# RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

ANSM - Mis à jour le : 05/01/2024

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**ATOVAQUONE/PROGUANIL EG 250 mg/100 mg, comprimé pelliculé**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Atovaquone..... 250,00 mg
Chlorhydrate de proguanil..... 100,00 mg

Pour un comprimé pelliculé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé marron rosé à marron, rond, biconvexe, à bords biseautés, portant l'inscription en creux « 404 » sur une face et « G » sur l'autre.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

Il est indiqué dans les cas suivants:

- Prophylaxie du paludisme à Plasmodium falciparum chez l'adulte et chez l'enfant de plus de 40 kg.
- Traitement de l'accès palustre, non compliqué, à Plasmodium falciparum chez l'adulte et chez l'enfant de 11 kg ou plus.

Il convient de prendre en considération les recommandations officielles et locales relatives à la prévalence locale de la résistance aux médicaments antipaludéens; les recommandations officielles incluront normalement les recommandations diffusées par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et celles des autorités sanitaires locales.

### 4.2. Posologie et mode d'administration

**Posologie**

*Prophylaxie :*

ATOVAQUONE/PROGUANIL EG 250 mg/100 mg n'est pas recommandé pour la prophylaxie du paludisme chez les sujets ayant un poids corporel inférieur à 40 kg.
Le traitement prophylactique sera un comprimé de ATOVAQUONE/PROGUANIL EG par jour :

- débuté 24 ou 48 heures avant le jour d'arrivée dans la zone d'endémie,
- poursuivi pendant la durée du séjour, ,
- poursuivi 7 jours après avoir quitté la zone d'endémie.

La sécurité et l'efficacité de 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'endémie.

*Traitement :*

**Posologie chez l'adulte**
4 comprimés de ATOVAQUONE/PROGUANIL EG en une prise unique pendant 3 jours consécutifs.

Posologie chez l'enfant de 11 kg ou plus de poids corporel

- >11 à < 20 kg: 1 comprimé par jour pendant 3 jours consécutifs.
- > 20 à < 30 kg: 2 comprimés en une prise unique par jour pendant 3 jours consécutifs.
- > 30 à <40 kg: 3 comprimés en une prise unique par jour pendant 3 jours consécutifs à 24 heures d'intervalle.
- > 40 kg : La posologie sera celle de l'adulte.

**Posologie chez le sujet âgé**

Les données de pharmacocinétique montrent qu'un ajustement posologique chez les sujets âgés n'est pas nécessaire (voir rubrique 5.2).

**Posologie en cas d'insuffisance hépatique**

Les données de pharmacocinétique disponibles indiquent qu'il qu'un ajustement posologique en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée n'est pas nécessaire Bien qu'aucune étude n'ait été réalisée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, aucune précaution particulière ni aucune adaptation posologique n'est envisagée (voir rubrique 5.2).

**Posologie en cas d'insuffisance rénale**

Les données de pharmacocinétique indiquent qu'un ajustement posologique chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée n'est pas nécessaire. En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), pour traiter un accès palustre à Plasmodium falciparum, il conviendra, dans la mesure du possible, d'avoir recours à un traitement alternatif (voir rubriques 4.4 et 5.2). Pour le traitement prophylactique du paludisme à Plasmodium falciparum chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère, se référer à rubrique 4.3.

**Mode d'administration**

La posologie quotidienne recommandée doit être administrée à la même heure chaque jour et avec un repas ou une boisson lactée pour favoriser l'absorption de l'atovaquone.

Si la prise de repas n'est pas possible, le patient doit néanmoins prendre ATOVAQUONE/PROGUANIL EG mais la biodisponibilité de l'atovaquone sera réduite. En cas de vomissement dans l'heure suivant l'administration, une nouvelle dose doit être administrée.

## 4.3. Contre-indications

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

L'association atovaquone/proguanil est contre-indiquée dans le traitement prophylactique du paludisme à Plasmodium falciparum chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).

