

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Malarone 250 mg/100 mg comprimidos recubiertos con película

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de Malarone contiene 250 mg de atovacuona y 100 mg de hidrocloreuro de proguanil.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Comprimidos de color rosa, redondos, biconvexos y marcados en una cara con “GX CM3”.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Malarone es una combinación a dosis fija de atovacuona e hidrocloreuro de proguanil que actúa como un esquizonticida sanguíneo y que también presenta actividad frente a los esquizontes hepáticos del *Plasmodium falciparum*. Está indicado en:

Profilaxis del paludismo por *Plasmodium falciparum*

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

Dado que Malarone es eficaz frente a *P. falciparum* sensibles y resistentes a fármacos antipalúdicos está especialmente recomendado para la profilaxis y el 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. 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 debería:

- iniciarse 24 o 48 horas antes de entrar en una zona geográfica donde el paludismo sea endémico
- continuar durante el período de estancia
- continuar diariamente hasta 7 días después de abandonar dicha zona

En residentes (personas parcialmente inmunizadas) de áreas endémicas, la seguridad y eficacia de Malarone 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*

Un comprimido diario de Malarone.

Malarone comprimidos no está recomendado en la profilaxis del paludismo en aquellas personas cuyo peso corporal sea inferior a 40 kg. Para la profilaxis del paludismo en personas que pesen menos de 40 kg está recomendado Malarone pediátrico comprimidos.

#### Tratamiento:

#### *Posología en Adultos*

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

#### *Población pediátrica*

11-20 kg de peso	Un comprimido diario durante tres días consecutivos.
21-30 kg de peso	Dos comprimidos en una única toma, durante tres días consecutivos.
31-40 kg de peso	Tres comprimidos en una única 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 posológicos en pacientes ancianos (ver sección 5.2).

#### *Posología en pacientes con insuficiencia hepática*

Un estudio farmacocinético indica que no es necesario realizar ajustes posológicos 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 posológicos en pacientes con insuficiencia renal de 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 Malarone 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 disfunción renal grave, ver sección 4.3.

#### Forma de administración

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

Si los pacientes no pueden tolerar los alimentos, se deberá administrar Malarone 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.

### 4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Malarone 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 Malarone 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 Malarone 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, deben considerarse terapias alternativas. Si Malarone se emplea para tratar el paludismo en estos pacientes, la parasitemia y la condición clínica del paciente deberán ser estrechamente controladas.

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

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

Malarone 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 Malarone. Los viajeros expuestos reiteradamente a *P. vivax* o a *P. ovale*, así como aquéllos 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 Malarone o al fracaso de la quimioprofilaxis con Malarone, 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 simultáneamente tetraciclina (ver sección 4.5).

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

No se recomienda la administración simultánea de Malarone 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 del paludismo con Malarone 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 Malarone 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 Malarone (comprimidos de 250 mg de atovacuona / 100 mg de hidrocloreuro de proguanil) 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 potenciados, 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 cumarínicos 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 en tratamiento continuo con anticoagulantes orales. La dosis del anticoagulante oral puede tener que ser ajustada durante el tratamiento con Malarone 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.

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 neumonía por 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).

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 hidroclicloruro 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 (ver sección 5.3).

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 Malarone 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 Malarone actúa inhibiendo la dihidrofolatorreductasa del parásito. No hay datos clínicos que indiquen que la administración de un suplemento de folato disminuya la eficacia del fármaco. 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 Malarone.

##### Lactancia

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

El proguanil se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades.

Malarone no debe utilizarse durante la lactancia.

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

Se ha comunicado 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 ponerlos en riesgo a ellos o a otros.

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

En los ensayos clínicos de Malarone en 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 Malarone 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 o proguanil durante los ensayos clínicos y en comunicaciones espontáneas postcomercialización. 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  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); 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 Malarone en el crecimiento, pubertad y desarrollo general, no se han estudiado.

