RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Malarone 250 mg/100 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 250 mg de atovaquona e 100 mg de cloridrato de proguanilo.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimidos redondos, biconvexos, cor-de-rosa e com a gravação 'GX CM3' numa das faces.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Malarone é uma associação em dose fixa de atovaquona e cloridrato de proguanilo com ação esquizonticida no sangue e também com atividade contra as formas hepáticas de *Plasmodium falciparum*. Está indicado para:

Profilaxia da malária por *Plasmodium falciparum*.

Tratamento da malária aguda por *Plasmodium falciparum*, não complicada.

Uma vez que Malarone é eficaz contra o *P. falciparum* sensível e resistente à terapêutica, é especialmente recomendado na profilaxia e no tratamento da malária por *P. falciparum*, em áreas onde o agente patogénico possa ser resistente a outros antimaláricos.

As normas orientadoras oficiais e a informação local sobre a prevalência de resistência a medicamentos antimaláricos devem ser consideradas. As normas orientadoras oficiais incluem normalmente as normas orientadoras da Organização Mundial de Saúde e das Autoridades de Saúde.

4.2 Posologia e modo de administração

Modo de administração

A dose diária deverá ser tomada com alimentos ou bebida de leite (para assegurar a máxima absorção), todos os dias à mesma hora.

Se o doente não tolerar a ingestão de alimentos, Malarone deve ser administrado, no entanto a exposição sistémica à atovaquona será inferior. Na eventualidade de ocorrerem vómitos até uma hora após administração, deverá repetir-se a dose.

Posologia

Profilaxia:

A profilaxia deve:
- iniciar-se nas 24 ou 48 horas prévias à entrada numa área endémica de malária,
- continuar durante o período de estadia,
- continuar durante 7 dias após o abandono da área.

Nos indivíduos residentes (indivíduos semi-imunes) em áreas endémicas, a segurança e eficácia de Malarone foi estabelecida em ensaios clínicos até às 12 semanas.
Nos indivíduos não imunes, a duração média de exposição em ensaios clínicos foi de 27 dias.

Posologia no adulto
Um comprimido de Malarone por dia.

Não se recomenda a utilização de comprimidos de Malarone na profilaxia da malária em indivíduos com menos de 40 kg de peso corporal. No seu país poderá estar disponível uma dosagem de Malarone diferente para indivíduos com menos de 40 kg de peso corporal.

Tratamento

Posologia no adulto
Quatro comprimidos de Malarone em dose única, durante três dias consecutivos.

Posologia na criança

11-20 kg de peso corporal	Um comprimido por dia, durante três dias consecutivos.
21-30 kg de peso corporal	Dois comprimidos em dose única, durante três dias consecutivos.
31-40 kg de peso corporal	Três comprimidos em dose única, durante três dias consecutivos.
> 40 kg de peso corporal	Mesma posologia que para os adultos.

Posologia no idoso
Um estudo farmacocinético indica que não são necessários ajustes posológicos no idoso (ver secção 5.2).

Posologia no Compromisso Hepático
Um estudo farmacocinético indica que não são necessários ajustes posológicos nos doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado. Apesar de não terem sido realizados estudos em doentes com compromisso hepático grave, não se prevê precauções especiais ou ajustes posológicos (ver secção 5.2).

Posologia no Compromisso Renal
Estudos farmacocinéticos indicam que não são necessários ajustes posológicos nos doentes com compromisso renal ligeiro a moderado. Nos doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min), sempre que possível, deve ser recomendada uma alternativa a Malarone para o tratamento da malária aguda por P. falciparium (ver secções 4.4 e 5.2). Para a profilaxia da malária por P. falciparium em doentes com compromisso renal grave (ver secção 4.3).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Malarone está contraindicado na profilaxia da malária por *P. falciparium* em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Os indivíduos a tomar Malarone para o tratamento ou profilaxia da malária devem repetir a dose se vomitarem até uma hora após a administração. No caso de diarreia, a dose normal deve ser seguida. A absorção de atovaquona pode estar reduzida em doentes com diarreia ou vómitos, mas os vómitos ou a diarreia não foram associados com a redução de eficácia nos ensaios clínicos de Malarone na profilaxia da malária. No entanto, tal como com outros agentes antimaláricos, os indivíduos com diarreia ou vómitos devem ser aconselhados a continuar com medidas de prevenção da malária através do cumprimento de medidas pessoais de proteção (repelentes, mosquiteiro).

