

15. april 2021

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Malastad, filmovertrukne tabletter**

1. **D.SP.NR.**

 27909

1. **LÆGEMIDLETS NAVN**

 Malastad

1. **KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Hver tablet indeholder 250 mg atovaquon og 100 mg proguanilhydrochlorid.

 Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

1. **LÆGEMIDDELFORM**

 Filmovertrukne tabletter

 Pinkbrune til brune, runde, bikonvekse med skrå kant, filmovertrukne tabletter mærket med "404" på den ene side og med "G" på den anden side.

1. **KLINISKE OPLYSNINGER**
	1. **Terapeutiske indikationer**

 Lægemidlet er indiceret til:

* Forebyggelse af malaria forårsaget af *Plasmodium falciparum* hos voksne og børn, der vejer over 40 kg.
* Behandling af akut, ukompliceret malaria forårsaget af *Plasmodium falciparum* hos voksne og børn, der vejer 11 kg eller derover.

Officielle retningslinjer og lokale oplysninger om forekomst af resistens over for malariamidler bør tages i betragtning. Officielle retningslinjer vil normalt omfatte Verdenssundhedsorganisationens (WHO) og offentlige myndigheders retningslinjer.

* 1. **Dosering og indgivelsesmåde**

**Indgivelsesmåde**

Den daglige dosis bør indtages med mad eller en mælkedrik (for at sikre maksimal absorption af atovaquon) på samme tidspunkt hver dag.

Hvis patienterne ikke kan tåle mad, bør Malastad administreres, men den systemiske eksponering for atovaquon vil blive reduceret. Hvis opkastning finder sted inden for en time efter dosering, bør dosis gentages.

**Dosering**

Profylakse

Profylaktisk behandling bør:

* indledes 24-48 timer før ankomst til et malariaområde,
* fortsættes under hele opholdet,
* fortsættes 7 dage efter udrejse fra området.

Sikkerhed og effekt er undersøgt i studier af op til 12 ugers varighed hos beboere (semi-immune personer) i endemiske områder.

*Dosering til voksne og unge, der vejer over 40 kg*

1 Malastad tablet daglig.

Malastad 250 mg/100 mg tabletter anbefales ikke til malariaprofylakse til personer, der vejer mindre end 40 kg.

Behandling

*Dosering til voksne*

4 Malastad tabletter 1 gang daglig i 3 på hinanden følgende dage.

*Dosering til børn, der vejer 11 kg eller mere*

≥11 kg til < 20 kg: 1 tablet daglig i 3 på hinanden følgende dage.

>20 kg til < 30 kg: 2 tabletter én gang daglig i 3 på hinanden følgende dage.

>30 kg til < 40 kg: 3 tabletter én gang daglig i 3 på hinanden følgende dage.

≥ 40 kg: Dosis som til voksne.

 **Særlige populationer**

Dosis til ældre

Et farmakokinetisk studie indikerer, at dosisjustering ikke er nødvendig hos ældre (se pkt. 5.2).

Dosis ved nedsat leverfunktion

Et farmakokinetisk studie indikerer, at dosisjustering ikke er nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Selv om der ikke er udført studier af patienter med svært nedsat leverfunktion, er særlige forholdsregler eller dosisjustering ikke forudset (se pkt. 5.2).

Dosis ved 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 alternativer til Malastad til behandling af akut malaria forårsaget af *Plasmodium Falciparum*, hvor det er muligt (se pkt. 4.4 og 5.2). For profylakse mod malaria forårsaget af *Plasmodium falciparum* hos patienter med svært nedsat nyrefunktion, se pkt. 4.3.

* 1. **Kontraindikationer**

 Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for ét eller flere af hjælpestofferne angivet i pkt. 6.1.

Malastad er kontraindiceret til profylakse mod *Plasmodium falciparum* malaria hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min).

