

28. januar 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Atovaquone/Proguanil ”ratiopharm”, filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

 28327

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Atovaquone/Proguanil ”ratiopharm”

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Hver tablet indeholder: Atovaquon 250 mg.

 Proguanilhydrochlorid 100 mg.

 Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Filmovertrukne tabletter.

 Lyserøde, runde, bikonvekse filmovertrukne tabletter, præget med ”H” på den ene side og ”175” på den anden side. Tabletterne har en diameter på 10,90-11,30 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Forebyggelse af malaria forårsaget af *Plasmodium falciparum* hos voksne og børn, som vejer mindst 40 kg.

 Behandling af akut, ukompliceret malaria forårsaget af *Plasmodium falciparum* hos voksne og børn, som vejer 11 kg eller mere.

 De officielle og lokale retningslinjer om forekomst og resistens over for malariamedicin bør tages i betragtning. De officielle retningslinjer omfatter normalt WHO’s og Sundhedsstyrelsens anbefalinger.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

**Dosering**

Profylaktisk

 Profylaktisk behandling bør:

* Påbegyndes 24-48 timer inden ankomst til et endemisk område.
* Fortsættes under hele opholdet i det endemiske område.
* Fortsættes i 7 dage efter udrejse fra det endemiske område.

 Hos indbyggere (semi-immune) i endemiske områder er sikkerheden og virkningen af atovaquon/proguanil påvist i forsøg af op til 12 ugers varighed.

 Dosering hos voksne og børn, som vejer mindst 40 kg

 1 Atovaquone/Proguanil ”ratiopharm” tablet 1 gang daglig.

 Atovaquone/Proguanil ”ratiopharm” anbefales ikke til profylaktisk behandling af personer, som vejer mindre end 40 kg.

 Behandling

 *Voksne*

 4 Atovaquone/Proguanil ”ratiopharm” tabletter som enkelt dosis i tre på hinanden efterfølgende dage.

 *Børn, som vejer 11 kg eller mere*

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Dosis/dag** |
| **Legemsvægt (kg)** | **Antal tabletter** |
| **11-20** | **1 Atovaquone/Proguanil ”ratiopharm” tablet i 3 på hinanden efterfølgende dage** |
| **>20-30** | **2 Atovaquone/Proguanil ”ratiopharm” tabletter som en enkelt dosis i 3 på hinanden efterfølgende dage** |
| **>30-40** | **3 Atovaquone/Proguanil ”ratiopharm” tabletter som en enkelt dosis i 3 på hinanden efterfølgende dage** |
| **>40** | **Samme dosis som til voksne** |

 *Ældre*

 En farmakokinetisk undersøgelse tyder på, at dosisjustering ikke er nødvendig (se pkt. 5.2).

 *Nedsat leverfunktion*

 En farmakokinetisk undersøgelse tyder på, at dosisjustering ikke er nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Selvom der ikke foreligger nogen undersøgelser hos patienter med svært nedsat leverfunktion, forventes det ikke, at dosisjustering er nødvendig (se pkt. 5.2).

 *Nedsat nyrefunktion*

 Farmakokinetiske undersøgelser tyder på, at dosisjustering ikke er nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) bør der findes et alternativ til atovaquone/proguanil til behandling af akut *P. falciparum*-malaria, hvor det er muligt (se pkt. 4.4 og 5.2). For profylakse mod *P. falciparum*-malaria hos patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion se pkt. 4.3.

 **Administration**

 Den daglige dosis bør indtages på samme tid hver dag med mad eller mælkeprodukter (for at sikre maksimal absorption). Hvis patienten ikke tåler mad, bør Atovaquone/Proguanil ”ratiopharm” alligevel administreres, men den systemiske optagelse af atovaquon vil være reduceret. Hvis opkastning finder sted inden for 1 time efter dosering, bør dosis gentages.

**4.3 Kontraindikationer**

 Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

 Atovaquone/proguanil er kontraindiceret for profylakse mod *P. falciparum*-malaria hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

 Hvis personer, der får Atovaquone/Proguanil ”ratiopharm” mod malaria, kaster op inden for 1 time efter administration, bør dosis gentages. I tilfælde af diarré fortsættes med den anbefalede dosis. Absorptionen af atovaquon kan være nedsat hos patienter med diarré eller opkastning. I kliniske undersøgelser var diarré og opkastninger ikke associeret med en reduceret effekt af atovaquone/proguanil til profylaktisk malariabehandling. Som for andre antimalariamidler skal personer med diarré eller opkastning fortsætte med malariabeskyttende foranstaltninger i form af fysisk beskyttelse mod stik fra malariamyg dvs. ved anvendelse af insektafvisende produkter, myggenet.

