

**Mentions Légales Longues ATOVAQUONE/PROGUANIL SIGMA-TAU
250 mg/100 mg comprimé pelliculé**

FORMES et PRÉSENTATIONS ATOVAQUONE/PROGUANIL SIGMA-TAU 250 mg/100 mg comprimé pelliculé. COMPOSITION Chaque comprimé contient 250 mg d'atovaquone et 100 mg de chlorhydrate de proguanil. Comprimé pelliculé. Comprimé pelliculé marron rosé à marron, rond, biconvexe, à bords biseautés, portant l'inscription en creux « 404 » sur une face et « G » sur l'autre. *Excipients* : Noyau : Poloxamer 188, cellulose microcristalline, hydroxypropylcellulose à faible substitution, povidone (K30), carboxyméthylamidon sodique (Type A), silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium. Pelliculage : Hypromellose, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172), macrogol 400, macrogol 8000. **INDICATIONS** Traitement de l'accès palustre, non compliqué, à *Plasmodium falciparum* chez l'adulte et chez l'enfant de 11 kg ou plus. Prophylaxie du paludisme à *Plasmodium falciparum* chez l'adulte et chez l'enfant de plus de 40 kg, en particulier dans les zones de résistance aux autres antipaludiques. Comme ATOVAQUONE/PROGUANIL SIGMA-TAU 250 mg/100 mg comprimé pelliculé est efficace contre les *P.falciparum* sensibles et ceux résistants aux médicaments, il est particulièrement recommandé pour la prophylaxie et le traitement du paludisme à *P. falciparum* dans lequel l'agent pathogène peut être résistant aux autres antipaludéens. Il convient de prendre en considération les recommandations officielles diffusées par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et les autorités sanitaires locales, relatives à la prévalence locale de la résistance médicamenteuse en zone d'endémie pour une utilisation adaptées des antipaludiques. **POSOLOGIE et MODE D'ADMINISTRATION**

Mode d'administration : Voie orale. Les comprimés seront administrés chaque jour à heure fixe avec un repas ou une boisson lactée pour favoriser l'absorption. En cas d'intolérance digestive, les comprimés pourront être administrés à jeun, mais l'exposition systémique de l'atovaquone peut être moindre. En cas de vomissements dans l'heure suivant la prise, l'administration de la dose sera renouvelée. Il est préférable de ne pas écraser les comprimés.

Posologie : Prophylaxie du paludisme à *Plasmodium falciparum*: Le traitement sera débuté 24 à 48 heures avant l'arrivée en zone d'endémie. Il sera poursuivi pendant la durée du risque d'impaludation et 7 jours après avoir quitté la zone d'endémie. Chez les patients résidant en zone d'endémie (patients semi-immunisés), l'efficacité et la tolérance de ATOVAQUONE/PROGUANIL SIGMA-TAU 250 mg/100 mg comprimé pelliculé ont été démontrées au cours d'études d'une durée allant jusqu'à 12 semaines. Chez les patients non-immunisés, la durée moyenne d'exposition au cours des études cliniques était de 27 jours. Adulte, adolescent et enfant de plus de 40 kg de poids corporel (environ 12 ans d'âge): 1 comprimé par jour à heure fixe. Les comprimés pelliculés d'ATOVAQUONE/PROGUANIL SIGMA-TAU 250 mg/100 mg comprimé pelliculé ne sont pas adaptés aux sujets de moins de 40 kg. **Traitement curatif de l'accès palustre à *Plasmodium falciparum*** : Adultes et enfants de plus de 40 kg de poids corporel (environ 12 ans d'âge): 4 comprimés en une prise unique par jour pendant 3 jours consécutifs à 24 heures d'intervalle. Sujets de 11 kg ou plus de poids corporel: ≥ 11 à < 20 kg: 1 comprimé par jour pendant 3 jours consécutifs à 24 heures d'intervalle. ≥ 20 à < 30 kg: 2 comprimés en une prise unique par jour pendant 3 jours consécutifs à 24 heures d'intervalle. ≥ 30 à < 40 kg: 3 comprimés en une prise unique par jour pendant 3 jours consécutifs à 24 heures d'intervalle. ≥ 40 kg de poids corporel: voir posologie adulte. Sujets âgés: Les données de cinétique montrent qu'il n'y a pas lieu de prévoir de précaution particulière ou d'ajuster la posologie chez les sujets âgés (voir rubrique Propriétés pharmacocinétiques). Posologie en cas d'insuffisance hépatique Les données de pharmacocinétique disponibles indiquent qu'il n'y a pas lieu de prévoir de précaution

