

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Malaway 250 mg/100 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 250 mg de atovacuona y 100 mg de hidroclicloruro de proguanil.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos de color marrón rosado, redondos, biconvexos, con borde biselado, recubiertos de película y marcados en una cara con "404" y con "G" en la otra (diámetro: 11.30 mm ± 0.3 mm).

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Malaway es una combinación a dosis fija de atovacuona e hidroclicloruro de proguanil que actúa como un esquizonticida sanguíneo y también presenta actividad frente a los esquizontes hepáticos de *Plasmodium falciparum*.

Está indicado para:

- Profilaxis del paludismo por *Plasmodium falciparum* en adultos y en niños con un peso superior a 40 kg.
- Tratamiento del paludismo agudo, no complicado, por *Plasmodium falciparum* en adultos y en niños con un peso de 11 kg o más.

Malaway es eficaz frente a *P. falciparum* sensibles y resistentes a fármacos antipalúdicos por lo que está especialmente recomendado para la profilaxis y tratamiento del paludismo por *P. falciparum* donde el patógeno pueda ser resistente a otros antipalúdicos.

Deberán tenerse en cuenta las directrices oficiales e información local sobre prevalencia de resistencias a fármacos antipalúdicos. Por lo general, las directrices oficiales incluirán las directrices de la OMS y las de las Autoridades Sanitarias.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Forma de administración

La dosis diaria deberá ser ingerida con alimentos o con una bebida láctea (para asegurar la máxima absorción) a la misma hora del día.

Es preferible no deshacer los comprimidos.

Si los pacientes no pueden tolerar los alimentos, se deberá administrar este medicamento igualmente, aunque la exposición sistémica a atovacuona se verá reducida. En el caso de que se produjeran vómitos durante la primera hora después de la administración, deberá volver a tomarse una nueva dosis.

## Posología

### *Profilaxis:*

La profilaxis debe:

- comenzar 24 o 48 horas antes de entrar en una zona geográfica donde el paludismo sea endémico
- continuar durante el periodo de estancia,
- continuar durante 7 días hasta después de abandonar dicha zona.

En residentes (personas parcialmente inmunizadas) de áreas endémicas, la seguridad y eficacia de Malaway ha sido establecida en estudios de hasta 12 semanas.

En personas no inmunes, la duración media de la exposición en estudios clínicos fue de 27 días.

### Posología en adultos y adolescentes con un peso corporal superior a 40 kg.

Un comprimido diario de Malaway.

Malaway no está recomendado en la profilaxis del paludismo en aquellas personas cuyo peso corporal sea inferior a 40 kg.

### *Tratamiento:*

#### Posología en adultos

Cuatro comprimidos de Malaway en una sola toma durante tres días consecutivos.

#### Posología en niños de 11 kg o superior

- ≥ 11 a < 21 kg de peso: Un comprimido diario durante tres días consecutivos.
- ≥ 21 a < 31 kg de peso: Dos comprimidos en una sola toma durante tres días consecutivos.
- ≥ 31 a ≤ 40 kg de peso: Tres comprimidos en una sola toma durante tres días consecutivos.
- > 40 kg de peso: Misma dosis que para adultos.

#### Posología en pacientes de edad avanzada

Un estudio farmacocinético indica que no es necesario realizar ajustes de la dosis en pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2).

#### Posología en pacientes con insuficiencia hepática

Un estudio farmacocinético indica que no es necesario realizar ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. Aunque no se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave, no se prevén precauciones especiales o ajuste de dosis (ver sección 5.2).

#### Posología en pacientes con insuficiencia renal

Los estudios farmacocinéticos señalan que no es necesario realizar ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min), siempre que sea posible, se recomienda la administración de un tratamiento alternativo a Malaway para el tratamiento del paludismo agudo por *P. falciparum* (ver secciones 4.4 y 5.2). Para la profilaxis del paludismo por *P. falciparum* en pacientes con insuficiencia renal grave, ver sección 4.3.

#### Forma de administración

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a los principios activos o cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Malaway está contraindicado para la profilaxis del paludismo por *Plasmodium falciparum* en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).

#### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Las personas que toman Malaway para profilaxis o el tratamiento del paludismo deberán tomar una dosis repetida si se producen vómitos durante la primera hora tras la administración. En caso de diarrea, debe continuarse con la dosificación normal. La absorción de atovacuona puede reducirse en pacientes con diarrea o vómitos, pero la diarrea y los vómitos no se asocian con una reducción de la eficacia en ensayos clínicos de Malaway para la profilaxis del paludismo. Sin embargo, al igual que con otros agentes antipalúdicos, debe recomendarse a las personas con diarrea o vómitos que continúen ajustándose a las medidas de protección personal para la prevención del paludismo o malaria (repelentes, mosquiteras).

En pacientes con paludismo agudo que presenten diarrea o vómitos, deben considerarse terapias alternativas. Si Malaway se emplea para tratar el paludismo en estos pacientes, la parasitemia y la condición clínica del paciente deberán ser estrechamente controlada.

No se ha estudiado Malaway para el tratamiento del paludismo cerebral u otras manifestaciones graves de paludismo complicado que incluyan hiperparasitemia, edema pulmonar e insuficiencia renal.

Ocasionalmente, se han notificado reacciones alérgicas graves (incluyendo anafilaxia) en pacientes con tratamiento de Malaway. Si un paciente presenta una reacción alérgica (ver sección 4.8), se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Malaway e iniciar al tratamiento adecuado.

Malaway ha demostrado no tener eficacia contra los hipnozoítos de *Plasmodium vivax* ya que fueron comunes las recidivas parasitarias cuando se trató el paludismo por *P. vivax* solo con Malaway. Los viajeros expuestos reiteradamente a *P. vivax* o *Plasmodium ovale*, y aquellos que desarrollen paludismo por cualquiera de estos parásitos, necesitarán un tratamiento adicional con un fármaco que sea activo frente a los hipnozoítos.

En caso de reactivación de infecciones debidas a *P. falciparum* tras el tratamiento con Malaway, o el fracaso de la quimioprofilaxis con Malaway, los pacientes deberán ser tratados con un esquizotónico diferente ya que las dichas reactivaciones pueden reflejar una resistencia del parásito.

La parasitemia debe ser estrechamente controlada en pacientes que reciban simultáneamente tetraciclina (ver sección 4.5).

Siempre que sea posible se debe evitar la administración concomitante de Malaway y efavirenz o inhibidores de la proteasa potenciados (ver sección 4.5).

Se debe evitar la administración concomitante de Malaway y rifampicina o rifabutina (ver sección 4.5). No se recomienda el uso concomitante de metoclopramida. Se debe administrar otro tratamiento antiemético (ver sección 4.5).

Se aconseja tener precaución al iniciar o suspender la profilaxis o tratamiento de la malaria con Malaway en pacientes en tratamiento continuo con warfarina y otros anticoagulantes cumarínicos (ver sección 4.5).

Atovacuona puede aumentar los niveles de etopósido y su metabolito (ver sección 4.5).

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min), siempre que sea posible, se recomienda la administración de un tratamiento alternativo a Atovacuona/ Proguanil para el tratamiento del paludismo agudo por *P. falciparum* (ver secciones 4.2, 4.3 y 5.2)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Malaway 250 mg/100 mg comprimidos recubiertos con película EFG para profilaxis del paludismo en pacientes que pesen menos de 40 kg de peso o en el tratamiento del paludismo en pacientes pediátricos con un peso inferior a 11 kg.

#### 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se recomienda la administración concomitante de rifampicina o rifabutina ya que se sabe que reducen las concentraciones plasmáticas de los niveles de atovacuona en torno a un 50 % y a un 34 % respectivamente (ver sección 4.4).

El tratamiento simultáneo con metoclopramida se ha asociado con un descenso importante (en torno al 50 %) en las concentraciones plasmáticas de atovacuona (ver sección 4.4). Se debe administrar otro tratamiento antiemético.

Se ha observado que cuando se administra efavirenz o inhibidores de la proteasa potenciado, las concentraciones de atovacuona descienden hasta un 75%. Siempre que sea posible se debe evitar esta combinación (ver sección 4.4).

Proguanil puede potenciar el efecto de la warfarina y otros anticoagulantes basados en la cumarina lo que podría aumentar el riesgo de hemorragia. El mecanismo de esta potencial interacción farmacológica no ha sido determinado todavía. Se recomienda tener precaución al iniciar o retirar la profilaxis o el tratamiento del paludismo con atovacuona-proguanil en pacientes con tratamiento continuo con anticoagulantes anticoagulantes orales. La dosis del anticoagulante oral puede tener que ser ajustada durante el tratamiento con Proguanil o después de la suspensión del mismo, basándose en los resultados del INR.

