

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Provaqomyl 250 mg/100 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 250 mg atovakvon och 100 mg proguanilhydroklorid.

Hjälpämne(n) med känd effekt:

En filmdragerad tablett innehåller även 3,82 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

Ljust gulbrunfärgade, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter märkta med "A-P" ovanför "2" på ena sidan och "M" på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Provaqomyl är en kombination av atovakvon och proguanil med effekt på schizonterna i röda blodkroppar och är också verksam mot schizonterna av *Plasmodium falciparum* i leverstadiet. Det är indicerat för:

Profylax mot *Plasmodium falciparum*-malaria.

Behandling av akut, okomplicerad malaria orsakad av *Plasmodium falciparum*.

Provaqomyl är effektivt mot *P. falciparum* som är känslig eller resistent mot andra malariamedel och rekommenderas framför allt som profylax och behandling av *P. falciparum*-malaria i områden där denna patogen kan ha utvecklat resistens mot andra malariamedel.

Officiella riktlinjer och lokal information om allmänna förekomsten av resistens mot malariamedel ska beaktas. Officiella riktlinjer inkluderar normalt WHO:s och hälso- och sjukvårdsmyndigheters riktlinjer.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Profylax

Profylax ska

- påbörjas 24 eller 48 timmar före ankomst till malariaendemiskt område
- fortsätta under hela vistelsen
- fortsätta i 7 dagar efter det att området lämnats.

Säkerhet och effekt av atovakvon/proguanil har fastställts i studier på upp till 12 veckor hos bofasta (semi-immuna personer) i endemiska områden.

Hos icke-immuna personer var den genomsnittliga exponeringstiden i kliniska studier 27 dagar.

Dosering till vuxna

1 tablett dagligen

Provaqomyl rekommenderas inte som malariaproylax till personer som väger mindre än 40 kg. En annan styrka kan vara mer lämplig som malariaproylax till personer som väger mindre än 40 kg.

Behandling

Vuxna

4 tabletter en gång dagligen under tre på varandra följande dagar.

Barn

	Dosering/dag
Kroppsviktsintervall (kg)	Antal tabletter
11-20	1 tablett dagligen under tre på varandra följande dagar
21-30	2 tabletter en gång dagligen under tre på varandra följande dagar
31-40	3 tabletter en gång dagligen under tre på varandra följande dagar
>40	Vuxendosering

Äldre

En farmakokinetisk studie indikerar att ingen dosjustering behövs för äldre patienter (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

En farmakokinetisk studie indikerar att ingen dosjustering behövs för patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Studier på patienter med gravt nedsatt leverfunktion saknas. Inga speciella försiktighetsåtgärder eller dosjusteringar förväntas dock vara nödvändiga (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiska studier indikerar att ingen dosjustering behövs för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion. För patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) rekommenderas, när så är möjligt, alternativ till Provaqomyl för behandling av akut *P. falciparum*-malaria (se avsnitt 4.4 och 5.2). För profylaxbehandling av *P. falciparum*-malaria hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion se avsnitt 4.3.

Administreringssätt

Dosen ska tas tillsammans med föda eller mjölk (för att säkerställa maximal absorption av atovakvon) vid samma tidpunkt varje dag.

Om en patient inte tolererar föda ska Provaqomyl ändå ges, men den systemiska exponeringen av atovakvon kommer att minska. Dosen ska upprepas om kräkning skulle inträffa inom en timme efter dosintag.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Provaqomyl är kontraindicerat som profylaxbehandling av *P. falciparum*-malaria till patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min).

4.4 Varningar och försiktighet

Säkerhet och effekt av Provaqomyl tabletter som malariaprofylax hos patienter som väger mindre än 40 kg eller som behandling av malaria hos barn som väger mindre än 11 kg har inte fastställts.

Personer som tar Provaqomyl som profylax eller behandling av malaria ska upprepa dosen om kräkning inträffar inom 1 timme efter intag. Vid diarré ska normal dosering fortsätta.

