

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

| | |
|---------------------------------|----------|
| Atovaquone | 62,50 mg |
| Chlorhydrate de proguanil | 25,00 mg |

Pour un comprimé pelliculé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé rond, biconvexe et de couleur rose.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement de l'accès palustre simple (non compliqué) à *Plasmodium falciparum*.

Prophylaxie du paludisme à *Plasmodium falciparum* en particulier chez les voyageurs se rendant dans les zones d'endémie où sévissent des souches résistantes aux amino-4-quinoléines (chloroquine, amodiaquine).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Traitement curatif de l'accès palustre à *Plasmodium falciparum* :

Enfants de 9 kg à moins de 11 kg de poids corporel :

3 comprimés en une prise unique par jour pendant 3 jours consécutifs à 24 heures d'intervalle.

Enfants de 5 à 8 kg de poids corporel :

2 comprimés en une prise unique par jour pendant 3 jours consécutifs à 24 heures d'intervalle.

La sécurité et l'efficacité d'ATOVAQUONE/PROGUANIL ZENTIVA 62,5 mg/25 mg/25 mg ENFANTS, comprimé pelliculé dans le traitement de l'accès palustre à *Plasmodium falciparum* n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 5 kg.

Chez les sujets de 11 kg et plus de poids corporel, il convient d'utiliser la présentation ATOVAQUONE/PROGUANIL ZENTIVA plus fortement dosée.

Prophylaxie du paludisme à *Plasmodium falciparum* :

Le traitement sera débuté la veille ou le jour du départ en zone d'endémie. Il sera poursuivi pendant la durée du risque d'impaludation et 7 jours après avoir quitté la zone d'endémie.

Adultes et enfants de plus de 40 kg de poids corporel (environ 12 ans d'âge) :

4 comprimés par jour à heure fixe en une prise unique.

Sujets de 11 à 40 kg de poids corporel :

- sujets de 31 à 40 kg : 3 comprimés par jour à heure fixe en une prise unique.
- sujets de 21 à 30 kg : 2 comprimés par jour à heure fixe en une prise unique.
- sujets de 11 à 20 kg : 1 comprimé par jour à heure fixe.

La sécurité et l'efficacité d'ATOVAQUONE/PROGUANIL ZENTIVA 62,5 mg/25 mg/62,5 mg/25 mg ENFANTS, comprimé pelliculé dans le traitement prophylactique du paludisme à Plasmodium falciparum n'ont pas été établies chez les sujets de moins de 11 kg.

La présentation ATOVAQUONE/PROGUANIL ZENTIVA 250 mg/100 mg, comprimé pelliculé plus fortement dosée est mieux adaptée aux sujets de plus de 40 kg et aux enfants de plus de 12 ans.

Insuffisance hépatique :

Il n'y a pas lieu de prévoir une adaptation de la posologie chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique. L'absence d'étude chez des sujets présentant une insuffisance hépatique sévère ne permet, néanmoins, pas de déterminer l'efficacité et la tolérance dans ces cas (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale :

Il n'y a pas lieu de prévoir une adaptation de la posologie chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère à modérée.

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), le traitement prophylactique par ATOVAQUONE/PROGUANIL ZENTIVA est contre-indiqué (voir rubrique 4.3). Pour traiter un accès palustre à Plasmodium falciparum en cas d'insuffisance rénale sévère, il convient, dans la mesure du possible, d'avoir recours à un traitement curatif alternatif (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés devront être administrés à la même heure chaque jour avec un repas ou une boisson lactée pour favoriser l'absorption de l'atovaquone.

En cas de vomissements survenant dans l'heure qui suit une prise d'ATOVAQUONE/PROGUANIL ZENTIVA, une nouvelle dose doit être administrée.

Chez les enfants de moins de 6 ans, en raison du risque de fausse route les comprimés devront être écrasés avant administration.

4.3. Contre-indications

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

Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) pour l'utilisation en traitement prophylactique du paludisme.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le bénéfice de ce médicament n'est pas établi dans le traitement de l'accès pernicieux, ni dans les formes sévères ou compliquées telles que hyperparasitémie, ?dème pulmonaire ou insuffisance rénale.

