



Asociación de antimaláricos (atovacuona más hidroclicloruro de proguanilo) que se utiliza exclusivamente para la malaria no complicada por *Plasmodium falciparum* resistentes a cloroquina y en caso de *Plasmodium* sp. no filiado de zona de riesgo de *Pl. falciparum* resistente, además de como profilaxis del paludismo por *Pl. falciparum*.

USO CLÍNICO

- Tratamiento de la malaria por *Pl. falciparum* no complicada en niños ≥ 5 kg de peso (**A**).
- Es eficaz contra todas las especies de *Plasmodium*, incluyendo *Pl. falciparum* resistente a uno o más fármacos antipalúdicos.
- Tratamiento alternativo a cloroquina de *Plasmodium* sensibles a este fármaco (*Pl. ovale*, *Pl. malarie* y *Pl. vivax* y *falciparum* sensibles).
- Profilaxis de malaria por *Pl. falciparum* en niños > 11 kg (**A**). De elección en áreas de resistencia a cloroquina para *Pl. falciparum* y *Pl. vivax*. Profilaxis de malaria alternativa a la cloroquina, mefloquina y doxiciclina en caso de *Plasmodium* sensibles.
- Son frecuentes las recidivas de *Pl. vivax* que recibieron exclusivamente este fármaco, por lo que se recomienda una cura radical posterior con primaquina (0,5-1 mg/kg/día durante 14 días).
- No se debe emplear como profilaxis si se prevé necesitarlo más de 28 días.

*Según ficha técnica del producto (Malarone®) no puede emplearse en niños < 11 kg debido a la falta de datos, aunque la Academia Americana de Pediatría y los CDC (Centros para el Control y Prevención de Enfermedades) lo recomiendan como una opción para la profilaxis en niños con un peso ≥ 5 kg (**E: off-label**).

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

Administración vía oral con alimentos o bebida láctea, a la misma hora del día. Si no se toleran los alimentos, se deberá administrar igualmente. Los comprimidos deben tragarse enteros.

- Tratamiento de la malaria *falciparum* resistente a cloroquina o *Plasmodium* sp. sin especie documentada, 1 dosis diaria, durante 3 días consecutivos. Las dosis según el peso son:
 - 5-8 kg: proguanil/atovacuona 50 mg/125 mg (2 comprimidos de Malarone® Pediátrico).
 - 9-10 kg: proguanil/atovacuona 75 mg/187,5 mg (3 comprimidos de Malarone® Pediátrico).
 - 11-20 kg: proguanil/atovacuona 100 mg/250 mg (1 comprimido de Malarone®).
 - 21-30 kg: proguanil/atovacuona 200 mg/500 mg (2 comprimidos de Malarone®).
 - 31-40 kg: proguanil/atovacuona 300 mg/750 mg (3 comprimidos de Malarone®).
 - 40 kg: proguanil/atovacuona 400 mg/1000 mg (4 comprimidos de Malarone®).

En personas ≥ 11 kg de peso deben utilizarse los comprimidos de Malarone® (comprimidos de 100 mg de hidroclicloruro de proguanil / 250 mg de atovacuona) en vez de Malarone® Pediátrico.

- Profilaxis de malaria en áreas de *Pl. falciparum* o *Pl. vivax* resistentes a cloroquina: empezando 24 h antes de entrar en zona de riesgo palúdico, 1 dosis diaria durante toda la estancia y diariamente una semana después de salir del área de riesgo. En residentes (personas parcialmente inmunizadas) de áreas endémicas, la seguridad y eficacia de Malarone® Pediátrico 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.

No existen datos suficientes para su utilización durante más de 6 meses en niños aunque en adultos se ha utilizado durante más de un año sin complicaciones. Las dosis diarias, según peso son:

- 5-8 kg: proguanil/atovacuona 12,5 mg/31,25 mg.
- 9-10 kg: proguanil/atovacuona 18,75 mg/46,88 mg.
- 11-20 kg: proguanil/atovacuona 25 mg/62,5 mg (1 comprimido de Malarone® Pediátrico).
- 21-30 kg: proguanil/atovacuona 50 mg/125 mg (2 comprimidos de Malarone® Pediátrico).
- 31-40 kg: proguanil/atovacuona 75 mg/187,5 mg (3 comprimidos de Malarone® Pediátrico).
- 40 kg: proguanil/atovacuona 100 mg/250 mg (1 comprimido de Malarone®).

No es necesario modificar dosis en caso de insuficiencia renal leve-moderada. No se precisan ajustes de dosis en insuficiencia hepática.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a atovacuona o a proguanil o a cualquiera de los componentes de la formulación. Contraindicado para la profilaxis del paludismo por *Pl. falciparum* en niños con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min/1,73 m²).