El tratamiento concomitante con tetraciclina se ha asociado con descensos en las concentraciones plasmáticas de atovacuona.

La administración concomitante de atovacuona e indinavir provoca un descenso en el C<sub>min</sub> de indinavir (reducción del 23%; 90% CI 8-35%). Se debe tener precaución al prescribir atovacuona junto con indinavir debido al descenso en la concentración mínima de indinavir.

Se ha demostrado que la coadministración de atovacuona a dosis de 45 mg/kg/día en niños (n=9) con leucemia linfoblástica aguda para la profilaxis de PCP aumentan las concentraciones plasmáticas (AUC) de etopósido y su metabolito etopósido catecol con una mediana de 8.6% (P=0.055) y 28.4% (P=0.031) (respectivamente comparando la coadministración de etopósido y trimetoprim/ sulfametoxazol). Se debe tener precaución en pacientes que reciban tratamiento con etopósido (ver sección 4.4).

Proguanil se metaboliza principalmente por el CYP2C19. Sin embargo no se conocen las posibles interacciones farmacocinéticas con otros sustratos, inhibidores (ej. moclobemida, fluvoxamina) o inductores (ej. Artemisina, carbamaespina) del CYP2C19 (ver sección 5.2).

La atovacuona se une a proteínas en una elevada proporción (>99%) pero no desplaza *in vitro* a otros fármacos con un alto grado de unión, indicando que no es probable que se produzcan interacciones farmacológicas importantes derivadas del desplazamiento.

#### 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Embarazo

No se ha establecido la seguridad de atovacuona e hidrocloreuro de proguanil cuando se administran conjuntamente en embarazadas y el riesgo potencial es desconocido.

Estudios en animales no han mostrado evidencia de teratogenicidad de la combinación. Los componentes individuales no han mostrado efectos sobre el parto ni el desarrollo pre- y postnatal. Se observó toxicidad materna en conejos preñados durante un estudio de teratogenicidad (ver sección 5.3). La utilización de Malaway durante el embarazo solamente debe considerarse si el beneficio esperado para la madre supera cualquier riesgo potencial para el feto.

El proguanil que forma parte de este medicamento actúa inhibiendo la dihidrofolato-reductasa. No hay datos clínicos que indiquen que la administración de un suplemento de folato disminuya la eficacia del fármaco. En mujeres en edad fértil o embarazadas que reciban suplementos de folato para prevenir los defectos congénitos del tubo neural, se debería continuar la administración de tales suplementos mientras estén tomando Malaway.

#### Lactancia

Las concentraciones de atovacuona en leche materna, en un estudio en rata, fueron el 30% de las concentraciones de atovacuona determinadas en el plasma materno. No se sabe si atovacuona se excreta en leche humana.

El proguanil se excreta en leche humana en pequeñas cantidades.

Las mujeres en periodo de lactancia no deben tomar Malaway.

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Se han notificado la aparición de mareos. Los pacientes deben ser advertidos de que si se sienten afectados no deben conducir, utilizar máquinas o tomar parte en actividades que puedan ponerles en riesgo a ellos o a otros.

#### **4.8. Reacciones adversas**

En los ensayos clínicos de atovacuona-proguanil para el tratamiento del paludismo, las reacciones adversas más frecuentemente notificadas fueron: dolor abdominal, cefalea, anorexia, náuseas, vómitos, diarrea y tos. En los ensayos clínicos de atovacuona-proguanil para las profilaxis del paludismo las reacciones adversas más frecuentemente notificadas fueron dolor de cabeza, dolor abdominal y diarrea.

La siguiente tabla incluye un resumen de las reacciones adversas que han sido notificadas por tener una sospecha de relación causal (al menos posible) con el tratamiento con Malaway, atovacuona o proguanil durante los ensayos clínicos y en comunicaciones espontáneas de post-comercialización. Para la clasificación de las frecuencias se ha empleado el siguiente criterio: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1,000$  a  $<1/100$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Existen datos limitados de seguridad a largo plazo en niños. En particular, los efectos a largo plazo de Malaway en el crecimiento, pubertad y desarrollo general, no se han estudiado.