En cas de vomissements survenant dans l'heure qui suit une prise d'atovaquone/proguanil une nouvelle dose doit être administrée. En cas de diarrhée, la posologie habituelle est préconisée. En cas de diarrhée ou de vomissement, l'absorption de l'atovaquone peut être réduite ; néanmoins, les essais cliniques étudiant 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. En pratique, il doit être fortement recommandé aux patients d'utiliser des mesures de protection individuelle contre les piqûres de moustiques (répulsifs, moustiquaire). Chez les patients souffrant d'un accès de paludisme aigu et présentant des diarrhées importantes, ou des vomissements, il est préférable, d'avoir recours à un autre traitement antipaludique. Si un traitement par atovaquone/proguanil est néanmoins instauré, l'état clinique et la parasitémie devront être étroitement surveillés.

Occasionnellement, des réactions allergiques sévères notamment des ?dèmes de Quincke et des chocs anaphylactiques ont été rapportées chez des patients prenant atovaquone/proguanil (voir rubrique 4.8). En cas de survenue de réactions allergiques graves, ATOVAQUONE/PROGUANIL ZENTIVA devra être arrêté immédiatement et un traitement approprié devra être initié.

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

Atovaquone/proguanil s'est montré inactif sur les formes hypnozoïtes intrahépatiques de Plasmodium vivax. La survenue d'une reviviscence 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 intrahépatiques. La chimioprophylaxie par atovaquone/proguanil ne prévient pas la survenue d'un accès de reviviscence à Plasmodium vivax ou Plasmodium ovale.

L'expérimentation in vivo chez l'homme suggère une activité d'atovaquone/proguanil sur les formes intrahépatiques de Plasmodium falciparum. Ces données permettent de préconiser l'arrêt du traitement prophylactique dès le 7^{ème} jour après avoir quitté la zone d'endémie. Il conviendra néanmoins, devant l'apparition de symptômes tels que fièvre, frissons, céphalée, troubles digestifs, douleurs abdominales, myalgies dans les jours ou semaines suivants, d'évoquer la possibilité d'une recrudescence à Plasmodium falciparum avant tout.

La survenue d'un exanthème maculo-papuleux fébrile associé à des symptômes systémiques (atteinte hépatique, pulmonaire, rénale, éosinophilie) doit faire craindre une réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (Syndrome de DRESS) et impose l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.8).

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

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

Associations déconseillées

+ Rifampicine

Diminution des concentrations plasmatiques d'atovaquone par l'inducteur enzymatique.

+ Efavirenz

Diminution des concentrations plasmatiques d'atovaquone par l'inducteur enzymatique.

Inhibiteurs de protéases boostées par ritonavir.

Diminution, éventuellement très importante, des concentrations plasmatiques de l'atovaquone par augmentation de son métabolisme.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Anticoagulants oraux

Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le proguanil et après son arrêt.

+ Hormones thyroïdiennes

Risque d'hypothyroïdie clinique chez les patients substitués par hormones thyroïdiennes.

Surveillance des concentrations sériques de T3 et de T4 et adaptation, si besoin, de la posologie de l'hormone thyroïdienne pendant le traitement par l'antipaludique et après son arrêt.

+ Métopropramide, tétracycline

Diminution significative des taux plasmatiques d'atovaquone. Si ces traitements sont associés, l'état clinique du patient et la parasitémie devront être étroitement surveillés. Associations à prendre en compte

+ Rifabutine

Diminution modérée des concentrations plasmatiques d'atovaquone.

+ Indinavir

L'administration concomitante d'atovaquone et d'indinavir a entraîné une diminution significative de l'ordre de 23 % (IC 90 % : 8-35 %) de la concentration plasmatique minimale et de 9 % de l'AUC (IC 90 % : 1-18 %) de l'indinavir. Il convient de rester vigilant sur le risque d'inefficacité de l'indinavir.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique n'est apparu à ce jour avec chacun des principes actifs pris isolément. Toutefois, le suivi de grossesses exposées à cette association est insuffisant pour exclure tout risque.

L'utilisation d'atovaquone/proguanil pendant la grossesse ne doit être envisagée que si le bénéfice attendu pour la mère est supérieur au risque potentiel pour le fœtus.

Le 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 en âge de procréer recevant des suppléments en folate pour prévenir les malformations du tube neural, ces suppléments devront être poursuivis durant le traitement par atovaquone/proguanil.

