

1. LEGEMIDLETS NAVN

Provaqomyl 250 mg/100 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 250 mg atovakvon og 100 mg proguanilhydroklorid.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver filmdrasjerte tablett inneholder også 3,82 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Gulbrune, runde, bikonvekse, filmdrasjerte tabletter merket med "A-P" over "2" på den ene siden og "M" på den andre.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Provaqomyl er en kombinasjon av atovakvon og proguanilhydroklorid som har en drepende effekt på schizonte i blodet og også er aktiv mot hepatiske schizonte av *Plasmodium falciparum*. Det er indisert for:

Profylakse mot malaria forårsaket av *Plasmodium falciparum*.

Behandling av akutt, ukomplisert malaria forårsaket av *Plasmodium falciparum*.

Siden Provaqomyl har effekt mot både legemiddelfølsomme og legemiddelresistente stammer av *P. falciparum*, anbefales legemidlet spesielt som profylakse og til behandling av malaria forårsaket av *P. falciparum* i områder der patogenet kan være resistent overfor andre antimalariamidler.

Offisielle retningslinjer og lokal informasjon om prevalensen av resistens overfor antimalaria legemidler bør tas med i vurderingen. Offisielle retningslinjer vil normalt inkludere retningslinjer fra WHO og nasjonale helsemyndigheter.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Profylakse

Profylakse skal

- påbegynnes 24 eller 48 timer før innreise i endemisk område med malaria,
- fortsettes under hele oppholdet,
- fortsettes i 7 dager etter utreise fra området.

For innbyggere (semi-immune personer) i endemiske områder er sikkerhet og effekt av Provaqomyl fastslått i studier på inntil 12 ukers varighet.

I kliniske studier med ikke-immune personer var gjennomsnittlig eksponeringstid 27 dager.

Dosering hos voksne
Én tablett daglig.

Provaqomyl anbefales ikke som malariaproylakse hos personer <40 kg. Andre styrker av legemidlet kan være mer hensiktsmessig ved malariaproylakse hos personer som veier <40 kg.

Behandling

Voksne

Fire tabletter som én enkeltdose daglig i 3 påfølgende dager.

Barn

	Dosering/dag
Kroppsvekt (kg)	Antall tabletter
11-20	Én tablett daglig i 3 påfølgende dager
21-30	To tabletter én gang daglig i 3 påfølgende dager
31-40	Tre tabletter én gang daglig i 3 påfølgende dager
>40	Dosering som for voksne

Eldre

En farmakokinetikkstudie indikerer at dosejustering ikke er nødvendig hos eldre (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

En farmakokinetikkstudie indikerer at dosejustering ikke er nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Selv om det ikke er utført studier hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, er det ikke forventet at spesielle forsiktighetsregler eller dosejustering er nødvendig (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikkstudier indikerer at dosejustering ikke er nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/min) bør alternativer til Provaqomyl anbefales for behandling av akutt *P. falciparum*-malaria, dersom det er mulig (se pkt. 4.4 og 5.2). For proylakse mot *P. falciparum*-malaria hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, se pkt. 4.3.

Administrasjonsmåte

Den daglige dosen bør tas sammen med mat eller melkholdig drikk (for å forsikre maksimal absorpsjon av atovakvon) og til samme tid hver dag.

Pasienter som ikke kan innta mat bør allikevel bruke Provaqomyl, men systemisk eksponering overfor atovakvon vil være redusert. Ved oppkast i løpet av den første timen etter inntak, bør en ny dose tas.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

P. falciparum-malaria hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/min).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sikkerhet og effekt ved bruk av Provaqomyl som malariaproylakse hos pasienter som veier <40 kg, eller til behandling av malaria hos pediatriske pasienter som veier <11 kg er ikke fastslått.

Personer som bruker Provaqomyl som profylakse eller til behandling mot malaria bør ta en ny dose dersom de kaster opp i løpet av den første timen etter dosering. Ved diaré bør dosering fortsette som normalt.