Absorptionen av atovakvon kan reduceras hos patienter med diarré eller kräkningar, men i kliniska prövningar med atovakvon/proguanil som malariaprofylax sågs inget samband mellan diarré eller kräkningar och minskad effekt. Liksom vid behandling med andra malariamedel rekommenderas personer med diarré eller kräkningar att fortsätta med egna malariaförebyggande skyddsåtgärder (myggmedel, impregnerade myggnät).

Hos patienter med akut malaria som lider av diarré eller kräkningar bör alternativ terapi övervägas. Om Provaqomyl används för behandling av malaria hos dessa patienter ska parasitemin och patientens kliniska tillstånd noggrant övervakas.

Atovakvon/proguanil har inte studerats vid cerebral malaria eller andra allvarliga manifestationer vid komplicerad malaria såsom hyperparasitemi, lungödem eller njursvikt.

Enstaka fall av allvarliga allergiska reaktioner (inkluderande anafylaxi) har rapporterats hos patienter som tar atovakvon/proguanil. Om patienten drabbas av en allergisk reaktion (se avsnitt 4.8) bör Provaqomyl sättas ut omgående och lämplig behandling startas.

Atovakvon/proguanil har ingen effekt på *Plasmodium vivax*-hypnozoiter eftersom återfall av *vivax* plasmodier var vanligt när *P. vivax*-malaria behandlades med enbart atovakvon/proguanil. Resenärer som utsätts för kraftig exponering av *P. vivax* eller *P. ovale*, samt de som utvecklar malaria orsakad av någon av dessa parasiter, behöver tilläggsbehandling med ett läkemedel som är verksamt mot hypnozoiter.

I händelse av förnyade utbrott av *P. falciparum*-infektion efter behandling med Provaqomyl, eller om kemoprofylaxbehandlingen med atovakvon/proguanil misslyckats, ska patienten behandlas med ett annat medel mot schizonter, eftersom detta kan tyda på resistens hos parasiten.

Parasitemin ska kontrolleras noggrant hos patienter som samtidigt behandlas med tetracyklin (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering av atovakvon/proguanil och efavirenz eller bostrade proteashämmare bör om möjligt undvikas (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering av atovakvon/proguanil och rifampicin eller rifabutin rekommenderas ej (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning av metoklopramid rekommenderas ej. Annan antiemetisk behandling bör ges (se avsnitt 4.5).

Försiktighet ska iakttas när malariaprofylax eller behandling påbörjas eller avslutas med atovakvon/proguanil hos patienter som står på kontinuerlig behandling med warfarin eller andra kumarinliknande antikoagulantia (se avsnitt 4.5).

Atovakvon kan öka nivåerna av etoposid och dess metaboliter (se avsnitt 4.5).

Till patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) rekommenderas, när så är möjligt, alternativ till atovakvon/proguanil för behandling av akut *P. falciparum*-malaria (se avsnitt 4.2, 4.3 och 5.2).

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig administrering av rifampicin eller rifabutin rekommenderas inte eftersom det reducerar plasmakoncentrationen av atovakvon med ca 50 % respektive 34 % (se avsnitt 4.4).

Samtidig behandling med metoklopramid har medfört signifikant lägre (ca 50 %) plasmakoncentration av atovakvon (se avsnitt 4.4). Annan antiemetisk behandling bör ges.

Det har observerats att koncentrationen av atovakvon sänktes med så mycket som 75 % när det gavs samtidigt som efavirenz eller bostrade proteashämmare. Kombination bör om möjligt undvikas (se avsnitt 4.4).

Proguanil kan potentiella effekten av warfarin och andra kumarinliknande antikoagulantia, vilket kan leda till en ökad risk för blödning. Mekanismen för denna potentiella läkemedelsinteraktion har inte fastställts. Försiktighet ska iakttas när malariaprophylax eller behandling påbörjas eller avslutas med atovakvon/proguanil hos patienter som står på kontinuerlig behandling med orala antikoagulantia. Baserat på INR-värdet kan dosen av orala antikoagulantia eventuellt behöva justeras under pågående eller efter avslutad behandling med atovakvon/proguanil.