PRECAUCIONES

- En casos de diarrea debe continuarse con la dosificación normal. Si presenta diarrea severa o incapacidad para tomar el fármaco con alimentos, puede disminuirse la absorción del fármaco y deberá considerarse tratamiento alternativo.
- En caso de vómitos en la primera hora tras la administración, debe repetirse la toma.
- En insuficiencia hepática grave no se ha estudiado específicamente; se aconseja vigilancia más estrecha.
- No hay información en <5 kg.
- No está indicado para el tratamiento del paludismo complicado.
- Las reactivaciones de las infecciones por *Pl. falciparum* tras el tratamiento o las infecciones tras la quimioprofilaxis con este fármaco, deben ser tratadas con antipalúdicos diferentes, ya que dichas reactivaciones pueden reflejar una resistencia del parásito.
- Las recidivas parasitarias cuando se trata el paludismo por *Pl. vivax* en monoterapia con este fármaco son comunes.
- No ha sido estudiado en formas graves (afectación cerebral, pulmonar).

EFFECTOS SECUNDARIOS

En los estudios abiertos se encontró que el perfil de seguridad en niños de 5-11 kg es similar al

encontrado en niños >11 kg y adultos. Existen datos limitados de seguridad a largo plazo en niños.

Se describen los muy frecuentes (>10%), frecuentes (1-10%) o de relevancia clínica; para el resto, consultar ficha técnica.

- Trastornos del sistema nervioso y psiquiátrico: cefalea, mareos, insomnio, sueños anormales, depresión.
- Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea.
- Trastornos de piel y tejido subcutáneo: prurito, erupción, aftas orales.
- Trastornos hepáticos: elevación de las transaminasas, hepatitis, insuficiencia hepática.
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: hiponatremia, anorexia.
- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: anemia, neutropenia.
- Otros: tos, fiebre, reacciones alérgicas.

Raros pero importantes o comunicaciones espontáneas poscomercialización: fallo renal agudo, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, hepatitis, metahemoglobinemia, pancreatitis, trombocitopenia, caída del cabello, urticaria, alucinaciones, ataques de pánico, ansiedad, convulsiones, anafilaxia, eritema multiforme, fotosensibilidad, úlceras bucales, estomatitis, colestasis, vasculitis, angioedema, pancitopenia, niveles de amilasa elevados.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- La rifampicina, la rifabutina y la metoclopramida pueden reducir los niveles plasmáticos de la atovacuona, por lo que conviene evitar la administración simultánea.
- La tetraciclina y el ritonavir pueden reducir los niveles plasmáticos de la atovacuona, por lo que conviene monitorizar el tratamiento.
- Se debe evitar la administración concomitante con efavirenz o inhibidores de la proteasa potenciados.
- La atovacuona posiblemente reduce la concentración plasmática de indinavir, por lo que conviene monitorizar el tratamiento.
- La atovacuona posiblemente inhibe el metabolismo de la zidovudina, aumentando su concentración plasmática. Monitorizar la posible toxicidad por zidovudina.
- Se aconseja tener precaución al iniciar o suspender la profilaxis o tratamiento de la malaria en pacientes en tratamiento continuo con anticoagulantes cumarínicos, pues el proguanil potencia su efecto.
- Se debe tener precaución en pacientes que reciban tratamiento concomitante con etopósido.

DATOS FARMACÉUTICOS

Excipientes: poloxámero 188, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, povidona K 30, carboximetilalmidón de sodio tipo A, estearato de magnesio, hipromelosa, dióxido de titanio E 171, óxido de hierro rojo E 172, macrogol 400, polietilenglicol 800.

No hay formulación en solución; los comprimidos se pueden triturar o dispersar en líquidos.

Presentaciones comerciales: las presentaciones disponibles en España pueden consultarse *online* en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima>, y en <http://pediamecum.es> en el enlace "Presentaciones" correspondiente a cada ficha.

BIBLIOGRAFÍA

- Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado el 29/04/2021]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>
- Atovaquone (Mefronâ). Drugs@FDA, FDA approved drug products. Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos. Disponible en: www.fda.gov/
- Boggild AK, Parise ME, Lewis LS, *et al.* Atovaquone-Proguanil: Report From The CDC Expert Meeting on Malaria Chemoprophylaxis (II). *Am J Trop Med Hyg.* 2007; 76(2):208-223.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). CDC Yellow Book 2020: Health Information for International Travel. Oxford: Oxford University Press; 2019. Disponible en: www.cdc.gov/malaria
- Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection. 18 de junio de 2008. *MMWR Recomm Rep.* 2009;58(RR-4). Disponible en: www.aidsinfo.nih.gov
- Mensa J. Guía Terapéutica antimicrobiana. 28.ª edición. Barcelona: Molins del Rei; 2020.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). International Travel and Health 2011. Malaria. Disponible en: www.who.int/ith/en
- Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases. 28.ª edición. Pickering LK (ed.). Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2009.
- UpToDate (Pediatric drug information). [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2012 [consultado el 29/04/2021]. Disponible en: www.uptodate.com
- Villa LF (ed.). Medimecum, guía de terapia farmacológica. 25.ª edición. España: Adis; 2020.

Fecha de actualización: abril de 2021.

La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).