Malarone Junior Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Malarone Junior Filmtabletten
62,5 mg/25 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 62,5 mg Atovaquon und 25 mg Proguanilhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Rosafarbene, runde, bikonvexe Filmtablette mit der Prägung „GX CG7“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Malarone Junior ist ein Kombinationsarzneimittel aus den Wirkstoffen Atovaquon und Proguanilhydrochlorid und ist gegenüber Blutschizonten sowie gegenüber hepatischen Schizonten von *Plasmodium falciparum* (Malaria tropica) wirksam.

Malarone Junior ist indiziert zur:
- Prophylaxe der Malaria tropica bei Personen, die 11 bis 40 kg wiegen.
- Behandlung von akuter, unkomplizierter Malaria tropica bei Kindern, die 5 bis < 11 kg wiegen.

Zur Behandlung von akuter, unkomplizierter Malaria tropica bei Personen, die 11 bis 40 kg wiegen, beachten Sie bitte die Fachinformation für Malarone.

Malarone kann gegenüber *Plasmodium falciparum*-Erregern wirksam sein, die gegen ein oder mehrere andere Malariamittel resistent sind. Daher kann Malarone insbesondere zur Prophylaxe und Behandlung von Malaria-tropica-Infektionen in solchen Gebieten geeignet sein, in denen bekanntermaßen diese Erreger für gewöhnlich gegen ein oder mehrere andere Malariamittel resistent sind, sowie auch zur Behandlung von Patienten mit Malaria-tropica-Infektionen in diesen Gebieten.

Offizielle Richtlinien und lokale Informationen über die Resistenzlage gegenüber Malariamitteln sollten beachtet werden. In den offiziellen Richtlinien sind gewöhnlich die Richtlinien der WHO und der Gesundheitsbehörden enthalten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung zur Prophylaxe und die zur Behandlung der akuten, unkomplizierten Malaria tropica bei Kindern basiert auf dem Körpergewicht.

Prophylaxe

Dosierung bei Personen, die 11 bis 40 kg wiegen

Siehe Tabelle oben

Zur Sicherheit und Wirksamkeit von Malarone Junior zur Prophylaxe der Malaria tropica bei Kindern, die weniger als 11 kg wiegen, liegen keine Daten vor.

	Dosierung/Tag		
Körpergewicht (kg)	**Atovaquon (mg)**	**Proguanil (mg)**	**Anzahl an Filmtabletten**
11 bis 20	62,5	25	1 Malarone Junior Filmtablette
21 bis 30	125	50	2 Malarone Junior Filmtabletten
31 bis 40	187,5	75	3 Malarone Junior Filmtabletten
> 40	250	100	Personen, die > 40 kg wiegen, sollten 1 Malarone Filmtablette (250 mg/100 mg) täglich einnehmen Fachinformation von Malarone Filmtabletten (250 mg/100 mg) beachten

Die Prophylaxe sollte

- 24 oder 48 Stunden vor der Einreise in ein Malaria-Endemiegebiet beginnen,
- während der Dauer des Aufenthaltes fortgesetzt werden,
- 7 Tage nach Verlassen des Gebietes fortgesetzt werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Malarone Junior wurde in Studien von bis zu 12-wöchiger Dauer bei Bewohnern von Endemiegebieten (semi-immune Personen) belegt (siehe Abschnitt 5.1).
Die durchschnittliche Anwendungsdauer in klinischen Studien mit nicht immunen Personen betrug 27 Tage.

Behandlung

Dosierung bei Personen, die 5 bis < 11 kg wiegen

Siehe Tabelle unten

Zur Sicherheit und Wirksamkeit von Malarone Junior zur Behandlung der Malaria tropica bei Kindern, die weniger als 5 kg wiegen, liegen keine Daten vor.

Für Personen, die 11 kg und mehr wiegen, ist Malarone (250 mg/100 mg) die erste Wahl zur Behandlung der akuten, unkomplizierten Malaria tropica. Bitte ziehen Sie für die empfohlene Dosierung dieses Gewichtsbereichs die Fachinformation für Malarone zu Rate. Malarone hat die 4-fache Stärke von Malarone Junior.

Für den Fall, dass nicht ausreichend Malarone Filmtabletten verfügbar sind, können Malarone Junior Filmtabletten verwendet werden.