<b>Clasificación de órganos del sistema</b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>	<b>Frecuencia no conocida</b>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia Neutropenia			Pancitopenia en pacientes con insuficiencia renal grave <sup>3</sup>
Trastornos del sistema inmunológico		Reacciones alérgicas			Angioedema <sup>3</sup> Anafilaxis (ver sección 4.4) Vasculitis <sup>34</sup>

Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hiponatremia Anorexia	Niveles de amilasa elevados		
Trastornos psiquiátricos		Sueños anormales Depresión	Ansiedad <sup>1</sup>	Alucinaciones	Ataques de pánico Llanto Pesadillas Trastorno psicótico
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Insomnio <sup>1</sup> Mareo <sup>1</sup>			Convulsiones <sup>3</sup>
Trastornos cardíacos			Palpitaciones		Taquicardia
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Vómitos Diarrea Dolor abdominal <sup>1</sup>		Estomatitis		Intolerancia gástrica <sup>4</sup> Úlcera oral <sup>4</sup>
Trastornos hepatobiliares		Niveles de enzimas hepáticas elevadas <sup>1</sup>			Hepatitis <sup>3</sup> Colestasis <sup>4</sup>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito Erupción	Pérdida de pelo Urticaria		Síndrome de Stevens-Johnson Eritema multiforme Ampolla Exfoliación de la piel <sup>3</sup> Reacciones de fotosensibilidad
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fiebre			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos			

1. Frecuencia tomada del estudio de atovacuona. Los pacientes que participaron en ensayos clínicos con atovacuona han recibido dosis más altas y han tenido a menudo complicaciones de una infección avanzada por Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). Por ello, es difícil evaluar la relación causal entre las experiencias adversas y la atovacuona. Estos acontecimientos pueden haberse visto en una frecuencia menor o no en todos los ensayos clínicos con atovacuona-proguanil.

2. Observadas de notificaciones espontáneas de post-comercialización. La frecuencia es no conocida

3. Observadas con proguanil. La frecuencia es no conocida

4. Los datos clínicos de atovacuona-proguanil indicaron que las anomalías en las pruebas de función hepática fueron reversibles y no están asociados a eventos clínicos adversos.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano Website: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)

#### **4.9. Sobredosis**

No se ha notificado ningún caso de sobredosis. En los casos donde se sospecha sobredosis debe aportarse, de manera apropiada, terapia de apoyo y sintomática.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: antipalúdicos, bioguanidas, combinaciones de proguanil

Código ATC: P01BB51

#### Mecanismo de acción

Los constituyentes de este medicamento, atovacuona e hidrocloreto de proguanil, interfieren con dos rutas diferentes implicadas en la biosíntesis de pirimidinas necesarias para la replicación de ácidos nucleicos. El mecanismo de acción de atovacuona frente a *P. falciparum* es vía inhibición del transporte electrónico mitocondrial, a nivel del complejo del citocromo  $bc_1$ , y el colapso del potencial de membrana mitocondrial. Uno de los mecanismos de acción del proguanil, a través de su metabolito cicloguanil, es la inhibición de la dihidrofolatorreductasa, que interrumpe la síntesis del deoxitimidilato. El proguanil tiene también una actividad antipalúdica independiente de su metabolización a cicloguanil, y el proguanil, pero no el cicloguanil, es capaz de potenciar la capacidad de la atovacuona para colapsar el potencial de membrana mitocondrial en los parásitos del paludismo. Este último mecanismo puede explicar el sinergismo observado cuando atovacuona e hidrocloreto de proguanil se utilizan en combinación.

#### Microbiología

Atovacuona tiene una potente actividad frente a *Plasmodium spp* ( $CI_{50}$  in vitro frente a *P. falciparum* 0,23-1,43 ng/ml).

Atovacuona no presenta resistencias cruzadas con otros fármacos antipalúdicos en el uso actual. Entre más de 30 aislados de *P. falciparum*, se detectó resistencia *in vitro* frente a cloroquina (41% de los aislados), quinina (32% de los aislados), mefloquina (29% de los aislados), y halofantrina (48% de los aislados) pero no frente a atovacuona (0% de los aislados).