Samtidig behandling med tetracyklin har medfört lägre plasmakoncentration av atovakvon.

Samtidig administrering av atovakvon i doser om 45 mg/kg/dag vid profylax mot PCP till barn (n=9) med akut lymfoblastisk leukemi ökade plasmakoncentrationerna (AUC) av etoposid och dess metabolit etoposid-katekol med i genomsnitt 8,6 % (P=0,055) och 28,4 % (P=0,031) (i jämförelse med samtidig administrering av etoposid respektive sulfametoxazol/trimetoprim). Försiktighet ska iakttas hos patienter som samtidigt behandlas med etoposid (se avsnitt 4.4).

Proguanil metaboliseras huvudsakligen via CYP2C19. Emellertid är eventuella farmakokinetiska interaktioner med andra substrat, hämmare (t ex moklobenid, fluvoxamin) eller inducerare (t ex artemisinin, karbamazepin) av CYP2C19 okända (se avsnitt 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Klinisk erfarenhet av samtidig administrering av atovakvon och proguanilhydroklorid till gravida kvinnor saknas och den eventuella risken är okänd.

Kombinationen visade inga tecken på teratogenicitet i djurstudier (på råttor och kanin) (se avsnitt 5.3).

De individuella komponenterna har inte visat någon effekt på partus eller pre- och postnatal utveckling. I en teratogenicitetsstudie sågs toxicitet hos dräktiga kaniner (se avsnitt 5.3). Provaqomyl ska endast ges till gravida kvinnor där man bedömer att fördelen av behandling av modern överväger eventuell risk för fostret.

Proguanilkomponenten i atovakvon/proguanil verkar genom inhibering av parasitär dihydrofolatreduktas. Det finns inga kliniska data som tyder på att tillägg med folat minskar effekten av läkemedlet. Kvinnor i fertil ålder som får folat för att förhindra neuralrörsdefekter ska fortsätta med detta tillägg under Provaqomyl-behandling.

Amning

I en studie på råttor uppmättes atovakvonkoncentrationen i mjölk till 30 % av plasmakoncentrationen hos modern. Det är okänt om atovakvon utsöndras i bröstmjölk.

Proguanil utsöndras i små mängder i bröstmjölk.

Provaqomyl ska inte ges till ammande mödrar.

Fertilitet

Inga data på effekten av kombinationen på fertilitet finns tillgängliga, men djurstudier på de individuella komponenterna atovakvon och proguanil har inte visat någon effekt på fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Yrsel har rapporterats. Patienten bör uppmanas att om man känner sig påverkad ska bilkörning, handhavande av maskiner eller andra aktiviteter där man utsätter sig själv eller andra för risker inte utövas.

4.8 Biverkningar

De vanligaste rapporterade biverkningarna i kliniska prövningar med atovakvon/proguanil vid behandling av malaria var magsmärtor, huvudvärk, anorexi, illamående, kräkningar, diarré och hosta.

De vanligaste rapporterade biverkningarna i kliniska prövningar med atovakvon/proguanil vid malariaprofylax var huvudvärk, magsmärtor och diarré.

Följande tabell är en sammanfattning av biverkningar som har rapporterats ha ett misstänkt (åtminstone möjligt) samband med behandling av atovakvon/proguanil i kliniska prövningar och spontanrapportering efter godkännandet för försäljning. Följande frekvensindelning har använts: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Det finns begränsade långtidsdata avseende säkerhet hos barn. Särskilt långtidseffekter av atovakvon/proguanil på tillväxt, pubertet och generell utveckling har inte studerats.

