

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Atovaquone/Proguanil EG 250 mg/100 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé de Atovaquone/Proguanil EG contient 250 mg d'atovaquone et 100 mg de chlorhydrate de proguanil.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés pelliculés de couleur brun rosé ou brune, ronds, biconvexes, biseautés, présentant l'impression '404' d'un côté et 'G' de l'autre côté.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Atovaquone/Proguanil EG est indiqué dans:

- le traitement prophylactique du paludisme à *Plasmodium falciparum* chez l'adulte et l'enfant pesant plus de 40 kg.
- le traitement du paludisme aigu sans complication à *Plasmodium falciparum* chez l'adulte et l'enfant pesant 11 kg ou plus.

Les recommandations officielles ainsi que les informations locales sur la prévalence de la résistance aux antipaludiques devront être prises en considération. Les recommandations officielles incluent normalement les recommandations de l'OMS ainsi que les recommandations établies par les autorités de santé publique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Mode d'administration

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

Si les patients ne tolèrent pas les aliments, l'administration de Atovaquone/Proguanil EG sera maintenue mais l'exposition systémique à l'atovaquone sera réduite. En cas de vomissements dans l'heure qui suit la prise, la dose doit être renouvelée.

Posologie

Prophylaxie:

La prophylaxie doit

- être instaurée 24 à 48 heures avant d'entrer dans une zone où la malaria est endémique,
- être poursuivie pendant toute la durée du séjour,

- être poursuivie pendant 7 jours après avoir quitté la zone.

La sécurité et l'efficacité de l'association atovaquone/proguanil ont été démontrées dans des études d'une durée maximale de 12 semaines chez des sujets (semi-immunisés) résidant dans des zones d'endémiques.

Posologie chez l'adulte et l'adolescent pesant plus de 40 kg:

Un comprimé de Atovaquone/Proguanil EG par jour.

Les comprimés de Atovaquone/Proguanil EG ne sont pas recommandés pour la prophylaxie du paludisme chez les sujets ayant un poids corporel inférieur à 40 kg.

Traitement:

Posologie chez l'adulte

Quatre comprimés de Atovaquone/Proguanil EG en une prise unique pendant trois jours consécutifs.

Posologie chez l'enfant pesant 11 kg ou plus

11 - 20 kg de poids corporel. Un comprimé par jour pendant trois jours consécutifs.

21 - 30 kg de poids corporel. Deux comprimés en une prise unique, pendant trois jours consécutifs.

31 - 40 kg de poids corporel. Trois comprimés en une prise unique, pendant trois jours consécutifs.

> 40 kg de poids corporel. Dose identique à celle de l'adulte.

Populations particulières

Posologie chez le sujet âgé

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

Posologie chez l'insuffisant hépatique

Une étude pharmacocinétique montre qu'aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée.

Bien qu'aucune étude n'ait été réalisée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, aucune précaution particulière ni adaptation posologique n'est prévue (voir rubrique 5.2).

Posologie chez l'insuffisant rénal

Les études pharmacocinétiques montrent qu'aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. Chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min.) des traitements autres qu'Atovaquone/Proguanil EG devront, si possible, être recommandés pour le traitement du paludisme aigu à *Plasmodium falciparum* (voir rubriques 4.4 et 5.2). Pour le traitement prophylactique du paludisme à *Plasmodium falciparum* chez les sujets ayant une insuffisance rénale sévère, voir rubrique 4.3.

4.3 Contre-indications

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

Atovaquone/Proguanil EG est contre-indiqué pour le traitement prophylactique du paludisme à *Plasmodium falciparum* chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les personnes utilisant l'association atovaquone/proguanil en prophylaxie ou comme traitement du paludisme devront prendre une seconde dose si elles vomissent dans l'heure suivant l'administration. En cas de diarrhée, le schéma d'administration sera poursuivi normalement. L'absorption de l'atovaquone peut être réduite en cas de diarrhée ou de vomissements mais chez les patients n'ayant pas arrêté le traitement,

les diarrhées ou vomissements n'ont pas été associés à une diminution de l'efficacité dans les études cliniques où l'association atovaquone/proguanil était utilisée en prophylaxie du paludisme.

Toutefois, comme pour les autres antimalariques, il convient de conseiller à tout le monde, y compris aux personnes présentant des diarrhées ou des vomissements, de continuer à respecter les mesures de protection personnelles (répulsifs, moustiquaires).

