ANSM - Mis à jour le : 23/12/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ATOVAQUONE/PROGUANIL TEVA 62,5 mg/25 mg ENFANTS, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Atovaquone..... 62,5 mg

Chlorhydrate de proguanil..... 25,0 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 « I » gravée sur une face et « 11 » sur l'autre face.

Le diamètre varie entre 7,20 et 7,60 mm.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Prophylaxie du paludisme à *Plasmodium falciparum* chez les adultes et les enfants pesant entre 11 kg et 40 kg.

Traitement de l'accès palustre simple (non compliqué) à *Plasmodium falciparum* chez l'enfant pesant ? 5 kg et 11 kg.

Pour le traitement de l'accès palustre simple (non compliqué) à *Plasmodium falciparum* chez les enfants pesant entre 11 et 40 kg, se référer au RCP d'ATOVAQUONE/PROGUANIL TEVA 250 mg/100 mg, comprimé pelliculé.

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

La posologie pour la prophylaxie et le traitement de l’accès palustre simple à *P. falciparum* chez l’enfant est déterminée sur la base du poids corporel.

Prophylaxie

Posologie chez les enfants pesant entre 11 et 40 kg

	Posologie journalière		
Intervalle de poids corporel (kg)	**Atovaquone (mg)**	**Proguanil (mg)**	**Nombre de comprimés**
11-20	62,5	25	Un comprimé pédiatrique d'ATOVAQUONE/PROGUANIL TEVA
21-30	125	50	Deux comprimés pédiatriques d'ATOVAQUONE/PROGUANIL TEVA
31-40	187,5	75	Trois comprimés pédiatriques d'ATOVAQUONE/PROGUANIL TEVA
> 40	250	100	Les sujets de plus de 40 kg doivent recevoir UN comprimé par jour d'ATOVAQUONE/PROGUANIL TEVA 250 mg/100 mg

La sécurité et l'efficacité des comprimés pédiatriques d'ATOVAQUONE/PROGUANIL TEVA dans la prophylaxie du paludisme chez les enfants pesant moins de 11 kg n'ont pas été établies.

La prophylaxie sera :

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

La sécurité et l'efficacité des comprimés pédiatriques d'atovaquone/chlorhydrate de proguanil 62,5 mg/25 mg ont été établies dans des études d'une durée maximale de 12 semaines chez des sujets (semi-immunisés) résidant dans des zones d'endémie (voir rubrique 5.1).

Traitement

Posologie chez l'enfant pesant entre 5 et 11 kg

	Posologie journalière		
Intervalle de poids corporel (kg)	**Atovaquone (mg)**	**Proguanil (mg)**	**Nombre de comprimés**
5-8	125	50	Deux comprimés pédiatriques d'ATOVAQUONE/PROGUANIL TEVA par jour pendant 3 jours consécutifs

9-10	187,5	75	Trois comprimés pédiatriques d’ATOVAQUONE/PROGUANIL TEVA par jour pendant 3 jours consécutifs

La sécurité et l'efficacité des comprimés pédiatriques d’ATOVAQUONE/PROGUANIL TEVA dans la prophylaxie du paludisme chez l’enfant pesant moins de 5 kg n'ont pas été établies.

Le dosage 250 mg/100 mg est plus adapté que le dosage 62,5 mg/25 mg pour une administration chez des sujets pesant au moins 11 kg. Il est recommandé de consulter le RCP des comprimés dosés à 250 mg/100 mg pour la posologie recommandée dans cette catégorie de poids. Les comprimés d’ATOVAQUONE/PROGUANIL TEVA 250 mg/100 mg ont un dosage quatre fois plus élevé que les comprimés pédiatriques d’ATOVAQUONE/PROGUANIL TEVA 62,5 mg/25 mg.

