

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Atovacuona/Hidrocloruro de proguanil Mylan 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 hidrocloruro de proguanil.

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película contiene 3.82 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

Comprimidos de color beige, redondos, biconvexos, marcados con ‘A-P’ sobre ‘2’ en una cara y ‘M’ en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Atovacuona/Hidrocloruro de proguanil Mylan es una combinación a dosis fija de atovacuona e hidrocloruro de proguanil que actúa como esquizonticida en sangre y que también presenta actividad frente los esquizontes hepáticos de *Plasmodium falciparum*. Está indicado para:

Profilaxis del paludismo por *Plasmodium falciparum*.

Tratamiento del paludismo agudo no complicado por *Plasmodium falciparum*.

Este medicamento es efectivo contra *P. falciparum* sensibles y resistentes a fármacos antipalúdicos, por lo que está especialmente recomendado para la profilaxis y el tratamiento del paludismo por *P. falciparum* donde el patógeno puede ser resistente a otros fármacos antipalúdicos.

Se tendrán en cuenta las directrices oficiales y la información local sobre la prevalencia de la resistencia a medicamentos antipalúdicos. Por lo general, las directrices oficiales son, entre otras, las publicadas por la OMS y las autoridades sanitarias.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Profilaxis:

La profilaxis debe:

- Comenzar 24 o 48 horas antes de entrar en una zona donde el paludismo sea endémico.
- Continuar durante toda la estancia.
- Continuar durante 7 días tras abandonar la zona.

En residentes (personas parcialmente inmunizados) de zonas endémicas, la seguridad y eficacia de Atovacuona/Hidrocloruro de proguanil Mylan se ha establecido 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

Un comprimido al día.

Este medicamento no se recomienda para la profilaxis del paludismo en personas cuyo peso corporal sea inferior a 40 kg. Otras dosis pueden ser más apropiadas para la profilaxis del paludismo en personas cuyo peso corporal sea inferior a 40 kg.

Tratamiento:

Adultos

Cuatro comprimidos en una única toma, durante tres días consecutivos.

Población pediátrica

	Posología/día
Intervalo de peso corporal (kg)	N.º de comprimidos
11-20	Un comprimido durante tres días consecutivos
21-30	Dos comprimidos en una única toma durante tres días consecutivos
31-40	Tres comprimidos en una única toma durante tres días consecutivos
> 40	Misma dosis que en adultos

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia hepática

Un estudio farmacocinético indica que no se necesitan ajustes de la 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 ni ajustes de la dosis (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

Un estudio farmacocinético indica que no se necesitan ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. A los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) se les debe recomendar, siempre que sea posible, otra alternativa a atovacuona/hidrocloruro de proguanil 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 diversos grados de insuficiencia renal ver sección 4.3.

Forma de administración

La dosis diaria debe tomarse con alimentos o una bebida láctea (para garantizar la máxima absorción de atovacuona) a la misma hora todos los días.

Si un paciente no tolera los alimentos, se debe administrar este medicamento, aunque la exposición sistémica a atovacuona se verá reducida. En caso de vómitos en el plazo de 1 hora desde la administración, deberá volver a tomarse una nueva dosis.

4.3. Contraindicaciones

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

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

No se ha establecido la seguridad y eficacia de este medicamento en la profilaxis del paludismo en pacientes de menos de 40 kg ni en el tratamiento del paludismo en la población pediátrica con un peso inferior a 11 kg.

Las personas que toman atovacuona/hidrocloruro de proguanil para la profilaxis o tratamiento del paludismo deben tomar nuevamente una dosis si vomitan en el plazo de 1 hora desde la administración. En caso de diarrea, debe continuar la administración con normalidad.

La absorción de atovacuona puede verse reducida en pacientes con diarrea o vómitos, sin embargo, ninguno de estos se asoció con una disminución de la eficacia en ensayos clínicos de este medicamento para la profilaxis del paludismo. No obstante, al igual que ocurre con otros fármacos antipalúdicos, se debe aconsejar a los pacientes con diarrea o vómitos que continúen ajustándose a las medidas de prevención de

la malaria cumpliendo las medidas de protección personal (repelentes o mosquiteras de cama impregnadas) para la prevención de la malaria.

Se debe considerar la posibilidad de administrar un tratamiento alternativo a los pacientes con paludismo agudo que presenten diarrea o vómitos. Si se utiliza atovacuona/hidrocloruro de proguanil para el tratamiento del paludismo en estos pacientes, se debe monitorizar estrechamente la parasitemia y el estado clínico del paciente.