Chez les patients souffrant du paludisme aigu accompagné de diarrhée ou de vomissements, un autre traitement doit être envisagé. Si un traitement par atovaquone/proguanil est instauré chez de tels patients, la parasitémie et l'état clinique des patients doivent être étroitement surveillés.

L'association atovaquone/proguanil n'a été étudiée ni dans le traitement du paludisme cérébral, ni dans celui des autres manifestations graves de paludisme avec complications, dont l'hyperparasitémie, l'œdème pulmonaire ou l'insuffisance rénale.

Des réactions allergiques graves (y compris un choc anaphylactique) ont parfois été rapportées chez des patients sous atovaquone/proguanil. En cas de survenue de réactions allergiques (voir la rubrique 4.8), l'administration d'atovaquone/proguanil doit être interrompue sans délai et un traitement adapté doit être instauré.

Atovaquone/proguanil n'a pas montré d'efficacité contre les hypnozoïtes du *Plasmodium vivax*, le traitement de la malaria à *Plasmodium vivax* avec atovaquone/proguanil en monothérapie a, en effet, occasionné de fréquentes rechutes. Un traitement complémentaire efficace contre les hypnozoïtes doit être administré aux voyageurs fortement exposés au *Plasmodium vivax* ou *Plasmodium ovale*, et à ceux développant un paludisme causé par l'une de ces deux espèces.

En cas de recrudescence de l'infection à *Plasmodium falciparum* après traitement par atovaquone/proguanil, ou en cas d'échec de la chimioprophylaxie avec atovaquone/proguanil, les patients devront être traités avec un autre schizonticide, étant donné que cette recrudescence peut refléter une résistance du parasite.

La parasitémie doit être étroitement surveillée chez les patients traités en même temps par 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 simultanée de métoclopramide n'est pas recommandée. Un autre traitement antiémétique devrait 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 de malaria par atovaquone/proguanil chez des patients traités de manière continue par warfarine et par tout autre anticoagulant coumarinique (voir rubrique 4.5).

L'atovaquone peut augmenter les concentrations d'étoposide et de son métabolite (voir rubrique 4.5). Chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), des traitements autres qu'atovaquone/proguanil devront, si possible, être recommandés pour le traitement du paludisme aigu à *Plasmodium falciparum* (voir rubriques 4.2, 4.3 et 5.2).

La sécurité et l'efficacité des comprimés à atovaquone 250 mg/chlorhydrate de proguanil 100 mg n'ont pas été démontrées pour la prophylaxie de la malaria chez les patients pesant moins de 40 kg ou pour le traitement de la malaria chez les patients pédiatriques pesant moins de 11 kg.

Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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).

L'administration concomitante de métoclopramide a été associée à une diminution significative (environ 50 %) des concentrations plasmatiques d'atovaquone (voir rubrique 4.4). Un autre antiémétique devra être administré.

Lorsque l'association atovaquone/proguanil est administrée avec de l'éfavirenz ou des inhibiteurs de protéase boostés, on a observé une diminution des concentrations d'atovaquone allant jusqu'à 75%. Cette combinaison devrait être évitée lorsque c'est possible (voir rubrique 4.4). L'administration concomitante d'atovaquone et d'indinavir entraîne une augmentation de la C_{min} d'indinavir (diminution de 23%; IC 90% 8-35%). La prudence est de rigueur lorsque l'atovaquone est prescrite en concomitance avec l'indinavir suite à la diminution des taux résiduels d'indinavir.

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

Un traitement concomitant avec une tétracycline a été mis en relation avec une diminution des concentrations plasmatiques d'atovaquone.

L'administration concomitante d'atovaquone, à la dose de 45 mg/kg/jour comme traitement prophylactique de la pneumonie à *pneumocystis carinii* chez des enfants (n=9) souffrant d'une leucémie lymphoblastique aiguë, a augmenté les concentrations plasmatiques (aire sous la courbe) d'étoposide et de son métabolite 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-triméthoprim). La prudence est recommandée chez les patients traités simultanément par l'étoposide (voir rubrique 4.4).

Le proguanil est métabolisé principalement par l'isoenzyme CYP2C19. On ignore cependant s'il existe des interactions pharmacocinétiques potentielles avec d'autres substrats, inhibiteurs (exemple: moclobémide, fluvoxamine) ou inducteurs (exemple: artémisinine, carbamazépine) du CYP2C19 (voir rubrique 5.2).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

La sécurité d'une administration conjointe d'atovaquone et de chlorhydrate de proguanil pour utilisation chez la femme enceinte n'a pas été établie et le risque potentiel est inconnu.