* 1. **Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

 Personer, der tager atovaquon/proguanil som malariaprofylakse eller -behandling, bør gentage dosis, hvis de kaster op inden for en time efter dosering. I tilfælde af diaré fortsættes med den anbefalede dosering. Absorptionen af atovaquon kan være nedsat hos patienter med diaré eller opkastning, men hos patienter, der ikke seponerede behandlingen, var diaré og opkastning ikke forbundet med en reduceret effekt i kliniske forsøg med atovaquon/proguanil til malariaprofylakse. Som for andre antimalariamidler anbefales det, at samtlige patienter, herunder patienter med diaré eller opkastning, fortsat anvender fysisk beskyttelse (afskrækningsmidler, imprægnerede myggenet).

Ved diaré eller opkastning hos patienter med akut malaria bør alternativ behandling overvejes. Hvis atovaquon/proguanil anvendes til behandling af malaria hos disse patienter, bør blodets indhold af parasitter og patientens kliniske tilstand følges nøje.

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

Der er nogle gange indberettet svære allergiske reaktioner (herunder anafylaksi) hos patienter, der tager atovaquon/proguanil. Hvis patienterne oplever en allergisk reaktion (se pkt. 4.8) bør atovaquon/proguanil seponeres øjeblikkeligt og passende behandling påbegyndes.

Atovaquon/proguanil har vist sig ikke at have nogen virkning mod hypnozoitter fra *plasmodium vivax*, idet parasitrecidiv hyppigt ses, når malaria forårsaget af *Plasmodium vivax* behandles med atovaquon/proguanil alene. Rejsende, der har været intenst udsat for *Plasmodium vivax* eller *Plasmodium ovale,* og som udvikler malaria forårsaget af én af disse parasitter, har brug for yderligere behandling med et middel, der er aktivt over for hypnozoitterne.

I tilfælde af nye infektionsudbrud forårsaget af *Plasmodium falciparum* efter behandling med atovaquon/proguanil, eller svigtende kemoprofylakse med atovaquon/proguanil, bør patienterne behandles med et andet blodskizontocid, da det kan skyldes resistente parasitter.

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

Samtidig behandling med atovaquon/proguanil og efavirenz eller boostede proteaseinhibitorer bør om muligt undgås (se pkt. 4.5). Samtidig behandling med atovaquon/proguanil og rifampicin eller rifabutin kan ikke anbefales (se pkt. 4.5).

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

Forsigtighed tilrådes ved initiering eller seponering af malariaprofylakse eller -behandling med atovaquon/proguanil 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 alternativer til behandling med atovaquon/proguanil af akut *Plasmodium falciparum* malaria (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

Sikkerheden og effektiviteten af atovaquon 250 mg/proguanilhydrochlorid 100 mg tabletter ved profylakse mod malaria hos patienter, som vejer under 40 kg, og ved behandling af malaria hos børn, som vejer under 11 kg, er ikke fastlagt.

Hjælpestoffer

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

* 1. **Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

 Bør ikke gives samtidig med rifampicin eller rifabutin, da det er kendt for at reducere plasmakoncentrationen af atovaquon med henholdsvis ca. 50 % og 34 % (se pkt. 4.4).

Samtidig behandling med metoclopramid har været forbundet med væsentlige nedsættelser (ca. 50 %) af plasmakoncentrationen af atovaquon (se pkt. 4.4). Der bør gives en anden antiemetisk behandling.

Ved samtidig administration af efavirenz eller boostede proteaseinhibitorer er der observeret fald i atovaquonkoncentrationen på op til 75 %. Denne kombination bør om muligt undgås (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 pga. faldet i dalniveauer af indinavir.

Proguanil kan øge effekten af warfarin og andre coumarinbaserede antikoagulanter og kan derved føre til øget risiko for blødninger. Mekanismen for denne potentielle interaktion er ikke kendt. Forsigtighed tilrådes ved behandlingsstart eller seponering af malariaprofylakse og -behandling med atovaquon/proguanil hos patienter i kontinuerlig behandling med orale antikoagulanter. Baseret på INR resultater kan dosisjustering af de orale antikoagulanter være nødvendig under eller efter behandlingen med atovaquon/proguanil.