 Ved diarré eller opkastning hos patienter med akut malaria bør alternativ behandling overvejes. Hvis Atovaquone/Proguanil ”ratiopharm” anvendes til behandling af malaria hos disse patienter, bør parasitæmi og patientens kliniske tilstand følges nøje.

 Atovaquone/proguanil er ikke undersøgt til behandling af cerebral malaria eller andre alvorlige manifestationer af kompliceret malaria, herunder hyperparasitæmi, pulmonalt ødem eller nyresvigt.

 Alvorlige allergiske reaktioner (herunder anafylaksi) er i enkelte tilfælde set hos personer, som fik atovaquone/proguanil. Hvis en allergisk reaktion (se pkt. 4.8) opstår, skal behandlingen med Atovaquone/Proguanil ”ratiopharm” straks afbrydes og passende behandling indledes.

 Atovaquone/proguanil har ikke nogen virkning mod hypnozoitter fra *plasmodium vivax*, idet parasitrecidiv hyppigt ses, når malaria forårsaget af *P. vivax* behandles med atovaquone/proguanil alene. Rejsende, der har været udsat for *P. vivax* eller *P. ovale,* og som udvikler malaria forårsaget af en af disse parasitter, har brug for yderligere behandling med et middel, der er aktivt over for hypnozoitterne.

 Ved genopblussen af *P. falciparum*-malaria efter behandling med Atovaquone/Proguanil ”ratiopharm” eller efter uvirksom kemoprofylakse med Atovaquone/Proguanil ”ratiopharm” bør patienten behandles med et andet middel med virkning på blodskizonterne, da det kan skyldes resistente parasitter.

 Parasitindholdet i blodet bør følges nøje ved samtidig behandling med tetracyklin (se pkt. 4.5).

 Samtidig administration af Atovaquone/Proguanil ”ratiopharm” og efavirenz eller boostede proteaseinhibitorer bør om muligt undgås (se pkt. 4.5). Samtidig anvendelse af Atovaquone/Proguanil ”ratiopharm” og rifampicin eller rifabutin anbefales ikke (se pkt. 4.5).

 Bør ikke gives samtidig med metoclopramid. Der bør gives et alternativt antiemetikum (se pkt. 4.5).

 Forsigtighed tilrådes ved initiering og seponering af malariaprofylakse eller behandling med Atovaquone/Proguanil ”ratiopharm” hos patienter i kontinuerlig behandling med warfarin eller andre coumarinbaserede antikoagulanter (se pkt. 4.5).

 Atovaquon kan øge niveauet af etoposid og dets metabolit (se pkt. 4.5). Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) anbefales det, hvor det end er muligt, at finde et alternativ til Atovaquone/Proguanil ”ratiopharm” til behandling af akut *P. falciparum*-malaria (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

 Sikkerhed og virkning af Atovaquone/Proguanil ”ratiopharm” (250 mg/100 mg tabletter) ved profylakse mod malaria hos personer, som vejer under 40 kg, eller ved behandling af malaria hos børn, som vejer under 11 kg, er ikke fastlagt.

Hjælpestof

*Natrium*

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

 Bør ikke gives samtidig med rifampicin eller rifabutin, da plasmakoncentrationen af atovaquon nedsættes signifikant med henholdsvis ca. 50 % og 34 % (se pkt. 4.4).

 Samtidig behandling med metoclopramid har været associeret med et signifikant fald (ca. 50 %) i plasmakoncentrationen af atovaquon (se pkt. 4.4). Der bør gives en anden antiemetisk behandling.

 Ved samtidig administration af efavirenz eller boostede proteaseinhibitorer er der set observeret fald i atovaquonkoncentrationen på op til 75 %. Denne kombination bør om muligt undgås (se pkt. 4.4).

 Proguanil kan øge den antikoagulerende effekt af warfarin og andre coumarinbaserede antikoagulanter og kan derved føre til øget risiko for blødninger. Mekanismen for interaktionen er ikke kendt. Forsigtighed tilrådes ved behandlingsstart og seponering af atovaquon-proguanil ved malariaprofylakse og -behandling hos patienter i kontinuerlig behandling med orale antikoagulanter. Baseret på INR (international normal ratio)-resultater kan dosisjustering af de orale antikoagulanter være nødvendig under og efter behandlingen med atovaquone/proguanil.