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens ²
Blodet och lymfsystemet		Anemi Neutropeni ¹			Pancytopeni
Immun-systemet		Allergiska reaktioner			Angioödem ³ Anafylaxi (se avsnitt 4.4) Vaskulit ³
Metabolism och nutrition		Hyponatremi ¹ Anorexi	Förhöjda amylas-nivåer ¹		
Psykiska störningar		Onormala drömmar Depression	Ångest	Hallucinationer	Panikattack Gråt Mardrömmar Psykotisk sjukdom
Centrala och perifera nerv-systemet	Huvudvärk	Insomni Yrsel			Kramper
Hjärtat			Hjärtklappning		Takykardi
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Hosta			
Magtarmkanalen	Illamående ¹ Kräkningar		Stomatit		Gastrointestinal intolerans ³

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens ²
	Diarré Magsmärtor				Sår i munhålan ³
Lever och gallvägar		Förhöjda leverenzym-nivåer ¹			Hepatit Kolestas ³
Hud och subkutan vävnad		Klåda Utslag	Håravfall Urtikaria		Stevens-Johnsons syndrom Erythema multiforme Blåsa Hudexfoliation Fotosensitivitetsreaktioner
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Feber			

¹ Frekvens är tagen från märkningen för atovakvon. Patienter som har deltagit i kliniska prövningar med atovakvon har fått högre doser och har ofta haft komplikationer av avancerad hiv-sjukdom. I kliniska prövningar med atovakvon/proguanil kan dessa händelser ha förekommit med en lägre frekvens eller inte alls.

² Observerats från spontanrapportering efter godkännandet för försäljning och frekvensen är därför inte känd.

³ Observerats med proguanil.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Det finns otillräckligt med erfarenhet för att kunna förutsäga konsekvenserna eller föreslå särskild hantering vid överdosering med atovakvon/proguanil. Emellertid var de observerade effekterna som rapporterats vid överdosering med atovakvon jämförbara med läkemedlets kända biverkningar. Vid fall av överdosering ska patienten övervakas och gängse understödande behandling ges.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel mot protozoer, malariamedel, biguanider
ATC-kod: P01BB51

Verkningsmekanism

De två verksamma substanserna i Provaqomyl, atovakvon och proguanilhydroklorid, ingriper i två olika steg i pyrimidinsyntesen som krävs för replikation av nukleinsyra. Atovakvon utövar sin effekt mot *P. falciparum* via hämning av mitokondriell elektrontransport, på cytokrom bc₁-komplexnivå, och medföljande kollaps av mitokondriell membranpotential. En verkningsmekanism för proguanil, via dess metabolit cycloguanil, är hämning av dihydrofolatreduktas vilket avbryter deoxitymidylatsyntesen. Proguanil har också antimalariaaktivitet som är oberoende av metaboliten cycloguanil. Proguanil, men inte cycloguanil, potentierar atovakvons förmåga att bryta ner malariaparasitens mitokondriella membranpotential. Denna sist nämnda mekanism kan vara förklaringen till den synergistiska effekt som ses när atovakvon och proguanil används i kombination.

Mikrobiologi

Atovakvon har en potent aktivitet mot *Plasmodium* spp (*in vitro* IC₅₀ mot *P. falciparum* är 0,23-1,43 ng/ml).

Resistens

Ingen korsresistens föreligger mellan atovakvon och något annat malariamedel som används för närvarande. Bland mer än 30 *P. falciparum*-isolat var resistens påvisad *in vitro* mot klorokin (41 % av isolaten), kinin (32 % av isolaten), meflokin (29 % av isolaten) och halofantrin (48 % av isolaten) och inte mot atovakvon (0 % av isolaten).

Proguanils antimalariaeffekt utövas framför allt via huvudmetaboliten cycloguanil (*in vitro* IC₅₀ mot olika *P. falciparum*-stammar är 4-20 ng/ml; viss aktivitet hos proguanil och en annan metabolit, 4-klorfenylbiguanid, ses *in vitro* vid 600-3000 ng/ml).

Synergistisk effekt mot *P. falciparum* har visats av kombinationen atovakvon och proguanil i *in vitro*-studier. Denna förstärkta effekt har även visats i kliniska studier på både immuna och icke-immuna patienter.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Det föreligger inga farmakokinetiska interaktioner mellan atovakvon och proguanil vid rekommenderad dosering.

