

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Atovaquone/Proguanil Viatris 250 mg/100 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 250 mg d'atovaquone et 100 mg de chlorhydrate de proguanil.

Excipient:

Chaque comprimé pelliculé contient également 3,82 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé)

Comprimés pelliculés de couleur brun jaune, ronds, biconvexes, portant la marque 'A-P' par-dessus un '2' gravée sur une face et la marque 'M' sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Atovaquone/Proguanil Viatris est une association à dose fixe d'atovaquone et de chlorhydrate de proguanil présentant une action schizonticide sanguine. Cette association présente également une activité contre les schizontes hépatiques du *Plasmodium falciparum*. Il est indiqué dans :

- Prophylaxie du paludisme à *Plasmodium falciparum*.
- Traitement du paludisme à *Plasmodium falciparum* aigu, sans complications.

Atovaquone/Proguanil Viatris étant efficace contre les souches sensibles et résistantes du *Plasmodium falciparum*, Atovaquone/Proguanil Viatris est particulièrement recommandé pour la prophylaxie et le traitement du paludisme à *Plasmodium falciparum* dans les zones de résistance de l'agent pathogène aux autres antipaludiques.

Les recommandations officielles ainsi que les informations locales concernant la prévalence de la résistance aux antipaludiques doivent être prises en considération. Les recommandations officielles incluent normalement les recommandations de l'OMS et celles des autorités de santé publique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Prophylaxie

La prophylaxie doit :

- débuter 24 ou 48 heures avant d'entrer dans une zone où la malaria est endémique,
- se poursuivre pendant toute la durée du séjour,
- se poursuivre pendant 7 jours après avoir quitté la zone.

Chez des sujets (semi-immunisés) résidant dans des zones endémiques, la sécurité et l'efficacité de l'association atovaquone/proguanil ont été établies dans des études d'une durée allant jusqu'à 12 semaines.

Chez les sujets non immunisés, la durée moyenne d'exposition dans les études cliniques était de 27 jours.

Adultes

Un comprimé par jour.

Atovaquone/Proguanil Viatris n'est pas recommandé pour la prophylaxie du paludisme chez les personnes pesant moins de 40 kg. D'autres formes pharmaceutiques peuvent être plus appropriées pour la prophylaxie du paludisme chez les personnes pesant moins de 40 kg.

Traitement

Adultes

Quatre comprimés en une prise unique pendant trois jours consécutifs.

Enfants

	Posologie journalière
Plage de poids corporel (kg)	Nombre de comprimés
11-20	Un comprimé par jour pendant trois jours consécutifs
21-30	Deux comprimés en une prise unique pendant trois jours consécutifs
31-40	Trois comprimés en une prise unique pendant trois jours consécutifs
>40	Même dose que pour les adultes

Patients âgés

Une étude pharmacocinétique montre qu'aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé (voir rubrique 5.2).

Insuffisants hépatiques

Une étude pharmacocinétique montre qu'aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. Bien qu'on n'ait pas réalisé d'études chez des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, aucune précaution particulière ni ajustement posologique n'est prévu (voir rubrique 5.2).

Insuffisants rénaux

Des études pharmacocinétiques montrent qu'aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), des alternatives à Atovaquone/Proguanil Viatris doivent si possible être recommandées pour le traitement du paludisme aigu à *P. falciparum* (voir rubriques 4.4 et 5.2). Pour la prophylaxie du paludisme à *P. falciparum* chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, voir rubrique 4.3.

Mode d'administration

La dose journalière doit être prise avec des aliments ou une boisson lactée (pour assurer une absorption maximale de l'atovaquone), à la même heure chaque jour.