Absorpsjon av atovakvon kan være redusert hos pasienter med diaré eller oppkast, men diaré eller oppkast var ikke forbundet med nedsatt effekt i kliniske studier med atovakvon/proguanilhydroklorid som malariaprofylakse. Som for andre antimalariamidler, bør imidlertid personer med diaré eller oppkast rådes til å fortsette med malariaforebyggende tiltak i form av personlig beskyttelse (avstøtende midler, impregnerte sengenett).

Hos pasienter med akutt malaria med diaré eller oppkast, bør alternativ behandling vurderes. Dersom Provaqomyl brukes til behandling av malaria hos disse pasientene, bør parasittmengden i blodet og pasientens kliniske tilstand følges nøye.

Atovakvon/proguanilhydroklorid er ikke undersøkt for behandling av cerebral malaria eller andre alvorlige manifestasjoner av komplisert malaria, inkludert hyperparasitemi, lungeødem eller nyresvikt.

Alvorlige allergiske reaksjoner (inkludert anafylaksi) er i enkelte tilfeller rapportert hos pasienter som bruker atovakvon/proguanilhydroklorid. Dersom pasienter opplever en allergisk reaksjon (se pkt. 4.8), skal Provaqomyl seponeres umiddelbart og hensiktsmessig behandling startes.

Det er vist at atovakvon/proguanilhydroklorid ikke har noen effekt mot hypnozoitter av *Plasmodium vivax*, da parasittresidiv oppstod hyppig når *P. vivax*-malaria ble behandlet med kun atovakvon/proguanilhydroklorid. Reisende som blir betydelig eksponert for *P. vivax* eller *P. ovale*, og personer som utvikler malaria forårsaket av en av disse parasittene, trenger tilleggsbehandling med et legemiddel som er aktivt overfor hypnozoitter.

Dersom residiv oppstår etter infeksjon med *P. falciparum* etter behandling med Provaqomyl eller ved mislykket kjemoprofylakse med atovakvon/proguanilhydroklorid, bør pasienten behandles med et annet legemiddel med drepende effekt på schizontene i blodet, da dette kan tyde på resistens hos parasitten.

Parasitemi bør overvåkes nøye hos pasienter som samtidig får tetracyklin (se pkt. 4.5).

Samtidig administrering av atovakvon/proguanilhydroklorid og efavirenz eller forsterkede ("boosted") proteasehemmere bør om mulig unngås (se pkt. 4.5).

Samtidig administrering av atovakvon/proguanilhydroklorid og rifampicin eller rifabutin anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Samtidig behandling med metoklopramid er ikke anbefalt. Et annet antiemetikum bør brukes i stedet (se pkt. 4.5).

Forsiktighet anbefales ved oppstart eller seponering av malariaprofylakse eller behandling med atovakvon/proguanilhydroklorid hos pasienter som får kontinuerlig behandling med warfarin eller andre kumarinbaserte antikoagulantia (se pkt. 4.5).

Atovakvon kan gi økt nivå av etoposid og dets aktive metabolitt (se pkt. 4.5).

Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/min) bør alternativer til atovakvon/proguanilhydroklorid anbefales for behandling av akutt *P. falciparum*-malaria dersom det er mulig (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig administrering med rifampicin eller rifabutin er ikke anbefalt, da det er kjent at dette reduserer plasmakonsentrasjoner av atovakvon med henholdsvis ca. 50 % og 34 % (se pkt. 4.4).

Samtidig behandling med metoklopramid har vært forbundet med en betydelig reduksjon (ca. 50 %) i plasmakonsentrasjoner av atovakvon (se pkt. 4.4). Et annet antiemetikum bør brukes i stedet.

Det er observert at konsentrasjonen av atovakvon reduseres med opptil 75 % når det brukes sammen med efavirenz eller forsterkede ("boosted") proteasehemmere. Denne kombinasjonen bør om mulig unngås (se pkt. 4.4).

Proguanil kan forsterke effekten av warfarin og andre kumarinbaserte antikoagulantia, noe som kan føre til økt risiko for blødninger. Mekanismen for denne mulige interaksjonen er ikke klarlagt. Forsiktighet anbefales ved oppstart eller seponering av malariaprofylakse eller behandling med atovakvon/proguanil hos pasienter som får kontinuerlig behandling med orale antikoagulantia. Basert på INR-resultater må dosen av det orale antikoagulasjonsmidlet kanskje justeres i løpet av behandling med atovakvon/proguanil eller etter seponering.

