

23. august 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Provaqomyl, filmovertrukne tabletter**

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

 27654

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Provaqomyl

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Hver filmovertrukket tablet indeholder 250 mg atovaquon og 100 mg proguanilhydrochlorid.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver filmovertrukken tablet indeholder 3,82 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Filmovertrukne tabletter (tabletter)

Brungule, runde, bikonvekse filmovertrukne tabletter mærket med ’A-P’ over ’2’ på den ene side og ’M’ på den anden side.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Provaqomyl er en fast kombination af atovaquon og proguanilhydrochlorid, som virker på blodskizonterne og som også er aktiv imod *Plasmodium falciparum* leverskizonter. Det er indiceret til:

Forebyggelse af malaria forårsaget af *Plasmodium falciparum*.

Behandling af akut, ukompliceret malaria forårsaget af *Plasmodium falciparum*.

Da Provaqomyl er effektiv mod lægemiddelfølsom og lægemiddelresistent *P. falciparum* anbefales det især til profylakse og behandling af *P. falciparum* malaria, hvor patogenerne kan være resistente over for andre malariamidler.

Officielle retningslinjer og lokal information om forekomst af resistens over for lægemidler mod malaria bør tages i betragtning. Officielle retningslinjer vil normalt følge WHO’s og de nationale myndigheders anbefalinger.

**4.2 Dosering og administration**

 Dosering

Profylakse

Profylaktisk behandling bør

* indledes 1-2 døgn før ankomst til et malariaområde
* fortsættes under hele opholdet
* fortsættes 7 dage efter udrejse fra området.

Sikkerhed og effektiviteten af atovaquon/proguanil til indbyggere (semi-immune individer) i endemiske områder, er fastlagt ved studier af op til 12 ugers varighed.

Hos ikke-immuniserede personer var den gennemsnitlige eksponeringsvarighed 27 dage i kliniske studier.

*Dosering til voksne*

En tablet dagligt.

Provaqomyl frarådes til malariaprofylakse hos personer, der vejer under 40 kg. Andre lægemidler kan være mere passende for malariaprofylakse hos personer der vejer under 40 kg

Malariabehandling

*Voksne*

Fire Provaqomyl filmovertrukne tabletter én gang dagligt i tre på hinanden følgende dage.

*Børn*

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Dosering/dag** |
| **Kropsvægt (kg)** | **Tabletantal** |
| 11-20 | En tablet dagligt i tre på hinanden følgende dage |
| 21-30 | To tabletter én gang dagligt i tre på hinanden følgende dage |
| 31-40 | Tre tabletter én gang dagligt i tre på hinanden følgende dage |
| >40 | 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 er udført undersøgelser hos patienter med svært nedsat leverfunktion, forventes ingen særlige forholdsregler eller dosisjusteringer (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 alternativ behandling af akut *P. falciparum malari*, hvor det er muligt (se pkt. 4.4 og 5.2). For profylakse mod *P. falciparum* malaria hos patienter med svært nedsat nyrefunktion, se pkt. 4.3.

Administration

Den daglige dosis skal tages med mad eller en mælkeholdig drik (for at sikre maksimal absorption) på samme tidspunkt hver dag.

Hvis patienten ikke er i stand til at indtage føde, skal Provaqomyl administreres, men den systemiske eksponering vil være reduceret. Ved opkastning inden for en time efter dosering, bør dosis gentages.

**4.3 Kontraindikationer**

 Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

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

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

 Sikkerheden og effektiviteten af Provaqomyl ved profylakse mod malaria hos personer, der vejer under 40 kg, og ved behandling af malaria hos børn, der vejer under 11 kg, er ikke fastlagt.

Personer, der tager Provaqomyl som malariaprofylakse eller –behandling, bør gentage dosis, hvis de kaster op inden for en time efter dosering. I tilfælde af diarré fortsættes med den anbefalede dosering.

Absorptionen af atovaquon kan være nedsat hos patienter med diarré eller opkastning. I kliniske undersøgelser var diarré og opkastninger ikke associeret med en reduceret virkning af atovaquon-proguanil til profylaktisk malariabehandling. Som for andre antimalaria­midler, skal personer med diarré eller opkastning fortsætte med malariabeskyttende foranstaltninger i form af fysisk beskyttelse (afskrækningsmidler, imprægnerede myggenet).

Ved diaré og/eller opkastning hos patienter med akut malaria bør alternativ behandling overvejes. Hvis Provaqomyl anvendes til behandling af malaria hos disse patienter, bør parasitæmi 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.

Alvorlige allergiske reaktioner (inklusive anafylaksi) er i enkelte tilfælde set hos personer, som fik atovaquon-proguanil. Hvis en allergisk reaktion (se pkt. 4.8) opstår, skal behandlingen med Provaqomyl straks afbrydes og passende behandling indledes.