Les études animales n'ont montré aucun signe de tératogénicité de l'association. 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 ne doit être considérée chez la femme enceinte qu'après avoir évalué le bénéfice du traitement pour la mère par rapport au risque potentiel encouru par le fœtus.

Le proguanil, l'un des composants d'atovaquone/proguanil, agit par inhibition de la dihydrofolate réductase du parasite. Aucune donnée clinique n'indique qu'un apport supplémentaire en folate diminue l'efficacité du médicament. Chez les femmes enceintes ou planifiant une grossesse, qui reçoivent un apport en folate afin de prévenir une atteinte neurologique de l'embryon, cet apport en folate devrait être poursuivi au cours du traitement par atovaquone/proguanil.

Allaitement

Dans une étude chez la rate, les concentrations d'atovaquone dans le lait ont atteint 30 % des concentrations plasmatiques maternelles présentes. On ne sait pas si l'atovaquone est excrété dans le lait maternel.

Le proguanil est excrété dans le lait maternel en faible quantité.

L'association atovaquone/proguanil ne peut pas être utilisée par les femmes qui allaitent.

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

Aucune étude relative aux effets sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines n'a été effectuée.

Des étourdissements ont été rapportés. Les patients doivent être avertis que s'ils en sont affectés, ils ne doivent ni conduire ni utiliser des machines ni participer à des activités qui pourraient comporter un risque pour eux ou pour les autres.

4.8 Effets indésirables

Au cours des essais cliniques menés avec atovaquone/proguanil dans le traitement du paludisme, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été: douleurs abdominales, céphalées, anorexie, nausées, vomissements, diarrhée et toux. Au cours des essais cliniques menés avec atovaquone/proguanil dans le traitement prophylactique du paludisme, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été: céphalées, douleurs abdominales et diarrhée.

Le tableau suivant donne une vue d'ensemble des effets indésirables qui ont été rapportés comme ayant un lien de causalité suspectée (ou du moins possible) avec un traitement impliquant l'atovaquone/proguanil dans les essais cliniques et les rapports spontanés post-commercialisation. La convention suivante a été utilisée pour répertorier les fréquences: très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); 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, les effets à long terme d'atovaquone/proguanil sur la croissance, la puberté et le développement général n'ont pas fait l'objet d'études.

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée²
Affections hématologiques et du système lymphatique		Anémie Neutropénie ¹		Pancytopénie

Affections du système immunitaire		Réactions allergiques		Angio-oedème ³ Anaphylaxie (voir rubrique 4.4) Vasculite ³
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Hyponatrémie ¹ Anorexie	Hyperamylasémie ¹	
Affections psychiatriques		Rêves anormaux Dépression	Anxiété	Crise de panique Pleurs Hallucinations Cauchemars
Affections du système nerveux	Céphalées	Insomnie Étourdissements		Crise épileptique
Affections cardiaques			Palpitations	Tachycardie
Affections gastro-intestinales	Nausées ¹ Vomissements Diarrhée Douleur abdominale		Stomatite	Intolérance gastrique ³ Ulcération buccale ³
Affections hépatobiliaires		Elévation des enzymes hépatiques ¹		Hépatite Cholestase ³
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit Eruption cutanée	Chute des cheveux Urticaire	Syndrome de Stevens-Johnson Erythème polymorphe Formation de vésicules ³ Exfoliation cutanée Réactions de photosensibilité
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fièvre		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Toux		

1. Fréquence provenant de la notice de l'atovaquone. Les patients qui ont participé aux essais cliniques sur l'atovaquone ont reçu des doses plus élevées et ont souvent présenté les complications d'une maladie à VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine) évoluée. Il est possible que ces événements aient été observés à une fréquence inférieure ou n'aient pas été observés du tout lors des essais cliniques effectués avec l'association atovaquone/proguanil.

2. Observation provenant de rapports spontanés post-commercialisation. La fréquence n'est donc pas connue.

3. Observé sous 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

Belgique

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) – Division Vigilance – Boîte Postale 97 – B-1000 Bruxelles Madou
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54511 Vandoeuvre Les Nancy Cedex
Tél.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87
E-mail: crpv@chru-nancy.fr

ou

Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
20, rue de Bitbourg
L-1273 Luxembourg-Hamm
Tél.: (+352) 2478 5592
E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu

Lien pour le formulaire: <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

4.9 Surdosage

On ne dispose pas de suffisamment d'expérience pour prédire les conséquences d'un surdosage par atovaquone/proguanil ou pour proposer une prise en charge spécifique. Toutefois, 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: Antimalariques, Biguanides, Proguanil, associations
Code ATC: P01B B51

Les comprimés pelliculés de Atovaquone/Proguanil EG forment une association de doses fixes d'atovaquone et de chlorhydrate de proguanil, qui agit comme un schizonticide sanguin et aussi contre les schizontes hépatiques du *Plasmodium falciparum*.