Samtidig behandling med tetrasykliner har blitt forbundet med reduserte plasmakonsentrasjoner av atovakvon.

Samtidig administrering av atovakvon med doser på 45 mg/kg/dag hos barn (n=9) med akutt lymfoblastisk leukemi som profylakse mot PCP, viste seg å øke plasmakonsentrasjonene (AUC) for etoposid og metabolitten etoposidkatekol med en median på 8,6 % (P=0,055) og 28,4 % (P=0,031) (sammenlignet med samtidig administrering av henholdsvis etoposid og sulfametoksazol-trimetoprim). Forsiktighet bør utvises hos pasienter som får samtidig behandling med etoposid (se pkt. 4.4).

Proguanil metaboliseres hovedsakelig av CYP2C19. Mulige farmakokinetiske interaksjoner med andre substrater, hemmere (f.eks. moklobemid, fluvoksamin) eller indukere (f.eks. artemisinin, karbamazepin) av CYP2C19 er imidlertid ukjent (se pkt. 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Sikkerheten ved samtidig administrering av atovakvon og proguanilhydroklorid hos gravide er ikke klarlagt og potensiell risiko er ikke kjent.

Dyrestudier (hos rotter og kanin) ga ingen holdepunkter for teratogenitet ved bruk av kombinasjonen (se pkt. 5.3).

Enkeltkomponentene har ikke vist noen effekter på fødsel, pre- og postnatal utvikling. Maternell toksisitet ble sett hos drektige kaniner under en teratogenitetstudie (se pkt. 5.3). Bruk av Provaqomyl under graviditet bør kun vurderes dersom den forventede nytten for moren oppveier mulig risiko for fosteret.

Proguanilkomponenten i Provaqomyl virker ved å hemme parasittens dihydrofolatreduktase. Det er ingen kliniske data som tyder på at folattilskudd reduserer legemidlets effekt. Kvinner i fertil alder som får folattilskudd for å hindre nevralrørmisdannelse hos foster skal fortsette med slike tilskudd mens de bruker Provaqomyl.

Amming

I en studie hos rotte var atovakvonkonsentrasjonen i melk 30 % av samtidig maternell plasmakonsentrasjon. Det er ikke kjent om atovakvon skilles ut i morsmelk.

Proguanil utskilles i morsmelk i små mengder.

Provaqomyl bør ikke brukes av kvinner som ammer.

Fertilitet

Det finnes ingen tilgjengelige data på effekten av kombinasjonen på fertilitet, men i dyrestudier har enkeltkomponentene atovakvon og proguanilhydroklorid ikke indikerte noen effekter på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Svimmelhet er rapportert. Dersom de påvirkes bør pasienter advares mot å kjøre bil, bruke maskiner eller ta del i aktiviteter som setter dem selv eller andre i fare dersom de er svimle.

4.8 Bivirkninger

I kliniske studier med atovakvon/proguanil til behandling av malaria, var de hyppigst rapporterte bivirkningene magesmerter, hodepine, anoreksi, kvalme, oppkast, diaré og hoste.

I kliniske studier hvor atovakvon/proguanil ble brukt som malariaprofylakse, var de hyppigst rapporterte bivirkningene hodepine, magesmerter og diaré.

Tabellen nedenfor viser et sammendrag av bivirkninger som rapporteres å ha en mistenkt (i det minste mulig) årsakssammenheng med behandling med atovakvon/proguanil i kliniske studier og som spontanrapporter etter markedsføring. Følgende konvensjon er brukt til klassifisering av frekvens: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Det finnes begrenset mengde sikkerhetsdata vedrørende langtidseffekter hos barn. Spesielt er langtidseffekter vedrørende vekst, pubertet og generell utvikling ved bruk av atovakvon/proguanil ikke undersøkt.

Organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent ²
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Anemi Nøytropeni ¹			Pancytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet		Allergiske reaksjoner			Angioødem ³ Anafylaksi (se pkt. 4.4) Vaskulitt ³
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Hyponatremi ¹ Anoreksi	Forhøydete nivåer av amylase ¹		
Psykiatriske lidelser		Unormale drømmer Depresjon	Angst	Hallusinasjoner	Panikkanfall Gråt Mareritt Psykotisk sykdom
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Søvnløshet Svimmelhet			Krampeanfall
Hjertesykdommer			Palpitasjoner		Takykardi
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Hoste			
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme ¹ Oppkast		Stomatitt		Mageintoleranse ³

	Diaré Abdominale smerter				Sår i munnen ³
Sykdommer i lever og galleveier		Forhøyede leverenzym- verdier ¹			Hepatitt Kolestase ³
Hud- og underhuds- sykdommer		Pruritus Utslett	Hårtap Urtikaria		Stevens- Johnson syndrom Erythema multiforme Blemmer Hud- avskalling Foto- sensibilitets- reaksjoner
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons- stedet		Feber			

1. Frekvens tatt fra bruk av atovakvon alene. Pasienter som har deltatt i kliniske studier med atovakvon har fått høyere doser og har ofte hatt komplikasjoner i form av fremskreden human immunsviktvirus (HIV)-sykdom. Disse hendelsene er sett med en lavere hyppighet eller ikke i det hele tatt i kliniske studier med atovakvon/proguanil.
2. Sett som spontanrapporter etter markedsføring, og hyppigheten er derfor ikke kjent.
3. Sett med proguanil.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det finnes ikke tilstrekkelig erfaring til å kunne forutsi konsekvensene eller foreslå spesifikke tiltak ved overdosering av atovakvon/proguanil. I de rapporterte tilfellene av overdosering med atovakvon, var imidlertid de observerte effektene i samsvar med de kjente bivirkningene av legemidlet. Ved overdosering bør pasienten overvåkes og standard støttebehandling gis.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Protozomidler, malariamidler, biguanider
ATC-kode: P01B B51

Virkningsmekanisme

Virkestoffene i Provaqomyl, atovakvon og proguanilhydroklorid, påvirker to ulike synteseveier involvert i biosyntesen av pyrimidiner som er nødvendig for replikasjon av nukleinsyre. Virkningsmekanismen for atovakvon mot *P. falciparum* er via hemming av mitokondrienes elektrontransport, på nivået for cytokrom bc₁-komplekset, og kollaps av mitokondriens membranpotensiale. En av virkningsmekanismene til proguanil, via dets metabolitt sykloguanil, er hemming av dihydrofolatreduktase, som hindrer deoksytymidylatsyntesen. Proguanil har også antimalariaaktivitet uavhengig av dets metabolisme til sykloguanil, og proguanil, men ikke sykloguanil, kan forsterke atovakvons evne til å bryte sammen mitokondriens membranpotensiale hos

malariaparasitter. Denne sistnevnte mekanismen kan forklare synergien som sees når atovakvon og proguanil brukes i kombinasjon.

Mikrobiologi

Atovakvon har potent effekt overfor *Plasmodium* spp (*in vitro* IC₅₀ overfor *P. falciparum* 0,23-1,43 ng/ml).

Resistens

Atovakvon er ikke kryssresistent med noen andre antimalariamidler som brukes i dag. I studier *in vitro* på >30 *P. falciparum*-isolater, ble det målt resistens overfor klorokin (41 % av isolatene), kinin (32 % av isolatene), meflokin (29 % av isolatene) og halofantrin (48 % av isolatene), men ikke overfor atovakvon (0 % av isolatene).

Antimalariaeffekten av proguanil utøves via hovedmetabolitten cykloguanil (*in vitro* IC₅₀ mot ulike *P. falciparum*-stammer på 4-20 ng/ml. Noe effekt av proguanil og en annen metabolitt, 4-klorfenylbiguanid, er sett *in vitro* ved 600-3000 ng/ml).

