

1. LEGEMIDLETS NAVN

Malarone 250 mg/100 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 250 mg atovakvon og 100 mg proguanilhydroklorid

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Runde, bikonvekse, rosa tabletter gravert med 'GX CM3' på en side.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

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

Profylakse mot *Plasmodium falciparum*-malaria.

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

Siden Malarone er effektiv mot både legemiddelfølsomme og legemiddelresistente stammer av *P. falciparum*, anbefales preparatet spesielt brukt som profylakse og til behandling av malaria forårsaket av *P. falciparum* i områder hvor det forekommer resistens overfor andre antimalariamidler.

Offentlige retningslinjer og lokal informasjon om prevalens av resistens overfor antimalariamidler bør tas med i vurderingen. Offentlige retningslinjer vil normalt inkludere retningslinjer fra WHO og nasjonale helsemyndigheter.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Administrasjonsmåte

Den daglige dosen bør tas sammen med mat eller melk (for å oppnå maksimum absorpsjon) og til samme tid hver dag.

Pasienter som ikke kan innta mat bør allikevel ta Malarone, men systemisk eksponering overfor atovakvon vil være redusert. Dersom oppkast forekommer den første timen etter inntak, bør ny dose tas.

Dosering

Profylakse:

Profylakse skal

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

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

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

Dosering til voksne

En Malaronetablett daglig.

Malaronetabletter anbefales ikke som malariaprofylakse til personer under 40 kg. Malarone Junior tabletter er anbefalt som malariaprofylakse til personer som veier < 40 kg.

Behandling:

Dosering til voksne

4 Malarone tabletter 1 gang daglig i 3 påfølgende dager.

Dosering til barn

11 – 20 kg: 1 tablett 1 gang daglig i 3 påfølgende dager.

21 – 30 kg: 2 tabletter 1 gang daglig i 3 påfølgende dager.

31 – 40 kg: 3 tabletter 1 gang daglig i 3 påfølgende dager.

> 40 kg: Dosering som for voksne.

Dosering til eldre

En farmakokinetikkstudie indikerer at det ikke er nødvendig med dosejusteringer hos eldre (se avsnitt 5.2).

Dosering ved nedsatt leverfunksjon

En farmakokinetikkstudie indikerer at det ikke er nødvendig med dosejusteringer hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. Selv om det ikke er utført studier på pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, er det ikke forventet at spesielle forsiktighetsregler eller dosejusteringer er nødvendige (se avsnitt 5.2).

Dosering ved nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikkstudier indikerer at det ikke er nødvendig med dosejusteringer hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 mL/min) bør alternativer til Malarone anbefales for behandling av *P. falciparum*-malaria dersom

det er mulig (se avsnitt 4.4 og 5.2). For profylakse mot *P. falciparum*-malaria hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, se avsnitt 4.3.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i avsnitt 6.1.

Malarone er kontraindisert som profylakse mot *P. falciparum*-malaria hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 mL/min).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Personer som tar Malarone som profylakse eller behandling mot malaria bør ta en ny dose dersom de kaster opp innen 1 time etter dosering. Ved diaré bør normal dosering fortsette. Absorpsjon av atovakvon kan være redusert hos pasienter med diaré eller oppkast, men diaré eller oppkast var ikke assosiert med nedsatt effekt i kliniske studier med Malarone som malariaprofylakse. Men, som for andre antimalariamidler bør personer med diaré eller oppkast rådes til å fortsette med malariaforebyggende tiltak ved å benytte personlig beskyttelse (avstøtende midler, nett).

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

Malarone har ikke blitt undersøkt for behandling av cerebral malaria eller andre alvorlige manifestasjoner av komplisert malaria som hyperparasitaemia, lunge-ødem eller nyresvikt.

Alvorlige allergiske reaksjoner (inkludert anafylaktiske reaksjoner) har blitt rapportert av og til hos pasienter som bruker Malarone. Dersom pasienter opplever en allergisk reaksjon (se avsnitt 4.8), må behandling med Malarone avbrytes snarest og hensiktsmessig behandling bør startes.

Malarone har ikke vist å ha noen effekt mot hypnozoitter av *Plasmodium vivax*, da residiv oppstod ofte når *P. vivax*-malaria kun ble behandlet med Malarone. Reisende som blir betydelig eksponert for *P. vivax* eller *P. ovale*, og 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 Malarone eller ved mislykket kjemoprofylakse med Malarone, bør pasienten behandles med et annet middel med drepende virkning på schizontene i blodet, da dette kan tyde på resistens hos parasitten.

Parasittforekomst i blodet bør overvåkes hos pasienter som samtidig behandles med tetracyklin (se avsnitt 4.5).