Si les patients ne peuvent tolérer les aliments, Atovaquone/Proguanil Viatris doit être administré, mais l'exposition systémique à l'atovaquone sera réduite. En cas de vomissement dans l'heure suivant la prise, il convient de prendre une nouvelle dose.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Atovaquone/Proguanil Viatris est contre-indiqué pour la prophylaxie du paludisme à *P. falciparum* chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La sécurité et l'efficacité des comprimés d'Atovaquone/Proguanil Viatris pour la prophylaxie du paludisme chez les patients pesant moins de 40 kg ou dans le traitement du paludisme chez les patients pédiatriques pesant moins de 11 kg n'ont pas été établies.

Les personnes qui prennent Atovaquone/Proguanil Viatris pour la prophylaxie ou le traitement du paludisme doivent en prendre une seconde dose si elles vomissent dans l'heure qui suit la prise. En cas de diarrhée, il faut continuer la prise normale.

L'absorption de l'atovaquone peut être réduite chez les patients présentant de la diarrhée ou des vomissements, mais la diarrhée ou les vomissements n'ont pas été associés à une diminution de l'efficacité dans les études cliniques de l'atovaquone/proguanil en prophylaxie du paludisme. Toutefois, comme avec les autres antipaludiques, il convient de conseiller aux sujets qui présentent de la diarrhée ou des vomissements de continuer à prendre les mesures de prévention en respectant les mesures de protection personnelle (répulsifs, moustiquaires).

Chez les patients souffrant de paludisme aigu qui consultent pour une diarrhée ou des vomissements, un autre traitement doit être envisagé. Si Atovaquone/Proguanil Viatris est utilisé pour traiter le paludisme chez ces patients, la parasitémie et l'état clinique du patient doivent être étroitement surveillés.

L'atovaquone/proguanil n'a pas été évalué pour le traitement du paludisme cérébral, ni pour celui des autres manifestations sévères du paludisme avec complications, notamment l'hyperparasitémie, l'œdème pulmonaire ou l'insuffisance rénale.

Occasionnellement, des réactions allergiques sévères (y compris une anaphylaxie) ont été rapportées chez des patients prenant de l'atovaquone/proguanil. Si des patients présentent une réaction allergique (voir rubrique 4.8), l'administration d'Atovaquone/Proguanil Viatris doit être interrompue rapidement et un traitement approprié doit être instauré.

Atovaquone/proguanil n'a pas montré d'efficacité contre les hypnozoïtes de *Plasmodium vivax*, des rechutes du parasite s'étant fréquemment produites lors du traitement du paludisme à *P. vivax* avec l'atovaquone/proguanil en monothérapie. Les voyageurs fortement exposés à *P. vivax* ou à *P. ovale* et ceux qui développent un paludisme provoqué par l'un de ces deux parasites auront besoin d'un traitement complémentaire avec un médicament actif contre les hypnozoïtes.

En cas de recrudescence des infections à *P. falciparum* après un traitement par Atovaquone/Proguanil Viatris ou en cas d'échec d'une chimioprophylaxie avec l'atovaquone/proguanil, les patients doivent être traités avec un autre schizonticide sanguin, cette recrudescence pouvant refléter une résistance du parasite.

La parasitémie doit être soigneusement surveillée chez les patients qui reçoivent simultanément une tétracycline (voir rubrique 4.5).

L'administration concomitante d'atovaquone/proguanil et d'efavirenz ou d'inhibiteurs de protéase boostés doit être évitée autant que possible (voir rubrique 4.5).

L'administration concomitante d'atovaquone/proguanil et de rifampicine ou de rifabutine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

L'utilisation concomitante de métoclopramide n'est pas recommandée. Un autre traitement antiémétique doit être administré (voir rubrique 4.5).

La prudence est de rigueur lors de l'instauration ou de l'arrêt d'une prophylaxie ou d'un traitement antipaludéens avec atovaquone/proguanil chez des patients en traitement continu avec de la warfarine ou un autre anticoagulant coumarinique (voir rubrique 4.5).

L'atovaquone peut augmenter les taux d'étoposide et de son métabolite (voir rubrique 4.5).

