

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Atovacuona/Hidrocloruro de proguanil Sandoz 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.

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, y marcados en una cara con “H” y “175” en la otra.

El grosor del comprimido es de 11,10 mm ($\pm 0,20$) y el diámetro de 5,40 mm ($\pm 0,30$).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Profilaxis del paludismo por *Plasmodium falciparum* en adultos y niños de al menos 40 kg de peso. Tratamiento del paludismo agudo, no complicado, causado por *Plasmodium falciparum* en adultos y niños de al menos 11 kg de peso.

Se deberán tener en cuenta las directrices oficiales e información local sobre prevalencia de resistencias a medicamentos antipalúdicos. Normalmente las directrices oficiales incluirán las directrices de la OMS y las de 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 se ha establecido en estudios de hasta 12 semanas.

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

Posología en adultos y niños de al menos 40 kg

Atovacuona/hidrocloruro de proguanil 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 en dosis única durante tres días consecutivos.

Posología en niños de 11 kg en adelante

De 11 a 20 kg de peso. Un comprimido diario durante tres días consecutivos.

De 21 a 30 kg de peso. Dos comprimidos como dosis única durante tres días consecutivos.

De 31 a 40 kg de peso. Tres comprimidos como dosis única durante tres días consecutivos.

>40 kg de peso. 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 dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. Aunque no se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal 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 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 insuficiencia renal grave ver sección 4.3.

Forma de administración

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

Aunque un paciente no tolere los alimentos, se debe administrar atovacuona/hidrocloruro de proguanil, aunque la exposición sistémica a atovacuona se verá reducida. En caso de vómitos en el plazo de 1 hora desde la administración, se deberá volver a tomar una nueva dosis.

4.3 Contraindicaciones

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

Atovacuona/hidrocloruro de proguanil 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 que toman atovacuona/hidrocloruro de proguanil para profilaxis o tratamiento del paludismo deberán tomar una dosis repetida si se producen vómitos durante la primera hora tras la administración. En caso de diarrea se debe continuar con la dosificación normal. La absorción de atovacuona se puede reducir 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 atovacuona/hidrocloruro de proguanil 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 de la malaria (repelentes, mosquiteras).

En pacientes con paludismo agudo que presenten diarrea o vómitos, se deben considerar tratamientos alternativos. Si atovacuona/hidrocloruro de proguanil se emplea para tratar el paludismo en estos pacientes, la parasitemia y la condición clínica del paciente se deben controlar estrechamente.

No se ha estudiado atovacuona/hidrocloruro de proguanil para el tratamiento de paludismo cerebral u otras manifestaciones graves de paludismo complicado que incluyan hiperparasitemia, edema pulmonar o fallo renal.

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

atovacuona/hidrocloruro de proguanil 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* sólo con atovacuona/hidrocloruro de proguanil. Los viajeros expuestos reiteradamente a *P. vivax* o a *P. ovale*, así como aquellos que desarrollen paludismo por cualquiera de estos parásitos, necesitarán un tratamiento adicional con un medicamento que sea activo frente a los hipnozoítos.

En caso de reactivación de infecciones debidas a *P. falciparum* tras el tratamiento con atovacuona / hidrocloruro de proguanil o fracaso de la quimioprolifaxis con atovacuona / hidrocloruro de proguanil, los pacientes deberán ser tratados con un esquizonticida sanguíneo diferente ya que dichas reactivaciones pueden reflejar una resistencia del parásito.

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

Siempre que sea posible se debe evitar la administración concomitante de atovacuona/hidrocloruro de proguanil y efavirenz o inhibidores de la proteasa potenciados (ver sección 4.5). No se recomienda la administración concomitante de atovacuona/hidrocloruro de proguanil 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 atovacuona/hidrocloruro de proguanil 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 / hidrocloruro de 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 atovacuona 250 mg/hidrocloruro de proguanil 100 mg para la profilaxis del paludismo en pacientes que pesen menos de 40 kg 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 en niveles de atovacuona en torno a un 50% y a un 34% respectivamente (ver sección 4.4).

El tratamiento concomitante 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.

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).

La administración concomitante de atovacuona e indinavir no resultó en ningún cambio en el estado estacionario AUC y C_{max} de indinavir pero resultó en un decrecimiento en el C_{min} de indinavir (23% de decrecimiento; 90% CI 8-35%). Se debe tener precaución cuando se prescribe atovacuona con indinavir debido al decrecimiento a través de los niveles de indinavir.