<b><u>Clasificación por órganos MedDRA</u></b>	<b><u>Muy frecuentes</u></b>	<b><u>Frecuentes</u></b>	<b><u>Poco frecuentes</u></b>	<b><u>Raras</u></b>	<b><u>Frecuencia no conocida<sup>2</sup></u></b>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia Neutropenia <sup>1</sup>			Pancitopenia
Trastornos del sistema inmunológico		Reacciones alérgicas			Angioedema <sup>3</sup> Anafilaxis (ver sección 4.4) Vasculitis <sup>3</sup>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hiponatremia <sup>1</sup> Anorexia	Niveles de amilasa elevados <sup>1</sup>		
Trastornos psiquiátricos		Sueños anormales Depresión	Ansiedad	Alucinaciones	Ataques de pánico Llanto Pesadillas Trastorno psicótico
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Insomnio Mareo			Convulsiones
Trastornos cardíacos			Palpitaciones		Taquicardia
Trastornos gastrointestinales	Náuseas <sup>1</sup> Vómitos Diarrea Dolor abdominal		Estomatitis		Intolerancia gástrica <sup>3</sup> Úlceras bucales <sup>3</sup>
Trastornos hepatobiliares		Niveles de enzimas hepáticas elevados <sup>1</sup>			Hepatitis Colestasis <sup>3</sup>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito Erupción	Alopecia Urticaria		Síndrome de Stevens-Johnson Eritema multiforme <sup>2</sup> Ampollas Exfoliación cutánea Reacciones de fotosensibilidad
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fiebre			
Trastornos respiratorios, torácicos y		Tos			

mediastínicos					
---------------	--	--	--	--	--

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 Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). Estos acontecimientos pueden haberse visto en una frecuencia menor o no en todos los ensayos clínicos con atovacuona-proguanil.
2. Observadas de comunicaciones espontáneas postcomercialización y por lo tanto la frecuencia es desconocida.
3. Observadas 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 hay suficiente experiencia para predecir las consecuencias de una sobredosis de Malarone 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 fármaco. 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: antimaláricos, biguanidas, Código ATC: P01BB51

#### Mecanismo de acción

Los constituyentes de Malarone, atovacuona e hidroclicloruro 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<sub>1</sub>, 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 hidroclicloruro de proguanil se utilizan en combinación.

#### *Microbiología:*

Atovacuona tiene una potente actividad frente a *Plasmodium spp* (CI<sub>50</sub> *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 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 hay interacciones farmacocinéticas entre atovacuona y proguanil a la dosis recomendada. En los ensayos clínicos, en los que se habían administrado Malarone a niños dosificado por peso corporal, los niveles mínimos de atovacuona, proguanilo y cicloguanilo en niños generalmente estaban dentro del rango observado en adultos.

### Absorción

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, aumentando 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 Malarone con alimentos o con una bebida láctea (ver sección 4.2).

El hidrocloreuro de proguanil se absorbe rápida y extensamente con independencia de la ingestión de alimentos.

### Distribución

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

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.

Después de administrarse por vía 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 hidrocloreto 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 Malarone 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 el valor medio de velocidad ni el grado de absorción de la atovacuona o del proguanil entre pacientes de edad avanzada y jóvenes. La disponibilidad sistémica del cicloguanil es superior en los pacientes de edad avanzada comparado con los jóvenes (el AUC se incrementa en un 140 % y la C<sub>max</sub> en un 80 %), pero no hay cambios en sus semividas de eliminación (ver sección 4.2).

### *Farmacocinética en pacientes con 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<sub>máx</sub> 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<sub>1/2</sub> 39 h) y cicloguanil (t<sub>1/2</sub> 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 pacientes con insuficiencia hepática*

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

En pacientes con insuficiencia 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  $C_{m\acute{a}x}$  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 resultados de los estudios a dosis repetidas con la combinación atovacuona: hidrocloreuro 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 postnatal, pero estudios sobre los componentes individuales de Malarone 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 micronucleo de ratón. Estos efectos positivos con cicloguanil (un antagonista de dihidrofolato) se redujeron de forma significativa o se eliminaron con suplementos de ácido fólico.

#### *Carcinogenicidad:*

Los estudios de carcinogenicidad realizados en monoterapia con atovacuona 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 carcinogenicidad con proguanil en monoterapia no mostraron evidencia de carcinogenicidad en ratas y ratones.

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

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

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

#### Núcleo

Poloxámero 188

Celulosa microcristalina (E460)

Hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución

Povidona K30 (E1201)

Carboximetilalmidón sódico (Tipo A) (de patata)

Estearato de magnesio (E572)

#### Recubrimiento

Hipromelosa

Dióxido de titanio (E171)

Óxido de hierro rojo (E172)

Macrogol 400

Polietilenglicol 8000

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

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

5 años.

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

No requiere condiciones especiales de conservación.

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

Blíster de PVC-aluminio/papel a prueba de niños que contiene 12 comprimidos.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

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**

GlaxoSmithKline, S.A.

PTM-C/ Severo Ochoa, 2

28760 Tres Cantos (Madrid)

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

63452

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

Fecha de la primera autorización: 21 de octubre de 1996

Fecha de la última revalidación: 18 de octubre de 2011

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

Marzo 2016

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>