

Monographie de produit

PrMYLAN-ATOVAQUONE/PROGUANIL

(Comprimés d'atovaquone à 250 mg et de chlorhydrate de proguanil à 100 mg)

Antipaludéen

Mylan Pharmaceuticals ULC
85, chemin Advance
Étobicoke, Ontario M8Z 2S6

Date de Révision :

Le 20 avril, 2016

No de contrôle : 188695

Monographie de produit

Pr MYLAN-ATOVAQUONE/PROGUANIL

(Comprimés d'atovaquone à 250 mg et de chlorhydrate de proguanil à 100 mg)

Antipaludéen

MODES D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

MODES D'ACTION

Les constituants de MYLAN-ATOVAQUONE/PROGUANIL (association fixe d'atovaquone et de chlorhydrate de proguanil, par comprimé), agissent sur deux voies métaboliques distinctes de la biosynthèse des pyrimidines nécessaires à la réplication des acides nucléiques. Le mode d'action de l'atovaquone contre *P. falciparum* se fait par l'inhibition du transport d'électrons dans les mitochondries, au niveau du complexe cytochrome bc₁, et la chute du potentiel de la membrane mitochondriale. Un des modes d'action du proguanil, par l'intermédiaire de son métabolite le cycloguanil, est l'inhibition de la dihydrofolate réductase, ce qui entrave la synthèse du désoxythymidylate. Le proguanil exerce aussi une activité antipaludéenne indépendante de son métabolisme au cycloguanil, et le proguanil, et non le cycloguanil, est en mesure d'augmenter la capacité de l'atovaquone à faire chuter le potentiel de la membrane mitochondriale chez les parasites de la malaria. Ce dernier mode d'action pourrait expliquer la synergie que présente l'association de l'atovaquone et du proguanil.

L'atovaquone et le proguanil agissent tous les deux contre *P. falciparum* aux stades hépatiques et contre les parasites asexués de la malaria au stade sanguin.

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Pharmacocinétique

Il n'y a aucune interaction pharmacocinétique entre l'atovaquone et le proguanil à la dose recommandée. Une analyse de pharmacocinétique de populations d'adultes et d'enfants a servi à caractériser la pharmacocinétique de l'atovaquone et du proguanil. Dans les essais cliniques, les concentrations minimales d'atovaquone, de proguanil et de cycloguanil chez les enfants (pesant de 11 à 40 kg) se situaient dans les limites observées chez les adultes, après ajustement en fonction du poids corporel.

Le tableau 1 résume les paramètres pharmacocinétiques de l'atovaquone et du proguanil enregistrés lors d'une étude d'interaction portant sur l'utilisation de doses de comprimés d'atovaquone et de proguanil employées dans le traitement de la malaria.

Tableau 1 Estimations ponctuelles et paramètres géométriques moyens de l'atovaquone, du proguanil et du cycloguanil (mesurés après trois jours d'administration quotidienne avec des aliments chez des adultes en bonne santé) pris sous forme de comprimés d'atovaquone et de chlorhydrate de proguanil (4 x 250 mg d'atovaquone et 100 mg de chlorhydrate de proguanil) ou de comprimés distincts d'atovaquone (4 x 250 mg) et de chlorhydrate de proguanil (4 x 100 mg) en monothérapie

Paramètre	Moyenne géométrique		Rapports assoc./seul x 100 (%)	Intervalle de confiance à 90 %
	Association	Seul		
Atovaquone				
ASC ₀₋₂₄ (h•µg/mL) ¹	193	180	108	(100, 116)
ASC _{0-∞} (h•µg/mL) ²	510	549	93	(79, 110)
C _{max} (µg/mL)	11,5	10,5	110	(102, 118)
t _½ (h)	59,0	57,1	103	(96, 111)
Proguanil (PG)				
ASC ₀₋₂₄ (h•µg/mL) ¹	5,82	6,30	92	(86, 99)
ASC _{0-∞} (h•µg/mL) ²	6,00	6,44	93	(84, 103)
C _{max} (µg/mL)	0,509	0,548	93	(87, 99)
t _½ (h)	14,5	13,7	106	(100, 113)
Cycloguanil (CG)				
ASC ₀₋₂₄ (h•µg/mL) ¹	1,19	1,30	92	(86, 98)
ASC _{0-∞} (h•µg/mL) ²	1,20	1,36	89	(79, 99)
C _{max} (µg/mL)	0,0792	0,0821	97	(92, 101)
t _½ (h)	11,8	11,1	106	(93, 120)
ASC _{CG} /ASC _{PG} ³	0,21	0,22	94	(86, 103)

¹ ASC₀₋₂₄ : Aire trapézoïdale sous la courbe des concentrations plasmatiques entre la dernière dose et les 24 heures suivantes.

² ASC_{0-∞} : Aire trapézoïdale sous la courbe des concentrations plasmatiques entre la dernière dose et la dernière concentration mesurée, puis extrapolée jusqu'à l'infini et corrigée en fonction de la concentration mesurée avant la dose. Dans un état d'équilibre véritable, cette valeur est l'équivalent de l'ASC_{0-∞} pour une dose unique.

³ Rapport de l'ASC_{0-∞} du cycloguanil et du proguanil.

Absorption : L'atovaquone est une molécule très lipophile qui est faiblement soluble en milieu aqueux. Les propriétés pharmacocinétiques de l'atovaquone sont comparables chez les sujets en santé et les porteurs du VIH. Bien qu'on ne dispose pas de données sur la biodisponibilité absolue de l'atovaquone chez les sujets en santé, la biodisponibilité absolue

d'une dose unique de 750 mg d'atovaquone en comprimés chez les porteurs du VIH avec de la nourriture est de 21 % (IC à 90 % : 17-27 %). La consommation de matières grasses avec la prise d'atovaquone augmente le taux et le degré d'absorption de cet agent. Lorsque l'atovaquone est prise avec un petit déjeuner standard comprenant 23 g de matières grasses, l'ASC et la C_{max} sont respectivement de 2 à 3 fois et 5 fois plus élevées que lorsque cet agent est pris à jeun. C'est pourquoi les patients doivent prendre MYLAN-ATOVAQUONE/PROGUANIL avec des aliments ou une boisson à base de lait (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Le chlorhydrate de proguanil est absorbé rapidement et dans une forte proportion, qu'il soit pris ou non avec des aliments.

Distribution : Le volume apparent de distribution de l'atovaquone et du proguanil est en fonction du poids corporel. L'atovaquone se fixe aux protéines dans une proportion élevée (> 99 %), mais ne déplace pas *in vitro* les autres médicaments fortement liés aux protéines. Cela indique que des interactions médicamenteuses significatives sont peu susceptibles de survenir par déplacement. Le volume de distribution de l'atovaquone administrée par voie orale est d'environ 8,8 L/kg, tant chez l'adulte que chez l'enfant. Le proguanil se lie aux protéines dans une proportion de 75 %. Le volume de distribution du proguanil administré par voie orale est de 42 à 27 L/kg chez l'adulte (pesant de 41 à 80 kg) et d'environ 42 à 20 L/kg chez l'enfant (pesant de 11 à 40 kg). La liaison de l'atovaquone aux protéines plasmatiques chez l'humain n'est pas affectée par la présence du proguanil, et vice-versa.

Métabolisme : Rien ne semble démontrer que l'atovaquone est métabolisée. L'excrétion urinaire de cet agent est négligeable et la molécule-mère est éliminée principalement sous sa forme inchangée (> 90 %) dans les matières fécales.

Le chlorhydrate de proguanil est partiellement métabolisé, une fraction de moins de 40 % étant excrétée inchangée dans l'urine. Le proguanil est métabolisé en cycloguanil (principalement par l'isoenzyme CYP2C19) et en 4-chlorophénylbiguanide, lesquels sont également excrétés sous leur forme inchangée dans l'urine.

Élimination : La clairance orale de l'atovaquone et du proguanil est en fonction du poids corporel. La demi-vie d'élimination de l'atovaquone est d'environ 2 à 3 jours chez l'adulte et de 1 à 2 jours chez l'enfant de 6 à 12 ans. La demi-vie d'élimination du proguanil et du cycloguanil est d'environ 12 à 15 heures, tant chez l'adulte que chez l'enfant de 6 à 12 ans. La clairance de l'atovaquone administrée par voie orale est d'environ 0,16 à 0,05 L/h/kg chez l'adulte et chez l'enfant pesant de 41 à 80 kg. Chez l'enfant pesant de 11 à 40 kg, sa clairance est d'environ 0,21 à 0,06 L/h/kg. La clairance du proguanil administré par voie orale est de 1,6 à 0,85 L/h/kg chez l'adulte (pesant de 41 à 80 kg). Chez l'enfant (pesant de 11 à 40 kg), la clairance orale est d'environ 2,2 à 1,0 L/h/kg.

Populations spéciales

Patients présentant une atteinte rénale : Aucune étude n'a été menée chez des enfants présentant une atteinte rénale. L'effet d'une atteinte rénale a été évalué après l'administration par voie orale d'une dose unique d'atovaquone et de chlorhydrate de proguanil à des adultes. Chez les patients présentant une atteinte rénale légère ou modérée, les données sur la clairance orale et/ou l'ASC de l'atovaquone, du proguanil et du cycloguanil se situent dans la plage de valeurs relevées chez des patients dont la fonction rénale est normale. Chez les patients accusant une atteinte rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min), la C_{max} et l'ASC de l'atovaquone sont diminuées, tandis que la demi-vie d'élimination du proguanil et du cycloguanil est prolongée et que leur ASC se trouve de ce fait augmentée, ce qui se traduit par un risque d'accumulation médicamenteuse en cas d'administration de doses répétées (voir CONTRE-INDICATIONS et PRÉCAUTIONS, Atteinte rénale).

Patients présentant une atteinte hépatique : Aucune étude n'a été menée chez des enfants présentant une atteinte hépatique. Lors d'une étude portant sur une dose unique, les propriétés pharmacocinétiques de l'atovaquone, du proguanil et du cycloguanil ont été comparées chez 13 patients adultes qui présentaient une atteinte hépatique (légère chez neuf patients, modérée chez les quatre autres, selon la méthode Child-Pugh) et 13 patients adultes dont la fonction hépatique était normale. Chez les patients qui accusaient une atteinte hépatique légère ou modérée, on n'a relevé aucune différence marquée quant au taux ou à l'importance de l'exposition générale à l'atovaquone (d'après la C_{max}, le T_{max} et l'ASC). Il n'y avait pas non plus de différence marquée quant à la demi-vie d'élimination de l'atovaquone chez ces patients. Aucune variation marquée de la C_{max}, du T_{max} et de la demi-vie d'élimination du proguanil n'a été notée chez les patients qui présentaient une atteinte hépatique légère ou modérée. Cependant, une augmentation marquée (85 %) de l'ASC du proguanil a été observée chez ces patients, bien qu'elle ne soit pas considérée comme pertinente sur le plan clinique en raison de la large marge thérapeutique du proguanil. L'exposition générale au cycloguanil a été très diminuée (C_{max} et ASC), ce qui concorde avec l'augmentation de l'ASC du proguanil. Ce phénomène était particulièrement évident parmi les patients qui accusaient une atteinte hépatique modérée, chez qui les concentrations de cycloguanil n'étaient généralement pas mesurables. Il est peu probable que la diminution de l'exposition générale au cycloguanil soit pertinente sur le plan clinique si on se fie aux données *in vitro* et cliniques (recueillies chez plus de 100 patients). Selon ces données, les caractéristiques phénotypiques du métabolisme du proguanil (c.-à-d. faible exposition au cycloguanil chez les patients qui métabolisent mal la substance) n'influent pas sur l'efficacité de l'association atovaquone / chlorhydrate de proguanil (voir PRÉCAUTIONS, Atteinte hépatique).