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/hidrocloruro de 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/hidrocloruro de 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 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 concomitante con etopósido (ver sección 4.4).

Hidrocloruro de 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 se ha establecido la seguridad de atovacuona e hidrocloruro de proguanil cuando se administran concomitantemente 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 embriotoxicidad cuando hubo toxicidad materna en conejos preñados tratados con atovacuona (ver sección 5.3).

La utilización de atovacuona/hidrocloruro de proguanil durante el embarazo solamente se debe considerar si el beneficio esperado para la madre supera cualquier riesgo potencial para el feto.

Proguanil actúa inhibiendo la dihidrofolato-reductasa del parásito. No hay datos clínicos que indiquen que la administración de un suplemento de folato disminuya la eficacia del medicamento. En mujeres en edad fértil que reciban suplementos de folato para prevenir los defectos congénitos del tubo neural, se debería continuar la administración de tales suplementos mientras estén en tratamiento con atovacuona/hidrocloruro de proguanil.

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.

Proguanil se excreta en leche humana en pequeñas cantidades.

Las mujeres en periodo de lactancia no deben tomar atovacuona/hidrocloruro de proguanil.

Fertilidad

No existen datos disponibles sobre los efectos de la combinación en la fertilidad, pero en estudios con animales los componentes individuales atovacuona e hidroclicloruro de proguanil no mostraron efectos en la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se ha notificado 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 los ensayos clínicos de atovacuona/hidroclicloruro de 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/hidroclicloruro de proguanil para la 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 atovacuona/hidroclicloruro de proguanil durante los ensayos clínicos y en notificaciones espontáneas postcomercialización. Para la clasificación de 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).

Clasificación de órganos del sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	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	Niveles de amilasa elevados ¹	
Trastornos psiquiátricos		Sueños anormales Depresión	Ansiedad	Ataques de pánico Llanto Alucinaciones Pesadillas
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Insomnio Mareo		Convulsiones
Trastornos cardiacos			Palpitaciones	Taquicardia
Trastornos gastrointestinales	Náuseas ¹ Vómitos Diarrea Dolor abdominal		Estomatitis	Intolerancia gástrica ³ Ulceración oral ³
Trastornos		Niveles de		Hepatitis

hepatobiliares		enzimas hepáticas elevados ¹		Colestasis ³
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito Erupción	Pérdida de pelo Urticaria	Síndrome de Stevens-Johnson Eritema multiforme ² Ampolla Exfoliación de la piel Reacciones de fotosensibilidad
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fiebre		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos		

1. Frecuencia obtenida de la documentación 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 el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). Estos acontecimientos pueden haberse visto en una frecuencia menor o no en todos los ensayos clínicos con atovacuona-hidrocloruro de proguanil.

2. Observadas de notificaciones espontáneas postcomercialización y por lo tanto la frecuencia es desconocida.

3. Observadas con hidrocloruro de proguanil.

Población pediátrica

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

La notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación: Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano Website: www.notificaram.es.

4.9 Sobredosis

No hay suficiente experiencia para predecir las consecuencias de una sobredosis de atovacuona/hidrocloruro de proguanil o sugerir una actuación específica. Sin embargo, en los casos notificados de sobredosis de atovacuona, los efectos observados fueron acordes a las reacciones adversas conocidas del medicamento. En caso de sobredosis, el paciente debe ser monitorizado y proporcionarle el tratamiento de apoyo estándar.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antipalúdicos
Código ATC: P01B B51

Mecanismo de acción

Atovacuona/hidrocloruro de proguanil es un combinado de dosis fija de atovacuona e hidrocloruro de proguanil, que actúa como un esquizonte sanguíneo y también tiene actividad contra los esquizontes hepáticos de *Plasmodium falciparum*. Atovacuona e hidrocloruro 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 bc₁, y el colapso del potencial de membrana mitocondrial. Uno de los mecanismos de acción de hidrocloruro de proguanil, a través de su metabolito cicloguanil, es la inhibición de la dihidrofolato-reductasa, que interrumpe la síntesis del deoxitimidilato. Hidrocloruro de proguanil tiene también una actividad antipalúdica independiente de su metabolización a cicloguanil. Hidrocloruro de proguanil, pero no cicloguanil, es capaz de potenciar la capacidad de atovacuona para colapsar el potencial de membrana mitocondrial en los parásitos del paludismo. Este último mecanismo puede explicar el sinergismo observado cuando atovacuona e hidrocloruro de proguanil se utilizan en combinación.