Este medicamento no se ha evaluado para el tratamiento del paludismo cerebral ni otras manifestaciones graves del paludismo complicado como hiperparasitemia, edema pulmonar o insuficiencia renal.

En algunos casos se han notificado reacciones alérgicas graves (incluyendo anafilaxia) en pacientes que tomaban este medicamento. Si un paciente padece una reacción alérgica (ver sección 4.8) se debe suspender rápidamente la administración de este medicamento e iniciar el tratamiento adecuado.

Este medicamento no es eficaz frente a los hipnozoitos de *Plasmodium vivax* puesto que con frecuencia se han dado casos de reaparición del parásito al tratar el paludismo por *P. vivax* con este medicamento en monoterapia. Los viajeros con un intenso grado de exposición a *P. vivax* o *P. ovale* y los que padezcan paludismo por alguno de estos parásitos necesitarán tratamiento adicional con un fármaco que sea activo frente a los hipnozoitos.

En caso de reactivación de infecciones por *P. falciparum* tras el tratamiento con atovacuona/hidrocloruro de proguanil o fracaso de la quimiopprofilaxis con este medicamento, los pacientes deben recibir tratamiento con un esquizonticida sanguíneo diferente, puesto que estos acontecimientos pueden reflejar una resistencia del parásito.

Se debe monitorizar estrechamente la parasitemia en pacientes que reciban tratamiento concomitante con tetraciclina (ver sección 4.5).

Siempre que sea posible, se debe evitar la administración concomitante de este medicamento y efavirenz o inhibidores de proteasas potenciados (ver sección 4.5).

No se recomienda la administración concomitante de este medicamento 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 recomienda precaución a la hora de iniciar o retirar la profilaxis del paludismo o el tratamiento con este medicamento en pacientes que reciban tratamiento continuado con warfarina y otros anticoagulantes cumarínicos (ver sección 4.5).

Atovacuona puede incrementar la concentración de etopósido y su metabolito (ver sección 4.5).

A los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) se les debe recomendar, siempre que sea posible, otra alternativa a este medicamento para el tratamiento del paludismo agudo por *P. falciparum* (ver secciones 4.2, 4.3 y 5.2).

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se recomienda la administración concomitante de rifampicina ni rifabutina, puesto que reducen la concentración plasmática de atovacuona en aproximadamente un 50% y un 34%, respectivamente (ver sección 4.4).

El tratamiento simultáneo con metoclopramida se ha asociado a un descenso significativo (alrededor del 50%) de la concentración plasmática de atovacuona (ver sección 4.4). Se debe administrar otro tratamiento antiemético.

Cuando se administra junto con efavirenz o inhibidores de proteasas potenciados, se ha observado que la concentración de atovacuona se reduce hasta en un 75%. Se debe evitar esta combinación en la medida de lo posible (ver sección 4.4).

Proguanil puede potenciar el efecto de warfarina y otros anticoagulantes cumarínicos, lo que puede aumentar el riesgo de hemorragia. No se ha aclarado el mecanismo de esta posible interacción farmacológica. Se recomienda precaución cuando se inicie o retire la profilaxis del paludismo o el tratamiento con este medicamento en pacientes que reciban tratamiento continuado con anticoagulantes orales. Es posible que deba ajustarse la dosis del anticoagulante oral durante el tratamiento con este medicamento o tras su retirada, en función de los resultados del INR.

El tratamiento concomitante con tetraciclina se ha asociado a una disminución de la concentración plasmática de atovacuona.

Se ha observado que la administración concomitante de atovacuona en dosis de 45 mg/kg/día a niños ($n=9$) con leucemia linfoblástica aguda para la profilaxis de neumonía por PCP aumenta la concentración plasmática (AUC) de etopósido y su metabolito, etopósido catecol, en una mediana de 8,6% ($P=0,055$) y 28,4% ($P=0,031$) (respectivamente, en comparación con la administración concomitante de etopósido y

trimetoprima-sulfametoxazol). Se recomendará precaución a los pacientes que reciban tratamiento concomitante 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, carbamazepina) del CYP2C19 (ver sección 5.2.).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos sobre la seguridad de atovacuona y proguanil administrados de forma concomitante durante el embarazo y se desconocen los posibles riesgos.

Los estudios realizados en animales (en rata y conejo) no sugieren que la combinación sea teratogénica (ver sección 5.3).

Con los componentes por separado no se han observado efectos sobre el parto ni el desarrollo pre- y posnatal. En un estudio de teratogenicidad se observó toxicidad para los conejos preñados (ver sección 5.3). Sólo debe estudiarse el uso de atovacuona/hidrocloruro de proguanil durante el embarazo si el beneficio esperado para la madre es superior a cualquier riesgo potencial para el feto.