Nos doentes com malária aguda que apresentam diarreia ou vómitos, deverá ser considerada uma terapêutica alternativa. Se Malarone for utilizado no tratamento da malária nestes doentes, a parasitemia e a condição clínica do doente deverão ser cuidadosamente monitorizadas.

Malarone não foi avaliado no tratamento da malária cerebral nem noutras manifestações graves da malária complicada, incluindo hiperparasitemia, edema pulmonar ou insuficiência renal.

Ocasionalmente, foram notificadas reações alérgicas graves (incluindo anafilaxia) em doentes a tomar Malarone. Se os doentes manifestarem reações alérgicas (ver secção 4.8), Malarone deve ser imediatamente interrompido e iniciado o tratamento apropriado.

Malarone não demonstrou ter eficácia contra hipnozóitos do Plasmodium vivax porque ocorreu frequentemente recidiva do parasita quando a malária por P. vivax foi tratada apenas com Malarone. Os viajantes com extensa exposição a P. vivax ou P. ovale, e aqueles que desenvolvam malária causada por um destes parasitas, irão necessitar de tratamento adicional com um fármaco ativo contra os hipnozóitos.

Em caso de infeções recrudescentes devidas a *P. falciparum* após o tratamento com Malarone ou falha da quimioprofilaxia com Malarone, os doentes deverão ser tratados com um esquizonticida sanguíneo diferente, uma vez que estes acontecimentos podem refletir resistência do parasita.

A parasitemia deve ser cuidadosamente monitorizada em doentes sob tratamento concomitante com tetraciclina (ver secção 4.5).

A administração concomitante de Malarone e efavirenz ou inibidores da protease de reforço deve ser evitada sempre que possível (ver secção 4.5).

Não se recomenda a administração concomitante de Malarone e rifampicina ou rifabutina (ver secção 4.5).

O uso concomitante de metoclopramida não é recomendado. Deve ser administrado outro tratamento antiemético (ver secção 4.5).

Recomenda-se precaução quando é iniciada ou terminada a profilaxia ou tratamento da malária com Malarone em doentes sob tratamento contínuo com varfarina e outros anticoagulantes derivados de cumarina (ver secção 4.5).

A atovaquona pode aumentar os níveis de etoposido e do seu metabolito (ver secção 4.5).

Nos doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min) recomenda-se, quando possível, alternativas ao Malarone no tratamento da malária aguda por P. falciparium (ver secções 4.2, 4.3 e 5.2).

A segurança e a eficácia de Malarone (comprimidos de 250 mg de atovaquona/100 mg de cloridrato de proguanilo) não foram estabelecidas na profilaxia da malária em doentes com peso inferior a 40 kg, ou no tratamento da malária em doentes pediátricos com peso inferior a 11 kg.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A administração concomitante de rifampicina ou rifabutina não é recomendada, uma vez que é conhecido que reduz as concentrações plasmáticas dos níveis de atovaquona em aproximadamente 50% e 34%, respetivamente (ver secção 4.4).

O tratamento concomitante com metoclopramida tem sido associado a um decréscimo significativo (cerca de 50%) nas concentrações plasmáticas de atovaquona (ver secção 4.4). Deve ser administrado outro tratamento antiemético.

Quando administrado com efavirenz ou inibidores da protease de reforço, foi observado um decréscimo até 75% nas concentrações de atovaquona. Esta associação deve ser evitada sempre que possível (ver secção 4.4).
O proguanilo pode potenciar o efeito da varfarina e dos outros anticoagulantes derivados da cumarina, o que pode originar um aumento do risco de hemorragia. O mecanismo desta potencial interação medicamentosa não foi estabelecido. Recomenda-se precaução no início ou no fim da profilaxia ou do tratamento da malária com atovaquona e proguanilo em doentes sob tratamento contínuo com anticoagulantes orais. A dose de anticoagulante oral pode necessitar de ser ajustada durante o tratamento com Malarone ou no seu final, tendo como base os resultados de INR.