Allaitement

Chez la femme, l'excrétion de l'atovaquone dans le lait n'est pas connue mais de faibles quantités de proguanil y sont retrouvées. L'allaitement est donc déconseillé pendant le traitement (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

Au cours d'essais cliniques avec Malarone 62,5 mg/25 mg ENFANTS en traitement prophylactique du paludisme, 357 enfants et adolescents de 11 à 40 kg ont reçu ce médicament. La plupart d'entre eux résidaient dans des zones endémiques et ont pris Malarone 62,5 mg/25 mg ENFANTS pendant environ 12 semaines. Les autres ont voyagé en zone d'endémie et la plupart ont pris Malarone 62,5 mg/25 mg ENFANTS pendant 2 à 4 semaines.

Des études en ouvert évaluant le traitement des enfants dont le poids était compris entre 5 kg et < 11 kg ont montré que le profil de sécurité était similaire à celui des enfants pesant de 11 kg à 40 kg, et des adultes.

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

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

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

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

Les effets indésirables sont listés ci-après par système-organe et par fréquence. Les fréquences sont définies comme : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ et $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1000$) et fréquence indéterminée (effets dont la fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Les effets indésirables de chacun des composants de l'association atovaquone/proguanil pris individuellement peuvent être attendus avec atovaquone/proguanil ZENTIVA. Aux doses utilisées pour le traitement et la prophylaxie du paludisme, les effets indésirables d'atovaquone/proguanil sont généralement d'intensité légère et de durée limitée. Il n'y a aucune évidence de toxicité additionnelle suite à la co-administration de l'atovaquone et du proguanil.

Les événements indésirables rapportés sont résumés comme suit :

| Système-organe | Très fréquent | Fréquent | Peu fréquent | Rare | In |
|----------------|---------------|----------|--------------|------|----|
|----------------|---------------|----------|--------------|------|----|

| | | | | | |
|--|---|---|------------------------------|-----------------------------|--|
| Affections hématologiques et du système lymphatique | | Anémie Neutropénie ¹ | | | P av ar m ch pa ur ré |
| Affections du système immunitaire | | Réactions allergiques | | | ? Q C ar (v 4. V |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | | Hyponatrémie ₁ Anorexie | Hyperamylasémie ₁ | | |
| Troubles psychiatriques | | Rêves anormaux Dépression | Anxiété | Hallucinations ₄ | A pa P C |
| Affections du système nerveux | Céphalées | Insomnies Sensations vertigineuses | | | C co |
| Affections cardiaques | | | Palpitations | | Ta |
| Affections gastro-intestinales | Nausées ¹ Vomissements Diarrhées Douleurs abdominales | | Stomatite | | In ga U br |
| Affections hépatobiliaires | | Elévation des enzymes hépatiques ¹ | | | H as m d' 3 é cu é C |

| | | | | | |
|--|--|----------------------------|---|--|--|
| Affections de la peau et du tissu sous - cutané | | Eruption cutanée Prurit | Chute des cheveux ³ Urticaire | | S S J S D E p V D c R p |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | | Fièvre | | | |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | | Toux | | | |

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 présentés des complications liées à une infection avancée par le VIH. Ces événements n'ont pas été observés ou ont été observés à une fréquence plus faible lors des essais cliniques avec l'atovaquone/proguanil.

² Observé lors de la notification spontanée post-commercialisation ; la fréquence est donc indéterminée.

³ Observé avec le proguanil.

⁴ Fréquence calculée sur les données des essais cliniques d'atovaquone/proguanil.

⁵ Des réactions médicamenteuses avec éosinophilie et symptômes systémiques (Syndrome de DRESS) ont été exceptionnellement rapportées (voir rubrique 4.4).

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. Toutefois, dans les cas rapportés de surdosage à l'atovaquone, les effets observés étaient similaires aux effets indésirables connus de ce 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 - code ATC : Antipaludique, P01BB51.

L'atovaquone et le chlorhydrate de proguanil exercent une action inhibitrice à 2 niveaux différents de la synthèse des pyrimidines et entraînent ainsi une inhibition de la réplication de l'acide désoxyribonucléique du Plasmodium.