Mode d'action

Les composants de Atovaquone/Proguanil EG, l'atovaquone et le chlorhydrate de proguanil, interfèrent avec deux voies différentes de biosynthèse des pyrimidines nécessaires à la réplication de l'acide nucléique. Le mécanisme d'action de l'atovaquone contre le *P. falciparum* consiste en une inhibition du transport des électrons dans les mitochondries au niveau du complexe bc₁ du cytochrome et un collapsus du potentiel de la membrane mitochondriale. Un des mécanismes d'action du proguanil, via son métabolite le cycloguanil, est l'inhibition de la dihydrofolate-réductase, qui perturbe la synthèse du désoxythymidylate. Le proguanil a également une action antimalarique indépendante de sa métabolisation en cycloguanil. Le proguanil, contrairement au cycloguanil, est à même 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 l'action synergique observée lorsque l'atovaquone est associée au proguanil.

Résistance

Des cas d'échec au traitement à l'atovaquone/proguanil associé à la résistance des souches de *Plasmodium falciparum* ont été publiés dans la littérature. Le mécanisme de résistance pourrait impliquer une mutation ponctuelle au niveau du gène cible de l'atovaquone, le gène mitochondrial *cytochrome b* de *Plasmodium falciparum*. Cependant, le mécanisme de résistance n'a pas été totalement élucidé.

La prévalence de la résistance peut varier en fonction des zones géographiques et au cours du temps. Les informations relatives à la résistance peuvent être obtenues des recommandations officielles auprès des autorités de santé publique et des lignes directrices de l'OMS.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée entre l'atovaquone et le proguanil à la dose recommandée. Au cours d'études cliniques durant lesquelles des enfants ont reçu atovaquone/proguanil dosé en fonction de leur poids corporel, les taux plasmatiques minimaux de l'atovaquone, du proguanil et du cycloguanil chez les enfants étaient en général dans l'intervalle observé chez l'adulte.

Absorption

L'atovaquone est une molécule très lipophile, dotée d'une faible solubilité aqueuse. Chez les patients VIH, la biodisponibilité absolue d'une dose unique de 750 mg d'atovaquone en comprimés prise avec de la nourriture est de 23%, avec une variabilité interindividuelle d'environ 45%.

La prise concomitante d'aliments riches en lipides et d'atovaquone augmente la vitesse et le degré d'absorption de l'atovaquone, augmente d'un facteur 2 à 3 l'Aire Sous la Courbe (ASC) et d'un facteur 5 sa C_{max} par rapport à une prise à jeun. Il est donc recommandé aux patients de prendre leurs comprimés d'atovaquone/proguanil avec de la nourriture, de préférence avec un repas riche en lipides, ou avec une boisson lactée (voir rubrique 4.2).

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

Distribution

Le volume de distribution apparent de l'atovaquone et du proguanil dépend du poids corporel.

L'atovaquone est fortement liée aux protéines plasmatiques (> 99%) sans qu'une interaction avec d'autres produits à forte liaison protéique n'ait été observée *in vitro*: la probabilité de survenue d'une interaction médicamenteuse significative liée à ce mécanisme est donc faible.

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

La liaison protéique du proguanil est de 75%. Suite à l'administration orale, le volume de distribution du proguanil chez l'adulte et l'enfant varie de 20 à 42 l/kg.

Dans le plasma humain, la liaison de l'atovaquone et du proguanil n'avait pas changé par la présence des deux composants.

Biotransformation

Aucune métabolisation de l'atovaquone n'a été mise en évidence. Son élimination dans les urines est négligeable. Elle est éliminée majoritairement (> 90%) sous forme inchangée dans les fèces.

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

Lors de l'administration d'atovaquone/proguanil aux doses recommandées, le degré de métabolisation du proguanil n'a aucune incidence sur le traitement ou la prophylaxie du paludisme.

Élimination

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

Les demi-vies d'élimination du proguanil et du cycloguanil sont d'environ 12 à 15 heures, chez l'adulte et chez l'enfant.