Samtidig behandling med Malarone og efavirenz eller forsterkede ("boosted") proteaseinhibitorer bør om mulig unngås (se avsnitt 4.5).

Samtidig behandling med Malarone og rifampicin eller rifabutin anbefales ikke (se avsnitt 4.5).

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

Forsiktighet må utvises ved oppstart eller seponering av malariaprofylakse eller behandling med Malarone hos pasienter som behandles kontinuerlig med warfarin eller andre kumarinbaserte antikoagulasjonsmidler (se avsnitt 4.5).

Atovakvon kan øke nivåene av etoposid og dens metabolitter (se avsnitt 4.5).

Alternativer til Malarone bør anbefales for behandling av akutt *P. falciparum*-malaria hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 mL/min) (se avsnitt 4.2, 4.3 og 5.2).

Sikkerhet og effekt av Malarone (atovakvon 250 mg/proguanilhydroklorid 100 mg tabletter) som profylakse for malaria er ikke klarlagt hos pasienter som veier mindre enn 40 kg, eller som behandling for malaria hos pasienter som veier mindre enn 11 kg.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig behandling med rifampicin eller rifabutin er ikke anbefalt, da det reduserer plasmakonsentrasjonen av atovakvon med henholdsvis ca. 50 % og 34 % (se avsnitt 4.4).

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

Konsentrasjonen av atovakvon har vist seg å minke med så mye som 75 % når det brukes sammen med efavirenz eller forsterkede ("boosted") proteaseinhibitorer. Denne kombinasjonen bør om mulig unngås (se avsnitt 4.4).

Proguanil kan øke effekten av warfarin og andre beslektede kumarinbaserte antikoagulasjonsmidler, hvilket kan føre til økt risiko for blødning. Mekanismen for denne potensielle interaksjonen er ikke kjent. Forsiktighet må utvises ved oppstart eller seponering av malariaprofylakse eller behandling med atovakvon-proguanil hos pasienter som behandles orale antikoagulasjonsmidler. Basert på INR resultater må kanskje dosen av det orale antikoagulasjonsmidlet justeres i løpet av behandlingen eller etter seponering av Malarone.

Samtidig behandling med tetracykliner har blitt forbundet med en redusert plasmakonsentrasjon 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 plasmakonsentrasjonen (AUC) av etoposid og metabolitten etoposidkatekol, med en median på 8,6 % (P=0,055) og 28,4 % (P=0,031) (sammenlignet henholdsvis med samtidig administrering av etoposid og sulfametoksazol-trimetoprim). Forsiktighet bør utvises hos pasienter som behandles samtidig med etoposid (se avsnitt 4.4).

Proguanil metaboliseres hovedsaklig av CYP2C19. Potensielle farmakokinetiske interaksjoner med andre substrater, inhibitorer (for eksempel moklobemid, fluvoksamin) eller indukere (for eksempel artemisinin, karbamazepin) av CYP2C19 er imidlertid ukjente (se avsnitt 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Sikkerheten ved samtidig bruk av atovakvon og proguanilhydroklorid hos gravide er ikke klarlagt og potensiell risiko er ukjent.

Studier på dyr viste ingen teratogenitet ved bruk av kombinasjonen.

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

Proguanilkomponenten i Malarone virker ved å hemme parasittens dihydrofolatreduktase. Det er ingen kliniske data som indikerer at folatsupplement reduserer legemidlets effekt. Kvinner i fertil alder som behandles med folattilskudd for å forhindre nevraltørmsdannelse hos foster skal fortsette med slik behandling mens de tar Malarone.

Amming

I en studie på rotter var atovakvonkonsentrasjonen i melk 30% av plasma-konsentrasjonen. Det er ikke kjent om atovakvon skilles ut i morsmelk.

Proguanil utskilles i morsmelk i små mengder.

Malarone bør ikke tas av kvinner som ammer.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er blitt rapportert svimmelhet. Pasienter bør 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 hvor Malarone ble brukt til behandling av malaria, var de vanligst rapporterte bivirkningene magesmerte, hodepine, anoreksi, kvalme, oppkast, diaré og hoste.

I kliniske studier hvor Malarone ble brukt som profylakse mot malaria, var de vanligst rapporterte bivirkningene hodepine, magesmerte og diaré.

Tabellen nedenfor viser et sammendrag av bivirkninger som har blitt rapportert til å ha en mistenkt (i det minste mulig) kausal sammenheng med behandling med atovakvon-proguanil i kliniske studier og som spontanrapporter etter markedsføring. Frekvensene er rapportert som: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10000$ to $< 1/1000$); ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelig data).