Insuffisance hépatique

On ne dispose d’aucune étude chez l’enfant atteint d’insuffisance hépatique. Toutefois, une étude de pharmacocinétique chez l’adulte indique 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 aucun ajustement posologique n’est envisagé (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

On ne dispose d’aucune étude chez l’enfant atteint d’insuffisance rénale. Toutefois, des études de pharmacocinétique chez l’adulte indiquent qu'aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d’insuffisance rénale légère à modérée. En raison du manque d'information concernant la posologie appropriée, ATOVAQUONE/PROGUANIL TEVA est contre-indiqué dans la prophylaxie du paludisme chez l’adulte et l’enfant atteint d’insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine 30 ml/min ; voir rubriques 4.3 et 5.2).

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 les comprimés pédiatriques d’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.

Les comprimés pédiatriques d’ATOVAQUONE/PROGUANIL TEVA doivent de préférence être avalés entiers. Si l’on rencontre des difficultés pour administrer le médicament à un jeune enfant, les comprimés peuvent être écrasés et mélangés avec un repas ou une boisson lactée juste avant administration.

4.3. Contre-indications

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

ATOVAQUONE/PROGUANIL TEVA est contre-indiqué dans la prophylaxie du paludisme à *P. falciparum* chez les patients atteints d’insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine 30 ml/min).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La sécurité et l'efficacité des comprimés pédiatriques d'ATOVAQUONE/PROGUANIL TEVA dans la prophylaxie du paludisme chez les enfants pesant moins de 11 kg et dans le traitement du paludisme chez les enfants pesant moins de 5 kg n'ont pas été établies.

Les personnes qui prennent les comprimés pédiatriques d'ATOVAQUONE/PROGUANIL TEVA que ce soit en traitement prophylactique ou curatif du paludisme doivent prendre une nouvelle dose en cas de vomissement dans l'heure suivant l'administration. En cas de diarrhées, la prise normale doit être poursuivie. L'absorption de l'atovaquone peut être réduite chez les patients atteints de diarrhées ou de vomissements, mais les diarrhées ou vomissements n'ont pas été associés à une réduction de l'efficacité au cours des études cliniques évaluant l'association atovaquone/proguanil dans la prophylaxie du paludisme. Toutefois, comme avec les autres antipaludéens, on recommandera aux sujets atteints de diarrhées ou de vomissements de continuer d'utiliser des mesures de protection individuelle contre les piqûres de moustiques (répulsifs, moustiquaires).

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 ATOVAQUONE/PROGUANIL TEVA est néanmoins utilisé chez ces patients, la parasitémie et l'état clinique du patient doivent être étroitement surveillés.

L'association atovaquone/proguanil n'a pas été évaluée 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 l'association 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'association atovaquone/proguanil s'est montré inactive sur les formes hypnozoïtes du *Plasmodium vivax,* le traitement du paludisme 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 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 par les comprimés pédiatriques d'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 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 par 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 ml/min), des traitements alternatifs à ATOVAQUONE/PROGUANIL TEVA doivent, si possible, être recommandés pour le traitement de l'accès palustre à *Plasmodium falciparum* (voir rubriques 4.2, 4.3 et 5.2).

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 doit être administré.

Bien que des enfants aient reçu concomitamment l'atovaquone/proguanil et le métoclopramide au cours d'études cliniques sans aucun signe de baisse de la protection contre le paludisme, la possibilité d'une interaction médicamenteuse cliniquement significative ne peut être exclue.

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 le cytochrome CYP2C19. Toutefois, les interactions pharmacocinétiques potentielles avec d'autres substrats, inhibiteurs (par ex., le moclobémide, la fluvoxamine) ou inducteurs (par ex. artémisinine, carbamazépine) du CYP2C19 sont inconnues (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 rubrique 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.

Il n'existe aucune donnée clinique montrant que la supplémentation en folate diminue l'efficacité du médicament. Pour les femmes en âge de procréer et recevant une supplémentation en folates pour la prévention des anomalies du tube neural à la naissance, ces suppléments doivent être poursuivis au cours du traitement par atovaquone/proguanil.