L'atovaquone inhibe le transport des électrons au niveau du complexe du cytochrome bc1 des mitochondries du parasite et diminue le potentiel de membrane de la mitochondrie. Le chlorhydrate de proguanil agit principalement par l'intermédiaire de son métabolite hépatique, le cycloguanil, inhibiteur de la dihydrofolate réductase. L'inhibition de la dihydrofolate réductase perturbe la synthèse de la désoxythymidilate freinant le métabolisme des folates. Le proguanil possède également un mécanisme d'action indépendant du métabolisme du cycloguanil. Le proguanil seul peut potentialiser l'action de l'atovaquone pour diminuer le potentiel de membrane de la mitochondrie du parasite. Ces mécanismes d'action entraînent une synergie schizonticide de l'association proguanil/atovaquone.

En présence de Plasmodium vivax, le traitement des accès palustres par atovaquone/proguanil n'a pas permis de prévenir une recrudescence de la parasitémie témoignant de l'absence d'activité d'atovaquone/proguanil sur les formes hypnozoïtes intrahépatiques de Plasmodium vivax.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Aucune interaction pharmacocinétique n'a été 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.

Sa biodisponibilité est faible. Lorsqu'elle est mesurée après absorption de nourriture, elle est de l'ordre de 21 % (IC 90 % : 17 % - 27 %). Elle est améliorée par la prise associée d'un repas riche en graisse. L'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (AUC) mesurées dans ces conditions est en moyenne de 2 à 3 fois plus importante et la C_{max} est 5 fois plus élevée que chez le sujet à jeun.

La biodisponibilité du chlorhydrate de proguanil n'est pas influencée par la prise alimentaire. La concentration maximale (C_{max}) est obtenue en 3 à 4 heures.

Distribution

L'atovaquone est fortement liée aux protéines plasmatiques (> 99 %). In vitro, elle ne déplace pas d'autres molécules fortement liées (quinine, phénytoïne) de leurs sites de liaison. La probabilité de survenue d'une interaction médicamenteuse in vivo liée à ce mécanisme est donc faible.

Le volume de distribution (Vd/F) de l'atovaquone est de 8,8 l/kg.

La fixation protéique du proguanil est de 75 %. Son volume de distribution apparent (Vd/F) est de l'ordre de 25 l/kg chez l'adulte et de 20 à 79 l/kg chez l'enfant pesant respectivement de 40 à 5 kg. Sa concentration intra-érythrocytaire est environ 5 fois supérieure à sa concentration plasmatique. Par contre, les concentrations de cycloguanil dans le sang et le plasma sont équivalentes.

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.

Le chlorhydrate de proguanil est partiellement métabolisé au niveau hépatique par les CYP450 3A et 2C19 en cycloguanil et 4-chlorophénylbiguanide. Il existe une variabilité interindividuelle du métabolisme du proguanil lié au phénotype du cytochrome CYP2C19.

Elimination

L'atovaquone est essentiellement éliminée par voie hépatique et biliaire. L'élimination urinaire est négligeable. 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.

Après administration par voie orale, la clairance de l'atovaquone observée dans les études réalisées chez l'adulte et l'enfant pesant plus de 40 kg est de 0,05 à 0,16 l/h/kg. La valeur de la clairance est d'environ 0,06 à 0,21 l/h/kg chez l'enfant pesant respectivement de 40 à 11 kg, et de 0,21 à 0,25 l/h/kg chez les enfants pesant respectivement de 10 à 5 kg.

Le chlorhydrate de proguanil est partiellement métabolisé : moins de 40 % sont éliminés sous forme inchangée dans les urines. Les métabolites du proguanil, le cycloguanil et le 4-chlorophénylbiguanide, sont également éliminés dans les urines. Les demi-vies d'élimination du proguanil et du cycloguanil sont d'environ 12 à 15 heures, chez l'adulte et l'enfant. Après administration par voie orale, la clairance du proguanil chez l'adulte pesant de 80 à 41 kg est respectivement de 0,85 à 1,6 l/h/kg. La clairance a été retrouvée à environ 1,01 à 2,2 l/h/kg chez l'enfant pesant respectivement de 40 à 11 kg, et de 1,5 à 2,7 l/h/kg chez les enfants pesant respectivement de 10 à 5 kg.

