

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Malarone, Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält:

250 mg Atovaquon,

100 mg Proguanilhydrochlorid.

Hilfsstoffe siehe unter 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Runde, bikonvexe Filmtabletten von rosaroter Farbe.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

Es ist indiziert zur:

Prophylaxe der Malaria tropica.

Behandlung von akuter, unkomplizierter Malaria tropica.

Die Anwendung von Malarone wird vor allem dann zur Prophylaxe und Behandlung akuter, unkomplizierter Malaria empfohlen, wenn Resistenzen von *P. falciparum* gegenüber anderen Malariamitteln bestehen können, da Malarone sowohl gegen arzneimittlempfindliche als auch i. d. R. gegen arzneimittelresistente Stämme von *P. falciparum* wirkt.

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

Die Einnahme der Tagesdosis soll (zur Sicherstellung einer maximalen Resorption) mit den Mahlzeiten oder mit einem Milchprodukt jeden Tag etwa zur gleichen Zeit erfolgen.

Falls der Patient keine Nahrung vertragen kann, soll Malarone trotzdem eingenommen werden, die systemische Verfügbarkeit von Atovaquon wird allerdings verringert sein. Kommt es innerhalb einer Stunde nach Einnahme zu Erbrechen, ist die Einnahme zu wiederholen.

Prophylaxe

Die Prophylaxe soll

- 24 oder 48 Stunden vor der Einreise in ein Malaria-Endemiegebiet beginnen
- während der Dauer des Aufenthaltes, **der 28 Tage nicht überschreiten soll**, fortgesetzt werden
- 7 Tage nach Verlassen des Gebietes fortgesetzt werden.

Bei Bewohnern von Endemiegebieten (semi-immune Personen) wurde die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Malarone in Studien von bis zu 12 wöchiger Dauer belegt.

Dosierung bei Erwachsenen

1 Malarone Filmtablette täglich.

Malarone Filmtabletten sind für die Malariaphylaxe bei Patienten unter 40 kg Körpergewicht nicht geeignet.

Behandlung

Dosierung bei Erwachsenen

Je 4 Malarone Filmtabletten als Einzeldosis an 3 aufeinanderfolgenden Tagen.

Dosierung bei Kindern

11 – 20 kg Körpergewicht: Je eine Tablette täglich an 3 aufeinanderfolgenden Tagen.

21 – 30 kg Körpergewicht: Je 2 Tabletten als Einzeldosis an 3 aufeinanderfolgenden Tagen.

31 – 40 kg Körpergewicht: Je 3 Tabletten als Einzeldosis an 3 aufeinanderfolgenden Tagen.

mehr als 40 kg Körpergewicht: Dosierung wie für Erwachsene.

Dosierung bei älteren Patienten

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

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Eine pharmakokinetische Studie hat gezeigt, dass bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion keine Dosisanpassung erforderlich ist. Obwohl an Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion keine Studien durchgeführt wurden, sind keine speziellen Vorsichtsmaßnahmen oder Dosierungsanpassungen vorgesehen (siehe Abschnitt 5.2).

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Pharmakokinetische Studien haben gezeigt, dass bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion keine Dosisanpassung erforderlich ist.

Bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) sollten nach Möglichkeit Alternativen zu Malarone für die Behandlung der akuten Malaria tropica eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2). Zur Malariaphylaxe bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion beachten Sie bitte Abschnitt 4.3.

4.3 Gegenanzeigen

Malarone ist bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Atovaquon, Proguanilhydrochlorid oder einem der Hilfsstoffe kontraindiziert.

Malarone ist kontraindiziert für die Malariaphylaxe bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min).

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Malarone zur Malariaphylaxe bei Patienten, die weniger als 40 kg wiegen, ist nicht belegt.

Personen, die Malarone zur Prophylaxe oder Behandlung der Malaria einnehmen, sollten eine weitere Einzeldosis einnehmen, wenn sie sich innerhalb einer Stunde nach der Einnahme erbrechen. Im Falle einer Diarrhöe (Durchfall) sollte die Behandlung entsprechend der normalen Dosierung weitergeführt werden. Die Resorption von Atovaquon kann vermindert sein bei Patienten mit Diarrhöe oder Erbrechen, trotzdem war in klinischen Studien zur Malariaphylaxe mit Malarone das Auftreten von Diarrhöe oder Erbrechen nicht mit einer herabgesetzten Wirksamkeit verbunden. Wie auch bei anderen Antimalariamitteln sollte Patienten mit Diarrhöe oder Erbrechen geraten werden, persönliche Schutzmaßnahmen (Benutzung von Repellantien, Moskitonetze) weiterhin zu beachten.