**Mentions Légales Longues ATOVAQUONE/PROGUANIL SIGMA-TAU
250 mg/100 mg comprimé pelliculé**

particulière ou d'ajuster la posologie en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée. En cas d'insuffisance hépatique sévère, bien qu'aucune étude n'ait été réalisée, il n'y a pas lieu a priori de prévoir de précaution particulière ou d'ajuster la posologie (voir rubrique Propriétés pharmacocinétiques). Posologie en cas d'insuffisance rénale Les données de pharmacocinétique disponibles indiquent qu'il n'y a pas lieu de prévoir un ajustement de la posologie chez les personnes 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 SIGMA-TAU 250 mg/100 mg comprimé pelliculé, est contre-indiqué (voir rubrique Contre-indications). Pour traiter un accès palustre dans cette situation, il conviendra, dans la mesure du possible, d'avoir recours à un traitement curatif alternatif (voir rubriques Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

CONTRE-INDICATIONS Hypersensibilité à une ou aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Liste des excipients. Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) pour l'utilisation en traitement prophylactique du paludisme. ATOVAQUONE/PROGUANIL SIGMA-TAU 250 mg/100 mg comprimé pelliculé est contre-indiqué pour la prophylaxie à *P.falciparum* chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).

MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI En cas de vomissements survenant dans l'heure qui suit la prise d'ATOVAQUONE/PROGUANIL SIGMA-TAU 250 mg/100 mg comprimé pelliculé en traitement prophylactique, la dose devra être réadministrée. En cas de diarrhée, la posologie habituelle est préconisée. L'absorption de l'atovaquone peut être réduite en cas de diarrhée ou de vomissement; néanmoins, les essais cliniques étudiant l'association atovaquone/proguanil en prophylaxie n'ont pas détecté d'échecs de la prophylaxie. Cependant, comme avec les autres traitements antipaludiques, il doit être fortement recommandé aux patients de poursuivre les mesures de prévention contre le paludisme en appliquant des mesures de protection individuelle contre les piqûres de moustiques (répulsifs, moustiquaire...). En cas de diarrhées importantes, ou des vomissements itératifs lors d'un accès palustre, il est préférable d'avoir recours à un autre traitement antipaludique. Si un traitement par ATOVAQUONE/PROGUANIL SIGMA-TAU 250 mg/100 mg comprimé pelliculé est néanmoins instauré, l'état clinique du patient et la parasitémie devront être étroitement surveillés. ATOVAQUONE/PROGUANIL SIGMA-TAU 250 mg/100 mg comprimé pelliculé n'a pas fait l'objet d'études cliniques dans le traitement du neuropaludisme ou des autres manifestations graves du paludisme compliqué telles que l'hyperparasitémie, l'œdème pulmonaire ou l'insuffisance rénale. Des réactions allergiques sévères (telles qu'un choc anaphylactique) peuvent survenir avec la prise d'ATOVAQUONE/PROGUANIL SIGMA-TAU 250 mg/100 mg comprimé pelliculé. En cas de survenue d'une réaction allergique (voir la section Effets indésirables), les prises de ce médicament seront interrompues et relayée par un traitement alternatif. Il a été démontré que ATOVAQUONE/PROGUANIL SIGMA-TAU 250 mg/100 mg comprimé pelliculé est inactif vis-à-vis des hypnozoïtes de *Plasmodium vivax* car une récurrence parasitaire est fréquemment survenue lors du traitement d'un paludisme à *P. Vivax* avec ATOVAQUONE/PROGUANIL SIGMA-TAU 250 mg/100 mg comprimé pelliculé en monothérapie. Chez les voyageurs dans une zone à risque élevé de *P. vivax* ou *P. ovale*, ainsi qu'en cas d'accès palustre à l'un de ces parasites, il convient d'avoir recours à un médicament actif sur les formes hypnozoïtes. La réapparition d'un accès palustre par recrudescence de la parasitémie à *P.falciparum* après un traitement initial bien conduit par ATOVAQUONE/PROGUANIL SIGMA-TAU 250 mg/100