## 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

En cas de vomissements dans l'heure suivant l'administration d'atovaquone/proguanil, que ce soit en traitement prophylactique ou curatif du paludisme, une nouvelle dose doit être administrée. En cas de diarrhée, la posologie habituelle est préconisée. En cas de diarrhée ou de vomissement, l'absorption de l'atovaquone peut être réduite; néanmoins les essais cliniques étudiant atovaquone/proguanil en prophylaxie n'ont pas détecté d'échecs de la prophylaxie chez les sujets dont les troubles digestifs ne les ont pas conduits à abandonner l'étude. Cependant, comme avec les autres médicaments antipaludéens, il est fortement recommandé à tous les patients y compris ceux souffrant de diarrhées ou vomissements d'utiliser des mesures de protection individuelle contre les piqûres de moustiques (répulsifs, moustiquaire imprégnée…).

Chez les patients souffrant d'un accès palustre et présentant des diarrhées ou des vomissements, il est préférable d'envisager un autre traitement antipaludéen. Si un traitement par atovaquone/proguanil est néanmoins utilisé chez ces patients, la parasitémie et l'état clinique devront être étroitement surveillés.

Atovaquone/proguanil n'a pas été évalué dans le traitement de l'accès pernicieux cérébral (neuropaludisme), ni dans les formes sévères ou compliquées du paludisme telles qu'une recrudescence de la parasitémie, un œdème pulmonaire ou une insuffisance rénale.

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

Atovaquone/proguanil s'est montré inactif sur les formes hypnozoïtes du Plasmodiumvivax, le traitement du paludisme à Plasmodium vivax avec atovaqone/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 de parasites.

La réapparition d'un accès palustre par recrudescence de la parasitémie à Plasmodium falciparum après un traitement initial bien conduit par atovaquone/proguanil, de même qu'un échec de la prophylaxie, doivent faire évoquer une résistance du parasite et impose le recours à un autre antipaludique schizonticide pour traiter l'accès.

La parasitémie doit être étroitement surveillée chez les patients lors de l'administration concomitante de tétracycline (voir rubrique 4.5).

L'administration concomitante d'atovaquone/proguanil et d'éfavirenz 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'administration concomitante d'atovaquone/proguanil et de métoclopramide n'est pas recommandée. Un autre traitement antiémétique devrait être administré (voir rubrique 4.5).

La prudence est recommandée lors de l'instauration ou de l'arrêt d'une prophylaxie ou d'un traitement avec atovaquone/proguanil chez des patients traités de manière continue avec de la warfarine ou 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 alternatifs à l'atovaquone/proguanil devront, si possible, être recommandés pour le traitement de l'accès palustre à Plasmodium falciparum (voir rubriques 4.2, 4.3 et 5.2).

La sécurité et l'efficacité des comprimés d'atovaquone 250mg/chlorhydrate de proguanil 100 mg n'ont pas été démontrées pour la prophylaxie du paludisme chez des patients pesant moins de 40 kg ou pour le traitement du paludisme chez des 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

### Associations contre-indiquées

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.

### Associations déconseillées

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

Lors d'une administration concomitante avec de l'éfavirenz ou des inhibiteurs de protéase boostés, une diminution des concentrations d'atovaquone allant jusqu'à 75% a été observée. Cette association doit être évitée autant que possible (voir rubrique 4.4).

### Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

L'administration concomitante d'atovaquone et d'indinavir entraîne une diminution de la Cmin de l'indinavir (diminution de 23%; IC 90% 8-35%). La prudence s'impose lors de la prescription d'atovaquone et d'indinavir en raison d'une diminution des concentrations minimales de l'indinavir.

Le proguanil peut potentialiser l'effet de la warfarine et d'autres anticoagulants coumariniques pouvant conduire à un risque hémorragique accru. Le mécanisme responsable de cette interaction médicamenteuse potentielle n'est pas connu. La prudence est recommandée lors de l'instauration ou de l'arrêt d'une prophylaxie du paludisme ou d'un traitement antipaludéen par l'association atovaquone/proguanil chez des patients traités au long cours 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.