Allaitement

Dans une étude chez le rat, les concentrations d'atovaquone dans le lait maternel représentent 30 % des concentrations plasmatiques maternelles. On ignore si l'atovaquone passe 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

357 enfants ou adolescents pesant entre 11 kg et 40 kg ont reçu, au cours d'essais cliniques, l'association atovaquone/proguanil sous forme de comprimés pédiatriques pour évaluer la prophylaxie du paludisme. La plupart d'entre eux étaient résidents de zones endémiques et ont reçu des comprimés pédiatriques d'atovaquone/proguanil pendant environ 12 semaines. Les autres voyageaient dans des zones endémiques et ont pris des comprimés pédiatriques d'atovaquone/proguanil pendant environ 2 à 4 semaines.

Des essais cliniques en ouvert destinés au traitement du paludisme chez des enfants pesant entre 5 kg et 11 kg ont montré que le profil de sécurité était similaire à celui observé chez les

enfants pesant entre 11 kg et 40 kg, et chez l'adulte.

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

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) au cours des essais cliniques 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 base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	**Très fréquent**	**Fréquent**	**Peu fréquent**	**Rare**	**Fréque indéter**
Affections hématologiques et du système lymphatique		Anémie Neutropénie[1]			Pancyt
Affections du système immunitaire		Réactions allergiques			Œdème Quinck Anaphy (voir ru 4.4) Vascul
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Hyponatrémie[1] Anorexie	Hyperamylasémie[1]		
Affections psychiatriques		Rêves anormaux Dépression	Anxiété	Hallucinations	Crises panique Pleurs Cauche Trouble psycho
Affections du système nerveux	Céphalées	Insomnie Sensations vertigineuses			Convul
Affections cardiaques			Palpitations		Tachyc

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréque indéter
Affections gastro-intestinales	Nausées[1] Vomissements, Diarrhée, Douleurs abdominales		Stomatite		Intoléra gastriq Ulcérat buccale
Affections hépatobiliaires		Elévation du taux des enzymes hépatiques[1]			Hépatit Choles
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit Eruption cutanée	Chute des cheveux Urticaire		Syndro Steven Johnso Erythèr polymo Format vésicul Exfoliat cutané Réactio photos
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fièvre			
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Toux			

1 Fréquence tirée de la documentation de l'atovaquone. Les patients participant aux études cliniques avec l'atovaquone ont reçu des doses plus élevées, et présentaient souvent des complications liées à une infection au Virus d'Immunodéficience Humaine (VIH) 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 Observé d'après des notifications spontanées après 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 : 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 : P01B B51.

Mécanisme 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 des comprimés pédiatriques 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 contre *P. falciparum* s'effectue par inhibition du transport mitochondrial d'électrons, au niveau du complexe du cytochrome bc1, et par destruction du potentiel membranaire mitochondrial. 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 a également une activité antipaludéenne indépendante de sa biotransformation en cycloguanil. Le proguanil, mais non le 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.

Microbiologie

L'atovaquone est efficace contre *Plasmodium* spp (CI_{50} *in vitro* contre *P. falciparum* 0,23-1,43 ng/ml).

Résistance

Dans des études *in vitro* portant sur plus de 30 isolats de *P. falciparum*, une résistance avait été détectée contre la chloroquine (41 % des isolats), la quinine (32 % des isolats), la méfloquine (29 % des isolats) et l'halofantrine (48 % des isolats), mais aucune contre l'atovaquone (0 % des isolats).

Toutefois, au vu des données *in vivo*, 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.

Efficacité clinique

Prophylaxie

L'efficacité chez les patients pédiatriques non-immuns en voyage n'a pas été directement établie, mais elle peut être extrapolée à partir des résultats sur la sécurité et l'efficacité d'études menées sur jusqu'à 12 semaines chez des patients pédiatriques résidents (semi-immuns) de zones endémiques, ainsi que des résultats sur la sécurité et l'efficacité chez les adultes semi-immuns et non-immuns.

