ANSM - Mis à jour le : 30/03/2022

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ATOVAQUONE/PROGUANIL VIATRIS 250 mg/100 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipient à effet notoire : Chaque comprimé pelliculé contient 3,82 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimé pelliculé rond, biconvexe, de couleur beige clair, portant la mention « A-P » gravée au ?dessus d'un « 2 » sur une face et un « M » gravé sur l'aute 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 activité schizonticide au niveau sanguin ainsi qu'un effet dirigé contre les schizontes hépatiques de *Plasmodium falciparum*. Il est indiqué dans :

- Prophylaxie du paludisme à *Plasmodium falciparum*.
- Traitement de l'accès palustre, non compliqué à *Plasmodium falciparum*.

ATOVAQUONE/PROGUANIL VIATRIS étant efficace sur les souches sensibles et résistantes de *P. falciparum*, il est particulièrement recommandé pour la prophylaxie et le traitement de paludisme à *P. falciparum* dans les zones où peuvent sévir des souches résistantes aux autres antipaludiques.

Les recommandations officielles et les informations locales relatives à la prévalence locale de la résistance aux médicaments antipaludéens doivent être prises en considération. Les recommandations officielles incluront normalement les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et celles des autorités sanitaires locales.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Prophylaxie

La prophylaxie doit :

- débuter 24 ou 48 heures avant l'arrivée en zone d'endémie,
- être poursuivie pendant toute la durée du séjour,
- être poursuivie pendant 7 jours après avoir quitté la zone d’endémie.

Chez les sujets résidant en zone d’endémie (sujets semi-immuns), la sécurité et l’efficacité de l’atovaquone/proguanil ont été démontrées au cours d’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.

Posologie chez l'adulte.

Un comprimé par jour.

ATOVAQUONE/PROGUANIL VIATRIS n'est pas recommandé pour la prophylaxie du paludisme chez les sujets pesant moins de 40 kg. D’autres présentations peuvent être plus appropriées pour la prophylaxie du paludisme chez les sujets pesant moins de 40 kg.

Traitement

Adultes

Quatre comprimés en une prise unique pendant trois jours consécutifs.

Enfants

	Posologie/jour
Poids corporel (kg)	Nombre de comprimés
11-20	Un comprimé par jour pendant trois jours consécutifs
> 20-30	Deux comprimés en une seule prise pendant trois jours consécutifs
> 30-40	Trois comprimés en une seule prise pendant trois jours consécutifs
> 40	Même posologie que chez l’adulte

Sujet âgé

Une étude pharmacocinétique montre qu’aucun ajustement de la posologie n’est nécessaire chez les sujets âgés (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Une étude pharmacocinétique montre qu’aucun ajustement de la posologie n’est nécessaire chez les sujets atteints d’insuffisance hépatique légère à modérée. Bien qu’aucune étude n’ait été réalisée chez des sujets atteints d’insuffisance hépatique sévère, aucune précaution particulière ni adaptation posologique n’est envisagée (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Les études pharmacocinétiques montrent qu’aucun ajustement de la posologie n’est nécessaire chez les sujets atteints d’insuffisance rénale légère à modérée. Chez les sujets atteints d’insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine 30 ml/min), il est recommandé d’envisager, dans la mesure du possible, d’avoir recours à un traitement alternatif à ATOVAQUONE/PROGUANIL VIATRIS pour traiter un accès de paludisme aigu à *P. falciparum* (voir rubriques 4.4 et 5.2). Pour la prophylaxie du paludisme à *P. falciparum* chez les sujets atteints d’insuffisance rénale sévère, se référer à la rubrique 4.3.

Mode d’administration

La dose quotidienne doit être prise au cours d’un repas ou une boisson lactée (pour garantir une absorption maximale de l’atovaquone), à la même heure chaque jour.

En cas d'intolérance digestive, ATOVAQUONE/PROGUANIL VIATRIS doit tout de même être administré, mais l’exposition systémique à l’atovaquone sera diminuée. En cas de vomissements survenant dans l'heure qui suit la prise, une nouvelle dose doit être prise.