 Samtidig behandling med tetracyklin har været associeret med et signifikant fald i plasmakoncentrationer af atovaquon.

 Samtidig administration af atovaquon og etoposid i doser a 45 mg/kg/dag som profylakse mod PCP hos børn (n = 9) med akut lymfoblastær leukæmi har vist at øge plasmakoncentrationerne (AUC) af etoposid og dets metabolit etoposidcatechol med en median på henholdsvis 8,6 % (P = 0,055) og 28,4 % (P = 0,031) sammenlignet med co-administration af sulfamethoxazole-trimethoprim og etoposid. Forsigtighed tilrådes ved patienter, som får samtidig behandling med etoposid (se pkt. 4.4).

 Samtidig administration af atovaquon og indinavir nedsætter Cmin for indinavir (23 % nedsættelse; 90 % CI 8-35 %). Der bør udvises forsigtighed ved samtidig behandling med atovaquon og indinavir på grund af faldet i indinavir-niveauet.

 Proguanil metaboliseres primært af CYP2C19. Potentielle farmakokinetiske interaktioner med andre substrater, inhibitorer (f.eks. moclobemid, fluvoxamin) eller induktorer(f.eks. artemisinin, carbamazepin) af CYP2C19 er imidlertid ikke kendt (se pkt. 5.2).

**4.6 Graviditet og amning**

 Fertilitet

 Der findes ingen data vedrørende de kombinerede stoffernes virkning på fertiliteten, men studier af atovaquon og proguanil hver for sig har ikke vist sig at påvirke fertiliteten.

 Graviditet

 Sikkerheden af atovaquon og proguanilhydrochlorid til gravide er ikke fastlagt, og den potentielle risiko kendes ikke.

 Dyreforsøg har ikke vist evidens for teratogenicitet af stofferne i kombination. De individuelle komponenter har ikke vist påvirkning af parturitio eller pre- og postnatal udvikling (se pkt. 5.3). Teratogenicitetsstudier har vist maternel toksicitet hos drægtige kaniner (se pkt. 5.3).

 Atovaquone/Proguanil ”ratiopharm” bør kun anvendes til gravide kvinder, hvis de forventede fordele for moderen skønnes at opveje den potentielle risiko for barnet.

 Proguanil virker ved at hæmme dihydrofolatreduktase hos parasitten. Der er ingen kliniske data, der tyder på, at folattilskud forringer virkningen af lægemidlet. Kvinder, der tager folattilskud for at forebygge neuralrørsdefekt hos fosteret, skal fortsat tage dette tilskud samtidig med atovaquone/proguanil.

 Amning

 I et forsøg med rotter var atovaquonkoncentrationen i mælk 30 % af den maternelle plasmakoncentration. Det vides ikke, om atovaquon udskilles i human mælk.

 Proguanil udskilles i human mælk i små mængder.

 Atovaquone/Proguanil ”ratiopharm” må ikke anvendes under amning.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

 Ikke mærkning.

 Der foreligger rapporter om svimmelhed. Patienten skal informeres om, at man ikke må køre bil, betjene maskiner, eller deltage i aktiviteter, hvor man kan være til fare for sig selv eller andre, hvis man føler sig påvirket af lægemidlet.

**4.8 Bivirkninger**

 I kliniske studier med atovaquon/proguanil til behandling af malaria var de mest almindeligt rapporterede bivirkninger abdominalsmerter, hovedpine, appetitløshed, kvalme, opkastning, diarré og hoste. I kliniske studier med atovaquon/proguanil til malariaprofylakse var de mest almindeligt rapporterede bivirkninger hovedpine, abdominalsmerter og diarré.

 Nedenstående tabel viser en oversigt over bivirkninger, der i kliniske studier og efter markedsføring, er blevet indrapporteret og har en mistænkt (eller mulig) kausal sammenhæng med administration af atovaquon/proguanil. Bivirkningerne er anført efter følgende hyppigheder: meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

 *Pædiatrisk population*

 Der er begrænsede data om børn vedrørende langtidssikkerhed. Specielt er langtidsvirkning af atovaquon/proguanil på vækst, pubertet og almindelig udvikling ikke undersøgt.

