

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Atovacuona/Hidrocloruro de proguanil Teva 250 mg/100 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene: 250 mg de atovacuona
 100 mg de hidrocloruro de proguanil

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

Comprimidos recubiertos con película de color rosa, redondos, biconvexos marcados con “H” en una cara y “175” en la otra cara. Tienen un diámetro de 10,90-11,30 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Profilaxis del paludismo por *Plasmodium falciparum* en adultos y niños con un peso mínimo de 40 kg.

Tratamiento del paludismo agudo no complicado por *Plasmodium falciparum* en adultos y niños que pesen de 11 kg en adelante.

Se tendrán en cuenta las directrices oficiales y la información local sobre la prevalencia de la resistencia a fármacos 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 ó 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 Teva se ha establecido en estudios de hasta 12 semanas.

Posología en adultos y niños de 40 kg como mínimo

Un comprimido de Atovacuona/Hidrocloruro de proguanil Teva al día.

Atovacuona/Hidrocloruro de proguanil Teva no se recomienda para la profilaxis del paludismo en personas cuyo peso corporal sea inferior a 40 kg.

Tratamiento

Posología en adultos

Cuatro comprimidos de Atovacuona/Hidrocloruro de proguanil Teva en dosis única durante tres días consecutivos.

Posología en niños de 11 kg en adelante

	Posología/día
Intervalo de peso corporal (kg)	N.º de comprimidos
11-20	Un solo comprimido de Atovacuona/Hidrocloruro de proguanil Teva durante tres días consecutivos
> 20-30	Dos comprimidos de Atovacuona/Hidrocloruro de proguanil Teva en dosis única durante tres días consecutivos
> 30-40	Tres comprimidos de Atovacuona/Hidrocloruro de proguanil Teva en dosis única durante tres días consecutivos
> 40	Misma dosis que en adultos

Posología en 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).

Posología en pacientes con 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).

Posología en pacientes con 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 Teva 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

La dosis diaria debe tomarse con alimentos o una bebida láctea (para garantizar la máxima absorción) a la misma hora todos los días. Si un paciente no tolera los alimentos, se debe administrar Atovacuona/Hidrocloruro de proguanil Teva, 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.

Atovacuona/Hidrocloruro de proguanil Teva 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

Las personas en tratamiento con Atovacuona/Hidrocloruro de proguanil Teva para la profilaxis del paludismo deben tomar nuevamente la 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 atovacuona/proguanil para la profilaxis del paludismo. No obstante, al igual que ocurre con otros agentes antipalúdicos, se debe aconsejar a los pacientes con diarrea o vómitos que continúen cumpliendo las medidas de protección personal (repelentes o mosquiteras de cama impregnadas).

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 Teva para el tratamiento del paludismo en estos pacientes, se debe monitorizar estrechamente la parasitemia y el estado clínico del paciente.

Atovacuona/Hidrocloruro de proguanil Teva 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 atovacuona/hidrocloruro de proguanil. Si un paciente padece una reacción alérgica (ver sección 4.8) se debe suspender rápidamente la administración de Atovacuona/Hidrocloruro de proguanil Teva e iniciar el tratamiento adecuado.

Atovacuona/Hidrocloruro de proguanil Teva 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 atovacuona/proguanil 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 Teva o fracaso de la quimioprofilaxis con Atovacuona/Hidrocloruro de proguanil Teva, los pacientes deben recibir tratamiento con un esquizonticida hemático 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 simultánea de atovacuona/proguanil y efavirenz o inhibidores de proteasas potenciados (ver sección 4.5). No se recomienda la administración concomitante de atovacuona/proguanil y rifampicina o rifabutina (ver sección 4.5).

No se recomienda el uso concurrente 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 Atovacuona/Hidrocloruro de proguanil Teva en pacientes que reciban tratamiento continuado con warfarina y otro anticoagulante cumarínico (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 Atovacuona/Hidrocloruro de proguanil Teva 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 Atovacuona/Hidrocloruro de proguanil Teva 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.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se recomienda la administración concurrente de rifampicina ni rifabutin, 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 anticoagulante 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 atovacuona/proguanil en pacientes que reciban tratamiento continuado con anticoagulantes orales. Es posible que deba ajustarse la dosis del anticoagulante oral durante el tratamiento con atovacuona/proguanil 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).

La administración concomitante de atovacuona e indinavir provoca un descenso de la C_{máx} de indinavir (reducción del 23%; IC 90% 8%-35%). Debido a la disminución de la concentración mínima de indinavir, se debe prescribir esta combinación de atovacuona más indinavir con cautela.

Proguanil se metaboliza principalmente por CYP2C19. Sin embargo, se desconocen las posibles interacciones farmacocinéticas con otros sustratos, inhibidores (por ejemplo moclobemida, fluvoxamina) o inductores (por ejemplo artemisina, carbamazepina) del sustrato 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 no sugieren que la combinación sea teratogénica. Con los componentes por separado no se han observado efectos sobre el parto ni el desarrollo pre- y posnatal. Se observó toxicidad materna en conejos preñados durante un estudio de teratogenicidad (ver sección 5.3).

Sólo debe considerarse el uso de Atovacuona/Hidrocloruro de proguanil Teva durante el embarazo si el beneficio esperado para la madre es superior a cualquier riesgo potencial para el feto.

El componente proguanilo de Atovacuona/Hidrocloruro de proguanil Teva, 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 Teva

Lactancia

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

Proguanil se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades.