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 pour l'utilisation en traitement prophylactique du paludisme à *P. falciparum* chez les sujets 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 administré pour la prophylaxie du paludisme à des sujets d'un poids inférieur à 40 kg ou pour le traitement du paludisme chez des sujets pédiatriques pesant moins de 11 kg n'ont pas été établies.

Les sujets prenant de l’atovaquone/proguanil pour la prophylaxie ou le traitement du paludisme doivent prendre une nouvelle dose s'ils vomissent dans l'heure qui suit la prise. En cas de diarrhée, l'administration normale doit être poursuivie.

L'absorption de l'atovaquone peut être diminuée chez les patients présentant des diarrhées ou des vomissements, néanmoins dans les études cliniques aucune diminution de l'efficacité de l'atovaquone/proguanil en prophylaxie du paludisme n'a été associée à la diarrhée ou aux vomissements. Cependant, comme avec les médicaments antipaludiques, il est fortement recommandé à tous les patients y compris aux patients présentant des diarrhées ou des vomissements de continuer à prendre les mesures de prévention du paludisme en utilisant des mesures de protection individuelle contre les piqûres de moustiques (répulsifs, moustiquaires imprégnées).

Chez les patients souffrant d'un accès de paludisme aigu et présentant des diarrhées ou des vomissements, il est préférable d’avoir recours à un autre traitement antipaludique. Si un traitement par atovaquone/proguanil est néanmoins instauré pour traiter le paludisme chez ces patients, la parasitémie et l'état clinique du patient devront être étroitement surveillés.

Atovaquone/proguanil n’a pas été évalué dans le traitement de l'accès pernicieux, ni dans les formes sévères ou compliquées du paludisme telles que hyperparasitémie, œdème pulmonaire ou insuffisance rénale.

Occasionnellement, des réactions allergiques sévères (notamment choc anaphylactique) ont été rapportées chez des patients prenant de l'atovaquone/proguanil. En cas de survenue de réactions allergiques graves (voir rubrique 4.8), le traitement par atovaquone/proguanil doit être interrompu sans délai et un traitement adapté doit être initié.

Atovaquone/proguanil s'est montré inactif sur les formes hypnozoïtes de *Plasmodium vivax* car la survenue d’une revisviscence est arrivée généralement lors de paludisme à *Plasmodium vivax* traité par atovaquone/proguanil en monothérapie. Les voyageurs ayant une exposition importante à *Plasmodium vivax* ou à *Plasmodium ovale* et ceux qui développent un paludisme suite à l’exposition à l’un de ces parasites auront besoin d’un traitement supplémentaire avec un médicament agissant activement contre les formes hypnozoïtes.

La réapparition d'un accès de paludisme par recrudescence de la parasitémie à *Plasmodium falciparum* après un traitement initial par atovaquone/proguanil, de même qu'un échec de la chimioprophylaxie, doivent faire évoquer une résistance du parasite et impose le recours à un

autre antipaludique schizonticide pour traiter l'accès.

La parasitémie doit être attentivement surveillée chez les patients recevant du métoclopramide ou une tétracycline de manière concomitante (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'utilisation concomitante de métoclopramide n'est pas recommandée. Un autre traitement antiémétique doit 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 du paludisme avec atovaquone/proguanil chez des patients traités de manière continue avec de la warfarine ou un autre anticoagulant coumarinique (voir rubrique 4.5).

L'atovaquone peut augmenter la concentration de l'étoposide et de son métabolite (voir rubrique 4.5).

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine 30 ml/min), il est recommandé d'avoir recours, autant que possible, à un traitement alternatif à l'atovaquone/proguanil pour traiter le paludisme aigu à *P. falciparum* (voir rubriques 4.2, 4.3 et 5.2).

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

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

L'administration concomitante de rifampicine ou de rifabutine est n'est pas recommandée, car elle est connue pour diminuer les concentrations plasmatiques d'atovaquone, d'environ 50% et 34%, respectivement (voir rubrique 4.4).