O tratamento concomitante com a tetraciclina foi associado com o decréscimo das concentrações plasmática de atovaquona.

A administração concomitante de atovaquona em doses de 45 mg/kg/dia em crianças (n = 9) com leucemia linfoblástica aguda para a profilaxia da PCP demonstrou aumentar as concentrações plasmáticas (AUC) do etoposido e do seu metabolito, catecol de etoposido, na mediana de 8,6% (p = 0,055) e 28,4% (p = 0,031) (respetivamente, em comparação com a administração concomitante de etoposido e sulfametoxazol-trimetoprim). Recomenda-se precaução em doentes a administrar terapia concomitante com etoposido (ver secção 4.4).

O proguanilo é principalmente metabolizado pelo CYP2C19. No entanto, as potenciais interações farmacocinéticas com outros substratos, inibidores (por ex.: moclobemida, fluvoxamina) ou indutores (por ex.: artemisinina, carbamazepina) de CYP2C19 são desconhecidos (ver secção 5.2).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A segurança da administração concomitante de atovaquona e cloridrato de proguanilo durante a gravidez não está estabelecida e o risco potencial é desconhecido.

Nos estudos em animais não se observou evidência de teratogenicidade com a associação. Os componentes individuais não demonstraram efeitos no parto ou no desenvolvimento pré e pós-natal. Durante um estudo de teratogenicidade foi observada toxicidade materna em coelhos fêmeas grávidas (ver secção 5.3). A administração de Malarone durante a gravidez só deve ser considerada se os benefícios esperados para a mãe ultrapassarem qualquer potencial risco para o feto.

O proguanilo, componente do Malarone, atua inibindo a di-hidrofolato redutase do parasita. Não existem dados clínicos indicando que a administração de um suplemento de ácido fólico diminua a eficácia do fármaco. Na mulher grávida a receber suplementos de ácido fólico, para prevenir deficiências congénitas do tubo neural, a administração destes suplementos deve continuar durante a utilização de Malarone.

Amamentação
Num estudo no rato, as concentrações de atovaquona no leite foram 30% das concentrações plasmáticas maternas. Desconhece-se se a atovaquona é excretada no leite humano.

O proguanilo é excretado em pequenas quantidades no leite humano.

Malarone não deve ser administrado na mulher a amamentar.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Foram notificadas tonturas. Os doentes devem ser avisados que se afetados, não devem conduzir, utilizar máquinas ou fazer parte de atividades que possam colocar a eles próprios ou outros em risco.

4.8 Efeitos indesejáveis

Nos ensaios clínicos de Malarone no tratamento da malária, as reações adversas mais frequentemente notificadas foram dor abdominal, cefaleias, anorexia, náuseas, vómitos, diarreia e tosse.

Nos ensaios clínicos de Malarone na profilaxia da malária, as reações adversas mais frequentemente notificadas foram cefaleias, dor abdominal e diarreia.

A tabela seguinte apresenta um sumário das reações adversas notificadas com relação causal suspeita (pelo menos com possível) com o tratamento com atovaquona-proguanilo nos ensaios clínicos e notificações espontâneas pós-comercialização. Utilizou-se a seguinte convenção para a classificação da frequência: muito frequentes (≥1/10); frequentes (≥1/100, <1/10); pouco frequentes (≥1/1.000, <1/100); raros (≥1/10.000, <1/1.000); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

A informação de segurança a longo prazo em crianças é limitada. Em particular, os efeitos a longo prazo de Malarone sobre o crescimento, a puberdade e o desenvolvimento geral não foram estudados.