Bei Patienten mit akuter Malaria, die Diarrhöe oder Erbrechen entwickeln, sollte eine Alternativtherapie erwogen werden. Wenn Malarone zur Malariabehandlung bei diesen Patienten benutzt wird, sollte die Parasitämie engmaschig überwacht werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Malarone zur Behandlung der Malaria bei Kindern, die weniger als 11 kg wiegen, ist nicht belegt.

Bis jetzt liegen keine Daten von Malarone für die Behandlung der cerebralen Malaria oder anderer schwerer Manifestationen einer kompliziert verlaufenden Malaria einschließlich Hyperparasitämie, Lungenödem oder Nierenversagen vor.

Gewöhnlich tritt ein Rezidiv auf, wenn Malaria tertiana (*P. vivax*) mit Malarone allein behandelt wird. Reisende, bei denen eine intensive Exposition gegenüber *P. vivax* und *P. ovale* erwartet wird und Patienten, deren Malaria durch einen dieser Parasiten ausgelöst wurde, brauchen eine zusätzliche Behandlung mit einem Arzneimittel, das gegen Hypnozoiten wirksam ist.

Im Falle einer Rekrudescenz einer Malaria tropica nach der Behandlung mit Malarone oder im Falle des Versagens der Chemoprophylaxe sollten diese Patienten mit einem anderen Arzneimittel gegen Blutschizonten behandelt werden.

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

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Metoclopramid und Tetracyclin wurde eine signifikante Reduktion der Atovaquon-Plasmakonzentration beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Verabreichung von Atovaquon und Indinavir führt zu einer Verminderung der C_{min} von Indinavir (23 % Abnahme; 90 % CI 8-35 %). Atovaquon sollte aufgrund der Verminderung der Talspiegel von Indinavir nur mit Vorsicht gleichzeitig mit Indinavir angewendet werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Rifampicin oder Rifabutin wird die Atovaquon-Plasmakonzentration um ca. 50 % bzw. um ca. 34 % verringert (siehe Abschnitt 4.4).

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.

4.6 Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine Erfahrungen über die Anwendung von Atovaquon und Proguanilhydrochlorid als Kombination während der Schwangerschaft vor und das potentielle Risiko ist unbekannt. Tierstudien ergaben keinen Hinweis für die Teratogenität der Kombination. Die Einzelkomponenten haben keinen Einfluß auf die Geburt oder auf die pre- und postnatale Entwicklung gezeigt. Toxische Auswirkungen auf das Muttertier wurden bei tragenden Kaninchen während einer Teratogenitätsstudie beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Malarone während der Schwangerschaft sollte dann erwogen werden, wenn der erwartete Nutzen für die Mutter jedes potentielle Risiko für den Fötus überwiegt.

Die Proguanil-Komponente der Malarone Filmtabletten 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, sollen diese Ergänzungstherapie während der Einnahme von Malarone fortführen.

Stillzeit

In einer Studie an Ratten wurden 30 % der maternalen Plasmakonzentration von Atoquavon in der Milch gemessen. Bisher ist nicht bekannt, ob Atovaquon beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Proguanil tritt in geringen Mengen in die Muttermilch über.

Malarone sollte nicht von stillenden Frauen eingenommen werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es gibt keine Studien bezüglich des Einflusses von Malarone auf die Fahrtüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen, aber eine nachteilige Wirkung ist aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften der Wirkstoffe nicht zu erwarten.

4.8 Nebenwirkungen

Da Malarone ein Kombinationsarzneimittel aus Atovaquon und Proguanilhydrochlorid ist, können bei der Einnahme von Malarone die Nebenwirkungen erwartet werden, die auch bei der Anwendung der beiden einzelnen Arzneistoffe auftreten können. Bei den Dosierungen, die sowohl für die Malariabehandlung als auch für die Malariaphylaxe eingesetzt werden, sind die auftretenden Nebenwirkungen normalerweise leicht und von begrenzter Dauer. Es gibt keinen Hinweis auf eine additive Toxizität nach gleichzeitiger Verabreichung von Atovaquon und Proguanilhydrochlorid.

Nachfolgend werden die Nebenwirkungen, die mit der Anwendung von Malarone, Atovaquon oder Proguanilhydrochlorid in Verbindung gebracht werden, aufgelistet:

Blut und lymphatisches System: Anämie, Neutropenie, Panzytopenie bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion.

Endokrines und metabolisches System: Anorexie, Hyponatriämie.

Magen-Darmtrakt: Abdominelle Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Magenbeschwerden, Ulzerationen im Mund, Mundschleimhautentzündung.

Hepatobiliärer Trakt und Pankreas: erhöhte Leberenzymwerte, erhöhte Amylasewerte.