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

Le proguanil peut potentialiser l'effet de la warfarine et des autres anticoagulants coumariniques, pouvant entraîner une augmentation du risque hémorragique. Le mécanisme de cette interaction médicamenteuse potentielle n'a pas été élucidé. Il convient d'être prudent en cas d'instauration ou d'arrêt d'une prophylaxie ou d'un traitement du paludisme par l'atovaquone/proguanil chez les patients sous traitement continu par les anticoagulants oraux. Il peut être nécessaire d'adapter la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par l'atovaquone/proguanil ou après son arrêt, en se basant sur les résultats de l'INR.

L'administration concomitante de tétracycline a été associée à une diminution des concentrations plasmatiques d'atovaquone.

Il a été montré que la co-administration d'atovaquone à la posologie de 45 mg/kg/jour à des enfants (n = 9) atteints de leucémie aiguë lymphoblastique, pour la prophylaxie de la PPC, entraîne une augmentation de la concentration plasmatique (AUC) de l'étoposide et de son métabolite l'étoposide catéchol avec une médiane de 8,6% (p = 0,055) et de 28,4% (p = 0,031) (respectivement, par rapport à la co-administration d'étoposide et de triméthoprime-sulfaméthoxazole). La prudence est recommandée chez les patients recevant un traitement concomitant avec l'étoposide (voir rubrique 4.4).

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

La sécurité de l'administration concomitante d'atovaquone et de chlorhydrate de proguanil chez la femme enceinte n'a pas été établie et les risques potentiels ne sont pas connus.

Les études chez l'animal (rat et lapin) n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène avec cette association (voir rubrique 5.3).

Les différents composants n'ont montré aucun effet sur la parturition ou sur le développement pré- et post?natal. 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 pendant la grossesse que si le bénéfice attendu pour la mère est supérieur au risque potentiel pour le fœtus.

Le proguanil, l'un des composants de l'association atovaquone/proguanil, agit en tant qu'inhibiteur de la dihydrofolate réductase des parasites. Il n'existe pas de données cliniques indiquant que la supplémentation en folate diminue l'efficacité du médicament. Chez les femmes enceintes ou en âge de procréer et recevant des suppléments en folate pour prévenir les malformations du tube neural, ces suppléments devront être poursuivis pendant le traitement par atovaquone/proguanil.

Allaitement

Dans une étude chez la rate, les concentrations d'atovaquone dans le lait maternel représentent 30% de la concentration plasmatique maternelle. Chez la femme, l'excrétion de l'atovaquone dans le lait n'est pas connue.

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

ATOVAQUONE/PROGUANIL VIATRIS ne doit pas être utilisée durant l'allaitement.

Fertilité

Il n'existe pas de données disponibles sur les effets de l'association sur la fertilité, mais les études sur les composants individuels atovaquone et proguanil n'ont pas montré d'effet sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

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

Des sensations vertigineuses ont été rapportées. Les patients doivent être avertis que s'ils sont affectés, ils ne doivent pas conduire, ni faire fonctionner des machines ou participer à des activités qui pourraient les mettre eux-mêmes en danger ou mettre en danger d'autres personnes.

4.8. Effets indésirables

Lors des essais cliniques avec atovaquone/proguanil dans le traitement du paludisme, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des douleurs abdominales, des céphalées, de l'anorexie, des nausées, des vomissements, des diarrhées et de la toux.

Lors des essais cliniques avec l'atovaquone/proguanil dans la prophylaxie du paludisme, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des céphalées, des douleurs abdominales et des diarrhées.

Le tableau ci-après résume les évènements indésirables rapportés avec une relation causale suspectée (au moins possible) avec le traitement par atovaquone/proguanil, issus des essais cliniques et de la notification spontanée post-commercialisation.

La convention suivante est utilisée pour la classification de la fréquence : très fréquent (? 1/10) ; fréquent (? 1/100 à 1/10) ; peu fréquent (? 1/1 000 à 1/100) ; rare (? 1/10,000 à 1/1 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Il existe peu de données de sécurité à long terme chez les enfants. En particulier, les effets à long terme d'atovaquone/proguanil sur la croissance, la puberté et le développement général n'ont pas été étudiés.