Atovaquon-proguanil har ikke nogen virkning mod hypnozoitter fra *plasmodium vivax*, idet parasitrecidiv ses hyppigt, når malaria forårsaget af *P. vivax* behandles med atovaquon-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 Provaqomyl eller efter uvirksom kemoprofylakse med atovaquon-proguanil, bør patienten behandles med et andet middel med virkning på blodskizonterne, da det kan skyldes resistente parasitter.

Parasitæmi bør følges nøje hos patienter, der er i samtidig behandling med tetracyclin (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af atovaquon-proguanil og efavirenz eller boostede proteaseinhibitorer bør om muligt undgås (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af atovaquon-proguanil 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 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 alternative behandlinger af akut *P. falciparum* malaria (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

Dette lægemiddel indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (*Lapp Lactase deficiency*) eller glucose/galactosemalabsorption.

**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 observeret fald i atovaquonkoncentrationen på op til 75%. Denne kombination bør om muligt undgås (se pkt. 4.4).

Proguanil kan øge den antikoagulende 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 atovaquon-proguanil.

Samtidig behandling med tetracyclin har været associeret med et signifikant fald i plasmakoncentrationer 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 hovedsageligt af CYP2C19. Potentielle farmakokinetiske interaktioner med andre CYP2C19-substrater, -hæmmere (f.eks. moclobemid, fluvoxamin) eller -induktorer (f.eks. artemisinin, carbamazepin) er imidlertid ukendt (se pkt. 5.2).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

 Graviditet

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

Dyrestudier (i rotte og kanin) har ikke vist evidens for teratogenicitet af stofferne i kombination (se pkt. 5.3).

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).

Provaqomyl 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 i den fødedygtige alder, der tager folattilskud for at forebygge neuralrørsdefekt hos fosteret, skal fortsat tage dette tilskud samtidig med Provaqomyl.

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.

Provaqomyl skal ikke anvendes under amning.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om kombinationens effekt på fertilitet, men i dyrestudier har de enkelte komponenter atovaquon og proguanil ikke vist nogen effekt på fertiliteten (se pkt. 5.3).

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

 Ikke mærkning.

Der er set tilfælde af svimmelhed. Patienten bør informeres om at hvis man oplever dette, må man ikke køre motorkøretøj, betjene maskiner eller lave andre aktiviteter, der kan udsætte en selv eller andre for fare.

**4.8 Bivirkninger**

 I kliniske studier med atovaquon-proguanil til behandling af malaria var de mest almindeligt rapporterede bivirkninger abdominalsmerter, hovedpine, appetitmangel, kvalme, opkastning, diaré og hoste.

I kliniske studier med atovaquon-proguanil til malariaprofylakse var de mest almindeligt rapporterede bivirkninger hovedpine, abdominalsmerter og diaré.

Nedennævnte bivirkninger er set i kliniske studier og efter markedsføringen af atovaquon-proguanil 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).

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

| **Systemorganklasse** | **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Ikke kendt** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Blod og lymfesystem |  | AnæmiNeutropeni1 |  |  | Pancytopeni |
| Immunsystemet |  | Allergiske reaktioner |  |  | Angiødem3Anafylaksi (se pkt. 4.4) Vaskulitis3 |
| Metabolisme og ernæring |  | Hypo-natriæmi1Appetit-mangel | Forhøjet amylase-niveau1 |  |  |
| Psykiske forstyrrelser |  | Abnorme drømme Depression | Angst | Hallucinationer | PanikanfaldGrådMareridtPsykotisk lidelse |
| Nervesystemet | Hovedpine | SøvnløshedSvimmelhed |  |  | Anfald |
| Hjerte |  |  | Palpitationer |  | Takykardi |
| Luftveje, thorax og mediastinum |  | Hoste |  |  |  |
| Mave-tarm-kanalen | Kvalme1 OpkastningDiaréAbdominal-smerter |  | Stomatitis |  | Gastro-intestinal intolerans3 Sår i mundhulen3 |
| Lever og galdeveje |  | Forhøjede leverenzymer1 |  |  | Hepatitis Kolestase3 |
| Hud og subkutane væv |  | PruritusUdslæt | HårtabUrticaria |  | Stevens-Johnsons syndromErythema multiforme BlisterEksfoliationFoto-sensibilitet |
| Almene symptomer og reaktioner på administrations-stedet |  | Feber |  |  |  |

 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 været 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. 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 i overensstemmelse med de kendte bivirkninger for produktet. I tilfælde af overdosering skal patienten overvåges og der skal gives støttende standard behandling.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

 Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiprotozo-midler, malariamidler, proguanil, kombinationer. ATC-kode: P 01 BB 51.

 Virkningsmekanisme

Indholdsstofferne i Provaqomyl, atovaquon og proguanilhydrochlorid 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 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 virkning har cycloguanil ikke. Denne mekanisme kan muligvis forklare den synergisme, der ses, når atovaquon og proguanil kombineres som i Provaqomyl.

Mikrobiologi

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

Resistens

Atovaquon er ikke krydsresistent med nogen andre antimalaria midler under samtidig brug.