Proguanil actúa inhibiendo la dihidrofolato-reductasa del parásito. No hay datos clínicos que indiquen que los suplementos de folato reducen la eficacia del fármaco. Las mujeres que reciban suplementos de folato para prevenir anomalías congénitas del tubo neural deben continuar tomándolos durante la administración de atovacuona/hidrocloruro de proguanil.

Lactancia

En un estudio realizado en ratas, la concentración de atovacuona en la leche materna fue el 30% de la concentración plasmática de atovacuona determinada en ese momento. Se desconoce si atovacuona se excreta en la leche materna.

Proguanil se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades.

Este medicamento no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

No se dispone de datos sobre los efectos de la combinación con la fertilidad, pero en estudios con animales los componentes individuales de atovacuona y proguanil no han mostrado efectos sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se ha comunicado la aparición de mareos. Se debe advertir a los pacientes de que no conduzcan, utilicen máquinas, ni participen en actividades que entrañen un riesgo para ellos mismos o para terceros, en caso de verse afectados

4.8. Reacciones adversas

En ensayos clínicos de atovacuona/hidrocloruro de proguanil para el tratamiento del paludismo, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron dolor abdominal, cefalea, anorexia, náuseas, vómitos, diarrea y tos.

En ensayos clínicos de atovacuona/hidrocloruro de proguanil para la profilaxis del paludismo, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron cefalea, dolor abdominal y diarrea.

En la siguiente tabla se muestra un resumen de las reacciones adversas que se ha notificado que tienen una sospecha de relación causal (al menos posible) con el tratamiento con atovacuona o proguanil en ensayos clínicos y en comunicaciones espontáneas postcomercialización. Se utiliza el siguiente convenio para la clasificación de frecuencias: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Los datos de seguridad a largo plazo en niños son escasos. Concretamente, los efectos a largo plazo de este medicamento sobre el crecimiento, la pubertad y el desarrollo general no se han estudiado.

Clasificación por órganos MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Rara	Frecuencia no conocida ²
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia Neutropenia ¹			Pancitopenia
Trastornos del sistema inmunológico		Reacciones alérgicas			Angioedema ³ , Anafilaxis (ver sección 4.4) Vasculitis ³
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hiponatremia ¹ Anorexia	Aumento de la concentración de amilasa ¹		
Trastornos psiquiátricos		Sueños anómalos Depresión	Ansiedad	Alucinaciones	Ataque de pánico Llanto Pesadillas Trastorno psiquiátrico
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Insomnio Mareos			Crisis epiléptica
Trastornos cardíacos			Palpitaciones		Taquicardia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos			

Clasificación por órganos MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Rara	Frecuencia no conocida ²
Trastornos gastrointestinales	Nauseas ¹ Vómitos Diarrea Dolor abdominal		Estomatitis		Intolerancia gástrica ³ Úlceras bucales ³
Trastornos hepatobiliares		Aumento de las enzimas hepáticas ¹			Hepatitis Colestasis ³
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito Exantema	Alopecia Urticaria		Síndrome de Stevens-Johnson Eritema multiforme Ampollas Exfoliación cutánea Reacciones de fotosensibilidad
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fiebre			

¹ Frecuencia tomada de la documentación de atovacuona. Los pacientes participantes en ensayos clínicos con atovacuona han recibido dosis mayores y, a menudo, padecieron complicaciones por el síndrome de la inmunodeficiencia humana adquirida (por el VIH): Estos acontecimientos podrían haberse observado con menor frecuencia, o no haberse observado, en ensayos clínicos con este medicamento.

² Datos tomados de notificaciones espontáneas postcomercialización, por lo que se desconoce la frecuencia.

³ Observados con proguanil.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar 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: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

No se dispone de la experiencia suficiente como para prever las consecuencias de una sobredosis de atovacuona/ hidrocloreuro de proguanil ni para sugerir un manejo específico. Sin embargo, en los casos notificados de sobredosis de atovacuona, los efectos observados coincidieron con los efectos adversos conocidos del fármaco. En caso de sobredosis, el paciente debe ser monitorizado estrechamente y recibir el tratamiento sintomático estándar.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antiprotozoicos, antipalúdicos, biguanidas

código ATC: P01B B51 Mecanismo de acción:

Atovacuona e hidrocloreto de proguanil, interfieren en dos vías diferentes implicadas en la biosíntesis de pirimidinas necesarias para la replicación de los ácidos nucleicos.

