte ebenfalls in klinischen Studien nachgewiesen werden. Malarone ist auch gegenüber den hepatischen Formen von *Plasmodium falciparum* wirksam.

#### **Pharmakokinetik**

Bei der vorgeschriebenen Dosierung wurden keine pharmakokinetischen Interaktionen zwischen Atovaquon und Proguanil beobachtet. In klinischen Untersuchungen liegen die Minimalwerte von Atovaquon, Proguanil und meist auch von Cycloguanil in Kindern (11–40 kg Körpergewicht) innerhalb der im Vergleich zu der Erwachsenenendosierung und unter Berücksichtigung des Körpergewichtes wirksamen Grenzen. Allerdings war bei Kindern häufiger als bei Erwachsenen ein sehr tiefer, nicht mehr messbarer Cycloguanilspiegel beobachtet worden. Die klinische Wirksamkeit scheint hierdurch nicht beeinträchtigt zu sein.

#### **Absorption**

Atovaquon ist eine stark lipophile Substanz mit geringer Wasserlöslichkeit.

Für gesunde Probanden liegen keine Angaben zur Bioverfügbarkeit von Atovaquon vor, bei HIV-infizierten Patienten beträgt die absolute Bioverfügbarkeit bei einer Einmaldosis von 750 mg Atovaquon in Filmtablettenform 21% (90% CI: 17%–27%).

Die Resorption von Atovaquon wird durch die Einnahme mit Nahrungsfetten erhöht. Verglichen mit der Einnahme nüchtern ist die maximale Plasmakonzentration von Atovaquon nach Einnahme mit der Nahrung um das 5fache und die AUC um das 2- bis 3fache erhöht.

Malarone/ Malarone Junior Filmtabletten sollten deshalb immer mit einer Mahlzeit oder mit Milch eingenommen werden (vgl. «Dosierung/Anwendung»).

Proguanil wird unabhängig von der Nahrungsaufnahme rasch und weitgehend resorbiert.

In klinischen Prophylaxe-Studien, in denen Kinder Malarone dosiert nach Körpergewicht erhielten, lagen die unteren Plasmawerte für Atovaquon, Proguanil und Cycloguanil bei Kindern im Allgemeinen innerhalb des Bereiches für Erwachsene.

#### **Distribution**

Das Verteilungsvolumen von Atovaquon und Proguanil ist abhängig vom Körpergewicht.

Atovaquon ist im Plasma in hohem Masse an Proteine gebunden (>99%). *In vitro* verdrängt es aber andere Substanzen (Chinin, Phenytoin) nicht aus ihrer Proteinbindung. Arzneimittelinteraktionen aufgrund gegenseitiger Verdrängung aus der Proteinbindung sind deshalb unwahrscheinlich.

Nach oraler Gabe von Malarone Filmtabletten beträgt das Verteilungsvolumen von Atovaquon etwa 8,8 l/kg in Erwachsenen und Kindern.

Proguanil ist zu 75% an Plasmaproteine gebunden.

Nach oraler Gabe von Malarone Filmtabletten reicht das Verteilungsvolumen von Proguanil in Erwachsenen und Kindern (≥5 kg Körpergewicht) von 20 bis 79 l/kg.

Im menschlichen Plasma verdrängen sich die beiden Substanzen nicht gegenseitig aus ihrer Proteinbindung.

Die Proguanilkonzentrationen im Blut sind ca. 5× höher als im Plasma, da sich Proguanil in den Erythrozyten anreichert.

#### **Metabolismus**

Es gibt keine Hinweise darauf, dass Atovaquon metabolisiert wird. Es wird praktisch ausschliesslich (>90%) unverändert mit dem Stuhl ausgeschieden, während diejenige Menge, welche mit dem Urin ausgeschieden wird, vernachlässigbar klein ist.

Proguanil wird teilweise metabolisiert, primär über das polymorphe Cytochrom P450-Isoenzym 2C19. Weniger als 40% der Substanz wird unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Die Metaboliten Cycloguanil und 4-Chlorophenylbiguanid werden ebenfalls mit dem Urin ausgeschieden.

#### **Elimination**

Die Eliminationshalbwertszeit von Atovaquon beträgt beim Erwachsenen ca. 2–3 Tage und beim Kind 1–2 Tage.

Die Clearance nach oraler Gabe von Atovaquon und Proguanil ist abhängig vom Körpergewicht.

Nach oraler Gabe von Malarone beträgt die Clearance von Atovaquon in Erwachsenen und Kindern (41–80 kg Körpergewicht) ungefähr 0,16–0,05 l/h/kg. In Kindern (11–40 kg Körpergewicht) ist die Clearance von Atovaquon abhängig vom Körpergewicht und nimmt von ungefähr 0,21 l/h/kg bei 11 kg KG auf 0,06 l/h/kg bei 40 kg KG ab. In Kindern mit einem Körpergewicht zwischen 5 und 10 kg beträgt die Clearance von Atovaquon 0,25–0,21 l/h/kg.

Nach oraler Gabe beträgt die Clearance von Proguanil in Erwachsenen (41–80 kg Körpergewicht) 1,6–0,85 l/h/kg. In Kindern (11–40 kg Körpergewicht) beträgt die Clearance 2,2–1,0 l/h/kg, und in Kindern mit einem Körpergewicht zwischen 5 und 10 kg 2,7–1,5 l/h/kg.