La actividad antipalúdica del proguanil se ejerce a través del metabolito principal cicloguanil ( $CI_{50}$  in vitro frente a varias cepas de *P. falciparum* de 4-20 ng/ml; se ha visto in vitro cierta actividad del proguanil e otro metabolito, 4-clorofenilbiguanida, a 600-3000 ng/ml).

La combinación de atovacuona y proguanil ha demostrado ser sinérgica en estudios *in vitro* de *P. falciparum*. Esta eficacia aumentada se demostró también en estudios clínicos tanto en pacientes inmunes como no inmunes

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

No hay interacciones farmacocinéticas entre atovacuona y proguanil a la dosis recomendada. En los ensayos clínicos, en los que se habían administrado Malaway a niños dosificado por peso corporal, los niveles mínimos de atovacuona, proguanil y cicloguanil en niños generalmente estaban dentro del rango observado en adultos.

### Absorción

La atovacuona es un compuesto altamente lipofílico con baja solubilidad acuosa. En pacientes infectados por el VIH, la biodisponibilidad absoluta de una dosis única de 750 mg de comprimidos de atovacuona ingerida con alimentos es del 23% con una variabilidad interindividual de alrededor del 45%.

La grasa alimentaria ingerida a la vez que atovacuona aumenta la velocidad y la magnitud de la absorción, lo que aumenta en 2-3 veces el valor de AUC y 5 veces la  $C_{máx}$  con respecto al valor en ayunas. Se recomienda a los pacientes tomar los comprimidos de este medicamento con alimentos, o con una bebida láctea (ver sección 4.2).

El hidrocloreuro de proguanil se absorbe de forma rápida y amplia con independencia de la ingesta de alimentos.

### Distribución

El volumen aparente de distribución de atovacuona y proguanil varía en función del peso corporal.

La atovacuona se une a proteínas en una elevada proporción (>99%) pero no desplaza *in vitro* a otros fármacos con un alto grado de unión, indicando que no es probable que se produzcan interacciones farmacológicas importantes derivadas del desplazamiento.

Tras la administración oral, el volumen de distribución de atovacuona en adultos y niños es de aproximadamente 8,8 l/kg.

La unión a proteínas del proguanil es del 75%. Después de administrarse por vía oral, el volumen de distribución de proguanil en adultos y en niños está dentro del rango de 20 a 42 l/kg.

En plasma humano no se vio afectada la unión de atovacuona por la presencia de proguanil ni viceversa.

### Metabolismo o Biotransformación

No se tiene evidencia de que atovacuona se metabolice, siendo la excreción de atovacuona en orina insignificante y eliminándose el fármaco original inalterado predominantemente (>90%) en las heces.

El hidrocloreuro de proguanil es metabolizado parcialmente, por la isoenzima 2C19 del citocromo P450 polimórfico principalmente, con una excreción urinaria del producto sin modificar menor del 40%. Sus metabolitos cicloguanil y 4-clorofenilbiguanida también se excretan en la orina.

Durante la administración de este medicamento a las dosis recomendadas, la capacidad de metabolización de proguanil del paciente parece no tener implicaciones para el tratamiento o profilaxis del paludismo.

### Eliminación

La semivida de eliminación de atovacuona es de unos 2-3 días en adultos y de 1-2 días en niños.

Los valores de semividas de eliminación del proguanil y cicloguanil se encuentran entre 12-15 horas tanto en niños como en adultos.

El aclaramiento de atovacuona y proguanil aumenta al aumentar el peso corporal y es aproximadamente un 70% mayor en un sujeto de 80 kg en relación a un sujeto de 40 kg. El aclaramiento medio tras la administración oral en pacientes adultos y pediátricos que pesan de 10 a 80 kg está dentro del rango de 0,8 a 10,8 l/h para atovacuona y de 15 a 106 l/h para proguanil.

#### Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

##### Farmacocinética en pacientes de edad avanzada

No hay cambios clínicamente significativos en la velocidad media ni en el grado de absorción de la atovacuona ni del proguanil entre pacientes de edad avanzada y jóvenes. La disponibilidad sistémica del cicloguanil es superior en pacientes de edad avanzada comparado con los jóvenes (el AUC se incrementa en un 140 % y la  $C_{max}$  en un 80 %), pero no existe un cambios clínicamente significativo en sus semividas de eliminación (ver sección 4.2).