Système de classes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique		Anémie, Neutropénie[1]			Pancytopénie
Affections du système immunitaire		Réactions allergiques			Œdème de Quincke[3], Anaphylaxie (voir rubrique 4.4) Vascularite[3]
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Hyponatrémie [1] Anorexie	Hyperamylasémie [1]		
Affections psychiatriques		Rêves anormaux, Dépression	Anxiété	Hallucinations	Crises de panique, Pleurs, Cauchemars, troubles psychotiques
Affections du système nerveux	Céphalées	Insomnie, Sensations vertigineuses			Crises convulsives
Affections cardiaques			Palpitations		Tachycardie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Toux			
Affections gastro-intestinales	Nausées[1], Vomissements, Diarrhée, Douleurs abdominales		Stomatite		Intolérance gastrique[3], Ulcérations buccales[3]
Affections hépatobiliaires		Élévation des enzymes hépatiques[1]			Hépatite Cholestase[3]
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit, Éruption cutanée	Chute des cheveux, Urticaire		Syndrome de Stevens-Johnson, Erythème polymorphe, Vésicules, Décollement cutané, Réactions de photosensibilité

Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre

1. Fréquence issue de la spécialité 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 avancée par le VIH (virus de l'immunodéficience humaine). Ces événements n'ont pas été observés ou ont observés à une fréquence plus faible lors des études cliniques avec l'atovaquone/proguanil.
2. Observé lors de la notification spontanée post-commercialisation ; la fréquence est donc indéterminée.
3. Observé 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 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 : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

L'expérience est insuffisante pour prédire les conséquences d'un surdosage en atovaquone/proguanil ou pour suggérer une prise en charge spécifique. Cependant, dans les cas rapportés de surdosage à l'atovaquone, les effets observés étaient similaires aux effets indésirables connus du médicament. En cas de surdosage, le patient doit être surveillé et un traitement approprié doit être initié.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiprotozoaires, Anti-Paludiques, code ATC : P01BB51.

Mécanisme d'action

L'atovaquone et le chlorhydrate de proguanil interfèrent à 2 niveaux de la biosynthèse des pyrimidines nécessaires à la réplication des acides nucléiques du parasite. Le mécanisme d'action de l'atovaquone sur *P. falciparum* agit par une inhibition du transport des électrons au niveau du complexe du cytochrome bc1 des mitochondries et par une diminution du potentiel de membrane des mitochondries. L'un des mécanismes d'action du proguanil, par l'intermédiaire de son métabolite, le cycloguanil, est une inhibition de la dihydrofolate réductase qui perturbe la synthèse du désoxythymidylate. Le proguanil exerce également une activité antipaludique indépendante du métabolisme du cycloguanil et le proguanil, contrairement au cycloguanil, peut potentialiser l'action de l'atovaquone pour diminuer le potentiel de membrane mitochondrial des parasites responsables du paludisme. Ce dernier mécanisme peut expliquer la synergie de l'association proguanil/atovaquone.

Microbiologie

L’atovaquone exerce une activité puissante vis-à-vis de Plasmodium spp (CI50 *in vitro* contre de *P. falciparum* 0,23-1,43 ng/ml).

Résistance

L'atovaquone ne présente pas de résistance croisée avec d’autre antipaludique actuellement utilisé.

Les études *in vitro* avec plus de 30 isolats de *P. falciparum* ont permis de détecter une résistance à la chloroquine (41% des souches), à la quinine (32% des souches), à la méfloquine (29% des souches) et à l’halofantrine (48% des souches), mais pas à l’atovaquone (0% des souches).

L’activité antipaludique du proguanil s’exerce par l’intermédiaire de son métabolite principal, le cycloguanil (CI_{50} *in vitro* contre divers isolats de *P. falciparum* de 4 – 20 ng/ml ; le proguanil et un autre métabolite, le 4-chlorophénylbiguanide, présentent une certaine activité CI_{50} *in vitro* de 600 – 3000 ng/ml).

Des études *in vitro* avec *P. falciparum* ont montré que l’association d’atovaquone et de proguanil ’est synergique. Cette efficacité accrue a également été démontrée lors des essais cliniques à la fois chez des patients immuns et non?immuns.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Aucune interaction pharmacocinétique n'est observée entre l'atovaquone et le proguanil à la dose recommandée.