Daten aus klinischen Prüfungen zeigen, dass Veränderungen der Leberfunktionswerte reversibel und nicht mit unerwünschten klinischen Ereignissen verbunden waren.

Unterer Respirationstrakt: Husten.

Nervensystem: Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit.

Unspezifisch: Fieber, Angioödeme.

Haut: Hautausschlag (einschließlich Urtikaria), Haarausfall.

In klinischen Studien zur Malariaphylaxe waren die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen - unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit der Medikation bestand - wie folgt:

Kopfschmerzen, abdominelle Schmerzen und Durchfall. Diese Nebenwirkungen wurden vergleichbar häufig bei Patienten, die Malarone oder Placebo erhalten haben, beobachtet.

In klinischen Studien zur Malariabehandlung waren die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen - unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit der Medikation bestand - wie folgt: abdominelle Schmerzen, Kopfschmerzen, Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Husten. Diese Nebenwirkungen wurden generell vergleichbar häufig bei Patienten, die Malarone oder ein anderes Malariamittel erhielten, beobachtet.

4.9 Überdosierung

Bisher sind keine Fälle von Überdosierungen mit Malarone beobachtet worden.

Im Falle einer Überdosierung soll eine der Situation angepasste symptomatische und unterstützende Behandlung eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antimalariamittel

Therapeutische Eingruppierung:

ATC-Code: P01B B51

Wirkmechanismus

Die in Malarone 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-bc₁-Komplexes und der Zusammenbruch des mitochondrialen Membranpotentials. Ein Wirkmechanismus von Proguanil durch seinen Metaboliten Cycloguanil ist die Hemmung der Dihydrofolatreduktase, die die Desoxythymidylatsynthese unterbricht. Proguanil selbst ist auch wirksam gegen Malaria unabhängig von seinem Abbau zu Cycloguanil, und Proguanil ist im Gegensatz zu Cycloguanil in der Lage die Fähigkeit von Atovaquon zum Zusammenbruch des mitochondrialen Membranpotentials zu potenzieren. Dieser Mechanismus könnte die synergistische Wirkung bei der gleichzeitigen Anwendung von Atovaquon und Proguanil erklären.

Mikrobiologie

Atovaquon besitzt eine ausgeprägte Aktivität gegenüber *Plasmodium* spp. (*in vitro* IC₅₀ gegenüber *P. falciparum*: 0,23 – 1,43 ng/ml).

Es existieren keine Kreuzresistenzen zwischen Atovaquon und anderen Malariamitteln, die z. Z. im Gebrauch sind. Bei mehr als 30 *P. falciparum*-Isolaten wurde *in vitro* eine Resistenz gegenüber Chloroquin (41 % der Isolate), Chinin (32 % der Isolate), Mefloquin (29 % der Isolate) und Halofantrin (48 % der Isolate) nachgewiesen, nicht aber gegenüber Atovaquon (0 % der Isolate).

Die Antiprotozoen-Aktivität von Proguanilhydrochlorid kommt vorwiegend durch den Hauptmetaboliten Cycloguanil zustande (*in vitro* IC₅₀ gegenüber verschiedenen Stämmen von *P. falciparum*: 4 – 20 ng/ml; eine geringere Aktivität haben Proguanil selbst und ein weiterer Metabolit, 4-Chlorphenylbiguanid, die *in vitro* bei 600 – 3000 ng/ml liegen).

Bei *in-vitro*-Untersuchungen mit *P. falciparum* zeigte die Kombination von Atovaquon und Proguanil synergistische Wirkung. Diese gesteigerte Wirksamkeit konnte auch in klinischen Studien an sowohl immunen als auch nicht immunen Patienten gezeigt werden.

5.2 Pharmakokinetik

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

Resorption

Atovaquon ist eine sehr lipophile Substanz mit einer geringen Wasserlöslichkeit. Bei HIV-infizierten Patienten beträgt die absolute Bioverfügbarkeit einer 750 mg Einzeldosis von Atovaquon-Tabletten bei der Einnahme zusammen mit Nahrung 23 % mit einer interindividuellen Variabilität von etwa 45 %.

Geschwindigkeit und Ausmaß der Atovaquon-Resorption können durch die gleichzeitige Einnahme mit Nahrungsfetten deutlich verbessert werden; die AUC ist 2- bis 3-mal und $C_{\max}$ 5-mal höher gegenüber der nüchternen Einnahme. Patienten sollten Malarone zusammen mit einer Mahlzeit oder zusammen mit Milchprodukten einnehmen (siehe Abschnitt 4.2).