Les propriétés pharmacocinétiques d'atovaquone et chlorhydrate de proguanil n'ont pas été étudiées chez les patients présentant une atteinte hépatique grave.

Personnes âgées : Une étude pharmacocinétique portant sur la prise d'une dose unique par voie orale indique qu'aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées en bonne santé. On ne constate aucune différence significative sur le plan clinique entre les personnes âgées en bonne santé et les patients jeunes au chapitre des taux moyens ou de l'importance moyenne de l'absorption de l'atovaquone ou du proguanil. La disponibilité générale du cycloguanil est plus grande chez les personnes âgées que chez les sujets jeunes,

mais sa demi-vie d'élimination ne présente aucun changement significatif du point de vue clinique. Cependant, il faut faire preuve de prudence au moment de traiter les patients âgés avec MYLAN-ATOVAQUONE/PROGUANIL puisque leur fonction rénale peut être diminuée (voir PRÉCAUTIONS, Personnes âgées et Atteinte rénale, et PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations spéciales, Patients présentant une atteinte rénale).

Enfants : Les propriétés pharmacocinétiques de l'atovaquone, du proguanil et du cycloguanil ont été déterminées suivant l'administration quotidienne par voie orale de comprimés distincts d'atovaquone et de chlorhydrate de proguanil pendant trois jours consécutifs. La dose était en fonction du poids corporel. Les propriétés pharmacocinétiques du proguanil et du cycloguanil se sont révélées semblables chez l'adulte et l'enfant. Cependant, la demi-vie d'élimination de l'atovaquone s'est avérée plus courte chez l'enfant (de un à deux jours) que chez l'adulte (de deux à trois jours), ce qui s'est traduit par une Cmax et une ASC moindres chez l'enfant (c.-à-d. moins grande exposition générale à l'atovaquone chez l'enfant que chez l'adulte). Les taux de guérison clinique ne s'en sont toutefois pas trouvés modifiés.

Essais cliniques

L'indication prophylactique pour des adultes pesant plus de 40 kg est fondée sur trois études contrôlées par placebo menées durant 10 à 12 semaines chez plus de 700 sujets dans des régions où la malaria est endémique et sur deux études contrôlées avec des substances actives menées chez plus de 2 000 sujets non immunisés voyageant dans un pays où la malaria est endémique.

L'indication thérapeutique est fondée sur cinq études cliniques contrôlées menées chez 466 patients (adultes et enfants) ayant reçu de l'atovaquone et du chlorhydrate de proguanil de manière concomitante à la dose recommandée (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). La plupart des patients habitaient dans des régions où la malaria est endémique et pouvaient avoir déjà été infectés par le parasite malarique, ce qui pourrait leur avoir conféré un certain degré d'immunité.

Études de biodisponibilité comparative

Une étude équilibrée, de type croisé, à dose unique et à répartition aléatoire, comportant deux traitements, deux périodes et deux séquences a été menée en double insu auprès de 31 hommes adultes volontaires de race asiatique, à jeun et en bonne santé dans le but de comparer la bioéquivalence des comprimés Mylan-Atovaquone/Proguanil (atovaquone et chlorhydrate de proguanil) à 250mg/100mg de Mylan Pharmaceuticals ULC, par rapport aux comprimés ^{Pf}Malarone[®] (atovaquone et chlorhydrate de proguanil) à 250mg/100mg de GlaxoSmithKline Inc.

TABLEAU COMPARANT LES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVES

Atovaquone (1 x 250 mg d'atovaquone/100 mg de chlorhydrate de proguanil) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	À l'étude*	Référence [†]	Rapport des moyennes géométriques en %	Intervalle de confiance à 90 %
ASC₀₋₇₂ (ng/ml)	35860,1 37821,7 (34,6)	37250,2 40154,0 (39,6)	96,58	85,88 – 108,60
C_{max} (ng/mL)	934,0 1013,4 (40,5)	956,7 1051,8 (42,2)	97,79	83,57 – 114,44
T_{max}[§] (h)	4,50 (1,50-36,00)	4,00 (1,50-72,00)		

* Mylan-Atovaquone/Proguanil (comprimés d'atovaquone et de chlorhydrate de proguanil) 250mg/100mg (Mylan Pharmaceuticals ULC)

[†] Les comprimés^{Pr} MALARONE[®] (atovaquone et chlorhydrate de proguanil) 250mg/100mg (GlaxoSmithKline Inc.) ont été achetés au Canada.

[§] Exprimé uniquement en tant que médian (fourchette).

À noter : L'ASC₁ et le T_½ n'ont pas été rapportés en raison de l'incapacité à estimer avec précision la phase d'élimination terminale.

Proguanil (1 x 250 mg d'atovaquone/100 mg de chlorhydrate de proguanil) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	À l'étude*	Référence [†]	Rapport des moyennes géométriques en %	Intervalle de confiance à 90 %
ASC_{0-t} (ng/ml)	1943,1 2049,9 (34,4)	1981,1 2065,7 (30,7)	97,93	94,42 – 101,56
ASC_{0-∞} (ng.h/ml)	2131,3 2248,3 (34,3)	2165,2 2253,1 (30,2)	97,86	94,14 – 101,73
C_{max} (ng/mL)	126,7 129,7 (22,1)	123,6 127,1 (23,6)	102,30	98,93 – 105,78
T_{max}[§] (h)	2,50 (1,50 – 6,00)	3,50 (1,00-6,00)		
T_½[€] (h)	14,56 (28,81)	15,88 (24,08)		

* Mylan-Atovaquone/Proguanil (comprimés d'atovaquone et de chlorhydrate de proguanil) 250mg/100mg (Mylan Pharmaceuticals ULC)

[†] Les comprimés^{Pr} MALARONE[®] (atovaquone et chlorhydrate de proguanil) 250mg/100mg (GlaxoSmithKline Inc.) ont été achetés au Canada.

[§] Exprimé uniquement en tant que médian (fourchette).

[€] Exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %).

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Prévention de la malaria : MYLAN-ATOVAQUONE/PROGUANIL (atovaquone et chlorhydrate de proguanil) est indiqué pour la prophylaxie de la malaria à *P. falciparum*, notamment dans les régions où une résistance à la chloroquine a été signalée.

Traitement de la malaria : MYLAN-ATOVAQUONE/PROGUANIL (atovaquone et chlorhydrate de proguanil) est indiqué pour le traitement de la malaria aiguë non compliquée à *P. falciparum*, lorsque le traitement par voie orale est approprié.

L'atovaquone et chlorhydrate de proguanil s'est révélé efficace dans les régions où *P. falciparum* peut être résistant à certains autres antipaludéens.

CONTRE-INDICATIONS

MYLAN-ATOVAQUONE/PROGUANIL (atovaquone et chlorhydrate de proguanil) est contre-indiqué chez les personnes qui présentent une hypersensibilité connue à l'atovaquone, au chlorhydrate de proguanil ou à tout autre ingrédient de la préparation (voir RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES, Composition).

MYLAN-ATOVAQUONE/PROGUANIL est contre-indiqué dans la prophylaxie de la malaria à *P. falciparum* chez les patients présentant une atteinte rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min). Dans la mesure du possible, on substituera chez les patients accusant une atteinte rénale grave un agent autre que MYLAN-ATOVAQUONE/ PROGUANIL pour le traitement de la malaria à *P. falciparum* (voir PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations spéciales, Patients présentant une atteinte rénale, et PRÉCAUTIONS, Atteinte rénale).

MISES EN GARDE

De graves réactions d'hypersensibilité, y compris l'œdème de Quincke et l'anaphylaxie, ont été rarement signalées suivant l'emploi d'atovaquone et chlorhydrate de proguanil dans le traitement et la prophylaxie de la malaria. Ces réactions peuvent survenir après l'administration de la première dose. Le cas échéant, il faut cesser immédiatement la prise de MYLAN-ATOVAQUONE/PROGUANIL et un traitement médical de soutien doit être envisagé.

L'atovaquone et chlorhydrate de proguanil n'a pas été évalué dans le traitement de la malaria cérébrale ou d'autres manifestations graves de malaria compliquée, dont l'hyperparasitémie, l'œdème pulmonaire ou l'insuffisance rénale. Les patients qui présentent une forme grave de la malaria ne sont pas des candidats au traitement par voie orale.

En cas d'infections recrudescentes à *P. falciparum* ou d'échec de la chimioprophylaxie, les patients doivent être traités au moyen d'un autre antipaludéen.

L'absorption de l'atovaquone peut être réduite chez les patients souffrant de diarrhée ou de vomissements, mais ni la diarrhée ni les vomissements n'ont été associés à une diminution de l'efficacité de l'association atovaquone et chlorhydrate de proguanil au cours des essais cliniques sur l'usage de ce médicament dans la prophylaxie antipaludéenne. Les patients qui prennent MYLAN-ATOVAQUONE/PROGUANIL pour prévenir ou traiter la malaria doivent prendre une autre dose s'ils vomissent dans l'heure qui suit l'administration du médicament. En cas de diarrhée, on doit poursuivre le traitement à la dose normale. Comme dans le cas des

autres antipaludéens, on doit rappeler aux patients souffrant de diarrhée ou de vomissements qu'ils doivent continuer d'appliquer les mesures de protection personnelle (répulsif, moustiquaire de lit).

Chez les patients atteints de la malaria aiguë accompagnée de diarrhée ou de vomissements, il convient d'envisager un autre traitement. On surveillera étroitement la parasitémie si ces patients prennent MYLAN-ATOVAQUONE/PROGUANIL pour traiter la malaria.

On doit surveiller de près la parasitémie chez les patients recevant en concomitance de la tétracycline ou de la métopropramide (voir PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses).

L'administration conjointe de MYLAN-ATOVAQUONE/PROGUANIL et de rifampicine ou de rifabutine n'est pas recommandée (voir PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses).

PRÉCAUTIONS

Généralités

Chez les patients ayant des antécédents d'épilepsie ou de maladies psychiatriques, MYLAN-ATOVAQUONE/PROGUANIL (atovaquone et chlorhydrate de proguanil) devrait être prescrit avec prudence. Durant les essais cliniques, un adulte et un enfant recevant de l'atovaquone et du chlorhydrate de proguanil pour le traitement de la malaria ont eu des convulsions; l'enfant a poursuivi le traitement avec succès. Les deux sujets avaient des antécédents de crises convulsives, et de l'avis des chercheurs, le traitement par atovaquone et chlorhydrate de proguanil n'a pas exacerbé les épisodes. Deux sujets adultes recevant de l'atovaquone en monothérapie ont présenté des symptômes psychiatriques. L'un avait des antécédents de trouble psychiatrique, l'autre des antécédents d'alcoolisme et de toxicomanie (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

L'absorption de l'atovaquone prise par voie orale est significativement plus faible à jeun. Il faudrait donc envisager un traitement par d'autres agents chez les patients qui sont incapables de manger (voir PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Absorption).

