ANSM - Mis à jour le : 23/12/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Pour un comprimé pelliculé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé, rond, biconvexe, rose avec la mention « H » gravée sur une face et « 175 » sur l'autre face.

Leur diamètre varie entre 10,90 et 11,30 mm.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- 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

Le traitement prophylactique sera:

- débuté 24 ou 48 heures avant le jour d'arrivée dans la zone d'endémie palustre,

- poursuivi pendant la durée du séjour,

- poursuivi 7 jours après avoir quitté la zone d'endémie.

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

Posologie chez l'adulte et l'enfant de plus de 40 kg

Un comprimé d'ATOVAQUONE/PROGUANIL TEVA par jour.

ATOVAQUONE/PROGUANIL TEVA n'est pas recommandé pour la prophylaxie du paludisme chez les sujets ayant un poids corporel inférieur à 40 kg.

Traitement

Posologie chez l'adulte

Quatre comprimés d'ATOVAQUONE/PROGUANIL TEVA en une prise unique pendant trois jours consécutifs.

Posologie chez l'enfant de 11 kg ou plus

	Posologie quotidienne
Intervalle de poids corporel	**Nombre de comprimés**
11-20	**Un comprimé d'ATOVAQUONE/PROGUANIL TEVA pendant trois jours consécutifs**
> 20-30	**Deux comprimés d'ATOVAQUONE/PROGUANIL TEVA en une prise unique pendant trois jours consécutifs**
> 30-40	**Trois comprimés d'ATOVAQUONE/PROGUANIL TEVA en une prise unique pendant trois jours consécutifs**
> 40	**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'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, voir 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 TEVA 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'atovaquone/proguanil est contre-indiqué 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 TEVA, 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 vomissements, l'absorption de l'atovaquone peut être réduite; néanmoins les essais cliniques étudiant l'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 TEVA est néanmoins utilisé chez ces patients, la parasitémie et l'état clinique devront être étroitement surveillés.

L'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 prenant l'atovaquone/proguanil. En cas de survenue de réactions allergiques (voir rubrique 4.8), l'administration d'ATOVAQUONE/PROGUANIL TEVA doit être interrompue sans délai et un traitement adapté doit être instauré.

L'atovaquone/proguanil s'est montré inactif sur les formes hypnozoïtes du *Plasmodium vivax*, le traitement du paludisme à *Plasmodium vivax* avec l'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 de parasites.

La réapparition d'un accès palustre par recrudescence de la parasitémie à *Plasmodium falciparum* après un traitement par ATOVAQUONE/PROGUANIL TEVA, de même qu'un échec de la prophylaxie avec ATOVAQUONE/PROGUANIL TEVA, 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 TEVA 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 TEVA et de rifampicine ou de rifabutine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

L'administration concomitante 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 TEVA 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 mi/min), des traitements alternatifs à ATOVAQUONE/PROGUANIL TEVA 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 d'ATOVAQUONE/PROGUANIL TEVA (comprimés de l'association atovaquone 250 mg/chlorhydrate de proguanil 100 mg) n'ont pas été établies 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

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, 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 une telle association 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 traitement antiémétique devra être administré.

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).

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.

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).

L'administration concomitante d'atovaquone et d'indinavir a provoqué une diminution de la C_{min} d'indinavir (23 % de diminution ; IC à 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 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 de l'atovaquone et du chlorhydrate de proguanil en cas d'administration concomitante 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 post-natal. Une toxicité maternelle a été observée chez des lapines gravides lors d'une étude de tératogénicité (voir rubriques 5.3).

L'utilisation d'ATOVAQUONE/PROGUANIL TEVA 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 d'ATOVAQUONE/PROGUANIL TEVA, agit par inhibition de la dihydrofolate réductase du parasite. Aucune donnée clinique n'indique qu'une supplémentation en folates 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 l'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.

ATOVAQUONE/PROGUANIL TEVA ne doit pas être utilisé durant l'allaitement.

Fertilité

Aucune donnée sur les effets de l'association sur la fertilité n'est disponible, mais d'après les études animales, les deux molécules, l'atovaquone et le proguanil, n'ont montré aucun effet sur la fertilité.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et 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 effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été : céphalées, douleurs abdominales et diarrhée.

Les effets 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 ci-dessous :

La convention suivante a été utilisée pour classer les fréquences : très fréquent (? 1/10) ; fréquent (? 1/100, 1/10) ; peu fréquent (? 1/1 000, 1/100) ; rare (? 1/10 000, 1/1 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Population pédiatrique

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 systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéter
Affections hématologiques et du système lymphatique		Anémie Neutropénie[1]			Pancyto
Affections du système immunitaire		Réactions allergiques			Œdème Quincke Anaphy (voir rub 4.4) Vascula
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Hyponatrémie[1] Anorexie	Hyperamylasémie[1]		

Affections psychiatriques		Rêves anormaux Dépression	Anxiété	Hallucinations	Crises d panique Pleurs Cauche Trouble psychot
Affections du système nerveux	Céphalées	Insomnie Sensations vertigineuses			Convuls
Affections cardiaques			Palpitations		Tachyca
Affections gastro-intestinales	Nausées[1] Vomissements Diarrhée Douleurs abdominales		Stomatite		Intoléra gastriqu Ulcérati buccale
Affections hépatobiliaires		Elévation du taux des enzymes hépatiques[1]			Hépatite Cholest
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit Eruption cutanée	Chute des cheveux Urticaire		Syndron Stevens Johnson Erythèm polymor Formati vésicule Exfoliati cutanée Réactio photose
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 d'après des notifications spontanées après commercialisation. La fréquence est donc indéterminée.