Proguanilhydrochlorid wird unabhängig von der Nahrungsaufnahme schnell und vollständig resorbiert.

Verteilung

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.

Das Verteilungsvolumen von Atovaquon beträgt $0,62 \pm 0,19$ l/kg.

Die Plasmaproteinbindung von Proguanil beträgt 75% .

Die Plasmaeiweißbindung von Atovaquon und Proguanil unterliegt keiner wechselseitigen Beeinflussung.

Metabolisierung

Es gibt keinen Hinweis, dass Atovaquon metabolisiert wird. Überwiegend (mehr als 90%) erfolgt die Ausscheidung unverändert über die Fäces, 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 scheint die Metabolisierungsrate von Proguanil keinen Einfluss auf die Behandlung der Erkrankung oder auf die Malariaphylaxe zu haben.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit von Atovaquon beträgt bei Erwachsenen 2 – 3 Tage, bei Kindern 1 – 2 Tage.

Die Clearance von Atovaquon beträgt $0,15 \pm 0,09$ ml/min/kg.

Die Eliminationshalbwertszeiten von Proguanil und Cycloguanil betragen sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern ungefähr 12 – 15 Stunden.

Pharmakokinetik bei älteren Patienten

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

Pharmakokinetik bei eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion 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 Patienten mit normaler Nierenfunktion gemessen wurden.

Die Werte für $C_{\max}$ und AUC von Atovaquon waren bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion um 64% bzw. um 54% reduziert. Bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion sind die Eliminationshalbwertszeiten von Proguanil ($t_{1/2}$ 39 h) und Cycloguanil ($t_{1/2}$ 37 h) verlängert, daraus resultiert bei wiederholter Einnahme die Gefahr einer Akkumulation der Arzneimittel im Körper (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

Pharmakokinetik bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion kommt es gegenüber gesunden Patienten zu keiner klinisch signifikanten Änderung der Exposition gegenüber Atovaquon.

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion 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 – 68 % vermindert.

Über Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische Toxizität

Unerwünschte Ereignisse aus Studien zur chronischen Toxizität der Kombination aus Atovaquon und Proguanilhydrochlorid waren nahezu vollständig auf Proguanil zurückzuführen und wurden bei Dosierungen beobachtet, die zu Expositionen führten, welche sich von den klinisch erwarteten Expositionen nicht signifikant unterscheiden haben. Da Proguanil weit verbreitet und gut verträglich in Dosierungen, wie sie auch mit Malarone verabreicht werden, zur Malariabehandlung und -prophylaxe eingesetzt wird, scheinen diese Ereignisse für die Klinik von geringer Bedeutung.

Studien zu Reproduktionstoxizität

An Ratten und Kaninchen wurde kein Hinweis auf die Teratogenität der Kombination gefunden. Zur Auswirkung der Kombination auf die Fertilität oder auf die pre- oder postnatale Entwicklung sind keine Daten verfügbar, aber Studien mit den Einzelbestandteilen von Malarone haben keinen Einfluß auf diese Parameter gezeigt. Bei Teratogenitätsstudien an Kaninchen mit der Kombination wurde eine nicht erklärte Toxizität im Muttertier beobachtet bei systemischen Belastungen vergleichbar mit denen, die beim Menschen nach der klinischen Anwendung beobachtet wurden.

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.

Kanzerogenität

Bei Onkogenitätsstudien mit Atovaquon an Mäusen zeigte sich eine erhöhte Inzidenz von Leberzelladenomen und -karzinomen. Mit Ratten konnten diese Ergebnisse nicht beobachtet werden 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 oder in Kombination mit Atovaquon liegen nicht vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Hilfsstoffe

Tablettenkern:

Poloxamer

Mikrokristalline Cellulose

Hyprolose

Povidon K30

Poly(O-carboxymethyl)stärke, Natriumsalz

Magnesiumstearat

Film:

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 Lagerungshinweise

Keine besonderen Anforderungen an die Aufbewahrung.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium-Blisterpackungen mit 12 Tabletten.

6.6 Hinweise für die Handhabung

Keine speziellen Hinweise.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

Eurim-Pharm Arzneimittel GmbH

Am Gänslehen 4-6

83451 Piding

Tel.: 08651/704-0

Fax: 08651/704-324

8. ZULASSUNGSNUMMER

53642.00.00

9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

25.11.2002

10. STAND DER INFORMATION

August 2002

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS

Verschreibungspflichtig

Dieses Arzneimittel enthält eine Kombination von Wirkstoffen, deren Wirkung in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt ist. Der pharmazeutische Unternehmer hat für dieses Arzneimittel dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte einen Erfahrungsbericht nach § 49 Abs. 6 AMG vorzulegen.