| **Systemorganklasse** | **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Ikke kendt2** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Blod og lymfesystem |  | Anæmi Neutropeni 1 |  |  | Pancytopeni |
| Immunsystemet |  | Allergiske reaktioner  |  |  | Angioødem3Anaphylaksi(se pkt. 4.4)Vaskulitis3 |
| Metabolisme og ernæring |  | Hypo­natriæmi1Appetitløs­hed | Forhøjet amaylase-niveau1 |  |  |
| Psykiske forstyrrelser |  | Abnorme drømmeDepression | Angst | Hallucinationer | PanikanfaldGrådMareridtPsykotiske forstyrrelser |
| Nervesystemet | Hovedpine | SøvnløshedSvimmelhed |  |  | Anfald |
| Hjerte |  |  | Palpitationer |  | Takykardi |
| Mave-tarm-kanalen | Kvalme1OpkastningDiarréAbdominalsmerter |  | Stomatitis |  | Gastrointestinal intolerans3Sår i mundhulen3 |
| Lever og galdeveje |  | Forhøjede lever­enzymer1 |  |  | HepatitisKolestase3 |
| Hud og subkutane væv |  | Pruritus Udslæt | HårtabUrticaria |  | Stevens-Johnson syndromErythema multiforme2 BlisterEksfoliation Fotosensitivitets­reaktioner |
| Almene symptomer og reaktioner på administrations­stedet |  | Feber  |  |  |  |
| Luftveje, thorax og mediastinum |  | Hoste |  |  |  |

1Hyppigheden er udregnet på basis af kliniske forsøg med atovaquon. Patienter i disse forsøg har fået højere doser og har ofte haft komplikationer i relation til fremskreden hiv-infektion. Disse bivirkninger kan være observeret med lavere hyppighed eller er slet ikke set i kliniske forsøg med atovaquon/proguanil.

2 Observeret ved spontane rapporter efter markedsføring, hvorfor hyppigheden ikke er kendt.

3 Observeret for proguanil.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

 Der er ikke tilstrækkelig erfaring til at forudsige konsekvenser og foreslå specifik behandling af overdosering med atovaquon/proguanil. I de rapporterede tilfælde af overdosering med atovaquon/proguanil var virkningen imidlertid i overensstemmelse med de kendte bivirkninger for produktet. I tilfælde af overdosering skal patienten overvåges, og der skal gives støttende standardbehandling.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

 ATC-kode: P01BB51. Malariamidler. Proguanil kombinationer.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

 **Virkningsmekanisme**

 Atovaquone/Proguanil ”ratiopharm” er en fast kombination af atovaquon og proguanilhydrochlorid, som fungerer som blodskizonter, og som også har aktivitet mod hepatiske schizonter af *Plasmodium falciparum.*

 Indholdsstofferne i Atovaquone/Proguanil ”ratiopharm”, atovaquon og proguanil, griber ind i hver sin syntesevej for pyrimidin, som er nødvendig for replikationen af nukleinsyre. Atovaquons virkningsmekanisme mod *P. falciparum* skyldes en hæmning af elektrontransportkæden i parasittens mitokondrier via cytochrom bc1-komplekset og kollaps af mitokondrie-membranen. Proguanil udøver en virkning via metabolitten cycloguanil ved hæmning af dihydrofolatreduktase. Herved forhindres deoxythymidylatsyntesen. Proguanil har også en antimalariaeffekt, der virker uafhængigt af metaboliseringen til cycloguanil. Proguanil er i stand til at øge atovaquons evne til at forårsage kollaps af mitrokondriemembranen i malariaparasitten. Denne mekanisme kan muligvis forklare den synergi, der ses, når atovaquon og proguanil kombineres.

 **Mikrobiologi**

 Atovaquon er en potent hæmmer af *Plasmodium* spp.(IC50 over for *P. falciparum* er 0,23-1,43 ng/ml).

 **Resistens**

 Blandt mere end 30 *P. falciparum*-isolater, påvistes *in vitro*-resistens over for chloroquin (41 % af isolaterne), quinin (32 % af isolaterne), mefloquin (29 % af isolaterne) og halofantrin (48 % af isolaterne). Ingen isolater udviste resistens over for atovaquon (0 % af isolaterne).

 Offentliggjort *in vitro-*data viser imidlertid tilfælde med manglende respons på behandling med atovaquon/proguanil, som er forbundet med resistent *P. falciparum*-stamme. Resistensmekanismen er ikke blevet fuldstændigt klarlagt. Den kan omfatte punktmutationer i atovaquons målgen, *P. falciparum-*mitokondrier *cytochrom b-*genet.