**Mentions Légales Longues ATOVAQUONE/PROGUANIL SIGMA-TAU
250 mg/100 mg comprimé pelliculé**

mg comprimé pelliculé, de même qu'un échec de la prophylaxie, imposent le recours à un autre antipaludéen schizonticide sanguin pour traiter l'accès car ces événements peuvent refléter une résistance au parasite. La parasitémie doit être surveillée étroitement chez les patients traités par tétracycline (voir rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). L'administration concomitante d'ATOVAQUONE/PROGUANIL SIGMA-TAU 250 mg/100 mg comprimé pelliculé et d'éfavirenz ou d'inhibiteurs de protéase boostés doit être évitée autant que possible (voir rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). L'administration concomitante d'ATOVAQUONE/PROGUANIL SIGMA-TAU 250 mg/100 mg comprimé pelliculé et de rifampicine ou de rifabutine n'est pas recommandée (voir rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). L'utilisation concomitante de métoprolol est déconseillée. Un autre traitement antiémétique doit être administré (voir rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). La prudence est recommandée lors de l'instauration ou de l'arrêt d'une prophylaxie ou d'un traitement par ATOVAQUONE/PROGUANIL SIGMA-TAU 250 mg/100 mg comprimé pelliculé chez des patients traités de manière continue avec de la warfarine ou un autre anticoagulant coumarinique (voir rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). L'atovaquone peut augmenter la concentration de l'étoposide et de son métabolite (voir rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), il conviendra, dans la mesure du possible, d'avoir recours à un traitement curatif antipaludique alternatif (voir les rubriques Posologie et mode d'administration, Contre-indications et Propriétés pharmacocinétiques). La tolérance et l'efficacité d'ATOVAQUONE/PROGUANIL SIGMA-TAU 250 mg/100 mg comprimé pelliculé administré pour la prophylaxie du paludisme à des patients d'un poids inférieur à 40 kg ou pour le traitement du paludisme chez des patients pédiatriques pesant moins de 11 kg n'ont pas été établies. **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS** L'administration concomitante de rifampicine ou de rifabutine n'est pas recommandée car une diminution respectivement d'environ 50% et 34% des taux plasmatiques d'atovaquone est connue (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Le traitement concomitant avec la métoprolol est associé à une diminution significative (50 % environ) des concentrations plasmatiques d'atovaquone (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Un autre traitement antiémétique doit être administré. Une diminution des concentrations plasmatiques d'atovaquone jusqu'à 75 % est observée (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) lors d'une administration concomitante avec l'efavirenz ou des inhibiteurs de protéases boostés. Cette association doit être évitée autant que possible (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Le proguanil peut potentialiser l'effet anticoagulant de la warfarine et des autres anticoagulants coumariniques, ce qui peut conduire à une augmentation du risque hémorragique. Le mécanisme de cette interaction médicamenteuse potentielle n'a pas été établi. Il convient d'être prudent en cas d'instauration ou d'arrêt d'une prophylaxie ou d'un traitement du paludisme par l'association atovaquone/proguanil chez les patients traités au long cours par anticoagulants oraux. Il peut être nécessaire d'ajuster la dose de l'anticoagulant oral au cours du traitement par ATOVAQUONE/PROGUANIL SIGMA-TAU 250 mg/100 mg comprimé pelliculé ou après son arrêt, en se basant sur les résultats de l'INR. Le traitement concomitant avec de la

