

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Malarone Pediátrico 62,5 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de Malarone Pediátrico contiene 62,5 mg de atovacuona y 25 mg de hidroclicloruro 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 CG7”.

4. DATOS CLÍNICOS:

4.1 Indicaciones terapéuticas

Malarone Pediátrico es una combinación a dosis fija de atovacuona e hidroclicloruro 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 *P. falciparum* en individuos entre 11 y 40 kg de peso.

Tratamiento del paludismo agudo, no complicado, causado por *P. falciparum* en niños de peso ≥ 5 y < 11 kg de peso.

Para el tratamiento del paludismo agudo, no complicado, causado por *P. falciparum* en individuos de peso entre 11 y 40 kg, por favor, remitirse a la ficha técnica de Malarone comprimidos.

Malarone es eficaz frente a *P. falciparum* resistentes a uno o más fármacos antipalúdicos. Por tanto Malarone está especialmente recomendado para la profilaxis y tratamiento frente a paludismo por *P. falciparum* en áreas donde el patógeno pueda ser resistente a uno o más agentes antipalúdicos, y también para el tratamiento del paludismo en pacientes infectados con *P. falciparum* fuera de esas áreas.

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

Forma de administración

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

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

Malarone Pediátrico se debería tragar entero preferiblemente. Si se encuentran dificultades al administrarlo a niños muy pequeños, los comprimidos se podrían fraccionar y mezclar con la comida o la bebida láctea inmediatamente antes de la administración.

Posología

La dosis para la profilaxis y tratamiento de paludismo agudo, no complicado, causado por *P. falciparum* en niños, está basada en el peso corporal.

Profilaxis

Dosis en individuos que pesan 11-40 kg

Intervalo de peso corporal (kg)	Dosis/día		
	Atovacuona (mg)	Proguanil (mg)	Nº de comprimidos
11-20	62,5	25	Un comprimido de Malarone Pediátrico
21-30	125	50	Dos comprimidos de Malarone Pediátrico
31-40	187,5	75	Tres comprimidos de Malarone Pediátrico
>40	250	100	Sujetos de >40 kg deben recibir un comprimido de Malarone 250/100 mg al día

La seguridad y eficacia de Malarone Pediátrico para la profilaxis de la malaria en niños que pesen menos de 11 kg no ha sido establecida.

La profilaxis debería:

- iniciarse 24 ó 48 horas antes de entrar en una zona geográfica donde el paludismo sea endémico
- continuar durante el período de estancia, el cual no debería exceder los 28 días
- continuar diariamente hasta 7 días después de abandonar dicha zona

En residentes (personas parcialmente inmunizadas) de áreas endémicas, la seguridad y eficacia de Malarone Pediátrico ha sido establecida en estudios de hasta 12 semanas (ver sección 5.1).

Tratamiento

Dosis en individuos que pesan 5-11 kg

Intervalo de Peso corporal (kg)	Dosis/día		Regimen de Dosis
	Atovacuona (mg)	Proguanil (mg)	
5-8	125	50	Dos comprimidos diarios de Malarone Pediátrico, tres días consecutivos.
9-10	187,5	75	Tres comprimidos diarios de Malarone Pediátrico, tres días consecutivos.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Malarone Pediátrico en el tratamiento de paludismo en niños con menos de 5 kg de peso.

Para individuos que pesen 11 kg o más, la primera elección para el tratamiento del paludismo agudo, no complicado, causado por *P. falciparum* es Malarone comprimidos (250/100 mg). Consulte la Ficha Técnica de Malarone comprimidos respecto a la posología recomendada para este rango de peso. Malarone comprimidos tiene una concentración cuatro veces superior a la de Malarone Pediátrico.

En circunstancias donde no haya disponibilidad de Malarone comprimidos, entonces puede utilizarse Malarone Pediátrico.

Posología en caso de insuficiencia hepática

No hay estudios farmacocinéticos en niños con insuficiencia hepática. Sin embargo, un estudio farmacocinético en adultos 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 caso de insuficiencia renal

No hay estudios farmacocinéticos en niños con insuficiencia renal. Sin embargo, los estudios farmacocinéticos en adultos señalan que no es necesario realizar ajustes posológicos en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. Debido a la falta de información en relación con la dosis adecuada, Malarone está contraindicado para la profilaxis del paludismo en adultos y niños con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min. Ver sección 4.3 y la sección 5.2).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida a los principios activos o a alguno de los excipientes.