I studier *in vitro* med *P. falciparum* viste kombinasjonen av atovakvon og proguanil synergistisk effekt. Denne forsterkede effekten er også vist i kliniske studier, hos både immune og ikke-immune pasienter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Det er ingen farmakokinetiske interaksjoner mellom atovakvon og proguanil ved anbefalt dosering.

Absorpsjon

Atovakvon er en sterkt lipofil forbindelse med lav vannløselighet. Hos pasienter med HIV er absolutt biotilgjengelighet 23 % ved inntak av en 750 mg enkeltdose atovakvon-tabletter sammen med mat, med en interindividuell variasjon på ca. 45 %.

Fettholdig mat inntatt samtidig med atovakvon øker absorpsjonshastigheten og -graden. AUC øker 2-3 ganger og C_{max} 5 ganger sammenlignet med faste. Det anbefales at pasienter tar Provaqomyl sammen med mat eller melk (se pkt. 4.2).

Proguanilhydroklorid absorberes raskt og fullstendig, uavhengig av samtidig matinntak.

Distribusjon

Tilsynelatende distribusjonsvolum for atovakvon og proguanil er en funksjon av kroppsvekt.

Atovakvon har høy proteinbindingsgrad (>99 %), men fortrenger ikke andre legemidler med høy proteinbindingsgrad *in vitro*, noe som indikerer at signifikante interaksjoner på grunn av konkurranse om proteinbinding er lite sannsynlig.

Etter oral administrering er distribusjonsvolumet for atovakvon hos voksne og barn ca. 8,8 liter/kg.

Proguanil har en proteinbindingsgrad på 75 %. Etter oral administrering er distribusjonsvolumet for proguanil hos voksne og barn 20-42 liter/kg.

I humant plasma påvirker ikke proteinbindingen av atovakvon og proguanil hverandre.

Biotransformasjon

Det er ingen holdepunkter for at atovakvon metaboliseres, og det er ubetydelig utskillelse av atovakvon i urin. Mesteparten av modersubstansen (>90 %) utskilles uendret i fæces.

Proguanilhydroklorid blir delvis metabolisert, hovedsakelig av det polymorfe cytokrom P450-isoenzymet 2C19, og <40 % utskilles uendret via urin. Dets metabolitter, cykloguanil og 4-klorofenylbiguanid, utskilles også via urin.

Ved administrering av anbefalte doser av atovakvon/proguanilhydroklorid, ser det ikke ut som metabolismen av proguanil har innvirkning på behandlingen av eller profylaksen mot malaria.

Eliminasjon

Eliminasjonshalveringstiden for atovakvon er ca. 2–3 dager hos voksne og 1–2 dager hos barn.

Eliminasjonshalveringstidene for proguanil og cykloguanil er ca. 12–15 timer hos både voksne og barn.

Oral clearance av atovakvon og proguanil øker med økt kroppsvekt og er ca. 70 % høyere hos en person som veier 80 kg enn hos en person som veier 40 kg. Gjennomsnittlig oral clearance hos pediatriske og voksne pasienter som veier 10-80 kg lå i området 0,8-10,8 liter/time for atovakvon og fra 15-106 liter/time for proguanil.

Farmakokinetikk hos barn

I kliniske studier der barn fikk doser med atovakvon/proguanil basert på kroppsvekt, var «trough»-nivåene for atovakvon, proguanil og cykloguanil hos barn generelt innenfor området som er sett hos voksne.

Farmakokinetikk hos eldre

Det er ingen klinisk signifikante endringer i gjennomsnittlig absorpsjonshastighet eller -grad av atovakvon eller proguanil mellom eldre og yngre pasienter. Systemisk tilgjengelighet av cykloguanil er høyere hos eldre sammenlignet med yngre pasienter (AUC økte med 140 % og C_{max} med 80 %), men det er ingen klinisk signifikant endring i eliminasjonshalveringstiden (se pkt. 4.2).

Farmakokinetikk ved nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon er oral clearance og/eller AUC-data for atovakvon, proguanil og cykloguanil innenfor verdiene som er sett hos pasienter med normal nyrefunksjon.