**Mentions Légales Longues ATOVAQUONE/PROGUANIL SIGMA-TAU
250 mg/100 mg comprimé pelliculé**

tétracycline a été associé à une diminution des concentrations plasmatiques d'atovaquone. L'administration concomitante d'atovaquone et d'indinavir a entraîné une diminution significative de l'ordre de 23 % (IC90 %: 8-35 %) de la concentration plasmatique minimale (Cmin) et de 9 % de l'AUC (IC90 %: 1-18 %) de l'indinavir. Il convient de rester vigilant sur le risque d'inefficacité de l'indinavir du fait de la diminution des concentrations plasmatiques. La co-administration d'atovaquone à la posologie de 45 mg/kg/jour à des enfants (n = 9) atteints de leucémie aiguë lymphoblastique, à des fins de prévention de la pneumocystose pulmonaire (PCP), induit une augmentation médiane respective de 8,6 % (p = 0,055) et de 28,4 % (p = 0,031) des concentrations plasmatiques (AUC) de l'étoposide et de son métabolite, l'étoposide catéchol (par rapport à la co-administration d'étoposide et de triméthoprim-sulfaméthoxazole). La prudence est recommandée chez les patients recevant un traitement concomitant par l'étoposide (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Le proguanil est principalement métabolisé par le CYP2C19. Néanmoins, on ne connaît pas d'interactions pharmacocinétiques potentielles avec d'autres substrats, inhibiteurs (par ex. moclobémide, fluvoxamine) ou inducteurs (par ex. artémisinine, carbamazépine) du CYP2C19 (voir rubrique Propriétés pharmacocinétiques). L'atovaquone est fortement liée aux protéines plasmatiques (> 99 %). In vitro, elle ne déplace pas d'autres molécules fortement liées (quinine, phénytoïne) de leur site de liaison. La probabilité de survenue d'une interaction médicamenteuse in vivo liée à ce mécanisme est donc faible.

GROSSESSE et ALLAITEMENT Grossesse : L'innocuité de l'administration conjointe d'atovaquone et du chlorhydrate de proguanil pendant la grossesse chez la femme n'a pas été établie et les risques potentiels ne sont pas connus. Les études de reproduction réalisées chez l'animal (rat et lapin) avec atovaquone/proguanil n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. Il n'a pas été montré d'effet sur la parturition ou le développement pré- et post-natal avec chacun des principes actifs étudiés individuellement. Au cours d'une étude de reproduction réalisée chez le lapin, une toxicité maternelle a été observée chez les lapines en gestation (voir rubrique Données de sécurité préclinique). L'utilisation d'ATOVAQUONE/PROGUANIL SIGMA-TAU 250 mg/100 mg comprimé pelliculé pendant la grossesse ne devrait être envisagée que si nécessaire. Le proguanil agit en inhibant la dihydrofolate réductase parasitaire mais il n'y a pas de données cliniques indiquant que les suppléments en folate diminuent l'efficacité du médicament. La supplémentation en folates préconisée chez les femmes en âge de procréer pour la prévention des anomalies du tube neural, doit être poursuivi pendant la prise d'ATOVAQUONE/PROGUANIL SIGMA-TAU 250 mg/100 mg comprimé pelliculé. Allaitement Des études chez le rat ont montré un taux d'excrétion d'atovaquone dans le lait maternel de 30 %. Chez la femme, l'excrétion de l'atovaquone dans le lait n'est pas connue; de faibles quantités de proguanil y sont retrouvées. L'allaitement est donc déconseillé au cours de l'administration par ATOVAQUONE/PROGUANIL SIGMA-TAU 250 mg/100 mg comprimé pelliculé.

EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES Des cas d'étourdissement ont été rapportés. La conduite des véhicules, l'utilisation des machines ou la réalisation d'activités pouvant compromettre la sécurité personnelle ou celle d'autrui sont déconseillées en cas de survenue de tels effets.

EFFETS INDÉSIRABLES Dans des études cliniques réalisées avec l'association atovaquone/proguanil en traitement curatif d'un accès palustre, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des douleurs abdominales, des céphalées, une anorexie, des nausées, des vomissements, une diarrhée et une toux. Dans des études cliniques réalisées avec

**Mentions Légales Longues ATOVAQUONE/PROGUANIL SIGMA-TAU
250 mg/100 mg comprimé pelliculé**

l'association atovaquone/proguanil en prophylaxie du paludisme, les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été des céphalées, des douleurs abdominales et une diarrhée. Les effets indésirables pour lesquels il a été rapporté une relation de causalité suspecte (au moins probable) avec l'association atovaquone/proguanil dans des études cliniques ou des notifications spontanées de pharmacovigilance, sont listés ci-après par système-organe et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$), rare ($\geq 1/1000$ et $< 1/100$), fréquence indéterminée: fréquence ne pouvant être déterminée à partir des données disponibles. Il existe peu de données concernant la tolérance à long terme chez les enfants. En particulier, les effets à long terme de ATOVAQUONE/PROGUANIL SIGMA-TAU 250 mg/100 mg comprimé pelliculé sur la croissance, la puberté et le développement général n'ont pas été étudiés.

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Rare	Fréquence indéterminée ²
Affections du système sanguin et lymphatique		Anémie Neutropénie ¹		Pancytopénie chez les patients avec insuffisance rénale sévère ³
Troubles du système immunitaire		Réactions allergiques		Œdème de Quincke ³ anaphylaxie (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi), vascularite ³
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Hyponatrémie ¹ Anorexie	Elévation du taux d'amylase ¹	
Troubles psychiatriques		Rêves anormaux Dépression	Anxiété Hallucinations	Crise de panique Pleurs Cauchemars Troubles psychotiques

**Mentions Légales Longues ATOVAQUONE/PROGUANIL SIGMA-TAU
250 mg/100 mg comprimé pelliculé**

Affections du système nerveux	Céphalées	Insomnie, Etourdissements		Crises convulsives
Troubles cardiaques			Palpitations	Tachycardie
Troubles gastro-intestinaux	Nausées ¹ Vomissements Diarrhée Douleurs abdominales		Stomatite	Intolérance gastrique ³ Ulcérations buccales ³
Troubles hépatobiliaires		Elévation des enzymes hépatiques ^{1,4}		Hépatite Cholestase ³
Troubles cutanés et sous-cutanés		Prurit Eruption	Alopécie Urticaire	Syndrome de Stevens-Johnson Erythème polymorphe Phlyctènes Exfoliation cutanée Réactions de photosensibilité
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fièvre		