Absorption

L’atovaquone est une substance fortement lipophile et faiblement hydrosoluble. Chez des patients infectés par le VIH, la biodisponibilité absolue d’une dose unique de 750 mg d’atovaquone, en 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 (C_{max}) est 5 fois plus élevée que chez le sujet à jeun. Il est recommandé aux patients de prendre ATOVAQUONE/PROGUANIL VIATRIS au cours d’un repas ou avec une boisson lactée (voir rubrique 4.2).

L’absorption du chlorhydrate de proguanil est rapide et importante, indépendamment de la prise alimentaire.

Distribution

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

L’atovaquone est fortement lié aux protéines plasmatiques (> 99%), mais elle ne déplace pas *in vitro* les autres médicaments fortement liés aux protéines, indiquant que la probabilité de survenue d'une interaction médicamenteuse liée à ce mécanisme est donc faible.

Après administration orale, le volume de distribution de l’atovaquone chez 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 excrétion 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 polymorphe 2C19 du cytochrome P450, avec moins de 40% étant excrété sous forme inchangée dans les urines. Ses métabolites, le cycloguanil et le 4 chlorophénylbiguanide, sont également excrétés 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 d'environ 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 l'enfant.

La clairance orale de l'atovaquone et du proguanil augmente avec l'augmentation du poids corporel et est environ 70% plus élevée chez un patient de 80 kg que chez 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'enfant

Dans les essais cliniques réalisés chez des enfants ayant reçu une dose d'atovaquone/proguanil en fonction de leur poids corporel, la concentration minimale d'atovaquone, de proguanil et de cycloguanil chez les enfants était généralement dans la gamme observée chez les adultes.

Pharmacocinétique chez le sujet âgé

Aucune modification cliniquement significative de la vitesse ou du taux d'absorption de l'atovaquone ou du proguanil n'a été observée entre les sujets âgés et les sujets jeunes. La disponibilité systémique du cycloguanil est plus élevée chez le sujet âgé que chez le sujet jeune (AUC est augmentée de 140% et la C_{max} est augmentée de 80%), mais il n'y a pas de différence cliniquement significative de la demi-vie d'élimination (voir rubrique 4.2).

Pharmacocinétique dans l'insuffisance rénale

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

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

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, les demi-vies d'élimination du proguanil (t1/2 39h) et du cycloguanil (t1/2 37h) sont prolongées, suggérant un risque d'accumulation du médicament lors de l'administration réitérée chez ces patients (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Pharmacocinétique dans l'insuffisance hépatique

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, il n'a pas été mis en évidence de différence cliniquement significative de l'exposition à l'atovaquone par rapport aux

sujets avec une fonction hépatique normale.

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, l'ASC de proguanil était augmentée de 85 % sans modification de la demi-vie d'élimination, et la C_{max} et l'ASC du cycloguanil étaient diminuées de 65 à 68 %.

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

5.3. Données de sécurité préclinique

Toxicité après administrations réitérées

Les résultats lors des études de toxicité à dose répétée avec l'association atovaquone/chlorhydrate de proguanil étaient complètement liés au proguanil et étaient observés à des doses n'apportant pas de marge significative d'exposition 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 résultats sont jugés peu pertinents du point de vue clinique.

Études de la toxicité pour la reproduction

Chez le rat et le lapin, aucun effet de tératogène n'a été mis en évidence pour l'association. Aucune donnée n'est disponible concernant les effets de l'association sur la fertilité ou le développement pré- et post-natal, 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 menée 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.

Potentiel mutagène

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 également 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 du cycloguanil (antagoniste du dihydrofolate) étaient significativement diminués voire abolis par la supplémentation en acide folique.

Potentiel carcinogène

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 résultats semblent dus à la susceptibilité intrinsèque des souris à l'atovaquone et n'ont pas été considérées comme pertinents en situation clinique.

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

Aucune étude de cancérogénèse du proguanil associé à l'atovaquone n'a été réalisée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau

Cellulose microcristalline, povidone (K-30), crospovidone Type A, poloxamer 188, stéarate de magnésium.

Pelliculage

OPADRY II OY-LS-28908 : Dioxyde de titane (E171), lactose monohydraté, macrogol 4000, hypromellose 15cP (E464), hypromellose 50cP (E464), hypromellose 3cP (E464).