Classes de sistemas de órgãos	**Muito frequentes**	**Frequentes**	**Pouco frequentes**	**Raros**	**Desconhecidos[2]**
Doenças do sangue e do sistema linfático		Anemia Neutropenia[1]			Pancitopenia
Doenças do sistema imunitário		Reações alérgicas			Angioedema[3] Anafilaxia (ver secção 4.4) Vasculite[3]
Doenças do metabolismo e da nutrição		Hiponatremia[1] Anorexia	Níveis de amilase elevados[1]		

Perturbações do foro psiquiátrico		Sonhos anormais Depressão	Ansiedade	Alucinações	Ataques de pânico Choro Pesadelos Perturbações psiquiátricas
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias	Insónia Vertigens			Convulsões
Cardiopatias			Palpitações		Taquicardia
Doenças gastrointestinais	Náusea[1] Vómitos Diarreia Dor abdominal		Estomatite		Intolerância gástrica[3] Ulceração oral[3]
Afeções hepatobiliares		Elevação de enzimas do fígado[1]			Hepatite Colestase[3]
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Prurido Erupções cutâneas	Queda de cabelo Urticária		Síndrome de Stevens-Johnson Eritema multiforme Bolhas Exfoliação cutânea Reações de fotosensibilidade
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Febre			
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Tosse			

[1]. Frequência retirada do RCM de atovaquona. Os doentes a participar nos ensaios clínicos com atovaquona receberam doses superiores e tiveram frequentemente complicações de progressão da doença do Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH). Estes acontecimentos podem ter sido observados em menor frequência ou não observados de todo nos ensaios clínicos com atovaquona-proguanilo.
[2]. Observado a partir de notificações espontâneas no período de pós-comercialização, sendo a frequência por isso desconhecida.
[3]. Observado com proguanilo.

Notificação de suspeitas de reações adversas
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram
(preferencialmente)
ou através dos seguintes contactos:
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Não existe experiência suficiente para prever as consequências ou sugerir uma gestão específica da sobredosagem com Malarone. No entanto, nos casos relatados de sobredosagem com atovaquona, os efeitos observados foram consistentes com os efeitos indesejáveis conhecidos para o medicamento. Caso ocorra uma sobredosagem, o doente deve ser monitorizado e fornecido tratamento de suporte padrão.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 1.4.2. Medicamentos anti-infeciosos. Antiparasitários. Antimaláricos, Código ATC: P01B B51

Mecanismo de ação
Os componentes de Malarone, a atovaquona e o cloridrato de proguanilo, interferem em duas vias diferentes da biossíntese das pirimidinas, necessárias à replicação do ácido nucleico. O mecanismo de ação de atovaquona contra *P. falciparium* é através da inibição da cadeia de transporte de eletrões das mitocôndrias, ao nível do complexo citocromo bc1 e por diminuição no potencial de membrana da mitocôndria. Um dos mecanismos de ação do proguanilo é através do seu metabolito cicloguanilo, um inibidor da di-hidrofolato redutase, que interrompe a síntese de deoxitimidilato. O proguanilo também tem uma atividade antimalárica independente do seu metabolito cicloguanilo, e o proguanilo, mas não o cicloguanilo, tem a capacidade de potenciar a ação da atovaquona na diminuição no potencial de membrana mitocondrial do parasita da malária. Este último mecanismo pode explicar a sinergia observada com a associação atovaquona e proguanilo.

Microbiologia
A atovaquona possui uma potente atividade contra o *Plasmodium* spp. (CI50 anti-*P. falciparum in vitro* de 0,23-1,43 ng/ml).

A atovaquona não apresenta resistência cruzada com nenhum outro fármaco antimalárico de administração corrente. Foi observada resistência in vitro em mais de 30 isolados de *P. falciparum* contra a cloroquina (41% dos isolados), quinina (32% dos isolados), mefloquina (29% dos isolados) e halofantrina (48% dos isolados) mas não contra a atovaquona (0% dos isolados).

A atividade antimalárica do proguanilo é exercida pelo seu metabolito principal, o cicloguanilo (CI50 contra várias estirpes de *P. falciparum* in vitro de 4-20 ng/ml; observa-se *in vitro* alguma atividade do proguanilo e de outro metabolito, o 4-clorofenilbiguanida, a concentrações de 600-3000 ng/ml).