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Es existieren keine Studien mit Kindern mit eingeschränkter Leberfunktion. Allerdings hat eine pharmakokinetische Studie mit Erwachsenen gezeigt, dass bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Leberfunktionsstörungen keine Dosisanpassung erforderlich ist. Obwohl an Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen keine Studien durchgeführt wurden, sind keine speziellen Vorsichtsmaßnahmen oder Dosisanpassungen vorgesehen (siehe Abschnitt 5.2).

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Es existieren keine Studien mit Kindern mit eingeschränkter Nierenfunktion. Allerdings haben pharmakokinetische Studien mit Erwachsenen gezeigt, dass bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörungen keine Dosisanpassung erforderlich ist. Aufgrund der fehlenden Information zur Dosisanpassung ist Malarone Junior kontraindiziert zur Malariaprophylaxe bei Erwachsenen und Kindern mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min, siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Art der Anwendung

Die Einnahme der Tagesdosis sollte einmal täglich mit einer Mahlzeit oder mit einem Milchgetränk (um eine maximale Resorption sicherzustellen) jeden Tag zur gleichen Zeit erfolgen.

Bei Nahrungsunverträglichkeit sollte Malarone Junior trotzdem eingenommen werden. Die systemische Verfügbarkeit von Atovaquon wird allerdings verringert sein. Kommt es innerhalb einer Stunde nach der Einnahme zum Erbrechen, sollte die Einnahme wiederholt werden.

Malarone Junior Filmtabletten sollten vorzugsweise im Ganzen geschluckt werden. Falls bei der Gabe an kleine Kinder Schwierigkeiten auftreten, können die Filmtabletten unmittelbar vor der Einnahme zerstoßen und mit Nahrung oder einem Milchgetränk vermischt werden.

	Dosierung/Tag		
Körpergewicht (kg)	**Atovaquon (mg)**	**Proguanil (mg)**	**Dosierungsschema**
5 bis 8	125	50	Je 2 Malarone Junior Filmtabletten täglich an 3 aufeinander folgenden Tagen
9 bis 10	187,5	75	Je 3 Malarone Junior Filmtabletten täglich an 3 aufeinander folgenden Tagen
≥ 11	Fachinformation von Malarone Filmtabletten (250 mg/100 mg) beachten		

4.3 Gegenanzeigen

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

Malarone Junior ist bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) zur Prophylaxe der Malaria tropica kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Gelegentlich wurde über schwere allergische Reaktionen (einschließlich Anaphylaxie) bei Patienten, die Malarone Junior einnehmen, berichtet. Wenn Patienten eine allergische Reaktion entwickeln, sollte Malarone Junior sofort abgesetzt und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.3 und 4.8).

Schwere Hautreaktionen (SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, wurden im Zusammenhang mit einer Behandlung mit Malarone Junior berichtet. Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome der SCARs aufgeklärt und angewiesen werden, beim Auftreten entsprechender Symptome umgehend ärztlichen Rat einzuholen. Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf diese Reaktionen hindeuten, muss Malarone Junior sofort abgesetzt und (gegebenenfalls) eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden. Wenn der Patient unter der Einnahme von Malarone Junior eine schwere Hautreaktion wie SJS und DRESS entwickelt hat, darf die Behandlung mit Malarone Junior bei diesem Patienten zu keinem Zeitpunkt wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Es wurden Fälle von Erythema multiforme bei Patienten, die mit Malarone Junior behandelt wurden, berichtet. Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf Erythema multiforme hindeuten, muss die Behandlung mit Malarone Junior sofort beendet und eine geeignete alternative Behandlung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Personen, die Malarone Junior zur Prophylaxe oder Behandlung der Malaria tropica einnehmen, sollten eine weitere Einzeldosis einnehmen, wenn sie innerhalb einer Stunde nach der Einnahme erbrechen. Im Falle einer Diarrhö sollte die Behandlung entsprechend der normalen Dosierung weitergeführt werden. Die Resorption von Atovaquon kann bei Personen mit Diarrhö oder Erbrechen vermindert sein, trotzdem war in klinischen Studien zur Malariaprophylaxe mit Malarone das Auftreten von Diarrhö oder Erbrechen nicht mit einer herabgesetzten Wirksamkeit verbunden. Wie bei anderen Malariamitteln sollte Personen mit Diarrhö oder Erbrechen geraten werden, weiterhin durch persönliche Schutzmaßnahmen (Benutzung von Repellenzien, Moskitonetze) auf eine Malaria-Prävention zu achten.