Malarone Pediátrico 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 Pediátrico 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 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 fallo 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 aquellos que desarrollen paludismo por cualquiera de estos parásitos, necesitarán un tratamiento adicional con un fármaco que sea activo frente a los hipnozoítos.

En caso de reactivación de infecciones debidas a *P. falciparum* tras el tratamiento con Malarone o fracaso de la quimioprofilaxis con Malarone Pediátrico, los pacientes deberán ser tratados con un esquizotocida 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 de la malaria 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 Pediátrico para profilaxis del paludismo en pacientes que pesen menos de 11 kg y en el tratamiento del paludismo en pacientes pediátricos con un peso inferior a 5 kg.

Malarone Pediátrico no está indicado para el tratamiento de paludismo agudo no complicado por *P. falciparum* en individuos de 11 a 40 kg de peso. En estos individuos deben utilizarse los comprimidos de Malarone (comprimidos de 250 mg de atovacuona /100 mg de hidrocloreuro de proguanil) (ver sección 4.2).

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.

Aunque algunos niños recibieron concomitantemente Malarone y metoclopramida en ensayos clínicos sin ninguna evidencia de disminución en la protección frente al paludismo, la posibilidad de una interacción clínicamente significativa con otros medicamentos no puede descartarse.

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 anticoagulante de la warfarina y otros anticoagulantes basados en la cumarina lo que podría aumentar el riesgo de hemorragia. El mecanismo de esta potencial interacción farmacológica no ha sido determinado todavía. Se recomienda tener precaución al iniciar o retirar la profilaxis o el tratamiento del paludismo con atovacuona-proguanil en pacientes en tratamiento continuo con

anticoagulantes orales. La dosis del anticoagulante oral puede tener que ser ajustada durante el tratamiento con atovacuona-proguanilo 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 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 Embarazo y lactancia

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

Estudios en animales no han mostrado evidencia de teratogenicidad de la combinación. Los componentes individuales no han mostrado efectos sobre el parto ni es desarrollo pre- y postnatal. Se observó toxicidad materna en conejos preñados durante un estudio de teratogenicidad (ver sección 5.3).

.La utilización de Malarone Pediátrico 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 Pediátrico comprimidos.

Lactancia

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

El proguanil se excreta en leche humana en pequeñas cantidades.

Las mujeres en periodo de lactancia no deben tomar Malarone Pediátrico.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Aunque no se han realizado estudios para determinar el efecto de Malarone Pediátrico sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, no se prevé un efecto perjudicial sobre tales actividades en función de la farmacología de los componentes.

4.8 Reacciones adversas

En los ensayos clínicos con Malarone Pediátrico para la profilaxis del paludismo, 357 niños o adolescentes con un peso corporal desde 11 hasta ≤ 40 kg recibieron Malarone Pediátrico. La mayoría de éstos eran residentes de áreas endémicas y tomaron comprimidos de Malarone Pediátrico durante aproximadamente 12 semanas. Los restantes eran viajeros a áreas endémicas, y la mayoría de éstos tomaron comprimidos de Malarone Pediátrico durante 2-4 semanas.

Estudios clínicos abiertos que investigaron el tratamiento en niños de peso corporal comprendido entre 5 kg y 11 kg indicaron que el perfil de seguridad es similar al de niños con peso corporal comprendido entre 11 kg y 40 kg, y al de adultos.

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

En los ensayos clínicos de Malarone 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 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 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
<u>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</u>		<u>Anemia</u> <u>Neutropenia¹</u>		<u>Pancitopenia</u>
<u>Trastornos del sistema</u>		<u>Reacciones alérgicas</u>		<u>Angioedema³</u> <u>Anafilaxis²</u>

<u>inmunológico</u>				<u>Vasculitis</u> ³
<u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u>		<u>Hiponatremia</u> ¹ <u>Anorexia</u>	<u>Niveles de amilasa elevados</u> ¹	
<u>Trastornos psiquiátricos</u>		<u>Sueños anormales</u> <u>Depresión</u>	<u>Ansiedad</u>	<u>Ataques de pánico</u> ² <u>Llanto</u> ² <u>Alucinaciones</u> ² <u>Pesadillas</u> ²
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>	<u>Dolor de cabeza</u>	<u>Insomnio</u> <u>Mareo</u>		<u>Convulsiones</u> ²
<u>Trastornos cardíacos</u>			<u>Palpitaciones</u>	<u>Taquicardia</u> ²
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	<u>Náuseas</u> ¹ <u>Vómitos</u> <u>Diarrea</u> <u>Dolor abdominal</u>		<u>Estomatitis</u>	<u>Intolerancia gástrica</u> ³ <u>Ulceración oral</u> ³
<u>Trastornos hepatobiliares</u>		<u>Niveles de enzimas hepáticas elevados</u> ¹		<u>Hepatitis</u> ² <u>Colestasis</u> ³
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>		<u>Prurito</u> <u>Erupción</u>	<u>Pérdida de pelo</u> <u>Urticaria</u>	<u>Síndrome de Stevens-Johnson</u> ² <u>Eritema multiforme</u> ² <u>Ampolla</u> ² <u>Exfoliación de la piel</u> ² <u>Reacciones de fotosensibilidad</u>
<u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u>		<u>Fiebre</u>		
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>		<u>Tos</u>		