 Forekomsten af resistens kan variere geografisk og over tid. Oplysninger om resistens fremgår af de officielle retningslinjer, der udstedes af bl.a. Sundhedsstyrelsen og WHO.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

 Der er ingen farmakokinetiske interaktioner mellem atovaquon og proguanil ved den anbefalede dosering.

 **Absorption**

 Atovaquon er stærkt lipofilt med lav vandopløselighed. Hos hiv-smittede patienter er den absolutte biotilgængelighed af 750 mg atovaquon enkeltdosis i tabletform 23 % efter fødeindtagelse med en interpersonel variation på 45 %. Fedtholdig mad øger graden og hastigheden af den mængde atovaquon, der absorberes. Således øges AUC 2-3 gange og Cmax 5 gange sammenlignet med fastende tilstand. Det anbefales at tage Atovaquone/Proguanil ”ratiopharm” med mad eller drikke, der indeholder mælk (se pkt. 4.2). Proguanilhydrochlorid absorberes hurtigt og fuldstændigt uanset fødeindtagelse.

 **Fordeling**

 Det tilsyneladende fordelingsvolumen for atovaquon og proguanil er en funktion af legemsvægt.

 Atovaquon er stærkt proteinbundet (> 99 %), men fortrænger ikke andre stærkt proteinbundne lægemidler *in vitro*. Væsentlige interaktioner med denne type lægemidler forventes derfor ikke.

 Atovaquons fordelingsvolumen efter oral administration til voksne og børn er tilnærmelsesvis 8,8 l/kg. Proguanil er 75 % proteinbundet. Proguanils fordelingsvolumen efter oral administration til voksne og børn er 20 til 42 l/kg. Bindingen af atovaquon og proguanil påvirkede ikke hinanden i humant plasma.

 **Metabolisme**

 Der er ingen tegn på, at atovaquon nedbrydes, og udskillelsen i urinen er meget lille. Hovedparten (> 90 %) udskilles uomdannet i fæces.

 Proguanilhydrochlorid nedbrydes delvist, primært ved hjælp af polymorf cytochrom P450-isoenzym 2C19, og mindre end 40 % udskilles uomdannet i urinen. Metabolitterne cycloguanil og 4-chlorofenylbiguanid udskilles ligeledes i urinen.

 Ved den anbefalede dosering med atovaquon/proguanil synes nedbrydningsgraden af proguanil ikke at have betydning for malariabehandling eller -forebyggelse.

 **Elimination**

 Halveringstiden for atovaquon er 2-3 dage hos voksne og 1-2 dage hos børn.

 Halveringstiden for både proguanil og cycloguanil er ca. 12-15 timer hos både voksne og børn.

 Clearance efter oral administration af atovaquon og proguanil er en funktion af legemsvægt. Clearance er ca. 70 % højere hos en patient med en legemsvægt på 80 kg i forhold til en patient, som vejer 40 kg.

 Den gennemsnitlige clearance efter oral administration hos pædiatriske og voksne patienter med en legemsvægt på 10-80 kg lå fra 0,8 til 10,8 l/time for atovaquon og fra 15 til 106 l/time for proguanil.

 **Farmakokinetik hos børn**

 I kliniske forsøg, hvor børn fik atovaquon/proguanil doseret efter kropsvægt, lå de lave niveauer af atovaquon, proguanil og cycloguanil hos børnene generelt inden for det interval, der blev observeret hos voksne.

 **Farmakokinetik hos ældre**

 Der er ingen klinisk signifikant forskel på unge og ældre med hensyn til absorptionsrate og absorptionsgrad af atovaquon og proguanil. Den systemiske koncentration af cycloguanil er højere hos ældre end hos unge (AUC er forhøjet med 140 %, og Cmax er forhøjet med 80 %), men der er ingen klinisk signifikant forskel på dets halveringstid (se pkt. 4.2).

 **Farmakokinetik ved nedsat nyrefunktion**

 Hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion er clearance og/eller AUC for oral atovaquon, proguanil og cycloguanil inden for samme interval som de værdier, der ses hos patienter med normal nyrefunktion. Atovaquons Cmax og AUC er nedsat med henholdsvis 64 % og 54 % hos voksne patienter med svært nedsat nyrefunktion. Halveringstiden for proguanil (t½ 39 timer) og cycloguanil (t½ 37 timer) er forlænget hos patienter med svært nedsat nyrefunktion, og der er mulighed for lægemiddelakkumulering ved gentagen dosering (se pkt. 4.2 og 4.4).