Samtidig behandling med tetracyclin har været forbundet med nedsættelser af plasmakoncentrationen af atovaquon.

Co-administration af atovaquon i doser på 45 mg/kg/dag hos børn (n = 9) med akut lymfoblastær leukæmi som profylakse for PCP, 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 etoposid og sulfamethoxazole-trimethoprim). Forsigtighed tilrådes ved patienter, som får samtidig behandling med etoposid (se pkt. 4.4).

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

* 1. **Graviditet og amning**

Graviditet

Sikkerheden af atovaquon og proguanilhydrochlorid ved samtidig administration til brug ved human graviditet er ikke blevet fastslået, og den potentielle risiko er ukendt.

Kombinationen viste ingen tegn på teratogenicitet i dyreforsøg. De individuelle bestanddele viste ikke påvirkning af parturitio eller den præ- og postnatale udvikling. Maternal toksicitet blev set hos drægtige kaniner i et teratogenicitetsstudie (se pkt. 5.3). Anvendelsen af atovaquon/proguanil under graviditet bør kun overvejes, hvis den forventede fordel for moderen er større end enhver risiko for fostret.

Proguanilbestanddelen af atovaquon/proguanil virker ved at hæmme dihydrofolatreduktase hos parasitten. Der er ingen kliniske data, der tyder på, at folattilskud forringer virkningen af lægemidlet. Gravide kvinder eller kvinder, der planlægger graviditet, og som tager folattilskud for at forebygge neuralrørsdefekt hos fosteret, bør fortsat tage dette tilskud samtidig med atovaquon/proguanil.

Amning

I et studie af rotter var atovaquonkoncentrationen i mælk 30 % af den maternelle plasmakoncentration. Det vides ikke, om atovaquon udskilles i modermælken hos mennesker.

Proguanil udskilles i modermælk i små mængder.

Atovaquon/proguanil bør ikke anvendes i ammeperioden.

* 1. **Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

 Ikke mærkning.

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Der er set tilfælde af svimmelhed. Patienter bør advares om, at de, hvis de påvirkes, ikke bør føre motorkøretøj, betjene maskiner eller deltage i aktiviteter, hvor de udsætter sig selv eller andre for risiko.

* 1. **Bivirkninger**

 I kliniske forsøg med atovaquon/proguanil til behandling af malaria var de hyppigst indberettede bivirkninger abdominalsmerter, hovedpine, appetitmangel, kvalme, opkastning, diaré og hoste. I kliniske forsøg med atovaquon/proguanil til malariaprofylakse var de hyppigst indberettede bivirkninger hovedpine, abdominalsmerter og diaré.

Nedenstående skema indeholder en oversigt over bivirkninger set i kliniske studier og spontant rapporteret efter markedsføringen, og som 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), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

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

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **System organ klasse** | **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Ikke kendt2**  |
| **Blod og lymfesystem** |  | Anæmi. Neutropeni1.  |  | Pancytopeni. |
| **Immunsystemet** |  | Allergiske reaktioner. |  | Angioødem3. Anafylaksi (se pkt. 4.4). Vaskulitis3. |
| **Metabolisme og ernæring** |  | Hyponatriæmi1. Appetitmangel. | Forhøjet amylase-niveau1. |  |
| **Psykiske forstyrrelser** |  | Abnorme drømme. Depression. | Angst.  | Panikanfald. Gråd. Hallucinationer. Mareridt. |
| **Nervesystemet** | Hovedpine. | Søvnløshed. Svimmelhed. |  | Krampeanfald. |
| **Hjerte** |  |  | Palpitationer. | Takykardi. |
| **Mave-tarm-kanalen** | Kvalme1. Opkastning. Diaré. Abdominal-smerter. |  | Stomatitis. | Gastrisk intolerans3. Mundsår3. |
| **Lever og galdeveje** |  | Forhøjede leverenzymer1. |  | Hepatitis. Kolestase3. |
| **Hud og subkutane væv** |  | Pruritus. Udslæt. | Hårtab. Urticaria. | Stevens-Johnson's syndrom. Erythema multiforme. Blærer3Hudeksfoliation. Fotosensitivitet. |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |  | Feber.  |  |  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |  | Hoste. |  |  |