**Mentions Légales Longues ATOVAQUONE/PROGUANIL SIGMA-TAU
250 mg/100 mg comprimé pelliculé**

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Toux		
--	--	------	--	--

. Fréquence estimée sur la base des études initiales conduites avec atovaquone. Les doses d'atovaquone utilisées dans les études conduites avec l'atovaquone étaient plus élevées que celles utilisées dans le paludisme et les complications rapportées étaient le plus souvent en relation avec la pathologie liée au VIH sous-jacente. En conséquence, la relation de causalité entre les effets indésirables et l'atovaquone est difficile à mesurer. Ces effets ont pu être notés à une fréquence moins élevée ou ne pas être notés du tout, au cours d'essais cliniques avec l'association atovaquone/proguanil.². Effets rapportés par notifications spontanées de pharmacovigilance après mise sur le marché. La fréquence ne peut être déterminée.³. Effets rapportés avec le proguanil.⁴. Les anomalies hépatiques rapportées au cours des essais cliniques conduits avec l'association atovaquone/proguanil ont été réversibles et sans conséquences cliniques. **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.ansm.sante.fr **SURDOSAGE**
L'expérience est insuffisante pour prédire les conséquences ou proposer un traitement spécifique du surdosage de ATOVAQUONE/PROGUANIL SIGMA-TAU 250 mg/100 mg comprimé pelliculé. Cependant, dans les cas rapportés de surdosage d'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 standard.

PHARMACODYNAMIE **Classe** **pharmacothérapeutique:**
ANTIPALUDIQUES, BIGUANIDES, PROGUANIL, Code ATC association: **P01BB51**.

L'atovaquone et le chlorhydrate de proguanil 250 mg/100 mg est une association fixe d'atovaquone et de chlorhydrate de proguanil. L'association exerce un effet schizonticide sanguin ainsi qu'un effet dirigé contre les schizontes hépatiques de Plasmodium falciparum.

Mode d'action 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 desoxyribonucléique 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 mitochondrial. 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 de son métabolite le cycloguanil. Le proguanil, à lui seul, peut potentialiser l'action de l'atovaquone pour diminuer le potentiel de membrane de la mitochondrie du parasite. Ce dernier mécanisme pourrait expliquer la synergie rencontrée lorsque l'atovaquone et le proguanil sont utilisés en association. **Microbiologie** L'atovaquone exerce une activité puissante vis-à-vis de Plasmodium spp (CI50 in vitro vis-à-vis de P. falciparum 0,23 - 1,43 ng/ml). L'atovaquone ne présente pas de résistance croisée avec tout autre médicament antipaludéen actuellement utilisé. Les études in vitro de plus de 30 souches

**Mentions Légales Longues ATOVAQUONE/PROGUANIL SIGMA-TAU
250 mg/100 mg comprimé pelliculé**

de *P. falciparum* ont permis de détecter une résistance à la chloroquine (41 % des souches), à la quinine (32 % des souches), à la méfloquine (29 % des souches) et à l'halofantrine (48 % des souches), mais pas à l'atovaquone (0 % des souches). L'activité antipaludéenne du proguanil s'exerce principalement par l'intermédiaire du métabolite principal, le cycloguanil ((CI50 in vitro vis-à-vis de diverses souches de *P. falciparum* 4-20 ng/ml ; une certaine activité du proguanil et d'un autre métabolite, le 4-chlorophénylbiguanide, est observée in vitro à 600-3000 ng/ml). ATOVAQUONE/PROGUANIL SIGMA-TAU 250 mg/100 mg comprimé pelliculé est une association fixe d'atovaquone et de chlorhydrate de proguanil qui exerce un effet schizonticide sanguin ainsi qu'un effet dirigé contre les schizontes hépatiques de *Plasmodium falciparum*, qui sont résistants aux autres antipaludéens par exemple la chloroquine, l'halofantrine, la méfloquine, l'amidiaoquine, et l'association chloroquine + pyriméthamine/sulfadoxine. Des études in vitro réalisées sur le *P. falciparum* ont montré une action synergique de l'association atovaquone/proguanil. Ce renforcement d'efficacité a également été montré dans des études cliniques menées chez des patients immunisés et non immunisés.

PHARMACOCINÉTIQUE Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée entre l'atovaquone et le proguanil à la dose recommandée. Dans des études cliniques, les concentrations minimales de l'atovaquone, du proguanil et du cycloguanil observées chez des enfants ayant reçu les doses d'atovaquone/proguanil adaptées en fonction de leur poids, sont en moyenne restées dans l'intervalle des concentrations plasmatiques observées chez les adultes.

