

**1. Bezeichnung des Arzneimittels**

Paludrine®  
Wirkstoff: Proguanilhydrochlorid

**2. Verschreibungsstatus/  
Apothekenpflicht**

Verschreibungspflichtig

**3. Zusammensetzung des Arzneimittels**

**3.1 Stoff- oder Indikationsgruppe**

Chemotherapeutikum

**3.2 Arzneilich wirksamer Bestandteil**

Eine Tablette enthält  
100 mg Proguanilhydrochlorid

**3.3 Sonstige Bestandteile**

Maisstärke, Calciumcarbonat, Gelatine,  
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

**4. Anwendungsgebiete**

Malariaphylaxe. Suppression des Malariaanfalls.

Eine Malariaphylaxe mit Paludrine® und Chloroquin gemeinsam ist für viele Länder mit mittlerem und hohem Infektionsrisiko (Zonen B und C der WHO-Klassifikation) sinnvoll.

**5. Gegenanzeigen**

Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen ist Vorsicht geboten.

**Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit**

Eine Schwangerschaft erhöht das Risiko einer Malariaerkrankung. Soweit bisher bekannt, kann Paludrine® in der empfohlenen Dosierung ohne Gefahr für Mutter und Fötus während der Schwangerschaft eingenommen werden.

Ausreichende Erfahrungen mit der Anwendung in den ersten 6 Monaten liegen jedoch nicht vor.

Eine Behandlung der Mutter mit Paludrine® während der Stillzeit ist möglich. Die mit der Muttermilch aufgenommene Menge an Paludrine® reicht jedoch nicht zum Schutz des Säuglings vor Malaria aus, so dass für den Säugling zusätzlich vorbeugende Maßnahmen erforderlich sind.

**6. Nebenwirkungen**

Gelegentlich auftretende leichte gastrointestinale Störungen verschwinden im Allgemeinen im weiteren Verlauf der Behandlung.

In seltenen Fällen wurden Haarausfall, Hautreaktionen, Mundulzera und Stomatitis beobachtet sowie eine leichte Abnahme der Zahl der Thrombozyten und der neutrophilen Granulozyten.

In sehr seltenen Fällen sind allergische Reaktionen wie Urtikaria oder ein angioneurotisches Ödem aufgetreten.

**7. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln**

Bei gleichzeitiger Einnahme von Magnesiumtrisilikat und Paludrine® wurde eine deutliche Verringerung der Proguanilresorption beobachtet. Die AUC für Paludrine® allein

von 3256 ng ml<sup>-1</sup> h war auf 1148 ng ml<sup>-1</sup> h für Paludrine® in Kombination mit dem Antazidum reduziert. Daher wird die gleichzeitige Verabreichung von Paludrine® und magnesiumhaltigen Antazida nicht empfohlen.

**8. Warnhinweise**

Keine

**9. Wichtigste Inkompatibilitäten**

Keine

**10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben**

Erwachsene:  
1 × 2 Tabletten (entspr. 200 mg Proguanilhydrochlorid) täglich

Kinder:  
unter 1 Jahr:  
1 × ¼ Tablette (entspr. 25 mg Proguanilhydrochlorid) täglich

1 bis 4 Jahre:  
1 × ½ Tablette (entspr. 50 mg Proguanilhydrochlorid) täglich

5 bis 8 Jahre:  
1 × 1 Tablette (entspr. 100 mg Proguanilhydrochlorid) täglich

9 bis 14 Jahre:  
1 × 1½ Tabletten (entspr. 150 mg Proguanilhydrochlorid) täglich

über 14 Jahre:  
Erwachsenendosis

Diese Dosierungsempfehlungen gelten auch bei gleichzeitiger Einnahme von Chloroquin.

**Dosierung bei Erwachsenen mit eingeschränkter Nierenfunktion**

Kreatinin-Clearance (ml/min)	Dosierung
≥ 60	1 × 2 Tabletten (entspr. 200 mg Proguanilhydrochlorid) täglich
20–59	1 × 1 Tablette (entspr. 100 mg Proguanilhydrochlorid) täglich
10–19	1 × ½ Tablette (entspr. 50 mg Proguanilhydrochlorid) jeden 2. Tag
< 10	1 × ½ Tablette (entspr. 50 mg Proguanilhydrochlorid) wöchentlich

Aus dem Schweregrad der Nierenfunktionsstörung und der Serumkreatininkonzentration lässt sich in etwa die entsprechende Kreatinin-Clearance ableiten:

Nierenfunktionsstörung (Übergänge sind fließend)	Serumkreatinin* (µmol/l)	Kreatinin-Clearance (ml/min/1,73m²)
—	—	≥ 60
leicht	150–300	20–59
mäßig	300–700	10–19
schwer	> 700	< 10

\* Ohne Berücksichtigung von Alter, Gewicht und Geschlecht erlaubt die Serumkreatininkonzentration nur eine annähernde Einschätzung der Nierenfunktion.

**11. Art und Dauer der Anwendung**

Die Tabletten sollten täglich am besten zur gleichen Uhrzeit nach einer Mahlzeit mit Wasser eingenommen werden. Kindern können die Tabletten zerkleinert mit Milch, Honig o. Ä. verabreicht werden.

Die Einnahme von Paludrine® sollte mindestens 24 Stunden vor der Ankunft in einem Malariagebiet beginnen, während des Aufenthaltes fortgesetzt und vier Wochen nach dem Verlassen des Gebietes beendet werden.

**12. Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel**

Symptome einer Überdosierung sind Hämaturie, Nierenreizung, epigastrische Beschwerden und Erbrechen. Da kein spezifisches Antidot zur Verfügung steht, erfolgt die Behandlung symptomatisch.