La récurrence des parasites est survenue fréquemment lorsque la malaria à *P. vivax* a été traitée par l'association atovaquone et chlorhydrate de proguanil seule. Les voyageurs fortement exposés à *P. vivax* ou à *P. ovale* et ceux chez qui se constitue la malaria causée par l'un ou l'autre de ces parasites auront besoin d'un traitement additionnel à l'aide d'un médicament efficace contre les hypnozoïtes, comme la primaquine.

Personnes âgées

Une étude pharmacocinétique portant sur une dose unique indique qu'aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées en bonne santé (voir PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations spéciales, Personnes âgées).

Grossesse

Aucune étude n'a été menée chez la femme enceinte. L'innocuité de l'atovaquone et du chlorhydrate de proguanil administrés concurremment pendant la grossesse chez l'humain n'a pas été établie. L'utilisation de MYLAN-ATOVAQUONE/PROGUANIL chez la femme enceinte devrait donc être envisagée uniquement si l'avantage escompté pour la mère justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Les études génotoxicologiques menées chez l'animal n'ont révélé aucun risque de tératogénicité lorsque l'association atovaquone-chlorhydrate de proguanil était administrée à des doses atteignant 50:20 mg/kg/jour chez le rat ou 100:40 mg/kg/jour chez le lapin. Une fréquence accrue des résorptions et une diminution de la longueur et du poids des fœtus ont été relevées chez le lapin à la suite de l'administration en monothérapie d'atovaquone à des doses atteignant 1 200 mg/kg/jour. Ces effets étaient probablement consécutifs à la toxicité de l'atovaquone administrée aux femelles gravides. Il faut toutefois noter que les études réalisées chez l'animal ne reflètent pas toujours ce qui peut se passer chez l'humain.

Le proguanil, un des composants de MYLAN-ATOVAQUONE/PROGUANIL, agit en inhibant la dihydrofolate réductase parasitaire. Aucune donnée clinique n'indique qu'un supplément de folate réduit l'efficacité du médicament. Chez les femmes en âge de procréer, la prise de suppléments de folate visant à prévenir les malformations congénitales touchant le tube neural peut être poursuivie pendant le traitement par MYLAN-ATOVAQUONE/PROGUANIL.

Allaitement

Il n'est pas recommandé que les femmes qui prennent MYLAN-ATOVAQUONE/PROGUANIL allaitent leur bébé. On ne sait pas si l'atovaquone est excrétée dans le lait humain. On sait par contre que le proguanil passe dans le lait humain en faibles quantités. Une étude effectuée chez le rat a révélé que les concentrations d'atovaquone dans le lait maternel représentaient 30 % des concentrations coexistantes d'atovaquone dans le plasma maternel.

Les quantités d'atovaquone et de proguanil décelées dans le lait humain ne seraient pas suffisantes pour procurer au nourrisson un traitement adéquat contre la malaria.

Enfants

Traitement de la malaria

MYLAN-ATOVAQUONE/PROGUANIL n'est pas recommandé pour le traitement de la malaria aiguë non compliquée à *P. falciparum* chez les enfants de moins de 3 ans ou pesant moins de 11 kg, car l'innocuité et l'efficacité du médicament n'ont pas été démontrées chez ce groupe de patients.

Prophylaxie de la malaria

L'innocuité et l'efficacité de l'association atovaquone-chlorhydrate de proguanil dans la

prophylaxie de la malaria n'ont pas été établies chez les enfants pesant moins de 11 kg (voir PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Essais cliniques).MYLAN-ATOVAQUONE /PROGUANIL n'est pas recommandé pour la prophylaxie de la malaria chez les enfants de moins de 40 kg.

Atteinte rénale

Aucune étude n'a été menée chez des enfants présentant une atteinte rénale (voir PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations spéciales, Patients présentant une atteinte rénale).

Une étude pharmacocinétique portant sur une dose unique chez des adultes indique qu'aucune précaution spéciale ni ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une atteinte rénale légère ou modérée.

MYLAN-ATOVAQUONE/PROGUANIL n'est pas recommandé chez les patients présentant une atteinte rénale grave (voir PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations spéciales, Patients présentant une atteinte rénale et CONTRE-INDICATIONS).

Atteinte hépatique

Aucune étude n'a été menée chez des enfants présentant une atteinte hépatique (voir PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations spéciales, Patients présentant une atteinte hépatique).

Une étude pharmacocinétique portant sur une dose unique chez des adultes indique qu'aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une atteinte hépatique légère ou modérée. Aucune étude n'a été menée chez des patients accusant une atteinte hépatique grave (voir PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations spéciales, Patients présentant une atteinte hépatique).

Interactions médicamenteuses

Généralités

L'atovaquone se fixe aux protéines dans une proportion élevée (> 99 %), mais ne déplace pas *in vitro* les autres médicaments fortement liés aux protéines. Cela indique que des interactions médicamenteuses significatives sont peu susceptibles de survenir par déplacement. Le proguanil est principalement métabolisé par l'isoenzyme CYP2C19. Le risque d'interactions pharmacocinétiques avec d'autres substrats ou inhibiteurs de cette voie est inconnu.

Administration concomitante d'anticoagulants

Le proguanil peut potentialiser les effets anticoagulants de la warfarine et d'autres anticoagulants de type coumarinique. Le mécanisme de cette interaction médicamenteuse potentielle n'a pas été établi. On doit faire preuve de prudence lorsqu'on instaure ou qu'on met un terme à la prophylaxie antipaludéenne ou au traitement par l'atovaquone-proguanil chez les patients sous traitement continu par des anticoagulants de type coumarinique.

Administration concomitante d'éfavirenz

L'administration concomitante d'atovaquone et chlorhydrate de proguanil et d'éfavirenz a donné lieu à une réduction de l'exposition à l'atovaquone et au proguanil. On a observé que lorsque l'atovaquone et chlorhydrate de proguanil est administré avec l'éfavirenz ou des inhibiteurs de la protéase potentialisés, les concentrations d'atovaquone diminuent jusqu'à concurrence de 75 %. Comme les concentrations réduites d'atovaquone et de proguanil peuvent donner lieu à une diminution de l'efficacité antipaludique, l'administration concomitante devrait être évitée dans la mesure du possible.

Administration concomitante de rifampicine, de rifabutine, de tétracycline ou de métoclopramide

On surveillera de près la parasitémie des patients prenant MYLAN-ATOVAQUONE/PROGUANIL en association avec de la tétracycline ou de la métoclopramide.

L'administration concomitante de MYLAN-ATOVAQUONE/PROGUANIL et de rifampicine ou de rifabutine n'est pas recommandée.

Des traitements concomitants avec de la tétracycline, de la métoclopramide, de la rifabutine ou de la rifampicine ont été associés à des diminutions significatives des concentrations plasmatiques d'atovaquone. On a également observé une clairance accrue de l'atovaquone lorsque cette dernière était administrée conjointement avec la tétracycline, ce qui a entraîné une réduction de 40 % des concentrations d'atovaquone. On sait que l'administration concurrente de rifampicine ou de rifabutine réduit les concentrations d'atovaquone d'environ 50 % et 34 %, respectivement.

Administration concomitante d'indinavir

L'administration concomitante d'atovaquone et d'indinavir entraîne une diminution de la C_{min} de l'indinavir (diminution de 23 %; IC à 90 % : 8-35 %). On doit faire preuve de prudence si on prescrit de l'atovaquone avec de l'indinavir en raison de la diminution de la concentration minimale de l'indinavir.

Administration concomitante d'autres antipaludéens

On doit éviter d'administrer MYLAN-ATOVAQUONE/PROGUANIL en association avec d'autres antipaludéens. Aucune étude n'a abordé les interactions entre l'atovaquone et le chlorhydrate de proguanil et les autres médicaments de cette classe thérapeutique.

EFFETS INDÉSIRABLES

Comme MYLAN-ATOVAQUONE/PROGUANIL renferme de l'atovaquone et du chlorhydrate de proguanil, on peut s'attendre à des effets indésirables du type et de la gravité de ceux associés à chacun de ces composés. Aux doses utilisées dans le traitement et la prophylaxie de la malaria, les effets indésirables ont été généralement légers et de durée

limitée. Rien ne semble indiquer qu'il y a un accroissement de la toxicité à la suite de l'administration concomitante de ces deux composés.

Les effets indésirables associés à l'emploi de l'atovaquone et chlorhydrate de proguanil, de l'atovaquone ou du chlorhydrate de proguanil sont résumés ci-dessous.

Système sanguin et lymphatique : Anémie, neutropénie. Pancytopénie chez les patients présentant une atteinte rénale grave.

Système endocrinien et métabolisme : Anorexie, hyponatrémie.

Appareil digestif : Douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée, intolérance gastrique, ulcères de la bouche, stomatite.

Voies hépatobiliaires et pancréas : Élévation des taux d'enzymes hépatiques et rapports d'hépatite, cholestase et élévation des taux d'amylase. Des données d'essais cliniques portant sur l'atovaquone et le chlorhydrate de proguanil ont indiqué que les anomalies des tests de l'exploration fonctionnelle hépatique (concentrations élevées de bilirubine et de transaminases) étaient réversibles et ne s'accompagnaient pas d'épisodes cliniques fâcheux.

Système immunitaire/hypersensibilité : Réactions allergiques, y compris éruptions cutanées, urticaire, prurit, œdème de Quincke, cas isolés d'anaphylaxie et vascularite.

Voies respiratoires inférieures : Toux.

Système nerveux : Céphalées, insomnie, étourdissements, asthénie.

Manifestations générales : Fièvre.

Peau : Éruptions cutanées et alopecie.

Autres effets observés dans le cadre d'essais cliniques sur l'atovaquone et le chlorhydrate de proguanil :

Corps entier : Dorsalgie, léthargie.

Cardiovasculaires : Hypotension, palpitations.

Érythropoïétique : Splénomégalie.

Gastro-intestinaux : Hépatomégalie, constipation, dyspepsie.

Musculosquelettique : Myalgie

Neurologiques : Rêves étranges et marquants, troubles visuels, dépression, anxiété.

Des sept effets indésirables graves ou restreignant le traitement signalés lors des essais cliniques sur l'atovaquone et le chlorhydrate de proguanil, trois ont été considérés comme liés au traitement; il y a eu deux cas de nausées et/ou de vomissements, et un cas de réaction anaphylactique (voir MISES EN GARDE). Deux sujets, un adulte et un enfant de 4 ans, recevant de l'atovaquone et du chlorhydrate de proguanil pour le traitement de la malaria ont fait des convulsions; l'enfant a pu poursuivre le traitement avec succès. Ils avaient tous deux des antécédents de convulsions, et les chercheurs n'ont pas considéré que le traitement par l'atovaquone et le chlorhydrate de proguanil avait exacerbé les épisodes. Au cours des essais cliniques, des symptômes psychiatriques se sont manifestés chez deux sujets adultes prenant de l'atovaquone en monothérapie. L'un d'eux présentait des antécédents de maladie psychiatrique et l'autre, d'alcoolisme et de toxicomanie. L'envergure et la méthodologie des études de ce genre permettent de détecter les effets indésirables uniquement au taux de 1:150 (IC à 95 %).