Absorption L'atovaquone est très lipophile, et est peu soluble dans l'eau. La pharmacocinétique de l'atovaquone est similaire pour les sujets sains et pour les patients infectés par le VIH. Il n'y a pas de données de biodisponibilité chez les sujets sains. Chez les patients infectés par le VIH, la biodisponibilité absolue d'une dose unique de 750 mg de comprimés d'atovaquone, pris avec de la nourriture, est de 23 %, avec une variabilité interindividuelle d'environ 45 %. L'absorption de l'atovaquone 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 2 à 3 fois plus importante et la Cmax est 5 fois plus élevée que chez le sujet à jeun. Il convient donc de recommander la prise du traitement avec des aliments ou une boisson lactée (voir rubrique Posologie et mode d'administration). Le chlorhydrate de proguanil est rapidement et largement absorbé (concentration maximale (Cmax) obtenue en 3 à 4 heures), indépendamment de la prise de nourriture.

Distribution Le volume apparent de distribution de l'atovaquone et du proguanil est fonction du poids corporel du sujet traité. L'atovaquone est fortement liée aux protéines plasmatiques (> 99 %). In vitro, elle ne déplace pas d'autres molécules fortement liées (quinine, phénytoïne) de leur site de liaison. La probabilité de survenue d'une interaction médicamenteuse in vivo liée à ce mécanisme est donc faible. 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 %. Son volume de distribution apparent (Vd/F) est de l'ordre de 25 l/kg chez l'adulte de 40 kg et de 20 à 79 l/kg chez l'enfant de 5 kg de poids corporel. La concentration intra-érythrocytaire du proguanil 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, 40 % de la dose administrée étant éliminé par voie urinaire sous

**Mentions Légales Longues ATOVAQUONE/PROGUANIL SIGMA-TAU
250 mg/100 mg comprimé pelliculé**

forme inchangée. Il existe une variabilité interindividuelle du métabolisme du proguanil lié au phénotype du cytochrome CYP2C19 qui ne semble pas avoir de retentissement clinique sur l'effet dans le traitement ou la prophylaxie du paludisme avec l'association atovaquone/proguanil. Élimination L'atovaquone est essentiellement éliminée par voie hépatique et biliaire et est retrouvé en majorité dans les selles ($\geq 90\%$) sous forme inchangée. 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. 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-chlorophénylbiganide, 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 et de l'atovaquone augmente en fonction du poids, et est environ 70 % plus élevée chez un sujet de 80 kg comparée à un sujet de 40 kg. Chez les patients pédiatriques et adultes pesant entre 10 et 80 kg la clairance moyenne est comprise entre 0,8 et 10,8 l/h pour l'atovaquone, et entre 15 et 106 l/h pour le proguanil. Sujets âgés La vitesse et le taux d'absorption de l'atovaquone et du proguanil ne varient pas de façon significative chez les sujets âgés par rapport aux sujets plus jeunes (ASC augmentée de 140 % et la Cmax de 80 %). 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; ces variations n'entraînent pas de retentissement cliniquement significatif qui nécessiterait une adaptation de la posologie (voir rubrique Posologie et mode d'administration). Insuffisant rénal Il n'y a pas d'études chez les enfants avec une insuffisance rénale. Chez les adultes présentant une insuffisance rénale légère à modérée, les valeurs mesurées de la clairance après administration orale et/ou de l'ASC pour l'atovaquone, le proguanil et le cycloguanil restent dans la limite des valeurs observées chez le patient ayant une fonction rénale normale. La Cmax et l'ASC de l'atovaquone sont diminuées de 64 % et 54 %, respectivement, chez le patient présentant une insuffisance rénale sévère. Chez le patient présentant une insuffisance rénale sévère, une augmentation des demi-vies d'élimination du proguanil (t_{1/2} 39 h) et du cycloguanil (t_{1/2} 37 h) sont observées, entraînant un risque d'accumulation après administrations répétées (voir rubriques Posologie et mode d'administration et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Insuffisant hépatique Il n'y a pas d'études chez les enfants avec une insuffisance hépatique. Chez les adultes présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, il n'a pas été mis en évidence de différence cliniquement significative des paramètres pharmacocinétiques de l'atovaquone par rapport aux sujets sains. Chez ces patients, l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques 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 85 %. Il n'y a pas de données disponibles chez les patients avec insuffisance hépatique sévère (Voir rubrique Posologie et mode d'administration). **DONNEES DE SECURITE PRECLINIQUE**
Toxicité après administration réitérée: Les résultats des études de toxicité après administrations réitérées de l'association atovaquone-chlorhydrate de proguanil ont montré une toxicité réversible attribuable uniquement au proguanil à des doses correspondant à une marge thérapeutique étroite. Compte tenu de l'expérience acquise en clinique avec le proguanil largement utilisé aux doses préconisées chez l'homme avec un profil de sécurité acceptable, les résultats observés chez l'animal ne sont pas considérés comme prédictifs d'un risque spécifique chez l'homme. **Études de reproduction:** Les études de reproduction