Les données obtenues dans la population pédiatrique proviennent de deux études qui avaient pour objectif principal d'évaluer la sécurité de l'atovaquone/chlorhydrate de proguanil 62,5 mg/25 mg chez les patients (non-immuns) voyageant dans les zones endémiques. Dans ces essais, un total de 93 voyageurs pesant moins de 40 kg ont reçu l'atovaquone/proguanil, et 93 ont reçu un autre schéma prophylactique antipaludéen (81 chloroquine/proguanil et 12 méfloquine). La majorité des sujets a voyagé en Afrique, et la durée moyenne de séjour était comprise entre 2 et 3 semaines. Aucun cas de paludisme n'a été observé chez les sujets qui ont participé à ces études.

Traitement

Une étude randomisée en ouvert, en groupes parallèles a été entreprise au Gabon chez 200 enfants pesant entre 5 kg et 11 kg présentant un paludisme à *P. falciparum* confirmé et non-compliqué. Traitement par l'atovaquone/chlorhydrate de proguanil 62,5 mg/25 mg ou par la suspension d'amodiaquine. Dans la population en intention de traiter, le taux de guérison à 28 jours était de 87 % dans le groupe atovaquone/proguanil (87/100 sujets). Dans la population per protocole, le taux de guérison à 28 jours était de 95 % dans le groupe atovaquone/proguanil (87/92 sujets). Les taux de guérison parasitologique pour le groupe atovaquone/proguanil étaient respectivement de 88 % et 95 % pour les populations en ITT et PP.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Aucune interaction pharmacocinétique n'est observée entre l'atovaquone et le proguanil aux doses recommandées.

Au cours d'études cliniques durant lesquelles des enfants ont reçu prophylactiquement 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 (voir tableau ci-dessous) :

Taux plasmatiques résiduels [Moyenne ± ET, (intervalle)] d'atovaquone, proguanil et cycloguanil durant la prophylaxie avec atovaquone/proguanil chez l'enfant* et l'adulte

Posologie journalière d'atovaquone/clorhydrate de proguanil	**62,5 mg/25 mg**	**125 mg/50 mg**	**187,5 mg/75 mg**	**250 mg/100 mg**
[Catégorie de poids]	[11-20 kg]	[21-30 kg]	[31-40 kg]	Adulte (> 40 kg)
Atovaquone (?g/ml) *Nb de Sujets*	2,2 ± 1,1 (0,2-5,8) *n = 87*	3,2 ± 1,8 (0,2-10,9) *n = 88*	4,1 ± 1,8 (0,7-8,8) *n = 76*	2,1 ± 1,2 (0,1-5,7) *n = 100*

Posologie journalière d'atovaquone/clorhydrate de proguanil	**62,5 mg/25 mg**	**125 mg/50 mg**	**187,5 mg/75 mg**	**250 mg/100 mg**
Proguanil (ng/ml) *Nb de Sujets*	12,3 ± 14,4 (5,0-14,3) *n = 72*	18,8 ± 11,2 (5,0-87,0) *n = 83*	26,8 ± 17,1 (5,1-55,9) *n = 75*	26,8 ± 14,0 (5,2-73,2) *n = 95*
Cycloguanil (ng/ml) *Nb de Sujets*	7,7 ± 7,2 (5,0-43,5) *n = 58*	8,1 ± 6,3 (5,0-44,1) *n = 69*	8,7 ± 7,3 (6,4-17,0) *n = 66*	10,9 ± 5,6 (5,0-37,8) *n = 95*

* Données mises en commun à partir de deux études

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 lié 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.

Dans le plasma humain, l'administration simultanée des 2 principes actifs n'a pas modifié la fixation protéique de chacun des composants.