Traitement

Le tableau 2 résume les effets indésirables qui, selon l'avis des chercheurs, sont attribuables au médicament à l'étude et signalés lors des essais cliniques portant sur le traitement de la malaria au moyen des comprimés d'atovaquone et de chlorhydrate de proguanil. Douleurs abdominales, céphalées, anorexie, nausées, vomissements, diarrhée, asthénie et résultats anormaux des épreuves fonctionnelles hépatiques sont les effets indésirables les plus fréquents.

Tableau 2 Effets indésirables considérés comme attribuables au médicament de l'étude par les chercheurs et survenus chez ≥ 1 % des adultes atteints de malaria ayant participé à des études de phase III menées à terme

Effets indésirables	Atovaquone et chlorhydrate de proguanil (n = 304)	PYR + S (n = 81)	MFQ (n = 91)	ADQ (n = 71)	C±PYR+S* (n = 55)
Gastro-intestinaux					
Douleurs abdominales	15 % (45)	21 % (17)	0 %	8 % (6)	0 %
Vomissements	12 % (35)	15 % (12)	0 %	25 % (18)	2 % (1)
Nausées	11 % (32)	14 % (11)	2 % (2)	21 % (15)	2 % (1)
Diarrhée	8 % (25)	11 % (9)	0 %	7 % (5)	2 % (1)
Anorexie	5 % (15)	5 % (4)	1 % (1)	13 % (9)	2 % (1)
Hépatomégalie	2 % (6)	6 % (5)	0 %	0 %	0 %
Constipation	1 % (2)	0 %	0 %	0 %	0 %
Dyspepsie	1 % (2)	0 %	0 %	0 %	0 %
Nerveux/psychiatriques					
Céphalées	8 % (25)	31 % (25)	1 % (1)	7 % (5)	0 %
Étourdissements	3 % (8)	11 % (9)	0 %	11 % (8)	2 % (1)
Insomnie	1 % (3)	4 % (3)	0 %	25 % (18)	0 %
Corps entier					
Asthénie	7 % (20)	16 % (13)	0 %	3 % (2)	0 %
Douleur au dos	1 % (2)	4 % (3)	0 %	0 %	0 %
Paramètres hépatiques anormaux					
ALT	6 % (18)	6 % (5)	7 % (6)	0 %	0 %

Effets indésirables	Atovaquone et chlorhydrate de proguanil (n = 304)	PYR + S (n = 81)	MFQ (n = 91)	ADQ (n = 71)	C±PYR+S* (n = 55)
AST	5 % (16)	5 % (4)	7 % (6)	0 %	0 %
Bilirubine	2 % (7)	0 %	1 % (1)	0 %	0 %
Cardiovasculaires					
Hypotension posturale	2 % (6)	17 % (14)	0 %	0 %	0 %
Palpitations	2 % (5)	0 %	0 %	6 % (4)	0 %
Cutanés					
Prurit	2 % (6)	2 % (2)	0 %	46 % (33)	0 %
Éruption cutanée	1 % (2)	0 %	0 %	0 %	0 %
Musculosquelettiques					
Myalgie	3 % (8)	6 % (5)	0 %	4 % (3)	0 %
Érythropoiétiques					
Splénomégalie	1 % (4)	2 % (2)	0 %	0 %	0 %
Respiratoires					
Toux	1 % (3)	0 %	0 %	2 % (2)	0 %

PYR = pyriméthamine, S = sulfadoxine, MFQ = méfloquine, ADQ = amodiaquine, C = chloroquine

* Données pour les deux groupes comparateurs, soit chloroquine seule et chloroquine avec pyriméthamine et sulfadoxine.

Un tableau d'effets indésirables semblable à celui observé au cours des études menées chez l'adulte a été enregistré chez des enfants atteints de malaria et traités par l'atovaquone et le chlorhydrate de proguanil au cours d'essais de phase III.

Prophylaxie

Durant des essais cliniques sur l'usage de l'atovaquone et du chlorhydrate de proguanil dans la prophylaxie antipaludéenne des adultes pesant plus de 40 kg, les effets indésirables le plus fréquemment signalés, indépendamment de l'imputabilité, ont été les céphalées, les douleurs abdominales et la diarrhée. Une proportion semblable de sujets recevant des comprimés d'atovaquone et de chlorhydrate de proguanil et de sujets recevant un placebo ont signalé ces effets.

On résume au tableau 3 les effets indésirables liés au médicament signalés le plus fréquemment durant des essais cliniques menés chez des voyageurs non immunisés dont le poids était supérieur à 40 kg et qui recevaient les comprimés d'atovaquone et de chlorhydrate de proguanil en prophylaxie antipaludéenne.

Tableau 3 Effets indésirables fréquents liés au médicament et survenant en cours de traitement (≥ 5 %) chez des voyageurs non immunisés pesant plus de 40 kg (comprimés d'atovaquone et de chlorhydrate de proguanil vs la méfloquine et comprimés d'atovaquone et de chlorhydrate de proguanil vs la chloroquine et le proguanil)

	Comprimés d'atovaquone et de chlorhydrate de proguanil ¹ (n = 993)		Méfloquine ² (n = 471)		Chloroquine ³ / Proguanil ⁴ (n = 511)	
	Actif ⁵ n (%)	Tous ⁶ n (%)	Actif ⁵ n (%)	Tous ⁶ n (%)	Actif ⁵ n (%)	Tous ⁶ n (%)
Effets indésirables						
Tout effet indésirable	256 (26)	336 (34)	204 (43)	205 (44)	142 (28)	142 (28)
Digestifs	135 (14)	173 (17)	94 (20)	96 (20)	100 (20)	100 (20)
Neuropsychiatriques*	117 (12)	165 (17)	139 (30)	139 (30)	53 (10)	54 (11)
Corps entier	55 (6)	84 (8)	58 (12)	58 (12)	34 (7)	34 (7)
Peau et annexes	32 (3)	39 (4)	23 (5)	23 (5)	14 (3)	14 (3)

* Les effets indésirables neuropsychiatriques comprennent les rêves étranges ou marquants, les étourdissements, l'insomnie, les troubles visuels, la dépression et l'anxiété.

1 Un ou deux jours avant le voyage jusqu'à sept jours après celui-ci.

2 Chaque semaine, à partir de une à trois semaines avant le voyage jusqu'à quatre semaines après celui-ci.

3 Une semaine avant le voyage jusqu'à quatre semaines après celui-ci.

4 Un ou deux jours avant le voyage jusqu'à quatre semaines après celui-ci.

5 Actif : effets indésirables survenus durant la période où le médicament actif de l'étude a été administré.

6 Tous : effets indésirables survenus au cours du traitement par l'un ou l'autre des médicaments de l'étude (actifs ou placebo).

Effets indésirables postcommercialisation : Outre les effets indésirables signalés lors des essais cliniques, les effets suivants ont été relevés durant l'emploi post-homologation de l'association atovaquone et chlorhydrate de proguanil à travers le monde. Comme ces effets ont été signalés spontanément par une population de nombre inconnu, aucune estimation portant sur leur fréquence ne peut être faite. Ces effets ont été inclus en raison d'une combinaison de gravité, de fréquence de signalement ou de lien causal possible à l'atovaquone et au chlorhydrate de proguanil.

Peau : Réactions cutanées variant d'éruption, de photosensibilité et d'urticaire à des cas d'érythème polymorphe et de syndrome de Stevens-Johnson.

Système nerveux central : Cas de convulsions et d'épisodes psychotiques (par ex., hallucinations); toutefois, un lien causal n'a pu être établi.

Hypersensibilité : Réactions allergiques, y compris éruptions cutanées, urticaire, prurit, œdème de Quincke et rapports isolés d'anaphylaxie (voir MISES EN GARDE).

Voies hépatobiliaires et pancréas : Élévation des taux d'enzymes hépatiques et rapports d'hépatite, élévation des taux d'amylase.

SURDOSAGE : SYMPTÔMES ET TRAITEMENT

Pour traiter une surdose soupçonnée, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

On dispose de peu d'information concernant le surdosage par l'association atovaquone et chlorhydrate de proguanil. Dans les cas où l'on soupçonne un surdosage, il convient d'instaurer un traitement symptomatique et de soutien au besoin.

On ne connaît aucun antidote de l'atovaquone, et on ne sait pas à l'heure actuelle si celle-ci est dialysable. La dose létale médiane est supérieure à la dose orale maximale évaluée chez la souris et le rat (1 825 mg/kg/jour). Des cas de surdoses d'atovaquone atteignant 31 500 mg ont été signalés. Dans un de ces cas, le patient avait aussi pris une dose non précisée de dapsonne, et une méthémoglobinémie est survenue. On a aussi signalé des éruptions cutanées à la suite de surdoses.

Des surdoses de chlorhydrate de proguanil atteignant 1 500 mg ont été suivies d'un rétablissement complet, et des doses atteignant 700 mg ont été prises deux fois par jour pendant plus de deux semaines sans effet toxique grave. Les effets indésirables associés occasionnellement à des doses de chlorhydrate de proguanil de 100 à 200 mg/jour, tels que les malaises épigastriques et les vomissements, seraient susceptibles de survenir en cas de surdose. On a également signalé des cas d'alopécie réversible, de desquamation palmaire et/ou plantaire, d'ulcérations aphteuses réversibles et d'effets sanguins indésirables.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Chaque comprimé MYLAN-ATOVAQUONE/PROGUANIL (atovaquone et chlorhydrate de proguanil) contient 250 mg d'atovaquone et 100 mg de chlorhydrate de proguanil.

Le médicament doit être pris avec des aliments ou une boisson à base de lait (pour assurer une absorption maximale) à la même heure chaque jour (voir PRÉCAUTIONS, Généralités). Si des vomissements surviennent dans l'heure qui suit la prise du médicament, il faut prendre une autre dose. Si les vomissements se poursuivent, il faut envisager un autre traitement ou surveiller la parasitémie chez le patient.

Les comprimés MYLAN-ATOVAQUONE/PROGUANIL doivent être avalés entiers, de préférence. Les comprimés peuvent être écrasés et mélangés à du lait condensé juste avant l'administration pour les enfants qui pourraient avoir de la difficulté à les avaler.

PROPHYLAXIE

Il convient d'instaurer le traitement prophylactique par MYLAN-ATOVAQUONE/PROGUANIL un ou deux jours avant d'arriver dans une région où la malaria est endémique et dans toute zone non impaludée où la prophylaxie antipaludéenne est recommandée par les

autorités en matière de santé (tels l'ASPC, les CDC, l'OMS, etc.) et de poursuivre le traitement quotidiennement tout au long du séjour dans cette région et durant les sept jours suivant le moment où on quitte la région en question.

Posologie pour adultes

Un comprimé MYLAN-ATOVAQUONE/PROGUANIL par jour.

Posologie pour enfants (voir PRÉCAUTIONS, Enfants, et PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations spéciales, Enfants)

La posologie prophylactique pour les enfants est établie en fonction du poids corporel.