### Associations à prendre en compte

Un traitement concomitant avec une tétracycline a été associé à une diminution des concentrations plasmatiques d'atovaquone.

L’administration concomitante d’atovaquone, à la dose de 45 mg/kg/jour en traitement prophylactique de la pneumonie à pneumocystis carinii chez l’enfant (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 respectivement à l’administration concomitante d’étoposide et de sulfaméthoxazole-triméthoprime). La prudence est recommandée chez les patients traités simultanément par l’étoposide (voir rubrique 4.4).

Le proguanil est principalement métabolisé 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’emploi de l’association atovaquone/chlorhydrate de proguanil 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 la parturition 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 envisagée 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 de l’association atovaquone/proguanil, agit par inhibition de la dihydrofolate réductase du parasite. Aucune donnée clinique n’indique qu’une supplémentation en folate diminue l’efficacité de ce médicament. Chez les femmes enceintes ou souhaitant l’être et recevant une supplémentation en folates afin de prévenir une anomalie congénitale du tube neural, une telle supplémentation doit être poursuivie au cours du traitement par atovaquone/proguanil.

**Allaitement**

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

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

L’association atovaquone/proguanil ne doit pas être utilisée durant l’allaitement.

**Fertilité**

Sans objet.

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

Aucune étude n’a été effectuée sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Des étourdissements ont été rapportés. S'ils présentent de tels symptômes, les patients doivent être avertis qu’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 événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été: céphalées, douleurs abdominales et diarrhée.

Les évènements indésirables rapportés et ayant un lien de causalité suspectée (ou du moins possible) ainsi que les notifications spontanées après commercialisation sont résumés dans le tableau suivant:

La convention suivante a été utilisée pour classer les fréquences: très fréquent (?1/10) ? fréquent (?1/100 à <1/10) ? peu fréquent (?1/1 000 à <1/100) ? fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur 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 été étudiés.

| Classe de système d’organe | Très fréquent | Fréquent | Peu fréquent | Fréquence indéterminée[2] |
|---|---|---|---|---|

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Affections hématologiques et du système lymphatique** | | Anémie<br>Neutropénie[1] | | Pancytopénie |
| **Affections du système immunitaire** | | Réactions allergiques | | oedème de quincke [3]<br>Anaphylaxie (voir rubrique 4.4)<br>Vascularite[3] |
| **Troubles du métabolisme et de la nutrition** | | Hyponatrémie[1]<br>Anorexie | Hyperamylasémie [1] | |
| **Affections psychiatriques** | | Rêves anormaux<br>Dépression | Anxiété | crises de panique<br>Pleurs<br>Hallucinations<br>Cauchemars |
| **Affections du système nerveux** | Céphalées | Insomnie<br>Vertiges | | Convulsions |
| **Affections cardiaques** | | | Palpitations | Tachycardie |
| **Affections gastro-intestinales** | Nausées[1]<br>Vomissement<br>Diarrhée<br>Douleurs abdominales | | Stomatite | Intolérance gastrique[3]<br>Ulcérations buccales[3] |
| **Affections hépatobiliaires** | | Elévation du taux des enzymes hépatiques[1] | | Hépatite<br>Cholestase[3] |
| **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** | | Prurit<br>Éruptions cutanées | Chute de cheveux<br>Urticaire | Syndrome de Stevens Johnson<br>Erythème polymorphe<br>Formation de vésicules [3]<br>Exfoliation cutanée<br>Réactions de photosensibilité |
| **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** | | Fièvre | | |
| **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** | | Toux | | |

[1]. Fréquence d'après la notice de l'atovaquone. Les patients ayant participé aux essais cliniques sur l'atovaquone ont reçu des doses plus élevées et ont souvent présenté des complications liées à une infection à VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine) à un stade avancé. Il est possible que ces événements aient été observés à une fréquence moindre ou pas observés du tout lors des essais cliniques effectués avec l'association atovaquone/proguanil.