OPADRY II OY-LS-37200 : 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

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

Plaquette (PVC/Aluminium) uniquement : A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

12, 24, 30, 36 ou 48 comprimés sous plaquette (PVC/Aluminium) ou (PVC/PVDC/Aluminium) ou (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium).

12x1, 24x1, 30x1, 36x1 ou 48x1 comprimé sous plaquette unitaire prédécoupée (PVC/Aluminium) ou (PVC/PVDC/Aluminium) ou (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de 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 MARCHE

VIATRIS SANTE

1 RUE DE TURIN

69007 LYON

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

- 34009 267 439 8 7 : 12 comprimés sous plaquette (PVC/Aluminium).

- 34009 267 440 6 9 : 12 x 1 comprimé sous plaquette prédécoupée unitaire (PVC/Aluminium).

- 34009 267 441 2 0 : 12 comprimés sous plaquette (PVC/PVDC/Aluminium).

- 34009 267 442 9 8 : 12 x 1 comprimé sous plaquette prédécoupée unitaire (PVC/PVDC/Aluminium).

- 34009 267 443 5 9 : 12 comprimés sous plaquette formée à froid (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium).

- 34009 267 444 1 0 : 12 x 1 comprimé sous plaquette formée à froid prédécoupée unitaire (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium).

- 34009 300 135 0 2 : 24 comprimés sous plaquette (PVC/Aluminium).

- 34009 300 135 2 6 : 24 comprimés sous plaquette (PVC/PVDC/Aluminium).

- 34009 300 135 4 0 : 24 comprimés sous plaquette (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium).

- 34009 300 135 1 9 : 24 x 1 comprimé sous plaquette prédécoupée unitaire (PVC/Aluminium).

- 34009 300 135 3 3 : 24 x 1 comprimé sous plaquette prédécoupée unitaire (PVC/PVDC/Aluminium).

- 34009 300 135 5 7 : 24 x 1 comprimé sous plaquette prédécoupée unitaire (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium).

- 34009 301 055 0 4 : plaquette(s) PVC-Aluminium de 30 comprimé(s).

- 34009 550 373 5 4 : plaquette(s) PVC-Aluminium de 36 comprimé(s).

- 34009 550 373 6 1 : plaquette(s) PVC-Aluminium de 48 comprimé(s).

- 34009 301 055 1 1 : 30 plaquette(s) PVC-Aluminium de 1 comprimé(s).

- 34009 550 373 7 8 : 36 plaquette(s) PVC-Aluminium de 1 comprimé(s).

- 34009 550 373 8 5 : 48 plaquette(s) PVC-Aluminium de 1 comprimé(s).

- 34009 301 055 2 8 : plaquette(s) PVC PVDC aluminium de 30 comprimé(s).

- 34009 550 373 9 2 : plaquette(s) PVC PVDC aluminium de 36 comprimé(s).

- 34009 550 374 1 5 : plaquette(s) PVC PVDC aluminium de 48 comprimé(s).

- 34009 301 055 3 5 : 30 plaquette(s) PVC PVDC aluminium de 1 comprimé(s).
- 34009 550 374 2 2 : 36 plaquette(s) PVC PVDC aluminium de 1 comprimé(s).
- 34009 550 374 3 9 : 48 plaquette(s) PVC PVDC aluminium de 1 comprimé(s).
- 34009 301 055 4 2 : plaquette(s) polyamide aluminium PVC-Aluminium de 30 comprimé(s).
- 34009 550 374 4 6 : plaquette(s) polyamide aluminium PVC-Aluminium de 36 comprimé(s).
- 34009 550 374 5 3 : plaquette(s) polyamide aluminium PVC-Aluminium de 48 comprimé(s).
- 34009 301 055 5 9 : 30 plaquette(s) polyamide aluminium PVC-Aluminium de 1 comprimé(s).
- 34009 550 374 6 0 : 36 plaquette(s) polyamide aluminium PVC-Aluminium de 1 comprimé(s).
- 34009 550 374 7 7 : 48 plaquette(s) polyamide aluminium PVC-Aluminium de 1 comprimé(s).

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