> 40 kg de poids corporel : Un comprimé MYLAN-ATOVAQUONE/PROGUANIL par jour

MYLAN-ATOVAQUONE/PROGUANIL n'est pas recommandé pour la prophylaxie de la malaria chez les enfants dont le poids corporel est inférieur à 40 kg.

TRAITEMENT

Posologie pour adultes

Quatre comprimés MYLAN-ATOVAQUONE/PROGUANIL en une seule prise quotidienne pendant trois jours consécutifs.

Posologie pour enfants (voir PRÉCAUTIONS, Enfants, et PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations spéciales, Enfants)

La posologie thérapeutique pour les enfants est établie en fonction du poids corporel.

11-20 kg de poids corporel : Un comprimé MYLAN-ATOVAQUONE/PROGUANIL par jour pendant trois jours consécutifs.

21-30 kg de poids corporel : Deux comprimés MYLAN-ATOVAQUONE/PROGUANIL mg en une seule prise quotidienne pendant trois jours consécutifs.

31-40 kg de poids corporel : Trois comprimés MYLAN-ATOVAQUONE/PROGUANIL mg en une seule prise quotidienne pendant trois jours consécutifs

> 40 kg de poids corporel : Dose pour adultes

POPULATIONS SPÉCIALES

Patients présentant une atteinte rénale : Aucune étude n'a été menée chez des enfants présentant une atteinte rénale. Cependant, selon les études pharmacocinétiques menées chez des adultes, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une atteinte rénale légère ou modérée. On ne doit pas utiliser MYLAN-ATOVAQUONE/PROGUANIL dans la **prophylaxie** de la malaria chez les patients accusant une atteinte rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min). Dans la mesure du possible, on recommandera des substituts de MYLAN-ATOVAQUONE/PROGUANIL pour le **traitement** de la malaria aiguë à *P. falciparum* (voir CONTRE-INDICATIONS, PRÉCAUTIONS, Patients présentant une atteinte rénale et PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations spéciales).

Patients présentant une atteinte hépatique : Aucune étude n'a été menée chez des enfants présentant une atteinte hépatique. Cependant, selon une étude pharmacocinétique menée chez des adultes, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une atteinte hépatique légère ou modérée. Aucune étude n'a été menée chez des patients accusant une atteinte hépatique grave (voir PRÉCAUTIONS, Patients présentant une atteinte hépatique et PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations spéciales).

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

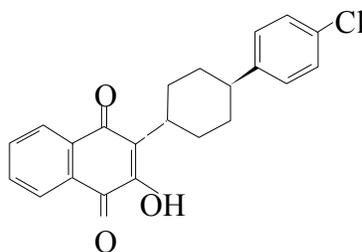
Dénomination commune : Atovaquone + chlorhydrate de proguanil

Dénomination chimique :

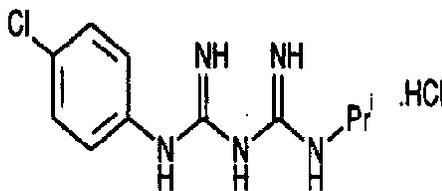
Atovaquone : trans-2-[4-(4-chlorophényl)-cyclohexyl]-3-hydroxy-1,4-naphtalènedione

Chlorhydrate de proguanil : chlorhydrate de 1-(4-chlorophényl)-5-isopropyl- biguanide

Formule développée :



Atovaquone



Chlorhydrate de proguanil

Formule moléculaire :

Atovaquone : $C_{22}H_{19}ClO_3$

Chlorhydrate de proguanil : $C_{11}H_{17}Cl_2N_5$

Poids moléculaire :

Atovaquone : 366,84 g/mol

Chlorhydrate de proguanil : 290,20 g/mol

Description :

Atovaquone : L'atovaquone est un solide cristallin jaune dont le point de fusion se situe entre 214°C et 219°C; il est pratiquement insoluble dans l'eau.

Chlorhydrate de proguanil : Le chlorhydrate de proguanil est une poudre cristalline blanche, qui est inodore ou presque inodore et légèrement soluble dans l'eau.

Composition

Chaque comprimé MYLAN-ATOVAQUONE/PROGUANIL (atovaquone et chlorhydrate de proguanil) renferme 250 mg d'atovaquone et 100 mg de chlorhydrate de proguanil (équivalent à 87,4 mg de proguanil base).

Les ingrédients non médicinaux sont : crospovidone, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, poloxamère 188, et povidone. L'enrobage des comprimés contient les substances suivantes : hypromellose, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, monohydrate de lactose, macrogel 400, et dioxyde de titane.

Stabilité et recommandations d'entreposage

Conserver entre 15°C et 30°C.

PRÉSENTATION

Les comprimés MYLAN-ATOVAQUONE/PROGUANIL (atovaquone et chlorhydrate de proguanil) sont présentés sous forme de comprimés pelliculés roses, de forme ronde et biconvexe, portant la gravure « A-P » sur « 2 » sur une face et « M » sur l'autre face. Cette concentration est disponible en flacons de 100 comprimés et en plaquettes alvéolées de 12.

Pr MYLAN-ATOVAQUONE/PROGUANIL

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Veillez lire attentivement les renseignements qui suivent avant de prendre votre médicament. Si vous avez des questions, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Qu'est-ce que la malaria?

La malaria est une maladie causée par la présence de très petits organismes (parasites de la malaria appelés plasmodies) dans le sang. C'est une maladie grave mais évitable propagée par la piqûre d'un moustique infecté. N'importe qui peut, à tout âge, contracter la malaria. Chez l'humain, la malaria est causée par quatre espèces de protozoaires appartenant au genre *Plasmodium* : *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* et *P. falciparum*. Les décès attribuables à la malaria sont fréquemment la conséquence de retards dans le diagnostic et le traitement de l'infection.

La malaria est répandue dans les régions tropicales et subtropicales d'Afrique, d'Amérique latine, d'Asie et du Pacifique. Plusieurs types de malaria peuvent exister dans une même région, chacun nécessitant une médication protectrice qui lui est adaptée.

La malaria est caractérisée par la fièvre et des symptômes « pseudogrippaux » tels que maux de tête, douleurs abdominales et musculaires, et malaise. Une rigidité musculaire et des frissons surviennent souvent. Dans les cas graves, la malaria à *P. falciparum* peut causer des convulsions, le coma ainsi qu'une insuffisance rénale et pulmonaire, et parfois entraîner le décès du patient.

Pour se prémunir contre la malaria, il importe de connaître les risques d'infection, d'appliquer des mesures visant à prévenir les piqûres de moustiques, de suivre un traitement préventif s'il y a lieu et de consulter rapidement un médecin pour obtenir un diagnostic et se faire traiter au besoin.

Qu'est-ce que MYLAN-ATOVAQUONE/PROGUANIL?

MYLAN-ATOVAQUONE/PROGUANIL appartient à un groupe de médicaments appelés antipaludéens. MYLAN-ATOVAQUONE/PROGUANIL sert à traiter et à prévenir la malaria causée par *P. falciparum*, un parasite qui est souvent résistant aux autres médicaments. MYLAN-ATOVAQUONE/PROGUANIL contient deux ingrédients actifs qui tuent les parasites de la malaria dans l'organisme et permettent ainsi de traiter ou de prévenir la maladie.

Chaque comprimé MYLAN-ATOVAQUONE/PROGUANIL renferme 250 mg d'atovaquone et 100 mg de chlorhydrate de proguanil comme ingrédients actifs.

Les ingrédients non médicinaux sont : crospovidone, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, poloxamère 188, et povidone. L'enrobage des comprimés contient les substances suivantes : hypromellose, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, monohydrate de lactose, macrogel 400, et dioxyde de titane.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser MYLAN-ATOVAQUONE/ PROGUANIL :

Ne pas prendre MYLAN-ATOVAQUONE/PROGUANIL si :

- Vous êtes allergique (hypersensible) à l'atovaquone ou au chlorhydrate de proguanil ou à tout ingrédient de sa composition (voir « Qu'est-ce que MYLAN-ATOVAQUONE/PROGUANIL? »).
- Vous souffrez de problèmes rénaux graves. Votre médecin pourra évaluer cet état.

Avant de prendre le médicament

Si vous ou votre enfant répondez « oui » à l'une ou l'autre des questions suivantes, dites-le à votre médecin avant de prendre MYLAN-ATOVAQUONE/PROGUANIL.

- Vous a-t-on dit que vous êtes allergique à l'atovaquone, au chlorhydrate de proguanil ou à l'un des autres ingrédients de MYLAN-ATOVAQUONE/PROGUANIL énumérés plus haut?
- Vous a-t-on dit que vous souffrez de malaria grave affectant vos poumons, vos reins et/ou votre cerveau?
- Avez-vous déjà souffert d'épilepsie ou d'une maladie psychiatrique?
- Avez-vous souffert de malaria dans le passé?
- Souffrez-vous actuellement de diarrhée et/ou de vomissements?
- Jeûnez-vous ou êtes-vous incapable de manger?
- Le médicament doit-il servir à prévenir la malaria chez un enfant pesant moins de 40 kg?
- Le médicament doit-il servir à traiter la malaria chez un enfant qui pèse moins de 11 kg ou qui a moins de 3 ans?
- Souffrez-vous d'une maladie du rein ou de tout autre trouble touchant cet organe?
- Souffrez-vous d'une maladie du foie ou de tout autre trouble touchant cet organe?
- Êtes-vous enceinte ou susceptible de le devenir sous peu?
- Allaitiez-vous actuellement?

Votre médecin pèsera les avantages et les risques d'un traitement par MYLAN-ATOVAQUONE/PROGUANIL pour vous et votre enfant à naître durant votre grossesse.

L'allaitement n'est pas recommandé durant le traitement par MYLAN-ATOVAQUONE/PROGUANIL. Les ingrédients pourraient passer dans le lait maternel, ce qui pourrait être nocif pour votre bébé. Parlez-en à votre médecin.

Si vous prenez d'autres médicaments...

Dites toujours à votre médecin quels autres médicaments vous prenez, y compris la

tétracycline, la métoprocloramide, la rifampicine, la rifabutine, l'indinavir, l'éfavirenz ou des inhibiteurs de la protéase potentialisés et des anticoagulants ainsi que ceux que vous achetez vous-même sans ordonnance (médicaments en vente libre). Certains médicaments peuvent empêcher MYLAN-ATOVAQUONE/ PROGUANIL d'agir correctement.

Utilisation appropriée de MYLAN-ATOVAQUONE/PROGUANIL

Prenez MYLAN-ATOVAQUONE/PROGUANIL comme votre médecin vous l'a prescrit. Les doses habituelles de MYLAN-ATOVAQUONE/PROGUANIL figurent plus bas. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Prévention de la malaria :

Adultes :

Un comprimé MYLAN-ATOVAQUONE/PROGUANIL par jour (250 mg d'atovaquone et 100 mg de chlorhydrate de proguanil).

Posologie pour la prévention de la malaria chez les enfants

Poids (kg)	Schéma posologique
> 40	Un comprimé MYLAN-ATOVAQUONE/PROGUANIL (présentation pour adultes) par jour

Pour prévenir la malaria, il importe que vous preniez MYLAN-ATOVAQUONE/ PROGUANIL chaque jour. Commencez à le prendre un ou deux jours avant de voyager dans un (ou des) pays où la malaria peut vous être transmise; continuez de le prendre chaque jour durant votre voyage, puis pendant sept autres jours après votre retour.