C_{max} og AUC for atovakvon er redusert med henholdsvis 64 % og 54 % hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er eliminasjonshalveringstiden for proguanil ($t_{1/2}$ 39 timer) og cykloguanil ($t_{1/2}$ 37 timer) forlenget, og dette kan føre til akkumulering av legemiddel ved gjentatt dosering (se pkt. 4.2 og 4.4).

Farmakokinetikk ved nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon er det ingen kliniske signifikante endringer i eksponeringen for atovakvon sammenlignet med personer med normal leverfunksjon.

Hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon, er det en 85 % økning i proguanils AUC og ingen endring i halveringstid og en 65-68 % reduksjon i C_{max} og AUC for cykloguanil. Det er ingen data tilgjengelige for pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2)

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitet ved gjentatt dosering

Funn i toksisitetstudier med gjentatt dosering med kombinasjonen atovakvon/proguanilhydroklorid er alle utelukkende relatert til proguanil og ble sett ved doser som ikke ga noen signifikant margin for eksponering sammenlignet med forventet klinisk eksponering. Ettersom proguanil har vært brukt i stor

utstrekning og trygt ved behandling av og profylakse mot malaria ved doser tilsvarende de som brukes i kombinasjonen, anses disse funnene å være av liten relevans i den kliniske situasjon.

Reproduksjonstoksisitetsstudier

Hos rotte og kanin var det ingen holdepunkter for teratogenitet ved bruk av kombinasjonen. Det finnes ingen tilgjengelige data vedrørende effekter av kombinasjonen på fertilitet eller pre- og postnatal utvikling, men studier med enkeltkomponentene i atovakvon/proguanilhydroklorid tabletter har ikke vist effekter på disse parametrene. I en teratogenitetsstudie med kombinasjonen hos kanin, ble det funnet en uforklarlig maternell toksisitet ved systemisk eksponering tilsvarende den som sees hos menneske etter klinisk bruk.

Mutagenitet

Et stort antall ulike mutagentester viste ingen holdepunkter for at atovakvon eller proguanil er mutagene hver for seg.

Det er ikke utført mutagenitetsstudier med kombinasjonen atovakvon og proguanil.

Cykloguanil, den aktive metabolitten av proguanil, var også negativ i Ames test, men positiv i muselymfomtesten og musemikronukleustesten. Disse positive effektene med cykloguanil (en dihydrofolatantagonist) ble signifikant redusert eller opphevet med folinsyretillegg.

Karsinogenisitet

Onkogenitetsstudier hos mus med atovakvon alene viste økt insidens av hepatocellulære adenomer og karsinomer. Ingen slike funn ble sett hos rotte, og mutagentester var negative. Disse funnene skyldes sannsynligvis arvelig følsomhet overfor atovakvon hos mus og anses ikke å være relevante i den kliniske situasjon.

Onkogenitetsstudier hos rotte og mus med proguanil alene viste ingen tegn til karsinogenitet.

Det er ikke utført onkogenitetsstudier med proguanil i kombinasjon med atovakvon.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Kjerne

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Povidon (K-30)
Krysspovidon Type A
Poloksamer 188 BP
Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Titandioksid (E 171)
Laktosemonohydrat
Makrogol 4000
Hypromellose 15cP (E 464)
Hypromellose 50cP (E 464)
Hypromellose 3cP (E 464)
Jernoksid, rødt (E 172)
Jernoksid, svart (E 172)
Jernoksid, gult (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

PVC-Aluminiumsblistre: 2 år

OPA/Aluminium/PVC-Aluminiumsblistre: 2 år

PVC/PVdC-Aluminiumsblistre: 3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Kun for PVC-Aluminiumsblistre: Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC-Aluminiumsblistre

OPA/Aluminium/PVC-Aluminiumsblistre

PVC/PVdC-Aluminiumsblistre

Pakningsstørrelser: 12, 24, 30, 36 eller 48 tabletter og 12×1, 24×1, 30×1, 36×1 eller 48×1 tabletter i perforerte endose blisterpakninger.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Viatri Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

10-8122

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 05.11.2012

Dato for siste fornyelse: 08.08.2017

10. OPPDATERINGSDATO

15.03.2023