Absorption

Atovakvon är en högggradigt lipofil substans med låg vattenlöslighet. Hos hiv-infekterade patienter, är den absoluta biotillgängligheten av en engångsdos på 750 mg atovakvontabletter intagna tillsammans med föda 23 % med en inter-individuell variation på ca 45 %.

Om atovakvon intas tillsammans med fettrik föda ökar absorptionshastigheten och totalmängden som absorberas. AUC ökar med 2-3 gånger och C_{max} 5 gånger i förhållande till om dosen intas på fastande mage. Provaqomyl bör intas tillsammans med mat eller mjölk (se avsnitt 4.2).

Proguanilhydroklorid absorberas snabbt och fullständigt oberoende av födointag.

Distribution

Skenbar distributionsvolym av atovakvon och proguanil är beroende av kroppsvikt.

Atovakvon är höggradigt proteinbundet (>99 %) men konkurrerar inte *in vitro* med andra läkemedel med hög proteinbindning. Läkemedelsinteraktioner p g a förändring av proteinbindningsgrad är därför osannolika.

Efter oralt intag var distributionsvolymen av atovakvon hos vuxna och barn cirka 8,8 l/kg.

Proguanil är till 75 % proteinbundet. Efter oralt intag varierade distributionsvolymen av proguanil hos vuxna och barn från 20 till 42 l/kg.

I human plasma påverkar inte atovakvon och proguanil varandras proteinbindning.

Metabolism

Det finns inget som tyder på att atovakvon metaboliseras. Mängden som utsöndras i urinen är försumbar, medan modersubstansen huvudsakligen (>90 %) utsöndras i oförändrad form i faeces.

Proguanilhydroklorid metaboliseras delvis, främst via det polymorfa cytokrom P450 isoenzymet 2C19. Mindre än 40 % utsöndras i oförändrad form i urin. Även metaboliterna cycloguanil och 4-klorfenylbiguanid utsöndras i urinen.

Vid intag av atovakvon/proguanil i rekommenderade doser tycks graden av metabolismen av proguanil inte ha några konsekvenser för behandling eller profylax av malaria.

Eliminering

Halveringstiden för atovakvon är hos vuxna cirka 2-3 dygn och hos barn 1-2 dygn.

Halveringstiden för proguanil och cycloguanil är cirka 12-15 timmar hos både vuxna och barn.

Oralt clearance för atovakvon och proguanil ökar med ökande kroppsvikt och är ca 70 % högre hos en person som väger 80 kg jämfört med en person som väger 40 kg. Medelvärde för oralt clearance hos barn och vuxna mellan 10 och 80 kg varierade från 0,8 till 10,8 l/timme för atovakvon och från 15 till 106 l/timme för proguanil.

Farmakokinetik hos barn

I kliniska prövningar där barn fick atovakvon/proguanil doserat efter kroppsvikt, var dalvärdet för atovakvon, proguanil och cycloguanil hos barn i allmänhet inom det intervall som observerats hos vuxna.

Farmakokinetik hos äldre

Det är ingen signifikant skillnad mellan äldre och yngre patienter när det gäller den genomsnittliga hastigheten för eller omfattningen av absorption av atovakvon eller proguanil. Systemisk tillgänglighet av cycloguanil är större hos äldre jämfört med yngre patienter (AUC ökar med 140 % och C_{max} ökar med 80 %), men det är ingen kliniskt signifikant skillnad i halveringstid (se avsnitt 4.2).

Farmakokinetik vid nedsatt njurfunktion

Det är ingen skillnad i oralt clearance och/eller AUC för atovakvon, proguanil och cycloguanil hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion jämfört med patienter med normal njurfunktion.

C_{max} och AUC för atovakvon är reducerad med 64 % respektive 54 % hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion.

Hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion är halveringstiden för proguanil ($t_{1/2}$ 39 timmar) och cycloguanil ($t_{1/2}$ 37 timmar) förlängd, vilket resulterar i en möjlig ackumulation av läkemedel vid upprepad dosering (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Farmakokinetik vid nedsatt leverfunktion

Hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion är det ingen klinisk signifikant skillnad i expositionen för atovakvon jämfört med hos patienter med normal leverfunktion.

Hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion ökar AUC för proguanil med 85 %, men ingen skillnad ses i halveringstiden, $C_{\max}$ och AUC för cycloguanil minskar med 65-68 %. Data på patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion saknas (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitetsstudier med upprepad dosering

I toxicitetsstudier med upprepad dosering av kombinationen atovakvon/proguanilhydroklorid var fynden helt relaterade till proguanil och sågs vid doser som inte gav någon signifikant skillnad i exponeringsgrad jämfört med förväntad klinisk exponering. Eftersom användningen av proguanil, vid behandling och profylax av malaria, har varit omfattande och utan säkerhetsproblem vid doser motsvarande de som används i kombinationen, anses dessa fynd ha liten relevans i den kliniska situationen.

Reproduktionstoxikologiska studier

Hos råttor och kaniner sågs inga tecken på teratogenicitet för kombinationen. Data saknas rörande effekten av kombinationen när det gäller fertilitet eller pre- och postnatal utveckling, men studier på de enskilda komponenterna i atovakvon/proguanil-tabletter har inte visat någon effekt på dessa parametrar. I en teratogenicitetsstudie på kanin där kombinationen användes, sågs en oförklarlig toxicitet hos moderdjuret vid systemisk exponering motsvarande den som observerats hos människor efter klinisk användning.

Mutagenicitet

Ett stort antal mutagenicitetstester har utförts. Varken atovakvon eller proguanil tycks ha mutagen aktivitet givet var för sig.

Mutagenicitetsstudier har inte utförts för atovakvon i kombination med proguanil.

Cycloguanil, den aktiva metaboliten av proguanil, gav även negativt utslag i Ames-test, men positivt utslag i muslymfomtest och musmikrokärntest. De positiva testutslagen som cykloguanil (en dihydrofolatantagonist) gav upphov till reducerades signifikant eller upphävdes med tillskott av folsyra.

Karcinogenicitet

Onkogenicitetsstudier på möss med enbart atovakvon har visat en ökad incidens av hepatocellulära adenom och karcinom. Inga sådana fynd observerades hos råttor och mutagenicitetsstudier var negativa. Fynden tycks vara orsakade av artspecifik känslighet för atovakvon på mus och anses ej ha klinisk betydelse.

Onkogenicitetsstudier med proguanil enbart gav inga belägg för karcinogenicitet hos råttor och möss.

Onkogenicitetsstudier med proguanil i kombination med atovakvon har inte utförts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Cellulosa, mikrokristallin
Povidon K30
Krospovidon typ A
Poloxamer 188
Magnesiumstearat

Filmdragering

Titandioxid (E171)

Laktosmonohydrat
Makrogol 4000
Hypromellos 15cP (E464)
Hypromellos 50cP (E464)
Hypromellos 3cP (E464)
Järnoxid, röd (E172)
Järnoxid, svart (E172)
Järnoxid, gul (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Blister av PVC-aluminiumfolie: 2 år.
Blister av OPA/aluminium/PVC – aluminiumfolie: 2 år.
Blister av PVC/PVdC – aluminiumfolie: 3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.
Endast för blister av PVC-aluminiumfolie: Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister av PVC-aluminiumfolie
Blister av OPA/aluminium/PVC-aluminiumfolie
Blister av PVC/PVdC-aluminiumfolie

Förpackningsstorlekar: 12, 24, 30, 36, 48 tabletter eller 12 x 1, 24 x 1, 30 x 1, 36 x 1, 48 x 1 tabletter i perforerade endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Viatriis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15, DUBLIN
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

45617

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2012-10-18

Datum för den senaste förnyelsen: 2017-08-08

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-04-05