Bei Patienten mit akuter Malaria tropica, die an Diarrhö oder Erbrechen leiden, sollte eine Alternativtherapie erwogen werden. Wenn Malarone zur Malariabehandlung bei diesen Patienten benutzt wird, sollten die Parasitämie und die klinischen Parameter des Patienten engmaschig überwacht werden.

Malarone wurde nicht zur Behandlung der zerebralen Malaria oder anderer schwerer Manifestationen einer kompliziert verlaufenden Malaria einschließlich Hyperparasitämie, Lungenödem oder Nierenversagen untersucht.

Es zeigte sich, dass Malarone keine Wirksamkeit gegen Hypnozoiten von *Plasmodium vivax* aufweist, da gewöhnlich ein Rezidiv auftritt, wenn Malaria tertiana (verursacht durch *Plasmodium vivax*) mit Malarone allein behandelt wird. Reisende, bei denen eine intensive Exposition gegenüber *Plasmodium vivax* oder *Plasmodium ovale* erwartet wird und Patienten, deren Malaria durch einen dieser Parasiten ausgelöst wurde, brauchen eine zusätzliche Behandlung mit einem Arzneimittel, das gegenüber Hypnozoiten wirksam ist.

Im Falle einer Rekrudeszenz einer Malaria tropica nach der Behandlung mit Malarone Junior oder im Falle des Versagens der Chemoprophylaxe mit Malarone Junior sollten diese Personen mit einem anderen Arzneimittel gegen Blutschizonten behandelt werden, da dies ein Hinweis für die Resistenz des Parasiten gegen Malarone Junior sein kann.
Bei gleichzeitiger Anwendung von Tetracyclin sollte die Parasitämie engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von Malarone und Efavirenz oder geboosterten Protease-Inhibitoren sollte nach Möglichkeit vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von Malarone 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).

Wenn eine Malariaprophylaxe oder -behandlung mit Malarone begonnen oder beendet wird, ist Vorsicht bei Patienten geboten, die dauerhaft mit Warfarin und anderen Antikoagulanzien auf Cumarinbasis behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Atovaquon kann die Plasmakonzentration von Etoposid und seinen Metaboliten erhöhen (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) sollten nach Möglichkeit Alternativen zu Malarone zur Behandlung der Malaria tropica eingesetzt werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 5.2).

Zur Sicherheit und Wirksamkeit von Malarone Junior zur Prophylaxe der Malaria tropica bei Kindern, die weniger als 11 kg wiegen, und zur Behandlung der Malaria tropica bei Kindern, die weniger als 5 kg wiegen, liegen keine Daten vor.

Malarone Junior ist nicht indiziert zur Behandlung der akuten, unkomplizierten Malaria tropica bei Patienten, die 11 bis 40 kg wiegen. Bei diesen Patienten sollte Malarone (250 mg Atovaquon/100 mg Proguanilhydrochlorid Tabletten) angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

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

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 um ungefähr 50 % bzw. 34 % verringern (siehe Abschnitt 4.4).

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

Obwohl einige Kinder in klinischen Studien Malarone Junior und Metoclopramid gleichzeitig erhalten haben, ohne dass Anzeichen eines verminderten Schutzes gegen Malaria tropica aufgetreten sind, kann die Möglichkeit einer klinisch signifikanten Arzneimittelinteraktion nicht ausgeschlossen werden.

Es wurde beobachtet, dass die Atovaquon-Konzentration um 75 % sinkt, wenn es zusammen mit Efavirenz oder geboosterten Protease-Inhibitoren eingenommen wird. Diese Kombination sollte nach Möglichkeit vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Proguanil kann die antikoagulative Wirkung von Warfarin und anderen auf Cumarin basierenden Antikoagulanzien verstärken. Dies kann zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen. Der Mechanismus dieser potenziellen Arzneimittelwechselwirkung wurde nicht untersucht. Wenn eine Malariaprophylaxe oder -behandlung mit Atovaquon und Proguanil begonnen oder beendet wird, ist Vorsicht bei Patienten geboten, die dauerhaft mit oralen Antikoagulanzien behandelt werden. Möglicherweise muss die Dosis der oralen Antikoagulanzien während oder nach Ende der Behandlung mit Atovaquon-Proguanil auf Grundlage des INR-Wertes angepasst werden.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Tetracyclin kommt es zu einer Verringerung der Plasmakonzentration von Atovaquon.