Die Halbwertszeiten von Proguanil und Cycloguanil sind bei Erwachsenen und Kindern ungefähr gleich und betragen 12–15 Stunden.

#### *Kinetik spezieller Patientengruppen*

##### *Ältere Patienten*

Es bestehen keine klinisch signifikanten Unterschiede in der durchschnittlichen Rate oder dem Umfang der Resorption von Atovaquon oder Proguanil zwischen jungen Patienten und Patienten höheren Lebensalters (AUC und  $C_{max}$  sind bei älteren Patienten jeweils etwa 30% höher). Die systemische Verfügbarkeit von Cycloguanil ist im Vergleich zu jungen Patienten bei Patienten höheren Lebensalters um etwa 40% erhöht, jedoch gibt es keine klinisch relevante Veränderung der Eliminationshalbwertszeit (vgl. «Dosierung/Anwendung»).

##### *Leberinsuffizienz*

Bei Patienten mit leichter bis mässig eingeschränkter Leberfunktion ist die Atovaquon-Exposition im Vergleich zu Patienten ohne eine solche Einschränkung klinisch nicht signifikant verändert.

Bei Patienten mit leichter bis mässiger Einschränkung der Leberfunktion ist die AUC von Proguanil etwa verdoppelt, die Eliminationshalbwertszeit ist um 25% bzw. 50% erhöht. Für  $C_{max}$  und AUC von Cycloguanil ist eine Abnahme zu beobachten, bei Patienten mit mässig eingeschränkter Leberfunktion wird praktisch kein Cycloguanil mehr gebildet.

Für Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz liegen keine Daten vor (vgl. «Dosierung/Anwendung»).

##### *Niereninsuffizienz*

Bei Patienten mit leichter bis mässig eingeschränkter Nierenfunktion bewegen sich die Daten für orale Clearance und/oder AUC für Atovaquon, Proguanil und Cycloguanil im Bereich der Werte, die bei Patienten mit normaler Nierenfunktion beobachtet wurden. Es liegen keine Studien mit Kindern mit eingeschränkter Nierenfunktion vor.

$C_{max}$  und AUC von Atovaquon sind bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz reduziert.

Die Eliminationshalbwertszeiten für Proguanil und Cycloguanil sind bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz verlängert, daraus ergeben sich entsprechend erhöhte AUC-Werte und damit das Potential für eine Wirkstoffakkumulation bei wiederholter Verabreichung (vgl. «Dosierung/Anwendung», «Kontraindikationen» und «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

#### **Präklinische Daten**

##### *Toxizität bei wiederholter Einnahme*

Die Ergebnisse der Untersuchungen bei wiederholter Einnahme der Kombination Atovaquon:Proguanil-HCl waren auf das Proguanil zurückzuführen. Da Proguanil für die Prophylaxe und Behandlung von Malaria mit ähnlicher Dosierung wie in Malarone bereits in weiten Teilen sicher angewendet wurde, sind diese Ergebnisse von geringer Relevanz für klinische Situationen.

##### *Mutagenität*

Mutagenitätstests mit Atovaquon und Proguanil-HCl ergaben keinen Hinweis auf mutagene Aktivität der einzelnen Substanzen.

Von Mutagenitätstest mit den beiden Wirkstoffen kombiniert liegen keine Daten vor.

Cycloguanil, der aktive Metabolit von Proguanil, ist im Ames-Test negativ und positiv im Mäuse-Lymphoma-Test und Mäuse-Mikronucleus-Test. Der mutagene Effekt von Cycloguanil (ein Dihydrofolat-Antagonist) in diesen beiden Tests wird signifikant reduziert bis ganz aufgehoben durch Gabe von Folsäure.

##### *Karzinogenität*

Karzinogenesestudien mit Atovaquon bei Mäusen zeigten eine erhöhte Inzidenz von Leberzelladenomen und -karzinomen ohne Bestimmung des «No Adverse Effect Levels», d.h. derjenigen maximalen Dosis, bei der diese unerwünschte Wirkung noch nicht beobachtet wurde. Studien mit Ratten ergaben keine vergleichbaren Resultate. Die Ergebnisse bei den Mäusen scheinen auf eine den Mäusen eigene Empfindlichkeit zurückgeführt werden zu können und werden als klinisch irrelevant eingestuft.

Karzinogenesestudien mit Proguanil alleine zeigten keinen Hinweis auf eine Karzinogenität weder bei Mäusen noch bei Ratten.

#### **Sonstige Hinweise**

*Inkompatibilitäten:* Keine bekannt.

##### *Besondere Lagerungshinweise*

Nicht über 30 °C und ausser Reichweite von Kindern aufbewahren. Das Medikament darf nur bis zu dem auf der Packung mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

##### **Zulassungsnummer**

54150 (Swissmedic).

##### **Zulassungsinhaber**

GlaxoSmithKline AG, 3053 Münchenbuchsee.

##### **Stand der Information**

Oktober 2008.

Der Text wurde behördlich genehmigt und vom verantwortlichen Unternehmen zur Publikation durch die Documed AG freigegeben. © Copyright 2008 by Documed AG, Basel. Die unberechtigte Nutzung und Weitergabe ist untersagt. [21.01.2009]