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), des alternatives à l'atovaquone/proguanil doivent être recommandées chaque fois que cela est possible pour le traitement du paludisme aigu à *P. falciparum* (voir rubriques 4.2, 4.3 et 5.2).

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, une déficience en Lapp lactase ou une malabsorption glucose-galactose ne peuvent pas prendre ce médicament.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'administration concomitante de rifampicine ou de rifabutine n'est pas recommandée, car on sait que cela réduit les concentrations plasmatiques d'atovaquone, respectivement d'environ 50 % et 34 % (voir rubrique 4.4).

Un traitement concomitant par métoclopramide a été associé à une diminution significative (environ 50 %) des concentrations plasmatiques d'atovaquone (voir rubrique 4.4). Un autre traitement antiémétique doit être administré.

Lors d'administration avec de l'efavirenz ou des inhibiteurs de protéase boostés, on a observé une diminution des concentrations d'atovaquone allant jusqu'à 75 %. Cette combinaison doit être évitée chaque fois que cela est possible (voir rubrique 4.4).

Le proguanil peut renforcer l'effet de la warfarine et d'autres anticoagulants coumariniques, ce qui peut conduire à une augmentation du risque d'hémorragie. Le mécanisme responsable de cette interaction médicamenteuse potentielle n'a pas été établi. La prudence est de rigueur lors de l'instauration ou de l'arrêt d'une prophylaxie ou d'un traitement antipaludéens avec atovaquone/proguanil chez des patients en traitement continu avec des anticoagulants oraux. Il peut s'avérer nécessaire d'ajuster la dose de l'anticoagulant oral pendant un traitement par atovaquone/proguanil ou après arrêt de celui-ci, en fonction des résultats de l'INR.

Un traitement concomitant par tétracycline a été associé à des diminutions des concentrations plasmatiques de l'atovaquone.

L'administration concomitante d'atovaquone, à la dose de 45 mg/kg/jour comme prophylaxie de la pneumonie à *Pneumocystis carinii* chez des enfants (n=9) atteints de leucémie lymphoblastique aiguë, a augmenté les concentrations plasmatiques (ASC) de l'étoposide et de son métabolite, l'étoposide catéchol, respectivement d'une valeur médiane de 8,6 % ($p = 0,055$) et de 28,4 % ($p = 0,031$) (par rapport à l'administration concomitante d'étoposide et de sulfaméthoxazole-triméthoprimine). La prudence est conseillée chez les patients recevant simultanément un traitement par étoposide (voir rubrique 4.4).

Le proguanil est principalement métabolisé par le CYP2C19. Toutefois, les interactions pharmacocinétiques potentielles avec d'autres substrats, inhibiteurs (par ex. moclobémide, fluvoxamine) ou inducteurs (par ex. artémisinine, carbamazépine) du CYP2C19 sont inconnues (voir rubrique 5.2).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

La sécurité d'une administration concomitante d'atovaquone et de chlorhydrate de proguanil pendant la grossesse chez la femme n'a pas été établie, et le risque potentiel est inconnu.

Les études animales (chez le rat et le lapin) n'ont montré aucun signe de tératogénicité de la combinaison (voir rubrique 5.3).

Les composants individuels n'ont pas montré d'effets sur l'accouchement ou le développement pré- et postnatal. Une toxicité maternelle a été observée chez des lapines gravides lors d'une étude de tératogénicité (voir rubrique 5.3). L'utilisation d'Atovaquone/Proguanil Viatris pendant la grossesse ne peut être envisagée que si le bénéfice attendu pour la mère l'emporte sur le risque potentiel pour le fœtus.

Le composant proguanil d'atovaquone/proguanil agit en inhibant la dihydrofolate réductase du parasite. Il n'y a pas de données cliniques indiquant qu'une supplémentation en folate diminue l'efficacité du médicament. Chez les femmes en âge de procréer recevant des suppléments de folate afin de prévenir des anomalies du tube neural, ces suppléments doivent continuer à être pris pendant la prise d'Atovaquone/Proguanil Viatris.