Det finnes begrenset mengde sikkerhetsinformasjon om langtidseffekter hos barn. Særsilt er langtidseffekter omhandlende vekst, pubertet og generell utvikling ved bruk av Malarone ikke studert.

Organklasse-system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent²
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Anemi Nøytropeni ¹			Pancytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet		Allergiske reaksjoner			Angioødem ³ Anafylaksi (se avsnitt 4.4) Vaskulitt ³
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Hyponatremi ¹ Anoreksi	Forhøyede nivåer av amylase ¹		
Psykiatriske lidelser		Unormale drømmer Depresjon	Angst	Hallusinasjoner	Panikkanfall Gråt Hallusinasjon Mareritt Psykotiske forstyrrelser
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Søvnløshet Svimmelhet			Krampeanfall
Hjertesykdommer			Palpitasjoner		Tachykardi
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme ¹ Oppkast Diaré Magesmerte		Stomatitt		Mageintoleranse ³ Sår i munnen ³
Sykdommer i lever og galleveier		Forhøyede leverenzym-verdier ¹			Hepatitt Cholestase ³
Hud- og underhuds-sykdommer		Pruritus Utslett	Hårtap Urtikaria		Stevens-Johnsons syndrom Erythema multiforme Blemmer Hudavskalling Fotosensibilitets-reaksjoner
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons-stedet		Feber			
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Hoste			

¹Frekvens 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 HIV-sykdom. Disse hendelsene kan være observert med en lavere frekvens eller ikke i det hele tatt i kliniske studier med atovakvon-proguanil.

² Observert som spontanrapporter etter markedsføring og frekvensen er derfor ikke kjent.

³ Observert 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 utilstrekkelig erfaring for å forutsi konsekvensene eller foreslå spesifikke tiltak ved overdose av Malarone. I de rapporterte tilfellene av overdose av atovakvon, var imidlertid de observerte effektene tilsvarende de kjente bivirkningene av legemidlet. Ved en eventuell overdose bør pasienten overvåkes, og standard støttebehandling gis.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antimalariamiddel, ATC-kode: P01B B51

Virkningsmekanisme

Virkestoffene i Malarone; atovakvon og proguanilhydroklorid, griper inn i ulike synteseveier for pyrimidin, som er nødvendig for replikasjon av nukleinsyre. Virkningsmekanismen for atovakvon mot *P. falciparum* er via hemming av mitokondrienes elektrontransport, på nivået for cytokrom bc1-kompleks, og kollaps av mitokondriens membranpotensiale. En av virkningsmekanismene til proguanil, via dets metabolitt cycloguanil, er hemming av dihydrofolatreduktase, som forhindrer deoksythymidylatsyntesen. Proguanil har også antimalariaaktivitet uavhengig av dets metabolisme til cykloguanil, og proguanil, men ikke cykloguanil, 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 er en potent hemmer av *Plasmodium spp* (*in vitro* IC₅₀ overfor *P. falciparum* 0,23-1,43 ng/ml).

Atovakvon er ikke kryssresistent med andre antimalariamidler som brukes i dag. I et utvalg på mer enn 30 *P. falciparum*-isolater, ble *in vitro*-resistens sett 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 cycloguanil (*in vitro* IC₅₀ mot ulike *P. falciparum*-stammer på 4-20 ng/ml. Noe effekt av proguanil og en annen metabolitt, 4-klorofenylguanid, er sett *in vitro* ved 600-3000 ng/ml).

I *in vitro* studier på *P. falciparum* viser kombinasjonen av atovakvon og proguanil synergistisk effekt. Denne forsterkede virkningen 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. I kliniske studier hvor barn har brukt Malarone dosert etter kroppsvekt er C_{min} av atovakvon, proguanil og cycloguanil hos barn generelt innenfor det området som det er observert hos voksne.

Absorpsjon

Atovakvon er svært lipofilt med lav vannløselighet. Hos HIV-infiserte pasienter er absolutt biotilgjengelighet 23 % av en 750 mg enkeltdose av atovakvon tabletter tatt sammen med mat, med en inter-individuell variabilitet på ca 45 %.

Fettholdig mat inntatt samtidig med atovakvon øker absorpsjonsgraden og -hastigheten, og dermed øker AUC 2-3 ganger og C_{max} 5 ganger i forhold til ved faste. Det anbefales at pasienter tar Malarone tabletter sammen med mat eller melk (se avsnitt 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*. Signifikante interaksjoner som skyldes konkurranse om proteinbinding anses derfor lite sannsynlig.