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 : Antipaludéens, code ATC : P01BB51.

Mode d'action

ATOVAQUONE/PROGUANIL TEVA est 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*.

Les composants d'ATOVAQUONE/PROGUANIL TEVA, l'atovaquone et le chlorhydrate de proguanil, interfèrent à deux 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 du *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. L'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 atovaquone/proguanil.

Microbiologie

L'atovaquone est actif contre *Plasmodium* spp (CI50 *in vitro* contre *Plasmodium falciparum* 0,23 à 1,4 ng/ml).

Résistance

Dans les études *in vitro* réalisées avec plus de 30 isolats de *Plasmodium falciparum*, une résistance a été détectée contre la chloroquine (41 % des isolats), la quinine (32 % des isolats), la méfloquine (29 % des isolats) et l'halofantrine (48 % des isolats) et non contre l'atovaquone (0 % des isolats).

Toutefois, en ce qui concerne les données *in vivo*, des cas de non-réponse à l'atovaquone/proguanil associée à une résistance des souches de *Plasmodium falciparum* ont

été publiés. Le mécanisme de résistance n'a pas été entièrement élucidé. Il pourrait être lié à des mutations ponctuelles dans le gène cible de l'atovaquone, le gène du cytochrome b mitochondrial de *Plasmodium falciparum*.

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.

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 (ASC) 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 donc recommandé aux patients de prendre les comprimés d'ATOVAQUONE/PROGUANIL TEVA 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. 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.

Elimination

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 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 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 l'enfant

Dans les essais cliniques où les enfants ont reçu l'association atovaquone/proguanil en fonction du poids, les taux minimaux d'atovaquone, de proguanil et de cycloguanil chez les enfants se trouvent généralement dans l'intervalle des valeurs observées chez l'adulte.

Pharmacocinétique chez le sujet âgé

Il n'a pas été mis en évidence de différence cliniquement significative de l'absorption de l'atovaquone ou du proguanil chez les patients âgés. La biodisponibilité du cycloguanil est plus élevée chez le sujet âgé que chez le sujet jeune (l'aire sous la courbe est augmentée de 140 % et la concentration maximale est augmentée de 80 %), alors qu'il n'y a pas de différence cliniquement significative de la demi-vie d'élimination (voir rubrique 4.2).

Pharmacocinétique chez l'insuffisant rénal

La clairance orale et/ou l'aire sous la courbe de l'atovaquone, du proguanil et du cycloguanil observées 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, suggérant 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 à 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 à doses répétées avec l'association atovaquone/chlorhydrate de proguanil étaient liés 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 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. Chez le lapin, l'atovaquone a causé une toxicité maternelle à des concentrations plasmatiques environ 0,6 à 1,3 fois plus élevées que l'exposition humaine estimée durant le traitement du paludisme.

Les effets fœtaux indésirables observés chez le lapin (diminution de la taille du fœtus, augmentation des résorptions précoces et des pertes post-implantation) n'ont été observés qu'en présence d'une toxicité maternelle.

L'association d'atovaquone et de chlorhydrate de proguanil n'a pas eu d'effet tératogène ou embryotoxique sur des fœtus de lapin à des concentrations plasmatiques allant jusqu'à 0,34 et 0,82 fois, respectivement, l'exposition humaine estimée durant le traitement du paludisme.

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 du comprimé

Poloxamère 188, cellulose microcristalline (E460), hydroxypropylcellulose faiblement substituée (E463), povidone K30 (E2101), carboxyméthylamidon sodique (type A), stéarate de magnésium (E572), silice colloïdale anhydre (E551).

Pelliculage

Hypromellose (E464), dioxyde de titane (E171), macrogol 400, macrogol 8000, oxyde de fer rouge (E172).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

Flacon PEHD

Durée de conservation après première ouverture : 90 jours

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette transparente (PVC/Aluminium) : boîtes de 1, 12, 21, 24, 28, 36 comprimés pellicules

Plaquette transparente (Aluminium/Aluminium) : boîtes de 1, 12, 21, 24, 28, 36 comprimés pelliculés

Flacon (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant en PP de 38 mm : boîtes de 100 comprimés pelliculés.

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

TEVA SANTE

100-110, ESPLANADE DU GÉNÉRAL DE GAULLE

92931 PARIS LA DEFENSE CEDEX

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

- 34009 275 004 7 3:12 comprimés sous plaquette (PVC/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