Allaitement

Dans une étude chez le rat, les concentrations d'atovaquone dans le lait ont représenté 30 % des concentrations plasmatiques maternelles d'atovaquone. On ne sait pas si l'atovaquone est excrétée dans le lait humain. Le proguanil est excrété dans le lait humain en petites quantités.

Atovaquone/Proguanil Viatris ne peut pas être pris par les femmes qui allaitent.

Fertilité

Il n'y a pas de données disponibles en ce qui concerne les effets de l'association sur la fertilité mais, dans les études chez l'animal, les composants individuels – à savoir l'atovaquone et le proguanil – n'ont pas eu d'effets sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

On a fait état d'étourdissements. Les patients doivent être avertis que s'ils en sont affectés, ils ne peuvent ni conduire, ni utiliser de machines, ni participer à des activités qui pourraient comporter un risque pour eux ou pour les autres.

4.8 Effets indésirables

Dans les études cliniques menées avec atovaquone/proguanil dans le traitement du paludisme, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été une douleur abdominale, des céphalées, une anorexie, des nausées, des vomissements, de la diarrhée et de la toux.

Dans les études cliniques menées avec atovaquone/proguanil pour la prophylaxie du paludisme, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des céphalées, une douleur abdominale et de la diarrhée.

Le tableau suivant donne un résumé des effets indésirables rapportés comme présentant un lien de causalité suspectée (au moins possible) avec le traitement par atovaquone-proguanil dans les études cliniques et les rapports spontanés après la commercialisation. La convention suivante est utilisée pour la classification de la fréquence : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les données de sécurité à long terme chez l'enfant sont limitées. En particulier, on n'a pas étudié les effets à long terme de l'association atovaquone/proguanil sur la croissance, la puberté et le développement général.

Classe de système d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée ²
Affections hématologiques et du système lymphatique		Anémie Neutropénie ¹			Pancytopenie
Affections du système immunitaire		Réactions allergiques			Œdème angioneurotique Anaphylaxie (voir rubrique 4.4) Vascularite ³
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Hyponatrémie ¹ Anorexie	Taux élevés d'amylase ¹		
Affections psychiatriques		Rêves anormaux Dépression	Anxiété	Hallucinations	Attaque de panique Pleurs Cauchemars Troubles psychotiques
Affections du système nerveux	Céphalées	Insomnie Étourdissements			Crises convulsives
Affections cardiaques			Palpitations		Tachycardie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Toux			
Affections gastro-intestinales	Nausées ¹ Vomissements Diarrhée Douleur abdominale		Stomatite		Intolérance gastrique ³ Ulcération orale ³
Affections hépatobiliaires		Enzymes hépatiques élevées ¹			Hépatite Cholestase ³
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit Éruption cutanée	Perte de cheveux Urticaire		Syndrome de Stevens-Johnson Érythème polymorphe Vésicules Exfoliation cutanée Réactions de photosensibilité
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fièvre			

1. Fréquence reprise de la notice de l'atovaquone. Les patients participant aux études cliniques avec l'atovaquone ont reçu des doses plus élevées et ont souvent présenté des complications d'une maladie à VIH (virus de l'immunodéficience humaine) avancée. Il est possible que ces événements aient été observés à une fréquence plus faible ou n'aient pas été observés du tout dans les études cliniques menées avec l'atovaquone/proguanil.