Enfant

La cinétique n'a pas été établie chez les enfants caucasiens. Au vu des résultats des études déterminant les paramètres cinétiques chez l'enfant, qui ont retrouvé des différences significatives entre les enfants d'ethnie asiatique et ceux d'origine africaine, des différences d'exposition systémiques en fonction de l'ethnie d'origine ne peuvent être exclues aux doses préconisées.

Sujet âgé

Il n'a pas été mis en évidence de différence cliniquement significative de l'absorption chez les sujets âgés. La biodisponibilité du cycloguanil est plus élevée chez le sujet âgé que chez le sujet jeune alors que la demi-vie d'élimination n'est pas modifiée, mais ces variations n'entraînent pas de retentissement cliniquement significatif conduisant à une adaptation de la posologie.

Insuffisant rénal

Il n'a pas été réalisé d'étude chez l'enfant atteint d'insuffisance rénale.

Chez l'adulte, 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 ces sujets, les demi-vies d'élimination du proguanil et du cycloguanil étaient augmentées ($t_{1/2} = 39$ h ; $t_{1/2} = 37$ h respectivement). Ces résultats suggèrent un risque d'accumulation lors de l'administration réitérée chez des sujets dont la clairance de la

créatinine est inférieure à 30 ml/min.

Insuffisant hépatique

Il n'a pas été réalisé d'étude chez l'enfant atteint d'insuffisance hépatique.

Chez les adultes présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, il n'a pas été mis en évidence de différence significative des paramètres pharmacocinétiques de l'atovaquone par rapport aux sujets sains. Chez ces patients, l'aire sous la courbe des concentrations de proguanil était augmentée de 85 % sans modification de la demi-vie d'élimination mais les concentrations maximales et l'aire sous la courbe des concentrations de cycloguanil étaient diminuées de 65 à 68 %. Il n'existe pas de données disponibles en cas d'insuffisance hépatique sévère.

5.3. Données de sécurité préclinique

Toxicité après administrations répétées

Les résultats des études de toxicité après administrations répétées de doses d'atovaquone (? 100 mg/kg/jour) et de chlorhydrate de proguanil (? 40 mg/kg/jour) pris séparément ou en association ont montré une toxicité réversible attribuable uniquement au proguanil. Aucune toxicité additionnelle attribuable à l'atovaquone seule ou à l'association des deux produits n'a été observée. La dose sans effet toxique pour l'association atovaquone/chlorhydrate de proguanil est respectivement de 50 et 20 mg/kg/jour chez le chien après 30 jours de traitement.

Potentiel mutagène

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

Aucune étude spécifique n'a été réalisée avec l'association atovaquone/proguanil.

Potentiel carcinogène

Les études menées chez la souris avec l'atovaquone administrée seule ont révélé une augmentation de l'incidence des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires. Ces observations n'ont pas été retrouvées chez le rat. Les résultats de ces études n'ont pas été considérés comme prédictifs d'un risque pour l'homme.

Aucune étude spécifique de cancérogénèse du proguanil, administré seul ou en association avec l'atovaquone, n'est disponible.

Etudes de reproduction

Les études de reproduction réalisées chez l'animal (rat et lapin) n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène pour des doses d'atovaquone et de chlorhydrate de proguanil allant jusqu'à respectivement 50 et 20 mg/kg/jour chez le rat, ou jusqu'à 100 et 40 mg/kg/jour chez le lapin. Chez la lapine recevant de l'atovaquone seule à des doses ? 1200 mg/kg/jour, une augmentation de l'incidence des résorptions embryonnaires et une diminution de la taille et du poids des fœtus ont été observées. Ces effets semblent dus à une toxicité secondaire de l'atovaquone chez les lapines gravides.

Allaitement

Chez la rate, les concentrations d'atovaquone dans le lait atteignent 30 % des concentrations plasmatiques.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau : Hydroxypropylcellulose faiblement substituée, cellulose microcristalline, povidone, carboxyméthylamidon sodique, stéarate de magnésium, poloxamère 188.

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

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

5 ans.

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

12 comprimés sous plaquette avec sécurité enfant (PVC-Aluminium/Papier).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

LABORATOIRE GLAXOSMITHKLINE

23, RUE FRANCOIS JACOB

92500 RUEIL-MALMAISON

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

- 34009 274 897 8 5 : 12 comprimés sous plaquette avec sécurité enfant (PVC-Aluminium/Papier).

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

Date de première autorisation : 22 juillet 2013

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.