**Mentions Légales Longues ATOVAQUONE/PROGUANIL SIGMA-TAU
250 mg/100 mg comprimé pelliculé**

réalisées chez le rat et le lapin n'ont pas montré d'effet tératogène de l'association atovaquone/proguanil. Il n'y a pas de données disponibles concernant les effets de l'association sur la fertilité ou sur le développement pré- et post-natal, mais des études sur les composants individuels n'ont montré aucun effet sur ces paramètres. Dans une étude menée avec l'association atovaquone/proguanil chez des lapines gravides, les effets observés avec des expositions systémiques proches de celles correspondant à la thérapeutique humaine correspondaient à une toxicité maternelle non clairement expliquée. **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. Le test d'Ames réalisé avec le cycloguanil, métabolite actif du proguanil, était négatif alors que les tests micronucléus de souris et cellules de lymphome de souris étaient positifs. Les tests réalisés avec le cycloguanil (antagoniste de la dihydrofolate réductase) se sont négativés avec l'adjonction d'acide folique. **Cancérogénicité:** 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. Ces résultats peuvent être liés à la sensibilité spécifique de la souris à l'atovaquone et n'ont pas été considérés comme prédictifs d'un risque pour l'homme. Des études de carcinogénèse du proguanil seul n'ont pas montré de signes de carcinogénicité chez le rat et la souris. Aucune étude spécifique de cancérogénèse du proguanil, en association avec l'atovaquone, n'est disponible. **CONDITIONS DE CONSERVATION ET DUREE DE CONSERVATION** *Conditions* : Pas de précautions particulières de conservation. *Durée* : 36 mois. **PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE** : LISTE I. AMM 3400949668861 (12 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium). Collect. *Titulaire de l'AMM* : SIGMA-TAU FRANCE 14, boulevard des Frères Voisin 92130 Issy-les-Moulineaux – France. *Exploitant* SIGMA-TAU FRANCE 14, boulevard des Frères Voisin 92130 Issy-les-Moulineaux - France. (MLL-ATOV-V03-07/15).

Le fichier utilisé pour vous communiquer le présent document est déclaré auprès de la CNIL. En application des articles 39 et 40 de la loi n°2004-801 du 6 août 2006 (modifiant la loi du 6 janvier 1978 – « informatique et libertés ») relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel, tout participant dispose d'un droit d'accès et de rectification aux données concernant. Il pourra exercer ce droit en écrivant au Pharmacien responsable de notre laboratoire. L'adresse mail : qualite@sigma-tau.fr est à votre disposition pour toute suggestion d'amélioration dans notre démarche qualité. Vous pouvez obtenir l'avis de la Commission de Transparence de ce produit en vous connectant sur le site suivant : <http://www.has-sante.fr>