Atovacuona actúa frente a *P. falciparum* mediante la inhibición de la cadena de transporte de electrones mitocondrial a nivel del complejo del citocromo bc₁ y la pérdida del potencial de membrana mitocondrial.

Uno de los mecanismos de acción de proguanil, a través de su metabolito cicloguanil, es la inhibición de la dihidrofolato-reductasa, lo cual interrumpe la síntesis de desoxitimidilato. Proguanil presenta, además, una actividad antipalúdica independiente de su metabolismo hasta el cicloguanil y, al contrario que este, es capaz de potenciar la capacidad de atovacuona para perturbar el potencial de membrana mitocondrial en los parásitos causantes del paludismo. Este último mecanismo podría explicar la sinergia observada al utilizar la combinación de atovacuona e hidrocloreto de proguanil.

Microbiología

Atovacuona tiene una potente actividad contra *Plasmodium* spp (*in vitro* CI₅₀ frente a *P. falciparum* 0,23-1,43 ng/ml).

Resistencia

Atovacuona no presenta resistencias cruzadas con otros fármacos antipaludicos en el uso actual. En estudios *in vitro* con más de 30 aislados de *P. falciparum* se ha detectado resistencia 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 primario cicloguanil (CI₅₀ *in vitro* frente a varias cepas de *P. falciparum* de 4-20 ng/ml; se ha visto *in vitro* cierta actividad del proguanil y 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 existen interacciones farmacocinéticas entre atovacuona y proguanil a la dosis recomendada.

Absorción

Atovacuona es un compuesto muy lipofílico con una escasa solubilidad acuosa. En pacientes infectados por el VIH, la biodisponibilidad absoluta de una dosis única de 750 mg de atovacuona tomada con alimentos es del 23%, con una variabilidad interindividual de alrededor del 45%.

La ingesta alimentaria de lípidos con atovacuona incrementa la velocidad y el grado de absorción, lo que aumenta el AUC entre 2 y 3 veces, y la $C_{\text{máx}}$ 5 veces durante el ayuno. Se debe recomendar a los pacientes que tomen atovacuona/hidrocloruro de proguanil junto con alimentos o una bebida láctea (ver sección 4.2).

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

Distribución

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

La unión de atovacuona a proteínas es muy elevada (> 99%). Sin embargo, no desplaza a otros fármacos con gran capacidad de unión a proteínas *in vitro*, lo cual indica que es improbable que se produzcan interacciones con otros medicamentos por desplazamiento.

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

La unión de proguanil a proteínas es del 75%. Tras la administración oral, el volumen de distribución de proguanil en adultos y niños está comprendido entre 20 y 42 l/kg.

La unión a proteínas en plasma humano de atovacuona y proguanil no se vio afectada por la presencia del otro.

Biotransformación

No existen datos que indiquen que atovacuona se metaboliza, y su excreción en orina es insignificante; el fármaco original se elimina sin modificar predominantemente (> 90%) por las heces.

El hidrocloruro de proguanil es metabolizado parcialmente, por la isoenzima 2C19 del citocromo P450 polimórfico, y menos del 40% se excreta sin modificar a través de la orina. Sus metabolitos, cicloguanil y 4-clorofenilbiguanida también se excretan por la orina.

Durante la administración de este medicamento a las dosis recomendadas el metabolismo de proguanil parece no tener implicaciones para el tratamiento ni la profilaxis del paludismo.

Eliminación

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

La semivida de eliminación de proguanil y cicloguanil es de aproximadamente 12-15 horas tanto en adultos como en niños.

El aclaramiento oral de atovacuona y proguanil aumenta con el peso corporal y es de alrededor de un 70% superior en un sujeto de 80 kg, en comparación con uno de 40 kg. El aclaramiento oral medio en pacientes adultos y población pediátrica de 10 a 80 kg de peso corporal se encuentra comprendido entre 0,8 y 10,8 l/h para atovacuona, y entre 15 y 106 l/h para proguanil.

Farmacocinética en pediatría

En ensayos clínicos con niños que recibieron este medicamento en dosis ajustadas según el peso corporal, las concentraciones mínimas de atovacuona, proguanil y cicloguanil estuvieron, por lo general, dentro del intervalo observado en adultos.