Ne cessez pas de prendre MYLAN-ATOVAQUONE/PROGUANIL sans l'avis d'un professionnel de la santé.

Pour une protection maximale, vous devez recevoir toutes les doses de MYLAN-ATOVAQUONE/PROGUANIL. En cessant votre traitement trop tôt, vous risquez de contracter la malaria. Il faut compter sept jours pour s'assurer de détruire les parasites sensibles à MYLAN-ATOVAQUONE/PROGUANIL.

MYLAN-ATOVAQUONE/PROGUANIL n'est pas recommandé pour la prévention de la malaria chez les enfants pesant moins de 40 kg.

À la fin de ce feuillet figurent d'autres renseignements très importants sur les moyens de se prémunir contre la malaria, outre le traitement par MYLAN-ATOVAQUONE/ PROGUANIL.

Traitement de la malaria :

Adultes :

Quatre comprimés MYLAN-ATOVAQUONE/PROGUANIL (250 mg d'atovaquone et 100

mg de chlorhydrate de proguanil) en une seule prise quotidienne pendant trois jours consécutifs.

Enfants :

Un, deux ou trois comprimés MYLAN-ATOVAQUONE/PROGUANIL en une seule prise quotidienne pendant trois jours, selon le poids de l'enfant (voir le tableau ci-dessous). Enfants pesant plus de 40 kg : quatre comprimés MYLAN-ATOVAQUONE/ PROGUANIL en une seule prise quotidienne pendant trois jours consécutifs.

Posologie pour le traitement de la malaria aiguë chez les enfants

Poids (kg)	Schéma posologique
11-20	Un comprimé MYLAN-ATOVAQUONE/PROGUANIL par jour pendant trois jours consécutifs
21-30	Deux comprimés MYLAN-ATOVAQUONE/PROGUANIL en une seule prise quotidienne pendant trois jours consécutifs
31-40	Trois comprimés MYLAN-ATOVAQUONE/PROGUANIL en une seule prise quotidienne pendant trois jours consécutifs
> 40	Quatre comprimés MYLAN-ATOVAQUONE/PROGUANIL en une seule prise quotidienne pendant trois jours consécutifs

Pour traiter efficacement la malaria, il importe de prendre MYLAN-ATOVAQUONE/PROGUANIL pendant trois jours consécutifs conformément au schéma posologique prescrit.

MYLAN-ATOVAQUONE/PROGUANIL n'est pas recommandé pour le traitement de la malaria chez les enfants de moins de 3 ans ou pesant moins de 11 kg.

Comment faut-il prendre MYLAN-ATOVAQUONE/PROGUANIL?

Les comprimés MYLAN-ATOVAQUONE/PROGUANIL doivent être pris avec des aliments ou une boisson à base de lait à la même heure tous les jours. Il est préférable que les comprimés MYLAN-ATOVAQUONE/PROGUANIL soient avalés entiers. Les comprimés peuvent être écrasés et mélangés avec du lait condensé juste avant l'administration pour les enfants qui pourraient avoir de la difficulté à les avaler.

Si vous prenez MYLAN-ATOVAQUONE/PROGUANIL pour prévenir la malaria et que vous vomissez dans l'heure qui suit la prise des comprimés, prenez une autre dose, puis poursuivez le traitement comme avant. Si vous procédez ainsi, communiquez avec votre médecin pour qu'il vous prescrive d'autres comprimés MYLAN-ATOVAQUONE/ PROGUANIL en remplacement de ceux que vous avez vomis. Il est important de prendre toutes les doses de MYLAN-ATOVAQUONE/PROGUANIL. Si vous souffrez de diarrhée, continuez de prendre MYLAN-ATOVAQUONE/PROGUANIL comme on vous l'a prescrit.

Si vous avez été malade (avez vomi), MYLAN-ATOVAQUONE/PROGUANIL pourrait ne pas s'avérer aussi efficace, il est donc particulièrement important de prendre des précautions additionnelles, comme utiliser des répulsifs et des moustiquaires de lits.

Si vous prenez MYLAN-ATOVAQUONE/PROGUANIL pour traiter un accès de malaria et que vous souffrez de diarrhée ou vomissez, dites-le à votre médecin. Celui-ci pourrait vouloir contrôler l'efficacité du médicament et décider de modifier votre traitement au besoin. Quelques jours après la fin de votre traitement, vous devriez passer voir votre médecin pour confirmer que le médicament a éliminé la malaria.

Si vous venez à vous sentir de nouveau malade, particulièrement si vous souffrez de fièvre à un moment ou à un autre au cours du mois suivant la prise de vos derniers comprimés, consultez immédiatement votre médecin.

Il n'y a pas de doses spéciales pour les patients âgés en bonne santé. Si vous souffrez d'une maladie du rein ou du foie, dites-le à votre médecin.

Que faire si vous ou votre enfant prenez trop de comprimés?

En cas d'une surdose, communiquez avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de la région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Que faire si vous oubliez de prendre une dose?

Si vous constatez que vous avez oublié de prendre une dose, prenez-en une dès que possible, puis prenez la dose suivante au moment habituel. Ne prenez pas une double dose. En cas de doute, renseignez-vous auprès de votre médecin ou pharmacien.

Quels sont les effets indésirables possibles de MYLAN-ATOVAQUONE/ PROGUANIL?

La plupart des gens prennent MYLAN-ATOVAQUONE/PROGUANIL sans problème. Néanmoins, comme tous les médicaments, MYLAN-ATOVAQUONE/PROGUANIL peut avoir des effets indésirables. Les effets indésirables suivants ont été signalés chez les personnes prenant MYLAN-ATOVAQUONE/PROGUANIL ou ses ingrédients actifs (atovaquone ou proguanil); la plupart étaient légers et n'ont pas duré très longtemps :

- fatigue, faiblesse, vertiges ou essoufflement. Ces symptômes peuvent indiquer que vous souffrez d'une diminution du nombre de globules rouges (anémie);
- diminution du nombre de globules blancs (neutropénie);
- perturbation du taux de sodium dans le sang (hyponatrémie);
- perte de l'appétit, nausées et/ou vomissements, douleurs à l'estomac, diarrhée ou constipation;
- inflammation de la bouche (enflure, rougeur, douleur) et ulcères dans la bouche;
- réactions allergiques, notamment éruption cutanée, démangeaisons et enflure;
- maux de tête, trouble du sommeil (insomnie), température corporelle élevée; rêves anormaux, troubles visuels, dépression, anxiété;

- hallucinations (voir ou entendre des choses qui ne sont pas réelles);
- perte de cheveux;
- fièvre;
- toux;
- étourdissements;
- rythme cardiaque anormal;
- dorsalgie, douleur musculaire;
- inflammation du foie (hépatite), jaunissement de la peau et du blanc des yeux (ictère);
- inflammation des vaisseaux sanguins (vascularite) pouvant se manifester par des taches rouges ou mauves surélevées sur la peau mais pouvant aussi affecter d'autres parties du corps.

La prise de ce médicament pourrait occasionner des étourdissements. Assurez-vous de savoir comment vous réagissez à ce médicament avant de conduire un véhicule, de faire fonctionner une machine ou de pratiquer toute activité nécessitant une certaine vigilance.

CESSEZ de prendre MYLAN-ATOVAQUONE/PROGUANIL et consultez un médecin sans tarder si vous présentez un des symptômes d'allergie suivants après avoir pris MYLAN-ATOVAQUONE/PROGUANIL. Bien qu'ils soient rares, ces symptômes peuvent être graves.

- Respiration sifflante se manifestant soudainement, serrement de poitrine ou dans la gorge ou respiration difficile
- Enflure des paupières, du visage, des lèvres, de la langue ou de toute autre partie du corps
- Éruption cutanée parfois vésiculeuse ayant l'apparence de petites cibles (comportant un centre formé de taches foncées, entouré d'une zone plus pâle et d'une zone périphérique foncée [érythème polymorphe])
- Éruption cutanée étendue accompagnée de vésicules et d'une desquamation de la peau survenant particulièrement autour de la bouche, du nez, des yeux et des parties génitales (Syndrome de Stevens-Johnson)

Si vous devez fournir un échantillon de sang pour quelque raison que ce soit, dites à la personne qui effectue le prélèvement que vous prenez MYLAN-ATOVAQUONE/PROGUANIL, ou que vous l'avez pris récemment, car celui-ci peut influencer sur les résultats des analyses de votre sang. Les événements suivants ont été signalés chez les personnes qui prenaient de l'atovaquone et du chlorhydrate de proguanil :

- Tests sanguins affichant une réduction du nombre de globules rouges (anémie), de globules blancs (neutropénie), et chez les personnes présentant des problèmes rénaux graves, une réduction dans le nombre de plaquettes (cellules nécessaires à la coagulation du sang).
- Tests sanguins affichant une hausse de l'amylase, une enzyme produite par le pancréas ainsi qu'une hausse des enzymes produites par le foie.

Si vous présentez l'un ou l'autre de ces symptômes ou si vous manifestez tout autre effet indésirable causé par votre médicament ne figurant pas ici, dites-le à votre médecin.

Conservation de votre médicament

Conservez les comprimés MYLAN-ATOVAQUONE/PROGUANIL à une température se situant entre 15°C et 30°C. Gardez-les en lieu sûr, hors de la vue et de la portée des enfants.

Ne prenez pas vos comprimés après la date de péremption indiquée sur l'emballage.

Si le médecin interrompt votre traitement, ne gardez pas les comprimés restants à moins qu'il vous demande de le faire. Remettez tout comprimé inutilisé à votre pharmacien, qui verra à s'en débarrasser en toute sûreté.

N'OUBLIEZ PAS : Ce médicament vous est destiné. N'en donnez jamais à une autre personne. Il pourrait lui être nuisible, même si elle présente les mêmes symptômes que vous.

Moyens de vous prémunir davantage contre la malaria :

Quelques personnes risquent de contracter la malaria même si elles prennent les précautions nécessaires. D'autres types de malaria (*P. Vivax* et *P. ovale*) mettent beaucoup de temps avant de causer des symptômes, ainsi la maladie ne pourrait s'installer que plusieurs jours, semaines ou même mois suivant le retour d'une région impaludée. Si vous venez à présenter des symptômes rappelant ceux de la grippe – comme une température élevée, des maux de tête et de la fatigue – pendant que vous prenez MYLAN-ATOVAQUONE/PROGUANIL ou au cours des quelques mois suivant la fin du traitement, communiquez sans tarder avec votre médecin.

Si vous avez été traité contre la malaria, vous pourriez contracter encore une fois la maladie et devoir suivre un nouveau traitement. Consultez votre médecin pour savoir quoi faire en cas de réapparition des symptômes de la malaria.

Vous pouvez prendre d'autres précautions pour réduire le risque de piqûres de moustiques :

- Portez des vêtements pâles couvrant la plus grande partie du corps, surtout après le coucher du soleil. Veillez particulièrement à couvrir vos bras et vos jambes.
- Appliquez un insectifuge sur la peau qui demeure exposée à l'air libre.
- Dormez dans une pièce dotée de moustiquaires ou sous une moustiquaire imprégnée d'insecticide. Si les portes et les fenêtres sont dépourvues de moustiquaires, fermez-les au coucher du soleil.
- Avant de vous mettre au lit, songez à utiliser un insecticide pour éliminer les moustiques présents dans votre chambre ou pour repousser ceux qui autrement risqueraient d'y pénétrer.