 **Farmakokinetik ved nedsat leverfunktion**

 Hos voksne patienter med let til moderat nedsat leverfunktion er koncentrationen af atovaquon ikke signifikant øget sammenlignet med raske patienter. Hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion er AUC for proguanil øget med 85 %, mens halveringstiden er uændret, og der er et fald på 65-68 % i Cmax og AUC for cycloguanil. Der findes ingen tilgængelige data om patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

 **Toksicitet efter gentagne doser**

 Alle fund i toksicitetsundersøgelser med gentagne doser med kombinationen atovaquon og proguanilhydrochlorid kunne udelukkende tilskrives proguanil og blev observeret ved doser, der ikke var signifikant forskellige fra de doser, der forventes anvendt klinisk. Da proguanil har været anvendt i vidt omfang og vist sig sikkert til behandling og forebyggelse af malaria i doser, der svarer til dem, der bruges i Atovaquone/Proguanil ”ratiopharm”, skønnes disse fund at være uden klinisk betydning.

 **Reproduktionstoksicitet**

 Der var ingen tegn på teratogenitet hos rotter og kaniner, der fik kombinationen. Der er ingen tilgængelige data vedrørende kombinationens påvirkning af fertilitet eller præ- og postnatal udvikling, men studier i de individuelle komponenter har ikke vist påvirkning af disse parametre. Hos kaniner, der fik atovaquon, sås maternel toksicitet ved plasmakoncentrationer på 0,6 til 1,3 gange den estimerede humane eksponering under malariabehandling.

 Der blev ved maternel toksicitet observeret skadelige virkninger hos kaninfostre, herunder nedsat fødselslængde, tidlig resorption og postimplantationstab.

 Kombinationen af atovaquon og proguanilhydrochlorid var hverken teratogen eller embryotoksisk for kaninfostre ved plasmakoncentrationer på op til henholdsvis 0,34 og 0,82 gange den estimerede humane eksponering under malariabehandling.

 **Mutagenicitet**

 En lang række mutagenicitetsprøver har ikke vist tegn på at atovaquon og proguanil som enkeltstoffer er mutagene. Der er ikke udført mutagenicitetsundersøgelser med kombinationen af atovaquon og proguanil.

 Cycloguanil, som er den aktive metabolit af proguanil, var også negativ i Ames’ test, men positiv i Lymphoma og Micronucleus assays på mus. Disse positive tests med cycloguanil (en dihydrofolatantagonist) forsvandt eller reduceredes signifikant ved supplerende folinsyre.

 **Karcinogenicitet**

 Onkogenicitetsstudier af mus med atovaquon alene viste en øget frekvens af hepatocellulære adenomer og karcinomer. Disse fund blev ikke gjort hos rotter, og mutagenicitetsprøverne var negative. Mus synes at være specielt følsomme over for atovaquon, og disse fund anses ikke for at være klinisk relevante. Proguanil alene har ikke vist karcinogenitet i mus eller rotter.

 Onkogenicitetsstudier med proguanil alene viste ingen karcinogenitet hos rotter og mus. Der er ikke lavet nogen onkogenicitetsstudier med proguanil i kombination med atovaquon.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

 Tabletkerne

 Poloxamer 188

 Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

 Lav-substitueret hydroxypropylcellulose (E463)

 Povidon K30 (E2101)

 Natriumstivelsesglycolat (Type A)

 Magnesiumstearat (E572)

 Kolloid vandfri silica (E551).

 Tabletovertræk

 Hypromellose (E464)

 Titandioxid (E171)

 Macrogol 400

 Macrogol 8000

 Rød jernoxid (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 3 år.

 HDPE-beholdere: Lægemidlet skal anvendes inden for 90 dage efter åbning.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Dette lægemiddel kræver ingen særlige opbevaringsforhold.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

 Klare Alu-pvc blisterkort, Aluminium/Aluminium blisterkort og HDPE-beholdere.

 Pakningsstørrelser:

 Alu-alu blisterkort: 1, 12, 21, 24, 28, 36 filmovertrukne tabletter.

 Alu-pvc blisterkort: 1, 12, 21, 24, 28, 36 filmovertrukne tabletter.

 HDPE-beholder med 38 mm PP-børnesikret lukning: 100 filmovertrukne tabletter.

 Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

 Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 ratiopharm GmbH

 Graf-Arco-Strasse 3

 89079 Ulm

 Tyskland

 **Repræsentant**

 Teva Denmark A/S

 Vandtårnsvej 83a

 2860 Søborg

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

 50608

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 2. juli 2013

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 28. januar 2022