Atovacuona/Hidrocloruro de proguanil Teva no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

No hay datos disponibles en relación a los efectos de la combinación sobre la fertilidad, pero los estudios de los componentes individuales atovacuona y proguanil no han mostrado efectos sobre la fertilidad.

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/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/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/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).

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
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 Trastornos psicóticos
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Insomnio Mareos			Crisis epiléptica
Trastornos cardíacos			Palpitaciones		Taquicardia
Trastornos gastrointestinales	Nauseas ¹ Vómitos Diarrea Dolor abdominal		Estomatitis		Intolerancia gástrica ³ Úlceras bucales
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 ² Ampollas Exfoliación cutánea Reacciones de fotosensibilidad
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fiebre			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos			

1. Frecuencia tomada del prospecto 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 atovacuona/proguanil.

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 Website: www.notificaram.es.

Población pediátrica

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

4.9 Sobredosis

No se dispone de la experiencia suficiente como para prever las consecuencias de una sobredosis de atovacuona/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: antipalúdicos, código ATC: P01B B51

Mecanismo de acción

Atovacuona/Hidrocloruro de proguanil Teva es una combinación a dosis fija de atovacuona e hidrocloruro de proguanil, que actúa como esquizotónica hemático y además tienen actividad contra los esquizontes hepáticos de *Plasmodium falciparum*.

Los constituyentes de Atovacuona/Hidrocloruro de proguanil Teva, atovacuona e hidrocloruro de proguanil, interfieren en dos vías diferentes implicadas en la biosíntesis de pirimidinas necesarias para la replicación de los ácidos nucleicos. Atovacuona actúa contra *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 y proguanil.

Microbiología

Atovacuona tiene una potente actividad contra *Plasmodium* spp (*in vitro* CI50 frente a *P. falciparum* 0,23-1,4 ng/ml).

Resistencia

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).

Sin embargo, con respecto a los datos *in vivo*, se han publicado casos de fracaso en la respuesta a atovacuona/proguanil asociados a la resistencia de cepas de *P. falciparum*. Aún no se ha dilucidado completamente el mecanismo de resistencia, aunque podría incluir la implicación de mutaciones puntuales en el gen diana de atovacuona, el gen mitocondrial *citocromo b* de *P falciparum*.

La prevalencia de la resistencia puede variar geográficamente y con el tiempo.

La información sobre la resistencia se puede obtener de las directrices oficiales, como las de las autoridades sanitarias y la OMS.

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 VIH, la biodisponibilidad absoluta de una dosis única de 750 mg de atovacuona comprimidos 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 $C_{máx}$ 5 veces durante el ayuno. Se debe recomendar a los pacientes que tomen Atovacuona/Hidrocloruro de proguanil Teva 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.

Metabolismo o 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. 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 atovacuona/proguanil comprimidos recubiertos con película a las dosis recomendadas la biotransformación 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 población pediátrica

En ensayos clínicos con niños que recibieron atovacuona/proguanil 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 $C_{m\acute{a}x}$ aumenta un 80%) pero no existe un cambio clínicamente significativo en su semivida de eliminación (ver sección 4.2).

Farmacocinética en la 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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 ($t_{1/2}$ 37 h) son mayores, lo que puede causar una acumulación del fármaco al administrarse de forma repetida (ver secciones 4.2 y 4.4).

Farmacocinética en la 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 administración continuada:

Los resultados de los estudios de toxicidad tras dosis múltiples con la combinación atovacuona/ 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 para 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 no muestran efectos sobre estos parámetros. En conejos, atovacuona causó toxicidad materna a concentraciones plasmáticas que fueron aproximadamente de 0,6 a 1,3 veces la exposición estimada en humanos durante el tratamiento de paludismo.

Los efectos adversos fetales en conejos, incluyendo disminución en la longitud corporal fetal, aumento de reabsorciones tempranas y pérdidas post-implantación, solo se observaron en presencia de toxicidad materna.

En conejos, la combinación de atovacuona e hidrocloreuro de proguanil no fue teratogénica o embriotóxica para los fetos de conejo a concentraciones plasmáticas de hasta 0,34 y 0,82 veces, respectivamente, la exposición humana estimada durante el tratamiento de paludismo.

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 del comprimido

Poloxamero 188

Celulosa microcristalina (E460)

Hidroxipropilcelulosa, de baja sustitución (E463)

Povidona (K-30) (E1201)

Carboximetilalmidón sódico (Tipo A) (procedente de almidón de patata)

Estearato de magnesio (E572)

Sílice coloidal anhidra (E551)

Cubierta pelicular

Hipromelosa (E464)

Dióxido de titanio (E171)

Macrogol 400

Macrogol 8000

Óxido de hierro rojo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

Frascos HDPE

Periodo de validez en uso: 90 días

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blisters Alu-PVC transparente, blíster Aluminio/Aluminio y envases de HDPE.

Tamaños de envase:

Blister Alu-Alu: 1, 12, 21, 24, 28, 36 comprimidos recubiertos con película.

Blister Alu-PVC: 1, 12, 21, 24, 28, 36 comprimidos recubiertos con película

Envases de HDPE con cierre de seguridad frente a niños de PP de 38 mm: 100 comprimidos recubiertos con película

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 las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva Pharma S.L.U.

C/ Anabel Segura 11, Ed. Albatros B, 1º planta

28108 Alcobendas

Madrid

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Agosto 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2013

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/>