2. Observation émanant de rapports spontanés après la commercialisation ; la fréquence est donc inconnue.

3. Effets observés avec le proguanil.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance
Boîte Postale 97
1000 Bruxelles
Madou
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail : adr@afmps.be

4.9 Surdosage

On ne dispose pas de suffisamment d'expérience pour prédire les conséquences d'un surdosage en atovaquone/proguanil ou pour en proposer une prise en charge spécifique. Néanmoins, dans les rapports de cas de surdosage en atovaquone, les effets observés correspondaient aux effets indésirables connus du médicament. En cas de surdosage, il convient de surveiller le patient et d'administrer un traitement de soutien standard.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiprotozoaires, antipaludiques, biguanides ; code ATC : P01BB51

Mécanisme d'action

Les composants d'Atovaquone/Proguanil Viartis, l'atovaquone et le chlorhydrate de proguanil, interfèrent avec deux voies différentes de la biosynthèse des pyrimidines nécessaires à la réplication de l'acide nucléique. Le mécanisme d'action de l'atovaquone contre *P. falciparum* consiste en une inhibition du transport mitochondrial des électrons au niveau du complexe cytochrome bc₁ et en un collapsus du potentiel de la membrane mitochondriale. Un mécanisme d'action du proguanil, via son métabolite cycloguanil, est l'inhibition de la dihydrofolate réductase, ce qui perturbe la synthèse du désoxythymidylate. Le proguanil a également une activité antipaludéenne indépendante de sa métabolisation en cycloguanil ; le proguanil, contrairement au cycloguanil, est capable de potentialiser la capacité de l'atovaquone à entraîner un collapsus du potentiel de la membrane mitochondriale des parasites du paludisme. Ce dernier mécanisme peut expliquer la synergie observée lorsque l'atovaquone est combinée au proguanil.

Microbiologie

L'atovaquone a une puissante activité sur les espèces de *Plasmodium* (CI₅₀ *in vitro* pour *P. falciparum* : 0,23 à 1,43 ng/ml).

Résistance

L'atovaquone ne présente pas de résistance croisée avec d'autres médicaments antipaludiques actuellement utilisés. Dans des études *in vitro* sur plus de 30 isolats de *P. falciparum*, une résistance a été détectée à la chloroquine (41 % des isolats), à la quinine (32 % des isolats), à la méfloquine (29 % des isolats) et à l'halofantrine (48 % des isolats), mais pas à l'atovaquone (0 % des isolats).

L'activité antipaludique du proguanil s'exerce via son métabolite principal, le cycloguanil (CI_{50} *in vitro* contre les différentes souches de *P. falciparum* à 4-20 ng/ml ; on constate une certaine activité *in vitro* du proguanil et d'un autre métabolite, le 4-chlorophénylbiguanide, à 600-3000 ng/ml).

Dans les études *in vitro* de *P. falciparum*, l'association de l'atovaquone et du proguanil s'est montrée synergique. L'augmentation de l'efficacité a également été démontrée dans les études cliniques sur les patients immunisés ou non immunisés.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Il n'y a pas d'interactions pharmacocinétiques entre l'atovaquone et le proguanil à la dose recommandée.

Absorption

L'atovaquone est une substance très lipophile, dotée d'une faible solubilité dans l'eau. Chez les patients infectés par le VIH, la biodisponibilité absolue d'une dose unique de 750 mg d'atovaquone comprimés prise avec de la nourriture est de 23 %, avec une variabilité interindividuelle d'environ 45 %.

Les graisses alimentaires prises avec l'atovaquone augmentent la vitesse et le degré d'absorption de l'atovaquone, augmentant son ASC d'un facteur 2 à 3 et sa C_{max} d'un facteur 5 par rapport à une prise à jeun. Il est recommandé aux patients de prendre Atovaquone/Proguanil Viatris avec de la nourriture ou avec une boisson lactée (voir rubrique 4.2).

L'absorption du chlorhydrate de proguanil est rapide et importante, indépendamment de l'ingestion d'aliments.

Distribution

Le volume de distribution apparent de l'atovaquone et du proguanil est en fonction du poids corporel.

L'atovaquone est fortement liée aux protéines (> 99 %) mais ne déplace pas d'autres médicaments fortement liés aux protéines *in vitro*, ce qui indique que des interactions médicamenteuses significatives liées à ce déplacement sont peu probables.