Microbiología

Atovacuona tiene una potente actividad frente a *Plasmodium* spp (IC₅₀ in vitro frente a *P. falciparum* 0,23-1,43 ng/ml).

Resistencia

En estudios *in vitro* con más de 30 aislados de *P. falciparum*, se detectó resistencia frente a cloroquina (41% de los aislados), quinina (32% de los aislados), mefloquina (29% de los aislados), y halofantrina (48% de los aislados) y no contra atovacuona (0% aislados).

Sin embargo, con respecto a los datos *in vivo*, se han publicado los casos de la falta de respuesta a atovacuona/hidrocloruro de proguanil asociada con la resistencia de las cepas de *P. falciparum*. El mecanismo de resistencia no se ha dilucidado por completo. Se puede incluir la participación de mutaciones puntuales en el gen diana de atovacuona, el citocromo mitocondria b *P. falciparum*.

La prevalencia de resistencia puede variar geográficamente y en el tiempo. La información de la resistencia se puede obtener tanto de las Guías Oficiales como de las autoridades sanitarias y guías de la OMS.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No hay interacciones farmacocinéticas entre atovacuona y hidrocloruro de 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 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 junto con alimentos o una bebida láctea (ver sección 4.2).

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

Distribución

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

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

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

La unión a proteínas de hidroclicloruro de proguanil es del 75%. Después de la administración oral, el volumen de distribución de hidroclicloruro de proguanil en adultos y 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 hidroclicloruro de proguanil ni viceversa.

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.

Hidroclicloruro 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 orina.

Durante la administración de atovacuona/hidroclicloruro de proguanil a las dosis recomendadas, la capacidad de metabolización de hidroclicloruro 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 1-2 días en niños.

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

El aclaramiento oral de atovacuona e hidroclicloruro de 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 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 hidroclicloruro de proguanil.

Farmacocinética en niños

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

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 hidroclicloruro de 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 caso de insuficiencia renal

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

La $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de atovacuona se encuentran reducidos un 64% y 54% respectivamente, en pacientes con insuficiencia renal grave.

En pacientes adultos con insuficiencia renal grave las semividas de eliminación del hidrocloreuro de proguanil ($t_{1/2}$ 39 h) y cicloguanil ($t_{1/2}$ 37 h) se alargan como consecuencia de la potencial acumulación de medicamento 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 adultos con insuficiencia hepática de leve a moderada expuestos a atovacuona cuando se comparan con pacientes sanos.

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

No se dispone de datos en pacientes adultos con insuficiencia 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/hidrocloreuro de proguanil estuvieron enteramente asociados a hidrocloreuro de proguanil y se observaron a dosis que no alcanzan un margen terapéutico significativo de exposición en comparación con la exposición clínica esperada. Como hidrocloreuro de 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 para 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/hidrocloreuro de proguanil no han mostrado efectos en estos parámetros. En conejos, atovacuona causó toxicidad materna a concentraciones plasmáticas que eran aproximadamente de 0,6 a 1,3 veces la exposición humana estimada durante el tratamiento de la malaria. Se observaron efectos adversos fetales en conejos, incluyendo la disminución de longitud del cuerpo del feto, aumento de principios de resorciones y pérdidas post-implantación, sólo en presencia de toxicidad materna.

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

Mutagenicidad

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

No se han realizado estudios de mutagenicidad con atovacuona en combinación con hidrocloreuro de 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 hidrocloreto de proguanil sólo no mostraron evidencia de carcinogenicidad en ratas y ratones.

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo

Polaxámero
Celulosa microcristalina
Hidroxiopropilcelulosa de bajo grado de sustitución
Povidona K30
Carboximetilalmidón de sodio (tipo A)
Estearato de magnesio
Sílice coloidal anhidra

Recubrimiento

Hipromelosa
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol
Óxido de hierro rojo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster Al/Al de 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48 comprimidos recubiertos con película.
Blíster transparente de PVC-Al: 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48 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 la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Centro Empresarial Osa Mayor
Avda. Osa Mayor, nº 4
28023 (Aravaca) Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Enero de 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo de 2013

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