Em estudos *in vitro* com o *P. falciparum*, a associação de atovaquona e proguanilo demonstrou sinergia. Esta eficácia aumentada foi também demonstrada nos estudos clínicos em doentes imunes e não imunes.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não há interações farmacocinéticas entre a atovaquona e o proguanilo, nas doses recomendadas. Em ensaios clínicos em que crianças receberam a dose de Malarone ajustada ao seu peso corporal, os níveis de atovaquona, proguanilo e cicloguanilo nas crianças encontravam-se dentro do intervalo observado nos adultos.

Absorção
A atovaquona é um composto altamente lipofílico com uma baixa solubilidade aquosa. Em doentes infetados pelo VIH, a biodisponibilidade absoluta de uma dose única de 750 mg de um comprimido de atovaquona administrado com alimentos é de 23%, com uma variabilidade interindividual de 45%.

A administração de atovaquona com alimentos ricos em gordura aumenta a taxa e extensão da absorção, aumentando em 2-3 vezes a AUC e em 5 vezes a Cmáx comparativamente à administração em jejum. Recomenda-se a administração de Malarone com alimentos ou bebidas à base de leite (ver secção 4.2).

O cloridrato de proguanilo é rapidamente e extensivamente absorvido, independentemente da ingestão de alimentos.

Distribuição
O volume de distribuição aparente da atovaquona e do proguanilo é em função do peso corporal.

A atovaquona liga-se fortemente às proteínas plasmáticas (>99%), mas não desloca *in vitro* outros fármacos com forte ligação às proteínas, indicando ser pouco provável a ocorrência de interações medicamentosas devidas a deslocação.

Após a administração oral, o volume de distribuição da atovaquona em adultos e em crianças é de aproximadamente 8,8 l/kg.

A ligação às proteínas do proguanilo é de 75%. Após a administração oral, o volume de distribuição do proguanilo em adultos e em crianças varia de 20 a 42 l/kg.
No plasma humano, a ligação às proteínas da atovaquona e proguanilo não foi afetada pela presença de qualquer deles.

Biotransformação
Não há evidência de que a atovaquona seja metabolizada e a excreção da atovaquona pela urina é negligenciável, sendo predominantemente (>90%) eliminada inalterada nas fezes.

O cloridrato de proguanilo é parcialmente metabolizado, principalmente pela isoenzima 2C19 do citocromo P450 polimórfico, sendo menos de 40% excretado inalterado na urina. Os seus metabolitos cicloguanilo e 4-clorofenilbiguanida são também excretados na urina.

Durante a administração de Malarone nas doses recomendadas, o metabolismo do proguanilo parece não ter implicações no tratamento ou profilaxia da malária.

Eliminação
O tempo de semivida de eliminação da atovaquona é de cerca de 2-3 dias nos adultos e de 1-2 dias nas crianças.

Os tempos de semivida de eliminação de proguanilo e cicloguanilo são de aproximadamente 12-15 horas nos adultos e nas crianças.

A depuração oral da atovaquona e do proguanilo aumenta com o aumento do peso corporal e é cerca de 70% superior num indivíduo com 80 kg, comparativamente a um indivíduo com 40 kg. A depuração oral média em doentes pediátricos e adultos com peso entre 10 e 80 kg variou de 0,8 a 10,8 l/h para a atovaquona e de 15 a 106 l/h para o proguanilo.

Farmacocinética no idoso
Não existe diferença clinicamente significativa na taxa média ou extensão de absorção da atovaquona ou do proguanilo entre os indivíduos idosos e jovens. A biodisponibilidade sistémica do cicloguanilo é superior nos idosos, comparativamente aos jovens (a AUC está aumentada em 140% e a $C_{máx}$ em 80%), mas não há alteração clinicamente significativa no tempo de semivida de eliminação (ver secção 4.2).

Farmacocinética no compromisso renal
Nos doentes com compromisso renal ligeiro a moderado, a depuração oral e/ou os valores da AUC para a atovaquona, proguanilo e cicloguanilo encontram-se no intervalo de valores observados em doentes com uma função renal normal.