Après administration orale, le volume de distribution de l'atovaquone chez l'adulte et l'enfant est d'environ 8,8 l/kg.

Le proguanil est lié aux protéines à raison de 75 %. Après administration orale, le volume de distribution du proguanil chez l'adulte et l'enfant est compris entre 20 et 42 l/kg.

Dans le plasma humain, la liaison de l'atovaquone et du proguanil n'était pas affectée par la présence de l'autre produit.

Biotransformation

Rien ne prouve que l'atovaquone soit métabolisée ; l'excrétion d'atovaquone dans l'urine est négligeable, la substance mère étant principalement (> 90 %) éliminée sous forme inchangée dans les fèces.

Le chlorhydrate de proguanil est partiellement métabolisé, principalement par l'isoenzyme polymorphe 2C19 du cytochrome P450, moins de 40 % étant éliminés sous forme inchangée dans l'urine. Ses métabolites, le cycloguanil et le 4-chlorophénylbiquanide, sont également excrétés dans l'urine.

Lors de l'administration de l'association atovaquone/proguanil aux doses recommandées, le statut métabolique du proguanil ne semble avoir aucune incidence sur le traitement ou la prophylaxie du paludisme.

Elimination

La demi-vie d'élimination de l'atovaquone est d'environ 2 à 3 jours chez les adultes et de 1 à 2 jours chez les enfants.

Les demi-vies d'élimination du proguanil et du cycloguanil sont d'environ 12 à 15 heures chez les adultes et les enfants.

La clairance orale de l'atovaquone et du proguanil augmente avec l'augmentation du poids corporel et elle est environ 70 % plus élevée chez un sujet de 80 kg que chez un sujet de 40 kg. La clairance orale moyenne chez les patients pédiatriques et adultes pesant de 10 à 80 kg varie de 0,8 à 10,8 l/h pour l'atovaquone et de 15 à 106 l/h pour le proguanil.

Pharmacocinétique chez les enfants

Dans les études cliniques où des enfants ont reçu de l'atovaquone/proguanil dosé en fonction du poids corporel, les taux à la vallée d'atovaquone, de proguanil et de cycloguanil chez les enfants ont généralement figuré dans les limites observées chez les adultes.

Pharmacocinétique chez les sujets âgés

Il n'y a pas de modification cliniquement significative du taux moyen ou de l'importance de l'absorption de l'atovaquone ou du proguanil entre les patients âgés et les jeunes patients. La disponibilité systémique du cycloguanil est plus élevée chez les patients âgés que chez les patients jeunes (l'ASC est augmentée de 140 % et la C_{max} de 80 %), mais il n'y a pas de modification cliniquement significative de la demi-vie d'élimination (voir rubrique 4.2).

Pharmacocinétique en cas d'insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, la clairance orale et/ou l'ASC de l'atovaquone, du proguanil et du cycloguanil sont comprises dans les limites des valeurs observées chez les patients dont la fonction rénale est normale.

La C_{max} et l'ASC de l'atovaquone sont respectivement réduites de 64 % et de 54 % chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère.

Chez les patients insuffisants rénaux sévères, les demi-vies d'élimination du proguanil ($t_{1/2}$: 39 h) et du cycloguanil ($t_{1/2}$: 37 h) sont allongées et pourraient entraîner une accumulation du médicament lors d'administrations répétées (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Pharmacocinétique en cas d'insuffisance hépatique

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, il n'y a pas de modification cliniquement significative de l'exposition à l'atovaquone par rapport aux patients à fonction hépatique normale.