*In vitro* studier blandt mere end 30 *P. falciparum* isolater, påvistes 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).

Proguanils antimalaria aktivitet udøves via den primære metabolit cycloguanil (*in vitro* IC50 mod en række *P. falciparum* stammer ved 4-20 ng/ml; noget af proguanils og en anden metabolits (4-chlorophenylbiguanide) aktivitet er observeret *in vitro* ved 600-3000 ng/ml).

I *in vitro* studier med *P. falciparum* viste kombinationen af atovaquon og proguanil sig at være synergistisk. Denne forbedrede virkning blev også vist i kliniske studier med både immuniserede og ikke-immuniserede patienter.

**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 er den absolutte biotilgængelighed af 750 mg atovaquon i tabletform 23 % efter fødeindtagelse med en interindividuel variation på omkring 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 Provaqomyl med mad eller en mælkeholdig drik (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 lå 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 forsvindende. 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 synes nedbrydningsgraden af proguanil ikke at have betydning for behandling eller forebyggelse af malaria.

Elimination

Halveringstiden for atovaquon er ca. 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 øges med øget legemsvægt og er ca. 70% højere hos en person på 80 kg i forhold til en på 40 kg. Den gennemsnitlige clearance efter oral administration hos pædiatriske og voksne patienter, der vejer mellem 10 og 80 kg er fra 0,8 til 10,8 l/time for atovaquon og fra 15 til 106 l/time for proguanil.

Farmakokinetiske forhold hos børn

I kliniske studier, hvor børn har fået atovaquon/proguanil doseret ved legemsvægt, var de laveste niveauer af atovaquon, proguanil og cycloguanil hos børn generelt inden for intervallet observeret hos voksne.

Farmakokinetiske forhold 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 øget med 140% og Cmax er øget med 80%), men der er ingen klinisk signifikant forskel på dets halveringstid (se pkt. 4.2.)

Farmakokinetiske forhold 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).

Farmakokinetiske forhold ved nedsat leverfunktion

Hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion er koncentrationen af atovaquon ikke signifikant øget sammenlignet med patienter med normal leverfunktion.

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).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

 Toksicitet efter gentagne doser

Alle fund i toksicitetsforsøg med gentagne doser 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 Provaqomyl skønnes disse fund at være uden klinisk betydning.

Reproduktionstoksicitet

Der var ingen tegn på teratogen virkning af kombinationen i rotter og kaniner. Der er ingen data vedrørende kombinationens virkning på fertilitet eller pre- og postnatal udvikling, men studier af de individuelle komponenter i atovaquon/proguanil har ikke vist påvirkning af disse parametre. I et teratogenicitetsstudie i kaniner, der fik kombinationen, sås en uforklarlig maternel toksicitet ved systemisk påvirkning identisk med det, der er observeret i mennesker efter klinisk brug.

Mutagenicitet

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

Der er ikke udført mutagenicitetsstudier med kombinationen atovaquon og 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 resultater med cycloguanil (en dihydrofolatantagonist) blev signifikant reduceret eller forsvandt ved supplerende folinsyre.

Karcinogenicitet

I onkogenicitetsstudier med atovaquon alene i mus sås en øget frekvens af hepatocellulære adenomer og karcinomer. Disse fund blev ikke gjort hos rotter, og mutagenicitetsforsøgene var negative. Mus synes at være specielt følsomme over for atovaquon, og disse fund anses ikke for at være klinisk relevante.

Onkogenicitetsstudier med proguanil alene har ikke vist karcinogenicitet i mus eller rotter.

Der er ikke udført onkogenicitetsstudier med kombinationen atovaquon og proguanil.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

**Tabletkerne**

Cellulose, mikrokrystallinsk

Povidon (K-30)

Crospovidon type A

Poloxamer 188

Magnesiumstearat

**Filmovertræk**

Titandioxid (E171)

Lactosemonohydrat

Macrogol 4000

Hypromellose 15cP (E464)

Hypromellose 50cP (E464)

Hypromellose 3cP (E464)

Rød jernoxid (E172)

Sort jernoxid (E172)

Gul jernoxid (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

PVC-Aluminium foil blister: 2 år.

 OPA/Aluminium/PVC – Aluminium foil blister: 2 år.

PVC/PVdC – Aluminium foil blister: 3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Opbevar i original beholder for at beskytte mod fugt.

PVC-Aluminium blister: Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

 PVC-Aluminium blisterfolie.

OPA/Aluminium/PVC – Aluminium blisterfolie.

PVC/PVdC – Aluminium blisterfolie.

Pakningsstørrelser: 12, 24, 30, 36, 48 tabletter eller 12 x 1, 24 x 1, 30 x 1, 36 x 1, 48 x 1 tabletter i perforeret enkeltdosis-blisterpakning.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Viatris Limited

Damastown Industrial Park

Mulhuddart

Dublin 15

Dublin

Irland

**Repræsentant**

Viatris ApS

Borupvang 1

2750 Ballerup

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 48204

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 6. november 2012

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 23. august 2023