La clairance orale de l'atovaquone et du proguanil augmente avec la hausse du poids corporel et est à peu près 70% plus élevée chez un patient de 80 kg comparé à un patient de 40 kg. La clairance orale moyenne chez les patients pédiatrique et adulte pesant 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 le sujet âgé

Il n'y a pas de différence cliniquement significative du taux moyen d'absorption de l'atovaquone ou du proguanil entre les sujets jeunes et âgés. La biodisponibilité systémique du cycloguanil est plus élevée chez le sujet âgé que chez le sujet jeune (l'ASC est augmentée de 140% et la $C_{\max}$ est augmentée de 80%), alors qu'il n'y a pas de changement cliniquement significatif de la demi-vie d'élimination (voir rubrique 4.2).

Pharmacocinétique chez l'insuffisant rénal

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

La $C_{\max}$ et l'ASC de l'atovaquone sont diminuées, respectivement de 64% et 54%, chez les patients insuffisants rénaux sévères.

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

Pharmacocinétique chez l'insuffisant hépatique

Chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée, il n'y a pas de différence cliniquement significative en ce qui concerne l'exposition à l'atovaquone par rapport aux sujets sains.

Chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée, on a observé une augmentation de 85% de l'ASC du proguanil, sans changement de la demi-vie d'élimination et une diminution de 65 – 68% de la C_{max} et de l'ASC du cycloguanil.

Il n'existe pas de données concernant les patients insuffisants hépatiques sévères (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicologie en administration répétée:

Les phénomènes observés lors d'études de toxicité portant sur l'administration répétée de l'association atovaquone/chlorhydrate de proguanil étaient entièrement attribuables au proguanil; ils étaient apparus 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 de la malaria à des doses semblables à celles utilisées dans l'association, ces observations ont été jugées peu pertinentes du point de vue clinique.

Etudes de toxicité sur la reproduction:

Chez le rat et le lapin, aucun signe de tératogénicité n'a été observé avec l'association. On ne dispose d'aucune donnée concernant l'effet de l'association sur la fécondité ou le développement pré- et postnatal mais des études effectuées avec les composants individuels d'atovaquone/proguanil n'ont mis en évidence aucun effet sur ces paramètres. Dans une étude de tératogénicité conduite chez le lapin avec l'association, une toxicité maternelle inexpliquée a été observée lors d'une exposition systémique semblable à celle observée chez l'être humain suite à l'utilisation clinique.

Mutagénicité:

Dans une large série de tests au niveau de la mutagénicité, ni l'atovaquone ni le proguanil utilisés seuls n'ont montré d'activité mutagène.

Aucune étude au niveau de la mutagénicité n'a été réalisée avec l'association atovaquone/proguanil.

Le cycloguanil, le métabolite actif du proguanil, a montré un résultat négatif dans le test d'Ames, alors qu'il était positif dans l'essai lymphome de souris ainsi que dans l'essai micronucleus de souris. Ces effets positifs avec le cycloguanil (un antagoniste dihydrofolate) ont été réduits de manière significative ou éliminés par des compléments en acide folique.

Carcinogénicité:

Les études d'oncogénicité de l'atovaquone administrée seule chez la souris ont montré une augmentation de l'incidence d'adénomes et de carcinomes hépatocellulaires. Ceci n'a pas été observé chez le rat et les tests de mutagénicité étaient négatifs. Ces observations semblent être liées à la susceptibilité intrinsèque des souris à l'atovaquone et n'ont pas été considérées comme pertinentes en regard de la situation clinique.

Des études d'oncogénicité du proguanil administré seul, n'ont montré aucune évidence de carcinogénicité chez les rats et les souris.

Des études d'oncogénicité du proguanil en association avec l'atovaquone n'ont pas été réalisées.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau

Poloxamère 188

Cellulose microcristalline

Hydroxypropylcellulose faiblement substituée
Povidone K30
Glycolate d'amidon sodique de type A
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

Pelliculage

Hypromellose
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer rouge (E172)
Macrogol 400
Macrogol 8000

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette en PVC/PVDC (transparent) et PVC/PVDC-aluminium trempé contenant 12 comprimés.

Présentations: 12, 24, 36, 48, 60

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

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

EG (Eurogenerics) SA
Esplanade Heysel b22
1020 Bruxelles

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE422441

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

Date de première autorisation: 14/06/2012
Date de dernier renouvellement: 24/03/2017

10. DATE D'APPROBATION/DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 04/2021
Date de mise à jour du texte: 04/2021