##### Farmacocinética en caso de insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada, los datos de aclaramiento oral y/o AUC de atovacuona, proguanil y cicloguanil están dentro del intervalo de valores observados en pacientes con función renal normal.

La  $C_{max}$  y el AUC de la atovacuona se encuentran reducidos un 64% y 54% respectivamente, en pacientes con insuficiencia renal grave.

En pacientes con insuficiencia renal grave las semividas de eliminación del proguanil ( $t_{1/2}$  39 h) y cicloguanil ( $t_{1/2}$  37 h) se alargan como consecuencia de la potencial acumulación de fármaco tras la administración de dosis repetidas (ver secciones 4.2 y 4.4).

##### Farmacocinética en caso de insuficiencia hepática

No hay cambios clínicamente significativos en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada expuestos a atovacuona cuando se comparan con pacientes sanos.

En pacientes con disfunción hepática de leve a moderada se observa un incremento del 85% en el AUC del proguanil sin que se modifique la semivida de eliminación, así como una disminución del 65-68 % de los valores de la  $C_{max}$  y el AUC del cicloguanil.

No se dispone de datos de pacientes con disfunción hepática grave (ver sección 4.2).

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

#### Toxicidad con dosis repetidas:

Los hallazgos encontrados de los estudios a dosis repetidas con la combinación atovacuona/ hidroclicloruro de proguanil estuvieron enteramente asociados al proguanil y se observaron a dosis que no alcanzan un margen terapéutico significativo de exposición en comparación con la exposición clínica esperada. Como el proguanil ha sido empleado ampliamente y de forma segura en el tratamiento y profilaxis del paludismo a dosis similares a aquellas empleadas en la combinación, estos hallazgos se consideran de poca relevancia para la práctica clínica.

#### Estudios de toxicidad en la reproducción:

No se ha encontrado evidencia de teratogenicidad de la combinación en ratas y conejos. No hay datos disponibles respecto a los efectos de la combinación sobre la fertilidad o el desarrollo pre y post-natal, pero estudios sobre los componentes individuales de Atovacuona/ Proguanil no han mostrado efectos en estos

parámetros. En un estudio de teratogenicidad en conejos empleando la combinación, no se pudo explicar el efecto tóxico observado tras una exposición sistémica similar a la observada en humanos tras el uso clínico.

#### Mutagenicidad:

Una amplia variedad de ensayos de mutagenicidad no han mostrado evidencia de que atovacuona o proguanil tuvieran actividad mutagénica por separado.

No se han realizado estudios de mutagenicidad con atovacuona en combinación con proguanil.

Cicloguanil, el metabolito activo de proguanil, dio también resultado negativo en el test de Ames, pero dio positivo en el ensayo de linfoma de ratón y en el ensayo de micronúcleo de ratón. Estos efectos positivos con cicloguanil (un dihidrofolato antagonista) se redujeron de forma significativa o se eliminaron con suplementos de ácido fólico.

#### Carcinogenicidad:

Los estudios de oncogenicidad realizados con atovacuona sola en ratones, mostraron una mayor incidencia de adenomas y carcinomas hepatocelulares. Estos hallazgos no se observaron en ratas y los ensayos de mutagenicidad fueron negativos. Parece que estos hallazgos se deben a la sensibilidad innata de los ratones a atovacuona y no se consideran relevantes para la práctica clínica.

Los estudios de oncogenicidad con proguanil sólo no mostraron evidencia de carcinogenicidad en ratas y ratones.

No se han realizado estudios de oncogenicidad con proguanil en combinación con atovacuona.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido

Poloxámero 188

Celulosa microcristalina

Hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución

Povidona K30

Almidón glicolato de sodio de tipo A (de patata)

Silica anhídrica coloidal

Estearato de magnesio

#### Recubrimiento

Hipromelosa

Dióxido de titanio E171

Óxido de hierro rojo E172

Macrogol 400

Macrogol 8000

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

36 meses

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

## **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Láminas de aluminio rígido y templado PVC/PVDC y PVC/PVDC (transparente).

Tamaño del envase: 12, 24, 36, 60 comprimidos recubiertos con película

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Glenmark Arzneimittel GmbH  
Industriestr. 31,  
82194 Gröbenzell,  
Alemania

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Julio 2015

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Julio 2016

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>