[2]. Observation provenant de notifications spontanées après 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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr.

## 4.9. Surdosage

On ne dispose pas de suffisamment d'expérience pour prédire les conséquences d'un surdosage en 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 symptomatique approprié.

# 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

## 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmacothérapeutique : ANTI-PALUDEEN, Biguanides, Proguanil, associations, code ATC : P01BB51.**

Les comprimés pelliculés d'ATOVAQUONE/PROGUANIL EG sont une association fixe d'atovaquone et de chlorhydrate de proguanil qui agit comme un schizonticide sanguin mais qui présente également une activité sur les schizontes hépatiques de Plasmodium falciparum.

**Mécanisme d'action**

L'atovaquone et le chlorhydrate de proguanil interfèrent à 2 niveaux de la biosynthèse des pyrimidines nécessaires à la réplication de l'acide nucléique du parasite. Le mécanisme d'action de l'atovaquone vis-à-vis le P. falciparum consiste en une inhibition du transport des électrons au niveau du complexe bc1 du cytochrome des mitochondries du parasite et en une chute du potentiel de membrane de la mitochondrie. 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 possède également un mécanisme d'action antipaludéen indépendant de sa métabolisation en cycloguanil; le proguanil, contrairement au cycloguanil, peut potentialiser l'action de l'atovaquone pour entraîner une chute du potentiel de membrane de la mitochondrie des parasites responsables du paludisme. Ce dernier mécanisme peut expliquer l'action synergique de l'association proguanil/atovaquone.

Résistance

Des cas de résistance de P. falciparum à l'association atovaquone–proguanil ont été rapportés dans la littérature. Le mécanisme de résistance peut impliquer des mutations ponctuelles sur le gène cible de l'atovaquone, le gène codant pour le cytochrome b de la mitochondrie de P. falciparum. Le mécanisme de résistance n'a cependant pas été totalement élucidé.

La prévalence de la résistance peut varier en fonction de la géographie et du temps. Les recommandations officielles telles que celles des autorités sanitaires publiques et de l'OMS peuvent fournir des informations sur la résistance.

## 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Aucune interaction pharmacocinétique n'est observée entre l'atovaquone et le proguanil à la dose recommandée. Au cours d'études cliniques durant lesquelles des enfants ont reçu l'association atovaquone/proguanil à une posologie dépendant de leur poids corporel, les taux plasmatiques résiduels de l'atovaquone, du proguanil et du cycloguanil observés chez les enfants étaient semblables à ceux observés chez l'adulte.

**Absorption**

L'atovaquone est une molécule très lipophile. Elle est faiblement soluble dans l'eau. Chez les patients infectés par le VIH, la biodisponibilité absolue d'une dose unique de 750 mg d'atovaquone comprimés prise pendant un repas est de 23 %, avec une variabilité interindividuelle d'environ 45 % .

La prise d'un repas riche en graisses augmente la vitesse et le degré d'absorption de l'atovaquone. L'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (AUC) mesurées dans ces conditions est 2 à 3 fois plus importante et la concentration maximale (Cmax ) est 5 fois plus élevée que chez le sujet à jeun. Il est donc recommandé aux patients de prendre les comprimés d'atovaquone/proguanil au cours d'un repas ou avec une boisson lactée (voir rubrique 4.2).

L'absorption du chlorhydrate de proguanil est rapide et importante, ceci indépendamment des apports de nourriture.

**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 %) mais, in vitro, elle ne déplace pas les autres médicaments fortement liés aux protéines, rendant ainsi peu probables des interactions significatives par déplacement de ces médicaments.

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

La fixation 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.

Il n'y a pas de modification de la fixation protéique de l'atovaquone et du proguanil après administration simultanée des 2 principes actifs.

**Biotransformation**

Aucun métabolisme de l'atovaquone n'a été mis en évidence et son élimination urinaire 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. Il existe une variabilité interindividuelle du métabolisme du proguanil lié au phénotype du cytochrome CYP2C19. Moins de 40 % sont éliminés sous forme inchangée dans les urines. Ses métabolites, le cycloguanil et le 4-chlorophénylbiguanide, sont également éliminés dans les urines.