Etter oral administrasjon er distribusjonsvolumet for atovakvon hos voksne og barn omtrent 8,8 l/kg.

Proguanil er 75 % proteinbundet. Etter oral administrasjon er distribusjonsvolumet for proguanil hos voksne og barn mellom 20 og 42 l/kg.

I humanplasma påvirket ikke proteinbindingen av atovakvon og proguanil hverandre.

Biotransformasjon

Det er ikke vist at atovakvon metaboliseres og det er ubetydelig utskillelse av atovakvon i urinen. Det meste (> 90 %) utskilles uforandret i feces.

Proguanilhydroklorid blir delvis metabolisert, hovedsakelig av det polymorfe cytokrom P450-isoenzymet 2C19, og mindre enn 40 % utskilles uforandret i urinen. Metabolittene cycloguanil og 4-klorofenylbiguanid utskilles også i urinen.

Ved anbefalt dosering av Malarone ser det ikke ut som metabolismen av proguanil har innvirkning på behandlingen av eller profylaksen mot malaria.

Eliminasjon

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

Halveringstiden for proguanil og cycloguanil er ca. 12–15 timer hos både voksne og barn.

Oral clearance av atovakvon og proguanil øker med økt kroppsvekt og er omtrent 70 % høyere hos en person som veier 80 kg enn hos en som veier 40 kg. Gjennomsnittlig oral clearance hos barn og voksne som veier 10 til 80 kg, lå i området fra 0,8 til 10,8 l/t for atovakvon og fra 15 til 106 l/t for proguanil.

Farmakokinetikk hos eldre

Det er ingen klinisk signifikante endringer i gjennomsnittlig absorpsjonshastighet eller -grad av atovakvon eller proguanil mellom eldre og yngre pasienter. Systemisk biotilgjengelighet av cycloguanil 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 halveringstid (se avsnitt 4.2).

Farmakokinetikk ved nedsatt nyrefunksjon

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

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

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

Farmakokinetikk ved nedsatt leverfunksjon

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

Hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon, er det en 85 % økning i proguanils AUC, men ingen endring i halveringstid og en 65–68 % reduksjon i $C_{\max}$ og AUC for cycloguanil. Det er ingen data tilgjengelig for pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se avsnitt 4.2)

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitet ved gjentatte doser:

Funn i toksisitetstudier ved gjentatte doser med atovakvon:proguanilhydroklorid-kombinasjonen er alle utelukkende relatert til proguanil og ble observert ved doser som ikke ga noen signifikant marginal eksponering sammenlignet med forventet klinisk eksponering. Ettersom proguanil har vært brukt i stor utstrekning og sikkerheten 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 situasjonen.

Reproduksjonstoksisitetsstudier:

Hos rotter og kanin var det ingen tegn på teratogenitet ved bruk av kombinasjonen. Det foreligger ikke data for effekt av kombinasjonen på fertilitet eller pre- og postnatal utvikling, men studier på enkeltkomponentene i Malarone har ikke vist effekter på disse parametrene. I en teratogenitetsstudie på kanin ble det funnet en uforklarlig maternal toksisitet ved systemisk eksposisjon tilsvarende den som sees hos menneske ved klinisk bruk.

Mutagenisitet:

En lang rekke mutagentester har ikke vist tegn til at atovakvon eller proguanil er mutagene hver for seg.

Det er ikke utført mutagentester med kombinasjonen atovakvon og proguanil.

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

Karsinogenisitet:

Onkogenisitetsstudier på mus med atovakvon alene viste økt frekvens av hepatocellulære adenomer og karcinomer. Ingen slike funn ble observert hos rotter og mutagentester var negative. Mus synes å være spesielt følsomme overfor atovakvon, og funnene anses ikke klinisk relevante.

Onkogenisitetsstudier på rotter og mus med proguanil alene viste ingen tegn til karsinogenisitet.

Det har ikke blitt utført onkogenisitetsstudier med proguanil i kombinasjon med atovakvon.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne

Poloxamer 188 BP

Cellulose, mikrokrySTALLINSK

Hydroksypropylcellulose, lavsubstituert

Povidon K30

Natriumstivelseglykolat (Type A)

Magnesiumstearat

Drasjering

Hypromellose

Titandioksid E171

Rødt jernoksid E172

Makrogol 400

Polyetylen glykol 8000

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC-aluminium/papir barnesikret folie, blisterpakning som inneholder 12 tabletter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

GlaxoSmithKline AS
Postboks 180 Vinderen
0319 Oslo
Tlf: 22 70 20 00

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

00-1938

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 12.09.2000

Dato for siste fornyelse: 18.10.2011

10. OPPDATERINGSDATO

21.12.2020