1 Hyppigheden 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 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. Sundhedspersonale 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)

* 1. **Overdosering**

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

* 1. **Udlevering**

 B

1. **FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**
2. **Terapeutisk klassifikation**

 ATC-kode: P 01 BB 51. Malariamidler, biguanider, proguanilkombinationer.

* 1. **Farmakodynamiske egenskaber**

 Atovaquon/proguanil 250 mg/100 mg filmovertrukne tabletter er en fast dosiskombination af atovaquon og proguanilhydrochlorid, der virker som et blodskizontocid, og ligeledes er aktiv mod hepatiske skizonter af *Plasmodium falciparum*.

 Virkningsmåde

 Bestanddelene af atovaquon 250 mg/proguanilhydrochlorid 100 mg tabletter, atovaquon og proguanilhydrochlorid, griber ind i to forskellige synteseveje for pyrimidin, som er nødvendige 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. En virkningsmekanisme for proguanil, via metabolitten cycloguanil, er hæmning af dihydrofolatreduktase. Herved forhindres deoxythymidylatsyntesen. Proguanil har også en antimalariaeffekt, der virker uafhængigt af metaboliseringen til cycloguanil. Proguanil, men ikke cycloguanil, er i stand til at øge atovaquons evne til at forårsage kollaps af mitrokondriemembranen i malariaparasitten. Denne mekanisme kan muligvis forklare den synergisme, der ses, når atovaquon og proguanil kombineres.

Resistens

Der er i litteraturen offentliggjort tilfælde af manglende reaktion på atovaquon-proguanil sammen med resistens over for stammer af *P. falciparum*. Resistensmekanismen kan omfatte involvering af punktmutationer i target-genet af atovaquon, *P. falciparum* mitokondrie *cytochrom b*-genet. Denne resistensmekanisme er imidlertid ikke fuldt belyst.

Resistensens prævalens kan variere geografisk og over tid. Oplysninger om resistens kan hentes fra officielle retningslinjer, såsom sundhedsmyndighedernes og WHO’s retningslinjer.

* 1. **Farmakokinetiske egenskaber**

 Der er ingen farmakokinetiske interaktioner mellem atovaquon og proguanil ved den anbefalede dosering. I kliniske forsøg, hvor børn havde modtaget atovaquon/proguanil­hydrochlorid doseret efter kropsvægt, var dalværdierne af atovaquon, proguanil og cycloguanil hos børnene generelt inden for samme område som hos voksne.

Absorption

Atovaquon er stærkt lipofilt med lav vandopløselighed. Hos hiv-smittede er den absolutte biotilgængelighed af en enkeltdosis på 750 mg atovaquon i tabletform 23 % efter fødeindtagelse med en interindividuel variabilitet på ca. 45 %.

Fedtholdig mad øger graden og hastigheden af den mængde atovaquon, der absorbers. Således øges AUC 2-3 gange og Cmax 5 gange sammenlignet med fastende tilstand. Patienterne anbefales at tage atovaquon/proguanil tabletter sammen med mad, fortrinsvis fedtholdig mad eller en mælkedrik (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,* hvilket indicerer, at signifikant interaktion med andre lægemidler som følge af fortrængning ikke er sandsynlig*.*

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 fra 20 til 42 l/kg.

Bindingen af atovaquon og proguanil påvirkede ikke hinanden i humant plasma.