Consultez votre médecin ou le personnel de la clinique des voyageurs de votre région pour obtenir la meilleure protection contre la malaria.

Dernière révision : Le 20 avril, 2016

MICROBIOLOGIE

L'atovaquone agit contre *P. falciparum* (la CI_{50} *in vitro* contre *P. falciparum* se situe entre 0,23 et 1,43 ng/mL).

L'atovaquone possède un mode d'action unique et ne présente pas de résistance croisée avec les autres antipaludéens d'usage courant.

Le proguanil exerce son effet antipaludéen par l'intermédiaire de son métabolite principal, le cycloguanil (la CI_{50} *in vitro* à l'égard de diverses souches de *P. falciparum* se situe entre 4 et 20 ng/mL; le proguanil et un autre métabolite, le 4-chlorophénylbiguanide, exercent également un certain effet *in vitro* à des concentrations de 600 à 3 000 ng/mL).

Des études effectuées *in vitro* sur *P. falciparum* montrent que l'atovaquone et le proguanil employés en association exercent une action synergique.

Comme il n'est pas possible de cultiver *P. vivax*, on ne peut déterminer sa sensibilité *in vitro*. Cependant, des études cliniques ont démontré que l'atovaquone et le proguanil agissent contre *P. vivax* aux stades sanguins, mais pas contre les hypnozoïtes.

PHARMACOLOGIE

Animal

Chez le modèle de rongeurs, les études pharmacologiques primaires ont montré que l'effet antipaludéen de l'atovaquone et du proguanil n'est pas modifié si les deux agents sont administrés conjointement.

Des études pharmacologiques secondaires effectuées chez des chiens non anesthésiés ont porté sur les effets que l'atovaquone (20 mg/kg) et le chlorhydrate de proguanil (8 mg/kg) administrés par voie orale, seuls ou en association, exercent sur le système cardiovasculaire et le comportement (et les paramètres pharmacocinétiques). Les concentrations plasmatiques obtenues se situaient dans l'intervalle thérapeutique prévu; à ces concentrations, les composés ont été bien tolérés et aucun signe manifeste cliniquement significatif n'a été observé au niveau des appareils cardiovasculaire et respiratoire et des systèmes nerveux central et autonome.

Humain

Lorsqu'elle est administrée pendant ou suivant un repas, l'atovaquone présente une cinétique linéaire à des doses allant jusqu'à 750 mg, mais moins que proportionnelle à la dose au-delà de 750 mg. Dans une étude avec permutation, de 15 à 20 sujets ont pris des comprimés d'atovaquone une fois par jour pendant deux semaines à des doses allant de 750 à 3 000 mg. Les principaux paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre figurent ci-dessous :

Tableau 4 Estimation des paramètres pharmacocinétiques de l'atovaquone à l'état d'équilibre (moyenne ± écart-type)

Paramètre	750 mg 1 fois/jour (n = 15)	1 500 mg 1 fois/jour (n = 15)	3 000 mg 1 fois/jour (n = 14)
ASC (0-24 h) (µg•h/mL)	181 ± 84	253 ± 126	322 ± 135
C _{max} (µg/mL)	9,10 ± 3,99	13,2 ± 6,26	6,2 ± 6,56
C _{min} (µg/mL)	6,29 ± 3,13	9,03 ± 4,89	11,5 ± 5,20
CL/F (mL/min/kg)	1,34 ± 0,63	2,10 ± 1,55	2,96 ± 1,68

n = nombre de sujets évaluables

Chez un sujet type de 70 kg, la clairance orale de l'atovaquone (CL/F) est estimée à 3,28 L/h. La C_{max} et l'ASC de l'atovaquone sont respectivement 5 et 2 fois supérieures lorsque le médicament est pris avec des aliments plutôt qu'à jeun. Une analyse de population a montré une relation linéaire entre la CL/F de l'atovaquone à l'état d'équilibre et le poids corporel; la CL/F moyenne dans la population est estimée à 1,65 L/h chez un enfant d'un poids moyen de 25 kg.

Le proguanil a des propriétés pharmacocinétiques linéaires pour des doses allant de 100 mg à 400 mg, et l'exposition générale est indépendante de l'ingestion d'aliments. À l'instar de l'atovaquone, le proguanil présente une clairance orale qui dépend du poids corporel. Dans une population, la CL/F estimée pour l'adulte type de 70 kg et l'enfant de 30 kg est d'environ 72 L/h et 45 L/h respectivement.

Les concentrations plasmatiques moyennes du cycloguanil, principal métabolite du proguanil, sont environ trois fois plus faibles que celles du proguanil.

Biodisponibilité

Dans une étude comparative portant sur la biodisponibilité chez des volontaires adultes en bonne santé, l'association atovaquone/chlorhydrate de proguanil prise en une dose unique s'est avérée bioéquivalente à l'atovaquone (250 mg) et au proguanil (100 mg) pris en concomitance sous forme de comprimés distincts. Chez des sujets adultes en bonne santé traités pendant trois jours, les paramètres pharmacocinétiques de l'atovaquone, du proguanil et du cycloguanil, métabolite du proguanil, n'étaient pas modifiés lorsque l'atovaquone et le proguanil étaient administrés séparément ou en association sous forme de comprimés d'atovaquone et de chlorhydrate de proguanil.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Aux doses élevées de proguanil (30 mg/kg) administrées à des souris, une ataxie et des troubles respiratoires se sont manifestés après 2 à 4 heures et des décès sont survenus de 4 à 24 heures après l'administration du médicament. Chez le rat (dose de 200 mg/kg), les troubles respiratoires ont mené à la mort de 4 à 48 heures après l'administration du produit. De plus, les rats qui ont survécu présentaient un léger amaigrissement et une diminution d'activité.

Chez le chien et le singe Rhésus, le proguanil a semblé plus toxique lorsqu'il était administré par voie intramusculaire que par voie orale. Des vomissements répétés se sont produits de 2 à 4 heures après l'administration de doses de 200 et de 400 mg/kg/jour de proguanil par voie orale. Aucun signe de toxicité à retardement ne s'est manifesté durant la période d'observation consécutive à l'administration du produit. L'administration intramusculaire de proguanil à des singes et à des chiens a entraîné la mort à la dose de 160 mg/kg. Les décès sont survenus de 3 à 4 heures après l'administration du médicament, et avaient été précédés d'une léthargie profonde, d'un ralentissement de la fréquence cardiaque, de troubles respiratoires, puis de coma. À une dose de 80 mg/kg, une diminution marquée de l'activité a été constatée pendant une période de 8 à 12 heures suivant l'administration.

Tableau 5 Toxicité aiguë du chlorhydrate de proguanil

Espèce	Voie d'administration	DL50 (mg/kg)
Souris	Orale	23
	Intramusculaire	20
	Intrapéritonéale	20
	Intraveineuse	20
Rat	Orale	200
	Intrapéritonéale	40
	Intraveineuse	40
Lapin	Orale	150
	Intrapéritonéale	50
Chien	Orale	> 400 (pas de décès)
	Intramusculaire	≈ 120
Singe Rhésus	Orale	> 400 (pas de décès)
	Intramusculaire	≈ 120

Au cours des essais de toxicité aiguë portant sur l'administration orale d'atovaquone chez le rat et la souris, la DL₅₀ dépassait 1 825 mg/kg, soit la dose la plus élevée ayant été administrée. Aucun décès ni autre effet lié au traitement n'a été observé.

Toxicité consécutive à l'administration de plusieurs doses

Au cours d'études de 30 jours menées chez des rats et des chiens, des effets primaires liés au médicament ont été observés chez des animaux ayant reçu 40 mg/kg/jour de chlorhydrate de proguanil, seul ou en association avec 100 mg/kg/jour d'atovaquone. Les changements observés dans les voies intestinales et la moelle osseuse étaient essentiellement non prolifératifs. Dans l'intestin, l'entérite causée par un arrêt de la maturation observée chez le

chien était similaire à ce qui a été décrit chez les chiens ayant reçu des inhibiteurs de la dihydrofolate réductase et des analogues de nucléosides. Elle était caractérisée par une atrophie des villosités intestinales et par l'amincissement de l'épithélium les recouvrant. Cela reflète un processus où le taux normal de renouvellement de l'épithélium intestinal a été perturbé par le médicament. En réaction, l'épithélium cherche à recouvrir la même surface, mais avec moins de cellules que dans une situation normale. En conséquence, la hauteur des villosités est réduite et l'épithélium s'amincit. Chez le rat, cet effet a été constaté uniquement dans le cæcum, mais était moins marqué. La moelle osseuse renfermait un nombre réduit de cellules; le nombre de cellules érythroïdes et myéloïdes était plus faible. De plus, on a observé un ralentissement de la maturation des cellules érythroïdes et myéloïdes en érythrocytes et en leucocytes.

Les modifications observées sur le plan rénal étaient les suivantes : nécrose tubulaire aiguë, présence d'un épithélium tubulaire basophile (régénératif) et dilatation des tubules. Ces modifications ont été considérées comme consécutives à la diarrhée, à l'inanition et à la déshydratation. Puisque ces effets ont été constatés chez des animaux ayant reçu du chlorhydrate de proguanil, seul ou en association avec de l'atovaquone, les effets toxiques observés chez les rats et les chiens dans les groupes ayant reçu l'association étaient uniquement dus au chlorhydrate de proguanil. Ces effets étaient entièrement réversibles, ainsi que l'ont montré les évaluations effectuées chez les animaux après le retrait du médicament.

Chez le rat, un traitement de six mois par le chlorhydrate de proguanil à des doses pouvant atteindre 20 mg/kg/jour, en monothérapie ou en association avec de l'atovaquone, n'a provoqué que de très légères lésions réversibles au niveau du cæcum ou une légère basophilie tubulaire rénale. L'administration d'atovaquone en monothérapie à raison de 50 mg/kg/jour n'a provoqué aucun effet indésirable, ce qui indique que la toxicité est liée au proguanil. Ces observations concordent avec celles de l'étude de un mois effectuée chez le rat et sont considérées comme liées au proguanil.

Dans une étude de toxicité de six mois portant sur l'administration de doses répétées à des chiens, les anomalies notées concordaient avec celles de l'étude de un mois, hormis les anomalies microscopiques au niveau du cœur, du foie, des poumons et de la vésicule biliaire. Le foie et la vésicule biliaire présentaient de légères altérations chez les animaux qui recevaient l'atovaquone et le chlorhydrate de proguanil en association à faibles doses, soit 10 et 4 mg/kg/jour respectivement, pour une exposition générale environ deux fois plus élevée que celle observée à la dose clinique administrée chez l'humain. Des signes d'hyperplasie biliaire réversible ont été relevés chez les chiennes. L'anomalie cardiaque notée (prolifération fibrovasculaire auriculaire) est considérée comme propre à l'espèce chez le chien et n'a donc pas d'importance clinique. Sur le plan pulmonaire, la pneumonie interstitielle observée dans les groupes traités par le proguanil a été vue comme l'exacerbation d'une affection préexistante. Les effets toxiques observés chez le chien après six mois de traitement sont considérés comme liés au proguanil.