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 polymorphe, avec moins de 40 % excrétés sous forme inchangée dans les urines. Ses métabolites, le cycloguanil et le 4-chlorophényl-biguanide, sont également excrétés

dans l'urine.

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

Elimination

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

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

La clairance de l'atovaquone et du proguanil augmente avec le poids corporel, et est environ 70 % plus élevée chez un sujet de 40 kg que chez un sujet de 20 kg. La clairance moyenne chez les patients pédiatriques et adultes pesant entre 5 et 40 kg était comprise entre 0,5 et 6,3 l/h pour l'atovaquone et entre 8,7 et 64 l/h pour le proguanil.

Pharmacocinétique dans l'insuffisance rénale

On ne dispose d'aucune étude chez l'enfant atteint d'insuffisance rénale.

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

La C_{max} et l'ASC de l'atovaquone sont réduites respectivement de 64 % et 54 % chez les patients adultes présentant une insuffisance rénale sévère (30 ml/min/1,73 m^2).

Chez les patients adultes présentant une insuffisance rénale sévère, les demi-vies d'élimination du proguanil ($t_{1/2}$ 39 heures) et du cycloguanil ($t_{1/2}$ 37 heures) sont prolongées, suggérant un risque d'accumulation du médicament en cas de prises répétées (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Pharmacocinétique dans l'insuffisance hépatique

On ne dispose d'aucune étude chez l'enfant atteint d'insuffisance hépatique.

Chez les patients adultes présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, il n'y a pas de différence cliniquement significative dans l'exposition à l'atovaquone par rapport aux patients sains.

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

Aucune donnée n'est disponible chez les patients adultes 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 la 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 les effets de l'association sur la fertilité ou sur le développement pré- et post-natal, mais des études menées avec chacune deux molécules d'ATOVAQUONE/PROGUANIL TEVA n'ont montré aucun effet sur ces paramètres. Chez le lapin, l'atovaquone a provoqué une toxicité maternelle à des concentrations plasmatiques qui s'apparentaient à 0,6 à 1,3 fois l'exposition humaine attendue durant le traitement du paludisme. Les effets indésirables sur le fœtus chez le lapin, notamment une diminution de la longueur du fœtus, une augmentation des résorptions embryonnaires et des pertes post-implantatoires ont été observées seulement suite à une toxicité maternelle.

Chez le lapin, l'association d'atovaquone et de chlorhydrate de proguanil ne s'est pas avérée tératogène ni embryotoxique chez le fœtus à des concentrations plasmatiques allant respectivement jusqu'à 0,34 et 0,82 fois l'exposition humaine attendue durant le traitement du paludisme.

Mutagénicité

Une large batterie de tests de mutagénicité n'a mis en évidence aucun signe indiquant que l'atovaquone ou le proguanil pris séparément ont une activité mutagène.

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 (un antagoniste du dihydrofolate) ont été significativement réduits voire abolis par une supplémentation en acide folique.

Carcinogénicité

Les études de carcinogénicité de l'atovaquone administré seul chez la souris ont montré une incidence accrue des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires. Ces résultats n'ont pas été observés chez le rat, et les tests de mutagénicité ont été négatifs. Ces résultats semblent liés à la sensibilité inhérente de la souris à l'atovaquone, et n'ont pas été considérées comme cliniquement pertinentes.

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

Aucune étude de carcinogénicité 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 à faible substitution (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 (Aluminium/Aluminium) : boîtes de 1, 12, 21, 24, 28, 36 comprimés pelliculés.
Plaquette (Aluminium/PVC) transparente : boîtes de 1, 12, 21, 24, 28, 36 comprimés pelliculés.
Flacon (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant en PP de 33 mm : boîte 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 GENERAL DE GAULLE
92931 PARIS LA DEFENSE CEDEX

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

- 34009 275 003 0 5 :12 comprimés sous plaquette(s) (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