A $C_{máx}$ e a AUC da atovaquona estão diminuídas em 64% e 54%, respetivamente, em doentes com compromisso renal grave.
Em doentes com compromisso renal grave, os tempos de semivida de eliminação do proguanilo ($t_{1/2}$ 39 h) e cicloguanilo ($t_{1/2}$ 37 h) são prolongados, originando um potencial para a acumulação do fármaco com a dose repetida (ver secções 4.2 e 4.4).

Farmacocinética no compromisso hepático
Em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado, não há diferença clinicamente significativa na exposição à atovaquona, comparativamente aos indivíduos saudáveis.

Em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado há um aumento de 85% na AUC do proguanilo, sem alterações no tempo de semivida de eliminação e uma diminuição de 65-68% na Cmáx e na AUC do cicloguanilo.

Não há informação disponível em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade por dose repetida:
Os resultados dos estudos de toxicidade por dose repetida com a associação atovaquona e cloridrato de proguanilo foram inteiramente relacionados com o proguanilo e foram observados com doses que não fornecem uma margem de exposição significativa comparativamente à exposição clínica esperada. Como o proguanilo tem sido amplamente utilizado e de forma segura na profilaxia e no tratamento da malária em doses idênticas às utilizadas em associação, estes resultados são considerados pouco relevantes na prática clínica.

Estudos de toxicidade na reprodução:
Em ratos e coelhos não se verificou evidência de teratogenecidade da associação.
Não existe informação disponível sobre os efeitos da associação na fertilidade ou no desenvolvimento pré e pós-natal, contudo estudos sobre os componentes individuais de Malarone não demonstraram efeitos nestes parâmetros. Num estudo de teratogenicidade em coelhos com a associação, observou-se toxicidade materna não explicável para um nível de exposição sistémico idêntico ao observado no ser humano na prática clínica.

Mutagenicidade:
Uma vasta gama de testes de mutagenicidade não demonstraram qualquer evidência de que a atovaquona ou o proguanilo isoladamente tenham atividade mutagénica.

Não foram realizados estudos de mutagenicidade com a associação de atovaquona e proguanilo.

O cicloguanilo, metabolito ativo do proguanilo, foi igualmente negativo no teste de Ames, mas foi positivo no teste de Linfoma de Rato e de Micronúcleos de Rato. Estes efeitos positivos com o cicloguanilo (um antagonista de di-hidrofolato) foram significativamente reduzidos ou eliminados com suplementos de ácido fólico.

Carcinogenicidade:
Estudos oncogenéticos da atovaquona isolada no ratinho demonstraram um aumento da incidência de adenomas e carcinomas hepatocelulares. Estes resultados não foram observados no rato e os testes de mutagenicidade foram negativos, pelo que aparentam ser devidos à suscetibilidade inerente do ratinho à atovaquona e são considerados sem relevância na situação clínica.

Os estudos de oncogenicidade do proguanilo isolado não demonstraram evidência de carcinogenicidade em ratos e ratinhos.

Não se efetuaram estudos de oncogenicidade do proguanilo em associação com a atovaquona.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo

Poloxamero 188
Celulose microcristalina
Hidroxipropilcelulose de baixa substituição
Povidona K30
Carboximetilamido sódico (tipo A)
Estearato de magnésio

Revestimento

Hipromelose
Dióxido de titânio E171
Óxido de ferro vermelho E172
Macrogol 400
Polietilenoglicol 8000

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

5 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagem de 12 comprimidos em blister de PVC-alumínio/papel resistente à abertura por crianças.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.
Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Rua Dr. António Loureiro Borges, 3
Arquiparque, Miraflores
1495-131 Algés

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 5692587 – 12 comprimidos revestidos por película, 250 mg + 100 mg, blisters de PVC-alumínio/papel resistente à abertura por crianças.

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/ RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:15 dezembro 2005
Data da última renovação: 19 julho 2012

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

21 de dezembro de 2020