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). Por lo tanto, la relación causal entre experiencias adversas y la atovacuona es difícil de evaluar. 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 y la frecuencia es por tanto desconocida.

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: antipalúdicos, Código ATC: P01B B51

Mecanismo de acción

Los constituyentes de los comprimidos de Malarone Pediátrico, 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 bc₁, y el colapso del potencial de membrana mitocondrial. Uno de los mecanismos de acción del proguanil, a través de su metabolito cicloguanilo, es la inhibición de la dihidrofolatorreductasa, que interrumpe la síntesis del deoxitimidilato. El proguanil tiene también una actividad antipalúdica independiente de su metabolización a cicloguanilo, y el proguanil, pero no el cicloguanilo, 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* (CI₅₀ *in vitro* frente a *P. falciparum* 0,23-1,43 ng/ml).

No se detectó resistencia cruzada de atovacuona con otros fármacos antipalúdicos del mismo grupo entre más de 30 aislados de *P. falciparum*, que demostraran 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).

La CI₅₀ del metabolito principal del proguanil, el cicloguanil, frente a varias cepas de *P. falciparum* era 4-20 ng/ml; se ha observado cierta actividad de proguanil y otro metabolito, la 4-clorofenilbiguanida, *in vitro* a 600 – 3000 ng/ml.

La combinación de atovacuona y proguanil ha demostrado ser sinérgica en estudios *in vitro* frente a *P. falciparum*. Esta combinación era más eficaz que otros fármacos solos en estudios clínicos del tratamiento del paludismo tanto en pacientes inmunes como no inmunes.

Eficacia clínica

Profilaxis

La eficacia en viajeros pediátricos no inmunes no ha sido establecida directamente, pero puede ser asumida por extrapolación de los resultados de seguridad y eficacia en un estudio de hasta 12 semanas en residentes pediátricos (semiinmunes) de áreas endémicas, y a partir de los resultados de seguridad y eficacia en adultos semiinmunes y no inmunes.

También están disponibles resultados en la población pediátrica a partir de dos ensayos que evaluaron en primer lugar la seguridad de los comprimidos de Malarone Pediátrico en viajeros (no inmunes) a áreas endémicas. En estos ensayos, se les administró Malarone a un total de 93 viajeros que pesaban <40 kg y 93 recibieron otro régimen profiláctico antimalárico (81 cloroquina/proguanil y 12 mefloquina). La mayoría de los viajeros fueron a África y la media de duración de la estancia estaba entre 2-3 semanas. No se registraron casos de malaria en ningún sujeto que se incluyó en estos estudios.

Tratamiento

En Gabón fue realizado un ensayo abierto, aleatorizado, de grupos paralelos, en 200 niños de peso ≥ 5 kg y < 11 kg con paludismo confirmado, no complicado, causado por *P. falciparum*. El tratamiento fue con Malarone Pediátrico o amodiaquina suspensión. En la población por intención de tratar, la tasa de curación a los 28 días fue del 87% en el grupo de Malarone (87/100 sujetos). En la población por-protocolo, la tasa de curación a los 28 días fue del 95% en el grupo de Malarone (87/92 sujetos). Las tasas de curación parasitológicas para el grupo de Malarone fueron del 88% y 95% para las poblaciones por intención de tratar y por-protocolo, respectivamente.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No hay interacciones farmacocinéticas entre atovacuona y proguanil a la dosis recomendada.

En los ensayos clínicos de profilaxis, los niveles mínimos de atovacuona, proguanil y cicloguanil en niños (que pesaban 11-40 kg) estaban dentro del rango eficaz observado en adultos después del ajuste de dosis por peso corporal (ver la tabla siguiente).