Es hat sich gezeigt, dass die gleichzeitige Behandlung mit Atovaquon in Dosen von 45 mg/kg/Tag bei Kindern (n = 9) mit akuter lymphoblastischer Leukämie zur Prophylaxe der PCP die Plasmakonzentration (AUC) von Etoposid und seinem Metaboliten Etoposidcatechol im Mittel um 8,6 % (P = 0,055) beziehungsweise 28,4 % (P = 0,031) erhöht (im Vergleich zu einer gleichzeitigen Anwendung von Etoposid und Sulfamethoxazol-Trimethoprim). Bei Patienten, die eine gleichzeitige Behandlung mit Etoposid erhalten, ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Proguanil wird hauptsächlich über CYP2C19 metabolisiert. Die Möglichkeit von pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit anderen Substraten, Inhibitoren (z. B. Moclobemid, Fluvoxamin) oder Induktoren (z. B. Arte-

misinin, Carbamazepin) von CYP2C19 ist jedoch nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.2).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Erfahrungen über die Sicherheit der Anwendung von Atovaquon und Proguanilhydrochlorid als Kombination während der Schwangerschaft vor und das potenzielle Risiko ist unbekannt.

Tierexperimentelle Studien ergaben keinen Hinweis auf eine Teratogenität der Kombination. Die einzelnen Wirkstoffe haben keinen Einfluss auf die Geburt oder auf die prä- und postnatale Entwicklung gezeigt. Bei trächtigen Kaninchen wurden maternaltoxische Effekte während einer Teratogenitätsstudie beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Malarone Junior während der Schwangerschaft sollte nur in Erwägung gezogen werden, wenn der erwartete Nutzen für die Mutter jedes potenzielle Risiko für den Fötus überwiegt.

Proguanil wirkt durch die Hemmung der parasitären Dihydrofolatreduktase. Es gibt keine klinischen Daten, die zeigen, dass eine Folat-Ergänzungstherapie die Wirksamkeit des Arzneimittels beeinträchtigt. Frauen im gebärfähigen Alter, die eine Folat-Ergänzungstherapie zur Prävention von Fehlbildungen des Neuralrohres erhalten, sollten diese Ergänzungstherapie während der Einnahme von Malarone Junior fortführen.

Stillzeit

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

Proguanil tritt in geringen Mengen in die Muttermilch über.

Malarone Junior sollte nicht von stillenden Frauen eingenommen werden.

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

Über Schwindel wurde berichtet. Betroffene Personen sollten unbedingt darauf aufmerksam gemacht werden, in diesem Fall keine Fahrzeuge zu führen, Maschinen zu bedienen oder Tätigkeiten auszuüben, die sie selbst oder andere gefährden könnten.

4.8 Nebenwirkungen

In klinischen Prüfungen mit Malarone Junior zur Prophylaxe der Malaria tropica erhielten 357 Kinder oder Jugendliche mit einem Körpergewicht zwischen 11 und 40 kg Malarone Junior. Die meisten wohnten in Endemiegebieten und nahmen Malarone Junior für ungefähr 12 Wochen ein. Die übrigen reisten in Endemiegebiete und nahmen Malarone Junior meist über 2 bis 4 Wochen ein.

Offene klinische Studien zur Untersuchung der Behandlung von Kindern zwischen 5 und < 11 kg zeigten, dass das Sicherheitsprofil vergleichbar ist mit dem von Kindern zwischen 11 und 40 kg und von Erwachsenen.

Es gibt nur begrenzt Langzeitdaten zur Sicherheit bei Kindern. Insbesondere der Langzeiteffekt von Malarone auf das Wachstum, die Pubertät und die allgemeine Entwicklung wurde nicht untersucht.

In klinischen Prüfungen zur Behandlung der Malaria tropica mit Malarone waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen Abdominalschmerzen, Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö und Husten.