Lors de l'administration de l'association 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 de l'atovaquone et du proguanil augmente avec l'augmentation du poids corporel et est à peu près 70 % plus élevée chez un patient de 80 kg par rapport à un patient de 40 kg. Après administration orale, la clairance moyenne chez les patients pédiatriques et adultes 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 l'insuffisant rénal**

La clairance et/ou l'aire sous la courbe de l'atovaquone, du proguanil et du cycloguanil observés chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée, sont semblables aux valeurs observées chez les patients ayant une fonction rénale normale.

La concentration maximale et l'aire sous la courbe des concentrations d'atovaquone mesurées chez les sujets atteints d'insuffisance rénale sévère sont diminuées respectivement de 64 % et 54 %.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, les demi-vies d'élimination du proguanil ($t_{1/2}$ 39h) et du cycloguanil ($t_{1/2}$ 37h) sont prolongées, suggèrant un risque d'accumulation lors de l'administration réitérée chez ces patients (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 de l'atovaquone par rapport aux sujets sains.

Chez ces mêmes patients, il a été observé une augmentation de 85 % de l'aire sous la courbe du proguanil, sans changement de la demi-vie d'élimination, et une diminution de 65 – 68 % de la concentration maximale et de l'aire sous la courbe du cycloguanil.

Il n'existe pas de données concernant les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.2).

## 5.3. Données de sécurité préclinique

*Toxicité à doses répétées*

Les effets observés au cours des études de toxicité dose-répétée avec l'association atovaquone/chlorhydrate de proguanil étaient reliés au proguanil et étaient observés à des niveaux de dose n'apportant pas de marge

significative par rapport à l'exposition clinique attendue.

Le proguanil ayant été largement utilisé et en toute sécurité dans le traitement et la prophylaxie du paludisme à des doses similaires 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 de l'association 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 comparable à celle mesurée après utilisation clinique chez l'homme.

*Mutagénicité:*

Ni l'atovaquone, ni le proguanil utilisés seuls n'ont montré d'activité mutagène sur une large série de tests.

Aucune étude de mutagénicité n'a été réalisée avec l'association atovaquone - proguanil.

Le cycloguanil, métabolite actif du proguanil, a lui aussi donné des résultats négatifs au test d'Ames, mais positifs au test du lymphome de souris et au test du micronucleus de souris. Ces effets positifs avec le cycloguanil (antagoniste de la dihydrofolate réductase) ont été significativement atténués voire abolis par l'administration de compléments d'acide folique

*Carcinogénicité*

Les études de carcinogénicité menées chez la souris avec l'atovaquone administrée seule ont révélé une augmentation de l'incidence des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires.

Ces résultats n'ont pas été observés chez le rat et les tests de mutagénicité étaient négatifs. Ces observations semblent liées à la susceptibilité intrinsèque des souris à l'atovaquone et n'ont pas été considérées comme cliniquement significatives.

Les études du potentiel carcinogène du proguanil seul n'ont pas révélé d'effet carcinogène chez le rat et la souris.

Aucune étude du potentiel carcinogène du proguanil associé à l'atovaquone n'a été réalisée.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1. Liste des excipients

Noyau : Poloxamère 188, cellulose microcristalline, hyprolose faiblement substituée, povidone K30, carboxyméthylamidon sodique (type A), silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

Pelliculage : Opadry marron 03C86943 : (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

12, 24, 36, 48, 60 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### 6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

**EG LABO - LABORATOIRES EUROGENERICS**
CENTRAL PARK
9-15 RUE MAURICE MALLET
92130 ISSY-LES-MOULINEAUX

## 8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 224 731 9 2 : 12 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium)
- 34009 224 732 5 3 : 24 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium)
- 34009 224 740 8 3 : 36 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium)

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

## 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

## 11. DOSIMETRIE

Sans objet.

## 12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

# CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I