Concentraciones Plasmáticas Mínimas [Media \pm DS, (rango)] de Atovacuona, proguanil y Cicloguanil durante la Profilaxis con Malarone en Niños * y Adultos

Atovacuona: HCl Proguanil Dosis Diaria [Categoría de peso]	62.5 mg:25 mg [11-20 kg]	125 mg:50 mg [21-30 kg]	187.5 mg:75 mg [31-40 kg]	250mg:100 mg Adulto (>40 kg)
Atovacuona (μg/ml) Nº. Sujetos	2,2 \pm 1,1 (0,2-5,8) n=87	3,2 \pm 1,8 (0,2-10,9) n=88	4,1 \pm 1,8 (0,7-8,8) n=76	2,1 \pm 1,2 (0,1-5,7) n=100
proguanil (ng/ml) Nº. Sujetos	12,3 \pm 14,4 (<5,0-14,3) n=72	18,8 \pm 11,2 (<5,0-87,0) n=83	26,8 \pm 17,1 (5,1-55,9) n=75	26,8 \pm 14,0 (5,2-73,2) n=95
Cicloguanilo	7,7 \pm 7,2	8,1 \pm 6,3	8,7 \pm 7,3	10,9 \pm 5,6

(ng/ml) Nº. Sujetos	(<5,0-43,5) n=58	(<5,0-44,1) n=69	(6,4-17,0) n=66	(5,0-37,8) n=95
------------------------	---------------------	---------------------	--------------------	--------------------

* Datos de los dos estudios

Absorción

Atovacuona es un compuesto altamente lipofílico con baja solubilidad acuosa. Aunque no hay datos de biodisponibilidad de atovacuona en sujetos sanos, 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 21% (IC del 90%: 17-27%)

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 Pediátrico 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 alimento.

Distribución

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

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

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 del proguanil es del 75%. Después de la administración oral, el volumen de distribución de proguanil en adultos y niños (>5 kg) está dentro del rango de 20 a 79 l/kg.

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

Metabolismo

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

El hidrocloreuro de proguanil es metabolizado parcialmente por la isoenzima 2C19 del citocromo P450 polimórfico principalmente, con una excreción urinaria del producto sin modificar menor del 40%. Sus metabolitos cicloguanilo 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 1-2 días en niños.

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

El aclaramiento oral de atovacuona y proguanil aumenta al aumentar el peso corporal y es aproximadamente un 70% mayor en un sujeto de 40 kg en relación a un sujeto de 20 kg. El aclaramiento medio tras la administración oral en pacientes que pesan de 5 a 40 kg está dentro del rango de 0,5 a 6,3 l/h para atovacuona y de 8,7 a 64 l/h para proguanil.

Farmacocinética en caso de insuficiencia renal

No hay estudios en niños con insuficiencia renal.

En pacientes adultos 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 $C_{máx}$ y el AUC de la atovacuona se encuentran reducidos un 64% y 54% respectivamente, en pacientes con insuficiencia renal grave (<30 ml/min/1,73m²).

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

Farmacocinética en caso de insuficiencia hepática

No hay estudios en niños con 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 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 $C_{máx}$ y el AUC del cicloguanilo.

No se dispone de datos en pacientes adultos con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.2 Posología y forma de administración).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad con dosis repetidas:

Los hallazgos encontrados de los estudios a dosis repetidas con la combinación atovacuona/hidrocloruro 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 Pediátrico no han mostrado efectos en estos parámetros. En un estudio de teratogenicidad en conejos empleando la combinación, no se pudo explicar el efecto tóxico materno 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.

Cicloguanilo, 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 cicloguanilo (un dihidrofolato antagonista) se redujeron de forma significativa o se eliminaron con suplementos de ácido fólico.

Carcinogenicidad:

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

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

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

6. DATOS FARMACEÚTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo

Poloxámero 188

Celulosa microcristalina
Hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución
Povidona K30
Carboximetilalmidón de sodio (tipoA)
Estearato de magnesio

Recubrimiento

Hipromelosa
Dióxido de titanio E 171
Óxido de hierro rojo E172
Macrogol 400
Polietilenglicol 8000

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Período de validez

5 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blister de PVC lámina de aluminio conteniendo 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 las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

GlaxoSmithKline S.A.
P.T.M. – C/ Severo Ochoa nº 2
28760 Tres Cantos (Madrid)

8. NUMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

65.257

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

Fecha de la primera autorización: 15 Julio 2002

Fecha de la primera revalidación: 14 de julio de 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio de 2011