In klinischen Prüfungen zur Prophylaxe der Malaria tropica mit Malarone waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen Kopfschmerzen, Abdominalschmerzen und Diarrhö.

In unten stehender Tabelle werden Nebenwirkungen aufgelistet, für die in klinischen Prüfungen und in Spontanberichten nach der Markteinführung berichtet wurde, dass sie in einem vermuteten (zumindest möglichen) kausalen Zusammenhang mit der Behandlung mit Atovaquon-Proguanil stehen. Zur Klassifizierung der Häufigkeiten wird folgende Konvention verwendet: Sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

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 liegt keine ausreichende Erfahrung vor, um die Konsequenzen einer Überdosierung von Malarone vorherzusagen oder um bestimmte Maßnahmen zu empfehlen. In den berichteten Fällen einer Überdosierung stimmten die beobachteten Auswirkungen jedoch mit den bekannten Nebenwirkungen des Arzneimittels überein. Falls eine Überdosis eingenommen wurde, sollte der Patient beobachtet werden und eine unterstützende Standard-Behandlung angewendet werden.

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)			Angioödeme[3] Anaphylaxie (siehe Abschnitt 4.4) Vaskulitis[3]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hyponatriämie[1] Appetitlosigkeit	Erhöhte Amylasewerte[1]		
Psychiatrische Erkrankungen		Ungewöhnliche Träume Depression	Angstgefühl	Halluzinationen	Panikattacken Weinen Albträume Psychotische Störungen
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schlaflosigkeit Schwindel			Krampfanfälle
Herzerkrankungen			Herzklopfen		Tachykardie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit[1] Erbrechen Diarrhö Abdominalschmerzen		Mundschleimhautentzündung		Magenbeschwerden[3] Ulzerationen im Mund[3]
Leber- und Gallenerkrankungen		Erhöhte Leberenzymwerte[1]			Hepatitis Cholestase[3]

Fortsetzung auf Seite 4

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt[2]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Pruritus Hautausschlag	Haarausfall Urtikaria		Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (siehe Abschnitt 4.4) Stevens-Johnson-Syndrom (siehe Abschnitt 4.4) Erythema multiforme (siehe Abschnitt 4.4) Blasen Hautabschälung Lichtempfindlichkeitsreaktionen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Fieber			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Husten			

[1] Häufigkeit übernommen aus der Kennzeichnung für Atovaquon. Patienten, die an klinischen Prüfungen mit Atovaquon teilgenommen haben, erhielten höhere Dosierungen und litten oft an Komplikationen fortgeschrittener Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV). In den klinischen Prüfungen mit Atovaquon und Proguanil wurden die Ereignisse möglicherweise mit einer niedrigeren Häufigkeit oder auch gar nicht beobachtet.

[2] In Spontanberichten nach der Markteinführung beobachtet, Häufigkeit daher unbekannt.

[3] Mit Proguanil beobachtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Malariamittel, ATC-Code: P01BB51

Wirkmechanismus

Die in Malarone Junior enthaltenen Wirkstoffe Atovaquon und Proguanilhydrochlorid greifen an zwei unterschiedlichen Stufen der Biosynthese von Pyrimidinbasen und damit in die Nukleinsäuresynthese ein. Der Wirkmechanismus von Atovaquon gegen *Plasmodium falciparum* ist die Hemmung des mitochondrialen Elektronen-Transports auf der Ebene des Cytochrom-bc_1-Komplexes, was zum Zusammenbruch des mitochondrialen Membranpotenzials führt. Ein Wirkmechanismus von Proguanil erfolgt durch seinen Metaboliten Cycloguanil und ist die Hemmung der Dihydrofolatreduktase, die die Desoxythymidylatsynthese unterbricht. Proguanil selbst ist ebenfalls wirksam gegenüber *Plasmodium falciparum*, unabhängig von seinem Abbau zu Cycloguanil. Im Gegensatz zu Cycloguanil kann Proguanil die Fähigkeit von Atovaquon zum Zusammenbruch des mitochondrialen Membranpotenzials potenzieren. Dieser Mechanismus könnte zu der synergistischen Wirkung gegen *Plasmodium falciparum* beitragen, wenn Atovaquon und Proguanil in Kombination angewendet werden.