Biotransformation

Der er ingen tegn på, at atovaquon nedbrydes, og udskillelsen i urinen er ubetydelig. 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.

Under administration af atovaquon/proguanilhydrochlorid ved den anbefalede dosering synes nedbrydningsgraden af proguanil ikke at have betydning for behandling eller forebyggelse af malaria.

Udskillelse

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 stiger med stigende legemsvægt og er ca. 70 % højere ved en patient på 80 kg i forhold til en patient på 40 kg. Den gennemsnitlige clearance efter oral administration hos børn og voksne patienter, der vejer 10 til 80 kg, er fra 0,8 til 10,8 l/time for atovaquon og fra 15 til 106 l/time for proguanil.

Farmakokinetik hos ældre

Der er ingen klinisk signifikant forskel på unge og ældre med hensyn til gennemsnitlig absorptionshastighed og absorptionsgrad af atovaquon eller proguanil. Den systemiske koncentration af cycloguanil er højere hos ældre end hos unge patienter (AUC er forøget med 140 % og Cmax forøget 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.

Atovaquon Cmax og AUC er nedsat med henholdsvis 64 % og 54 % hos 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 patienter med let til moderat nedsat leverfunktion er koncentrationen af atovaquon ikke signifikant øget sammenlignet med raske.

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.

Data mangler om patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

* 1. **Prækliniske sikkerhedsdata**

Kronisk toksicitet

Fund i de kroniske toksicitetsundersøgelser med kombinationen atovaquon + 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 kombinationen, skønnes disse fund at være uden klinisk betydning.

Reproduktionstoksicitet

Kombinationen indikerede ingen teratogene virkninger hos rotter og kaniner. Der findes ingen tilgængelige data vedrørende virkningerne af kombinationen på fertilitet eller den præ- og postnatale udvikling, men studier af de individuelle bestanddele i atovaquon/proguanilhydrochlorid har ikke vist nogen effekt på disse parametre. I et teratogenicitetsstudie af kaniner med denne kombination blev der fundet uforklaret maternel toksicitet ved en systemisk eksponering svarende til den, der blev observeret hos mennesker efter klinisk brug.

Mutagenicitet

En lang række mutagenicitetsprøver har ikke vist tegn på, at atovaquon eller proguanil som enkeltstoffer er mutagene.

Der er ikke foretaget mutagenicitetsstudier med atovaquon i kombination med proguanil.

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

Karcinogenicitet

Onkogenicitetsstudier af atovaquon alene hos mus viste en øget forekomst 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.

Onkogenicitetsstudier af proguanil alene har ikke vist karcinogenitet i mus eller rotter.

Der er ikke foretaget onkogenicitetsstudier af proguanil i kombination med atovaquon.

1. **FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**
	1. **Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Poloxamer 188

Mikrokrystallinsk cellulose

Lavsubstitueret hydroxypropylcellulose

Povidon K30

Natriumstivelsesglycolat (type A)

Kolloid vandfri silica

Magnesiumstearat

Overtræk

Hypromellose

Titandioxid (E171)

Rød jernoxid (E172)

Macrogol 400

Macrogol 8000

* 1. **Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

* 1. **Opbevaringstid**

 3 år.

* 1. **Særlige opbevaringsforhold**

 Ingen særlige opbevaringsbetingelser.

* 1. **Emballagetyper og pakningsstørrelser**

 Blisterpakning af PVC/PVDC (klar) og hårdthærdet PVC/PVDC-aluminiumsfolie indeholdende 12 tabletter.

 Pakningsstørrelser: 12, 24, 36, 48 og 60 stk.

 Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

* 1. **Regler for destruktion og anden håndtering**

 Ingen særlige forholdsregler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 Stada Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

D-61118 Bad Vilbel

Tyskland

**Repræsentant**

PharmaCoDane ApS

Marielundvej 46 A

2730 Herlev

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

 49041

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 26. juli 2012

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 15. april 2021