Chez ces mêmes patients, il y a une augmentation de 85 % de l'ASC du proguanil, sans modification de la demi-vie d'élimination, et une diminution de 65 à 68 % de la $C_{\max}$ et de l'ASC du cycloguanil. On ne dispose pas de données chez des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicologie en administration répétée

Les observations faites lors d'études de toxicité avec administration répétée de la combinaison atovaquone-chlorhydrate de proguanil étaient entièrement liées au proguanil ; elles se sont manifestées à des doses ne donnant aucune marge significative d'exposition par rapport à l'exposition clinique attendue. Le proguanil ayant été utilisé de manière extensive et sûre dans le traitement et la prophylaxie du paludisme à des doses similaires à celles utilisées dans la combinaison, ces observations sont considérées comme peu pertinentes du point de vue clinique.

Études de la toxicité sur la reproduction

Chez les rats et les lapins, aucun signe de tératogénicité n'a été observé avec la combinaison. On ne dispose d'aucune donnée concernant les effets de la combinaison sur la fertilité ou le développement pré- et postnatal, mais des études consacrées aux composants individuels des comprimés d'atovaquone/proguanil n'ont mis en évidence aucun effet sur ces paramètres. Dans une étude de tératogénicité menée chez le lapin avec la combinaison, une toxicité maternelle inexpliquée a été observée pour une exposition systémique similaire à celle observée chez l'être humain lors d'utilisation clinique.

Mutagénicité

Une grande série de tests de mutagénicité a montré que ni l'atovaquone ni le proguanil, utilisés seuls, n'ont d'activité mutagène.

Aucune étude de mutagénicité n'a été réalisée avec l'atovaquone combinée au proguanil.

Le cycloguanil, le métabolite actif du proguanil, s'est également avéré négatif au test d'Ames, mais positif dans le test du lymphome de souris ainsi que dans le test du micronucleus de souris. Ces effets positifs obtenus avec le cycloguanil (un antagoniste du dihydrofolate) ont été significativement réduits ou abolis avec une supplémentation en acide folique.

Carcinogénicité

Les études d'oncogénicité de l'atovaquone administrée seule à des souris ont montré une incidence accrue d'adénomes et de carcinomes hépatocellulaires. Aucun effet de ce type n'a été observé chez les rats et les tests de mutagénicité se sont révélés négatifs. Ces observations semblent être dues à la sensibilité intrinsèque des souris à l'atovaquone et ne sont pas considérées comme pertinentes en situation clinique.

Les études d'oncogénicité du proguanil administré seul n'ont montré aucun signe de carcinogénicité chez les rats et les souris.

On n'a pas réalisé d'études d'oncogénicité avec le proguanil combiné à l'atovaquone.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau

Cellulose microcristalline
Povidone (K-30)
Crospovidone Type A
Poloxamer 188
Stéarate de magnésium

Pelliculage

Dioxyde de titane (E171)
Lactose monohydraté
Macrogol 4000
Hypromellose 15cP (E464)
Hypromellose 50cP (E464)
Hypromellose 3cP (E464)
Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer noir (E172)
Oxyde de fer jaune (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Plaquette en PVC-feuille d'aluminium : 2 ans.
Plaquette en OPA/Aluminium/PVC – feuille d'aluminium : 2 ans.
Plaquette en PVC/PVdC – feuille d'aluminium : 3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.
Uniquement pour la plaquette PVC-feuille d'aluminium : À conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette en PVC-feuille d'aluminium
Plaquette en OPA/Aluminium/PVC – feuille d'aluminium
Plaquette en PVC/PVdC – feuille d'aluminium

Présentations : 12, 24, 30, 36, 48 comprimés ou 12 x 1, 24 x 1, 30 x 1, 36 x 1, 48 x 1 comprimés sous plaquettes thermoformées unitaires perforées.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Viatrix GX
Terhulpsessesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE428127 (PVC-ALU)
BE428136 (OPA/ALU/PVC-ALU)
BE428145 (PVC/PVdC-ALU)

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 28/09/2012
Date de dernier renouvellement : 07/07/2017

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 04/2023
Date d'approbation : 06/2023