Mikrobiologie

Atovaquon ist wirksam gegenüber *Plasmodium spp.* (*in vitro* IC_{50} gegenüber *Plasmodium falciparum* liegt zwischen 0,23 und 1,43 ng/ml).

Es wurden keine Kreuzresistenzen zwischen Atovaquon und Malariamitteln anderer Substanzklassen an über 30 *Plasmodium-falciparum*-Isolaten, die *in-vitro*-Resistenzen gegenüber einer oder mehreren der folgenden Substanzen gezeigt haben, festgestellt: Chloroquin (41 % der Isolate), Chinin (32 % der Isolate), Mefloquin (29 % der Isolate) und Halofantrin (48 % der Isolate).

Die IC_{50} des Hauptmetaboliten von Proguanil, Cycloguanil, gegenüber verschiedenen *Plasmodium-falciparum*-Stämmen liegt zwischen 4 und 20 ng/ml. Weniger wirksam sind Proguanil selbst und ein weiterer Metabolit, 4-Chlorphenylbiguanid, mit *in vitro* IC_{50} zwischen 600 und 3.000 ng/ml.

Es wurde gezeigt, dass die Kombination von Atovaquon und Proguanil *in vitro* synergistisch gegen *Plasmodium falciparum* wirkt. In klinischen Studien zur Behandlung der Malaria tropica war die Kombination sowohl bei immunen als auch nicht immunen Patienten wirksamer als die jeweiligen Monopräparate.

Klinische Wirksamkeit

Prophylaxe

Die Wirksamkeit bei nicht immunen pädiatrischen Reisenden wurde nicht direkt nachgewiesen, kann aber durch Extrapolation der Ergebnisse aus Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit bei pädiatrischen Bewohnern (semi-immun) von Endemiegebieten bis zu 12 Wochen Dauer sowie der Ergebnisse zur Sicherheit und Wirksamkeit bei semi-immunen und nicht immunen Erwachsenen angenommen werden.

Es liegen Daten von Kindern aus zwei klinischen Studien vor, in denen primär die Sicherheit von Malarone Junior bei nicht immunen Reisenden in Endemiegebiete untersucht wurde. In diesen Studien erhielten insgesamt 93 Reisende, die < 40 kg wogen, Malarone Junior und 93 Reisende andere prophylaktische Malariamittel (81 Chloroquin/Proguanil und 12 Mefloquin). Die Mehrheit der Reisenden fuhr nach Afrika und die durchschnittliche Aufenthaltsdauer betrug zwischen 2 und 3 Wochen. Bei keiner der Personen, die an diesen Studien teilnahmen, wurde über einen Fall von Malaria berichtet.

Behandlung

Eine offene, randomisierte Studie in Parallelgruppen wurde in Gabun mit 200 Kindern zwischen 5 und < 11 kg mit bestätigter, unkomplizierter Malaria tropica durchgeführt. Die Behandlung erfolgte entweder mit Malarone Junior oder Amodiaquin-Suspension. In der „Intent-to-treat"-Population (ITT) betrug die 28-Tages-Heilungsrate in der Malarone-Gruppe 87 % (87 von 100 Testpersonen). In der „Per-protocol"-Population (PP) betrug die 28-Tages-Heilungsrate in der Malarone-Gruppe 95 % (87 von 92 Testpersonen). Die parasitologischen Heilungsraten betrugen in der Malarone-Gruppe 88 % für die ITT-Patienten bzw. 95 % für die PP-Patienten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

In der empfohlenen Dosierung gibt es keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Atovaquon und Proguanilhydrochlorid.

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 (siehe oben stehende Tabelle auf Seite 5).