Farmacocinética en pacientes de edad avanzada

No se observó un cambio clínicamente significativo en la velocidad media ni en el grado de absorción de atovacuona ni proguanil entre pacientes de edad avanzada y jóvenes. La disponibilidad sistémica de cicloguanil es mayor en pacientes de edad avanzada que en pacientes más jóvenes (el AUC es un 140% superior, y la $C_{máx}$ aumenta un 80%) pero no existe un cambio clínicamente significativo en su semivida de eliminación (ver sección 4.2).

Farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal

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

La $C_{máx}$ y el AUC de atovacuona son un 64% y un 54% menores, respectivamente, en pacientes con insuficiencia renal grave.

En pacientes con insuficiencia renal grave la semivida de eliminación de proguanil ($t_{1/2}$ 39h) y cicloguanil ($t_{1/2}$ 37h) son mayores, lo que puede causar una acumulación del fármaco al administrarse de forma repetida (ver secciones 4.2 y 4.4).

Farmacocinética en pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada no se ha observado un cambio clínicamente significativo en la exposición a atovacuona, en comparación con los pacientes con función hepática normal.

En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada existe un incremento del 85% en el AUC de proguanil, sin cambio en la semivida de eliminación, y un descenso del 65%-68% en la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de cicloguanil.

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad por dosis repetidas.

Los resultados de los estudios de toxicidad tras dosis múltiples con la combinación atovacuona/hidrocloruro de proguanil estuvieron enteramente relacionados con proguanil, y se observaron a dosis que no proporcionaron un margen de exposición significativo, en comparación con la exposición clínica esperada. Puesto que proguanil se ha utilizado ampliamente y de forma segura para el tratamiento y la profilaxis del paludismo a dosis similares a las utilizadas en la combinación, se considera que estos resultados tienen escasa relevancia clínica.

Estudios de toxicidad en la reproducción

Los datos en ratas y conejos no fueron indicativos de teratogenicidad con la combinación. No se dispone de datos en relación con los efectos de la combinación sobre la fertilidad ni el desarrollo pre- y posnatal, pero los estudios de los componentes por separado de este medicamento no muestran efectos sobre estos parámetros. En un estudio de teratogenicidad en conejos en el que se utilizó la combinación, se observó toxicidad materna inexplicada a una exposición sistémica similar a la observada en humanos tras el uso clínico.

Mutagenicidad

Se ha realizado una gran variedad de pruebas de mutagenicidad, pero ninguna ha dado resultados que sugieran que atovacuona o proguanil presenten actividad mutagénica al administrarse en monoterapia.

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

Cicloguanil, el metabolito activo de proguanil, también dio un resultado negativo en el test de Ames, pero el ensayo de linfoma de ratón y el ensayo de micronúcleos de ratón fueron positivos. Estos efectos positivos con cicloguanil (un antagonista del dihidrofolato) se redujeron significativamente o desaparecieron con suplementos de ácido fólico.

Carcinogenicidad

Los estudios de carcinogenicidad de atovacuona en monoterapia en ratones mostraron un aumento de la incidencia de adenomas y carcinomas hepatocelulares. Dichos resultados no se observaron en ratas y las

pruebas de mutagenicidad fueron negativas. Parece ser que estos resultados son debidos a la sensibilidad innata de los ratones a atovacuona y se considera que no tienen relevancia clínica.

Los estudios de carcinogenicidad con proguanil en monoterapia no mostraron indicios de carcinogenicidad en ratas ni ratones.

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

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo

Celulosa microcristalina (E460)

Povidona (K-30) (E1201)

Crospovidona tipo A

Poloxamer 188

Estearato de magnesio (E572)

Cubierta pelicular

Dióxido de titanio (E171)

Lactosa monohidrato

Macrogol 4000

Hipromelosa 15cP (E464)

Hipromelosa 50cP (E464)

Hipromelosa 3cP (E464)

Óxido de hierro rojo (E172)

Óxido de hierro negro (E172)

Óxido de hierro amarillo (E172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

Blíster laminado de PVC-aluminio: 2 años

OPA/Aluminio/PVC-Blíster Laminado de aluminio: 2 años

PVC/PVDC- Blíster Laminado de aluminio: 3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

Solo para blíster laminado de PVC-aluminio: No conservar a temperatura superior a 25°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster laminado de PVC-aluminio

OPA/Aluminio/PVC – Blíster laminado de aluminio

PVC/PVdC – Blíster laminado de aluminio

Tamaños de envases: Blísteres con 12, 24, 30, 36, 48 comprimidos o blísteres perforados unidos con 12, 24, 30, 36, 48 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan Pharmaceuticals, S.L.

C/ Plom, 2-4, 5ª planta

08038 – Barcelona

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

77267

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

12/marzo/2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2017

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