Tableau 6 Toxicité à long terme

Espèce	Mâle	Femelle	Dose – atovaquone:chlorhydrate de proguanil (mg/kg/k)	Voie	Durée de l'étude	Observations
Rat	32	32	0:0	Orale (gavage)	6 mois	Aucun effet indésirable.
	20	20	10:4			Signes microscopiques d'hyperplasie cœcale. Vomissements, salivation.
	20	20	20:8			Diminution du poids corporel chez les mâles. Signes microscopiques d'hyperplasie cœcale.
	32	32	50:20			Diminution du poids corporel chez les mâles. Signes microscopiques d'hyperplasie cœcale et de basophilie tubulaire rénale.
	32	32	50:0			Aucun effet indésirable lié au médicament n'a été noté.
	32	32	0:20			Diminution du poids corporel chez les mâles (rétablissement). Signes microscopiques d'hyperplasie cœcale et de basophilie tubulaire rénale.
Chien	6	6	0	Orale (capsule)	6 mois	Aucun effet indésirable.
	4	4	10:4			Hyperplasie biliaire. Augmentation de la pneumonie de fond. Atrophie muqueuse cholécystique chez les femelles.
	4	4	20:8			Selles molles et liquides. Anémie passagère. Zone sombre sur le cœur d'un mâle. Anomalies rénales, biliaires, cholécystiques et cutanées microscopiques. Augmentation de la pododermatite et de la

Espèce	Mâle	Femelle	Dose – atovaquone:chlorhydrate de proguanil (mg/kg/k)	Voie	Durée de l'étude	Observations
						pneumonie de fond.
Chien	6	6	30:12	Orale (capsule)	6 mois	Deux mâles et une femelle euthanasiés <i>in extremis</i> ; ces animaux présentaient des anomalies microscopiques liées au stress. Vomissements, salivation et diarrhée, associés à une diminution du poids corporel et de l'appétit. Anémie passagère. Anomalies cardiaques, biliaires, cholécystiques et rénales microscopiques. Augmentation de la pododermatite et de la pneumonie de fond.
	6	6	30:0			Aucun effet indésirable.
	6	6	0:12			Trois mâles et une femelle morts ou euthanasiés <i>in extremis</i> ; ces animaux présentaient des anomalies microscopiques liées au stress. Vomissements, salivation et diarrhée, associés à une diminution du poids corporel et de l'appétit. Anémie passagère. Anomalies cardiaques, biliaires, cholécystiques, rénales et cutanées microscopiques. Augmentation de la pododermatite et de la pneumonie de fond. Nécrose cérébrale focale chez une femelle.

Mutagénicité

Divers tests de mutagénicité (test de Ames, test du lymphome de souris et test des micronoyaux chez la souris) n'ont donné aucun résultat indiquant que l'atovaquone ou le proguanil ont des effets mutagènes jusqu'à une concentration de 74 mg/mL lorsqu'ils sont administrés seuls. Aucune étude de mutagénicité n'a porté sur l'association atovaquone et proguanil.

Le cycloguanil, le métabolite actif du proguanil, a aussi donné lieu à un résultat négatif dans le test de Ames mais positif dans le cas du test du lymphome de souris (0,075 µg/mL) et le test des micronoyaux chez la souris (à ≥ 150 mg/kg). Ces effets positifs associés au cycloguanil (un antagoniste de la dihydrofolate) étaient réduits ou abolis avec l'apport complémentaire d'acide folinique.

Cancérogénicité

Les études d'oncogénicité portant sur l'atovaquone administrée seule chez la souris ont révélé une fréquence accrue de carcinomes et d'adénomes hépatocellulaires attribuable au médicament, à toutes les doses évaluées (20, 50, 100, 200 et 500 mg/kg/jour) pendant une période allant jusqu'à 744 jours consécutifs. Aucune observation de cette nature n'a été faite chez le rat. Ces constatations pourraient s'expliquer par la vulnérabilité inhérente des souris à l'égard de l'atovaquone et ne sont pas considérées comme pertinentes sur le plan clinique. Les études d'oncogénicité réalisées sur le proguanil administré seul n'ont pas fourni de preuves de cancérogénicité chez les rats (à des doses atteignant 20 mg/kg/jour) et chez les souris (à des doses atteignant 16 mg/kg/jour).

Au cours de l'étude préliminaire d'oncogénicité menée chez la souris, le chlorhydrate de proguanil administré seul à raison de 40 mg/kg/jour n'a pas été toléré et la monothérapie a été interrompue le jour 12. Des altérations cholécystiques, rénales et hépatiques microscopiques liées au traitement ont été notées, de même qu'une déplétion lymphoïde liée au stress dans divers tissus lymphoïdes. Des effets semblables mais moins graves et moins fréquents ont été observés après l'administration de 8 et de 20 mg/kg/jour. Aucun effet indésirable n'a été relevé à la dose de 4 mg/kg/jour.

Tératologie et reproduction

Une étude de tératologie réalisée chez le rat a révélé que le chlorhydrate de proguanil administré par voie orale à des doses pouvant atteindre 20 mg/kg/jour, seul ou en association avec de l'atovaquone à 50 mg/kg/jour, n'est pas tératogène.

Une étude effectuée chez des rats CD mâles et femelles n'a révélé aucun effet sur la fertilité après l'administration de chlorhydrate de proguanil, seul et par voie orale, à des doses pouvant atteindre 16 mg/kg/jour.

Au cours d'une étude sur le développement embryofœtal des lapins, l'atovaquone et le chlorhydrate de proguanil, administrés par voie orale en monothérapie ou en association à des doses atteignant 100 mg/kg/jour et 40 mg/kg/jour respectivement, n'ont pas été toxiques pour les fœtus et n'ont eu aucun effet sur la fréquence des malformations ou des variations. Cependant, des effets toxiques ont été observés chez les mères traitées par l'atovaquone à 100 mg/kg/jour et le chlorhydrate de proguanil à 40 mg/kg/jour; ces effets étaient augmentés quand les agents étaient administrés en association plutôt qu'en monothérapie.

Au cours d'une étude de toxicité pré- et postnatale réalisée chez le rat, le chlorhydrate de proguanil administré en monothérapie à des doses atteignant 16 mg/kg/jour n'a eu aucun effet indésirable sur les fonctions reproductrices des générations F0 et F1 ni sur le développement ou le comportement des rats F1, quoiqu'un effet toxique (diminution du gain de poids corporel) ait été observé chez les mères qui recevaient une forte dose.

Tableau 7 Tératologie et reproduction (Administration : orale par gavage, une fois par jour, pour chaque médicament)

Paramètre	Dose d'atovaquone et de chlorhydrate de proguanil (mg/kg/jour)					
	0:0	12,5:5	25:10	50:20	50:0	0:20
RATS						
Femelles	0:0	12,5:5	25:10	50:20	50:0	0:20
Femelles gestantes évaluables	23	28	26	25	27	24
Fœtus						
Nombre de fœtus (portées) examinés	354 (23)	396 (27)	348 (26)	401 (25)	406 (27)	357 (24)
Nombre de fœtus viables	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Augmentation des décès et des résorptions	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Poids et longueur	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Augmentation des malformations	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Augmentation des variations	Non	Non	Non	Non	Non	Oui*
Distension des uretères						
Nombre de fœtus affectés	3	14	7	14	5	12
Nombre de portées affectées	2	7	5	5	4	10
LAPINS						
Femelles	0	25:10	50:20	100:40	100:0	0:40

Paramètre	Dose d'atovaquone et de chlorhydrate de proguanil (mg/kg/jour)					
	21	20	17	16	19	19
Femelles gestantes évaluables	21	20	17	16	19	19
Signes cliniques	Non	Non	Non	Oui†	Non	Non
Nombre de décès	0	0	4	10	1	2
Fœtus						
Nombre de fœtus (portées) examinés	109 (21)	116 (20)	82 (14)	50 (8)	102 (16)	99 (17)
Nombre de fœtus viables	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Augmentation des décès et des résorptions	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Poids et longueur Augmentation des malformations	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Augmentation des variations	Non	Non	Non	Non	Non	Non

* Distension de l'uretère

† Activité diminuée, prostration, perte du réflexe de redressement, ataxie, matière rouge autour de la région anale

Bibliographie

1. Canfield CJ, Boudreau EF, Alstatt LB, Dausel LL, Hutchinson DB. World-wide controlled clinical trials with atovaquone and proguanil for treatment of Plasmodium falciparum malaria. Résumés. Am J Trop Med Hyg. 1995 Aug;53(2 Suppl):87.
2. Canfield CJ, Pudney M, Gutteridge WE. Interactions of atovaquone with other antimalarial drugs against Plasmodium falciparum *in vitro*. Exp Parasitol. 1995 May;80(3):373-381.
3. de Alencar FE, Cerutti C, Jr., Durlacher RR, Boulos M, Alves FP, Milhous W *et al.* Atovaquone and proguanil for the treatment of malaria in Brazil. J Infect Dis. 1997 Jun;175(6):1544-1547.
4. Edstein MD, Yeo AE, Kyle DE, Looareesuwan S, Wilairatana P, Rieckmann KH. Proguanil polymorphism does not affect the antimalarial activity of proguanil combined with atovaquone *in vitro*. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1996 Jul/Aug;90(4):418-421.
5. Gillotin C, Mamet JP, Veronese L. Lack of a pharmacokinetic interaction between atovaquone and proguanil. Eur J Clin Pharmacol 1999 Jun; 55(4): 311-315.
6. Hogg B, Clarke PD, Camus D, Nothdurft HD, Overbosch D, Gunther M *et al.* Atovaquone-proguanil versus chloroquine-proguanil for malaria prophylaxis in non-immune travellers: a randomised, double-blind study. Malarone International Study Team. Lancet. 2000 Dec 2;356(9245):1888-1894.
7. Kain KC. Chemotherapy of drug-resistant malaria. Can J Infect Dis Med Microbiol 1996 Jan/Feb;7(1):25-33.
8. Looareesuwan S, Viravan C, Webster HK, Kyle DE, Hutchinson DB, Canfield CJ. Clinical studies of atovaquone, alone or in combination with other antimalarial drugs, for treatment of acute uncomplicated malaria in Thailand. Am J Trop Med Hyg. 1996 Jan;54(1):62-66.
9. Overbosch D, Schilthuis H, Bienzle U, Behrens RH, Kain KC, Clarke PD *et al.* Atovaquone-proguanil versus mefloquine for malaria prophylaxis in nonimmune travelers: results from a randomized, double-blind study. Clin Infect Dis. 2001 Oct 1;33(7):1015-1021.
10. Radloff PD, Philipps J, Nkeyi M, Hutchinson D, Kremsner PG. Atovaquone and proguanil for Plasmodium falciparum malaria. Lancet. 1996 Jun 1;347(9014):1511-1514.
11. Srivastava IK, Vaidya AB. A mechanism for the synergistic antimalarial action of atovaquone and proguanil. Antimicrob Agents Chemother. 1999 Jun;43(6):1334-1339.
12. Monographie de produit ^{Pr}MALARONE®, N° de contrôle : 182587, GlaxoSmithKline

Inc., Date de Révision : le 07 août, 2015.