Resorption

Atovaquon ist eine sehr lipophile Substanz mit einer geringen Wasserlöslichkeit. Es liegen keine Daten zur Bioverfügbarkeit von Atovaquon bei gesunden Probanden vor, allerdings beträgt bei HIV-infizierten Patienten die absolute Bioverfügbarkeit einer 750-mg-Einzeldosis von Atovaquon in Tablettenform bei der Einnahme zusammen mit

Untere Plasmakonzentrationen [Durchschnitt + Standardabweichung, (Bereich)] von Atovaquon, Proguanil und Cycloguanil während der Malariaprophylaxe mit Malarone bei Kindern* und Erwachsenen

Atovaquon/Proguanil HCl Tagesdosis [Gewicht]	62,5 mg/25 mg [11 bis 20 kg]	125 mg/50 mg [21 bis 30 kg]	187,5 mg/75 mg [31 bis 40 kg]	250 mg/100 mg Erwachsene [> 40 kg]
Atovaquon (µg/ml) Anzahl der Teilnehmer	2,2 + 1,1 (0,2–5,8) n = 87	3,2 + 1,8 (0,2–10,9) n = 88	4,1 + 1,8 (0,7–8,8) n = 76	2,1 + 1,2 (0,1–5,7) n = 100
Proguanil (ng/ml) Anzahl der Teilnehmer	12,3 + 14,4 (< 5,0–14,3) n = 72	18,8 + 11,2 (< 5,0–87,0) n = 83	26,8 + 17,1 (5,1–55,9) n = 75	26,8 + 14,0 (5,2–73,2) n = 95
Cycloguanil (ng/ml) Anzahl der Teilnehmer	7,7 + 7,2 (< 5,0–43,5) n = 58	8,1 + 6,3 (< 5,0–44,1) n = 69	8,7 + 7,3 (6,4–17,0) n = 66	10,9 + 5,6 (5,0–37,8) n = 95

*Gepoolte Daten aus zwei Studien

Nahrung 21 % (90 % Konfidenzintervall: 17 bis 27 %).

Geschwindigkeit und Ausmaß der Atovaquon-Resorption können durch die gleichzeitige Einnahme mit Nahrungsfetten deutlich erhöht werden. Die AUC ist dann 2- bis 3-mal und C_{max} 5-mal höher gegenüber der nüchternen Einnahme. Malarone Junior sollte daher zusammen mit einer Mahlzeit oder zusammen mit einem Milchgetränk eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Proguanilhydrochlorid wird unabhängig von der Nahrungsaufnahme schnell und vollständig resorbiert.

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen von Atovaquon und Proguanil ist abhängig vom Körpergewicht.

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

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

Die Plasmaproteinbindung von Proguanil beträgt 75 %. Nach oraler Einnahme beträgt das Verteilungsvolumen von Proguanil bei Erwachsenen und Kindern (> 5 kg) 20 bis 79 l/kg.

Die Plasmaeiweißbindung von Atovaquon und Proguanil unterliegt keiner wechselseitigen Beeinflussung.

Biotransformation

Es gibt keinen Hinweis, dass Atovaquon metabolisiert wird. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend (zu über 90 %) unverändert über den Stuhl. Die Ausscheidung über den Urin ist vernachlässigbar.

Proguanilhydrochlorid wird zum überwiegenden Teil metabolisiert, primär über das polymorphe Cytochrom P 450-Isoenzym 2C19, weniger als 40 % werden unverändert über den Urin ausgeschieden. Die Metaboliten Cycloguanil und 4-Chlorphenylbiguanid werden ebenfalls über den Urin ausgeschieden.

Bei der empfohlenen Dosierung von Malarone Junior scheint die Metabolisierungsrate von Proguanil keinen Einfluss auf die Prophylaxe oder Behandlung der Malaria tropica zu haben.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit von Atovaquon beträgt bei Kindern 1 bis 2 Tage.

Die Eliminationshalbwertszeiten von Proguanil und Cycloguanil betragen bei Kindern jeweils ungefähr 12 bis 15 Stunden.

Die Clearance nach oraler Einnahme von Atovaquon und Proguanil steigt mit zunehmendem Körpergewicht und ist bei einer 40 kg-Person ca. 70 % höher als bei einer 20 kg-Person. Bei Kindern und Erwachsenen mit einem Gewicht von 5 bis 40 kg beträgt die mittlere Clearance nach oraler Einnahme von Atovaquon 0,5 bis 6,3 l/h und von Proguanil 8,7 bis 64 l/h.

Pharmakokinetik bei eingeschränkter Nierenfunktion

Es liegen keine Studien mit Kindern mit eingeschränkter Nierenfunktion vor.
Bei erwachsenen Patienten mit leichten oder mittelschweren Nierenfunktionsstörungen liegen die Werte für die Clearance nach oraler Einnahme und/oder für die AUC von Atovaquon, Proguanil und Cycloguanil innerhalb der Bereiche, die auch bei Personen mit normaler Nierenfunktion gemessen wurden.