**13. Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind**

**13.1 Pharmakologische Eigenschaften**

Paludrine® ist sehr wirksam gegen die präerythrocytären, intrahepatischen Formen von Plasmodium falciparum. Die Wirkung auf die primären intrahepatischen Formen anderer Arten ist weniger gut dokumentiert. Es gibt Anzeichen, dass Paludrine® gegen Plasmodium vivax nur unmittelbar nach einer Erstinfektion wirksam ist. Es wirkt nicht gegen die latenten intrahepatischen Formen („Hypnozoiten“) von Plasmodium vivax und Plasmodium ovale.

Resistenz von Plasmodium falciparum gegen Paludrine® und verwandte Präparate besteht in Gebieten, in denen die Malaria endemisch ist, vor allem dort, wo Paludrine® früher in großem Umfang zur Prophylaxe eingesetzt wurde. Daher sollten in Gebieten, von denen bekannt ist oder vermutet wird, dass die Malariaerreger gegen Arzneimittel resistent sind, unbedingt am Ort Erkundigungen über die geeignete Malariaphylaxe eingeholt werden. Die Einnahme von Paludrine® allein gewährleistet möglicherweise keinen ausreichenden Schutz.

**13.2 Toxikologische Eigenschaften**

**Akute Toxizität**

S. Ziffer 12, „Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel“.

**Chronische Toxizität**

In Untersuchungen zur subchronischen Toxizität (bis 63 Tage) an Mäusen, Ratten und Affen wurden keine substanzspezifischen toxischen Effekte beobachtet.

**Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial**

Der Folsäureantagonist Proguanil induzierte in vitro in Bakterien und Säugerzellen in den üblichen Tests bis in den toxischen Konzentrationsbereich keine Genmutationen oder Chromosomenschäden. Der aktive Metabolit Cycloguanil induzierte Mutationen in einem folsäurebedürftigen Bakterienstamm, wahrscheinlich mittelbar durch Nucleinsäureverarmung im Medium und in den Testorganismen.

**Reproduktionstoxizität**

Die reproduktionstoxikologischen Eigenschaften von Proguanil sind unzureichend untersucht. Bei Nagetieren ergaben sich

Hinweise auf Fertilitätsstörungen und embryonale Wirkungen.

Ausreichende Erfahrungen mit der Anwendung in den ersten 6 Monaten der Schwangerschaft liegen nicht vor. Bei vorbeugender Anwendung während des letzten Trimesters wurden bisher keine Hinweise für eine Schädigung des Föten gefunden.

### 13.3 Pharmakokinetik

Proguanil wird nach oraler Gabe gut resorbiert. Ergebnisse von Studien zur absoluten Bioverfügbarkeit sind jedoch nicht publiziert. Bei Bilanzstudien wurden 31–53 % einer verabreichten Dosis im Urin wiedergefunden. Edstein et al. (Chemotherapy, 1988, 34: 385–392) ermittelten folgende Serumkonzentrationen bei Erwachsenen im „steady state“ nach Einnahme von 200 mg Proguanil täglich:

	Proguanil	Cycloguanil
$c_{\max}$ (ng/ml)	130,3 ± 16	52 ± 15,2
$c_{\min}$ (ng/ml)	35,2 ± 9,7	14 ± 4,2

Die Proguanilkonzentration in den Erythrozyten ist 4–5,8-mal höher als die zeitgleiche Konzentration im Plasma. Die Serumproteinbindung des Proguanils liegt bei 75 %. Proguanil wird im menschlichen Organismus in erheblichem Umfang metabolisiert. Biologisch aktiver Hauptmetabolit ist das Cycloguanil. Des weiteren entsteht ein inaktiver Metabolit, das Chlorphenylbiguanid. Das Ausmaß der Biotransformation zeigt eine große interindividuelle Variabilität, wahrscheinlich bedingt durch einen genetischen Polymorphismus. Ungefähr 3 % der Angehörigen der weißen Rasse sind „poor metabolisers“ (Helsby, N. et al., Br. J. clin. Pharmacol., 1990, 30: 593–598). Die klinische Relevanz dieses Phänomens ist nicht bekannt. Proguanil und Cycloguanil werden überwiegend renal durch tubuläre Sekretion ausgeschieden. Von der im Urin wiedergefundenen Wirkstoffmenge entfallen ca. 62 % auf unverändertes Proguanil, ca. 30 % auf Cycloguanil und ca. 8 % auf Chlorphenylbiguanid. Nach wiederholter Einnahme liegt die mittlere Serumhalbwertszeit des Proguanils bei ca. 20 Stunden (Bereich: 13–24 Stunden). Die Halbwertszeit des Cycloguanils ist etwas kürzer (8,3–16,9 Stunden).

### 13.4 Bioverfügbarkeit

Die Bioverfügbarkeit des aktiven Metaboliten Cycloguanil beträgt ca. 20 % der Bioverfügbarkeit des Proguanils.

### 14. Sonstige Hinweise

Es gibt keine Studien bezüglich des Einflusses von Paludrine® auf die Fahrtüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen.

### 15. Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre in Flaschen

### 16. Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Nicht über 30 °C lagern!  
Im Originalbehältnis lagern, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### 17. Darreichungsformen und Packungsgrößen

OP mit 100 Tabletten  N 3

### 18. Stand der Information

Dezember 2002

### 19. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers

AstraZeneca GmbH  
22876 Wedel  
Telefon: 0 41 03 / 70 80  
Telefax: 0 41 03 / 708 32 93  
E-Mail: azinfo@astrazeneca.com  
www.astrazeneca.de

Zentrale Anforderung an:

BPI Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 12 55  
88322 Aulendorf