Bei erwachsenen Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (< 30 ml/min/1,73 m^2) waren die Werte für C_{max} und AUC von Atovaquon um 64 % bzw. um 54 % reduziert. Die Eliminationshalbwertszeiten von Proguanil ($t_{½}$ 39 h) und Cycloguanil ($t_{½}$ 37 h) waren bei diesen Patienten verlängert, woraus bei wiederholter Einnahme die Gefahr einer Akkumulation des Arzneimittels im Körper resultiert (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Pharmakokinetik bei eingeschränkter Leberfunktion

Es liegen keine Studien mit Kindern mit eingeschränkter Leberfunktion vor.

Bei erwachsenen Patienten mit leichten bis mittelschweren Leberfunktionsstörungen kommt es gegenüber gesunden Personen zu keiner klinisch signifikanten Änderung der Exposition gegenüber Atovaquon.

Bei erwachsenen Patienten mit leichten bis mittelschweren Leberfunktionsstörungen kommt es zu einem 85 %igen Anstieg der AUC-Werte für Proguanil ohne Veränderung der Eliminationshalbwertszeit. Weiterhin sind die Werte für C_{max} und AUC von Cycloguanil um 65 bis 68 % vermindert.

Über erwachsene Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische Toxizität

In Studien zur chronischen Toxizität mit der Kombination aus Atovaquon und Proguanilhydrochlorid waren die toxischen Effekte nahezu vollständig auf Proguanil zurückzuführen; die Effekte wurden bei ähnlichen Expositionen wie den therapeutischen Expositionen gesehen. Da Proguanil jedoch in ähnlichen Dosierungen weit verbreitet und gut verträglich zur Malariabehandlung und Malariaprophylaxe angewendet wird, werden diese Effekte als wenig relevant für die klinische Situation betrachtet.

Studien zur Reproduktionstoxizität

An Ratten und Kaninchen wurde kein Hinweis auf eine Teratogenität der Kombination gefunden. Zur Auswirkung der Kombination auf die Fertilität oder auf die prä- oder postnatale Entwicklung sind keine Daten verfügbar, aber Studien mit den Einzelwirkstoffen von Malarone Junior haben keinen Einfluss auf diese Parameter gezeigt. In einer Teratogenitätsstudie an Kaninchen mit der Kombination wurde maternale Toxizität bei systemischer Exposition vergleichbar mit der beim Menschen nach therapeutischer Anwendung beobachtet.

Mutagenität

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

Mutagenitätsstudien mit der Kombination aus Atovaquon und Proguanil wurden bisher nicht durchgeführt.

Im Ames-Test war auch Cycloguanil, der aktive Metabolit von Proguanil, negativ, im Maus-Lymphoma- und Maus-Mikronucleus-Test jedoch positiv. Diese positiven Ergebnisse mit Cycloguanil (ein Dihydrofolat-Antagonist) wurden durch eine Folsäure-Ergänzung erheblich reduziert oder beseitigt.

Kanzerogenität

In Onkogenitätsstudien mit Atovaquon an Mäusen zeigte sich eine erhöhte Inzidenz von Leberzelladenomen und -karzinomen. Bei Ratten wurden diese Ergebnisse nicht beobachtet und die Mutagenitätstests waren negativ. Diese Ergebnisse stehen scheinbar mit der speziellen Empfindlichkeit von Mäusen gegenüber Atovaquon im Zusammenhang und es wird ihnen keine klinische Relevanz beigemessen.

Onkogenitätsstudien mit Proguanil allein ergaben bei Ratten und Mäusen keinen Hinweis auf Kanzerogenität.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Poloxamer 188
Mikrokristalline Cellulose
Hyprolose
Povidon
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Filmüberzug

Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-oxid (E 172)
Macrogol 400
Macrogol 8000

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

Kindergesicherte PVC/Aluminium/Papier-Blisterpackungen mit 12 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
80700 München
Tel.: 0800 1 22 33 55
E-Mail: produkt.info@gsk.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

40274.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
24. Februar 2003

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 11. Oktober 2012

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2026

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS

Verschreibungspflichtig

A1A_180800

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt