

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

APO-ATOVAQUONE

Atovaquone en suspension orale, USP

à 750 mg/5 mL

Agent antiprotozoaire

APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto (Ontario)
M9L 1T9

DATE DE PRÉPARATION :
15 janvier 2018

N° de contrôle : 195840

APO-ATOVAQUONE

Atovaquone en suspension orale, USP à 750 mg/5 mL

Agent antiprotozoaire

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

L'atovaquone est une hydroxy-1,4-naphthoquinone (analogue de l'ubiquinone) qui exerce une activité anti-*Pneumocystis*. Le mode d'action permettant d'expliquer l'activité contre *Pneumocystis carinii* n'a pas encore été totalement élucidé.

Des études de pharmacocinétique ont été effectuées sur l'atovaquone chez des volontaires sains, des adultes accusant différents stades et manifestations d'infection par le VIH et des enfants immunodéprimés. La demi-vie de l'atovaquone est longue (2 à 3 jours) en raison du présumé cycle entéro-hépatique et de l'élimination fécale consécutive. Rien n'indique que le médicament soit métabolisé chez l'homme.

L'atovaquone est une molécule très lipophile faiblement soluble en milieu aqueux. Son degré de fixation aux protéines plasmatiques est très élevé (> 99,9 %).

La biodisponibilité de l'atovaquone dépend pour beaucoup de la forme galénique et du régime alimentaire. L'atovaquone en suspension orale, qui remplace maintenant l'atovaquone en comprimés, dans laquelle les particules d'atovaquone sont significativement plus petites que celles présentes dans les comprimés, assure une biodisponibilité de l'atovaquone prise à jeun ou aux repas environ deux fois supérieure à celle des comprimés dans les mêmes conditions. La biodisponibilité de l'atovaquone en suspension orale peut être grandement accrue lorsque le médicament est pris pendant le repas. Chez des volontaires sains, la prise d'un repas normal (23 g de matières grasses; 610 kcal) a augmenté de deux à trois fois la biodisponibilité de doses uniques de 750 mg d'atovaquone en suspension. L'aire moyenne sous la courbe (ASC) de la concentration plasmatique d'atovaquone en fonction du temps s'est accrue de 2,5 fois et la C_{max} moyenne, de 3,4 fois. On a constaté que les matières grasses augmentent significativement l'absorption de l'atovaquone (voir la section **PHARMACOLOGIE**).

Chez des volontaires sains, rien ne semble démontrer que l'atovaquone est métabolisée. L'excrétion urinaire de ce produit est négligeable et la molécule mère est éliminée principalement sous sa forme inchangée (> 90 %) dans les matières fécales.

Dans le cadre d'une étude à doses multiples réalisée auprès de 4 volontaires asymptomatiques séropositifs pour le VIH, on a constaté une diminution de la biodisponibilité orale relative des comprimés aux doses supérieures à 750 mg, prises 1 fois par jour avec des aliments.

Une autre étude à doses multiples croissantes menée auprès de volontaires sains a également démontré l'absence de relation proportionnelle des doses administrées sous forme de comprimés; on a toutefois noté une légère augmentation des concentrations plasmatiques du

médicament.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

APO-ATOVAQUONE (atovaquone USP) en suspension orale est indiquée pour le traitement oral aigu de la pneumonie à *Pneumocystis carinii* (PPC) d'intensité légère ou modérée chez les patients qui se montrent intolérants au triméthopime-sulfaméthoxazole (TMP-SMX).

On n'a pas fait l'étude systématique de l'efficacité de l'atovaquone chez les patients ne réagissant pas de façon appropriée au TMP-SMX (voir la section **MISES EN GARDE**).

L'indication est fondée sur les résultats d'études pharmacocinétiques comparatives de l'atovaquone en suspension orale et de l'atovaquone en comprimés (voir la section **PHARMACOLOGIE**) et d'études sur l'efficacité clinique des comprimés qui ont permis d'établir un rapport entre la concentration plasmatique d'atovaquone et la réussite du traitement. Les résultats d'un essai à répartition aléatoire et à double insu où l'atovaquone en comprimés était comparée au TMP-SMX chez des sidatiques souffrant de PPC légère ou modérée (se définissant par un gradient alvéolo-artériel de diffusion d'oxygène [(A-a)DO₂] ≤ 45 mm Hg et une PaO₂ ≥ 60 mm Hg à l'air ambiant) ainsi que les résultats d'un autre essai à répartition aléatoire consistant cette fois à comparer l'atovaquone en comprimés à l'iséthionate de pentamidine administrée par voie intraveineuse chez des patients atteints de PPC légère ou modérée s'étant montrés intolérants au triméthopime ou à des agents antimicrobiens de type sulfa sont résumés ci-après.

Étude comparative avec le TMP-SMX

Cette étude à double insu commencée en 1990 visait à comparer l'innocuité et l'efficacité de l'atovaquone en comprimés par rapport à celles du TMP-SMX dans le traitement de sidatiques souffrant de PPC confirmée par analyse histologique. Seuls les patients atteints de PPC légère ou modérée étaient admissibles.

On a inscrit au total 408 patients dans 37 centres d'étude. Quatre-vingt-six patients ont dû être exclus des analyses d'efficacité du fait que leur PPC n'avait pas été confirmée par analyse histologique. Parmi les 322 patients dont la PPC avait été confirmée par analyse histologique, 160 se sont vu attribuer l'atovaquone en comprimés et 162, le TMP-SMX, par répartition aléatoire.

Les patients traités par l'atovaquone recevaient 750 mg d'atovaquone (3 comprimés à 250 mg) 3 fois par jour pendant 21 jours, tandis que ceux traités par le TMP-SMX recevaient 320 mg de TMP et 1 600 mg de SMX 3 fois par jour pendant 21 jours.

La réponse au traitement a été évaluée chez tous les patients. Pour chaque patient, le traitement était classé comme étant soit un échec, soit une réussite. Pour que le traitement soit considéré comme une réussite, on devait observer une amélioration des paramètres cliniques et respiratoires persistant durant au moins 4 semaines suivant la fin du traitement. L'échec thérapeutique consistait en une absence de réponse, en un abandon pour cause d'effet indésirable ou encore en une impossibilité d'évaluation.

On a observé une différence significative ($p = 0,03$) entre les deux groupes sur le plan du taux de mortalité. Parmi les 322 patients dont la PPC avait été confirmée, 13 des 160 patients recevant l'atovaquone en comprimés et 4 des 162 patients recevant le TMP-SMX sont morts durant le traitement de 21 jours ou la période de suivi de 8 semaines. L'analyse en intention de

traiter des 408 patients répartis au hasard révèle 16 décès dans le groupe recevant l'atovaquone en comprimés et 7 dans le groupe recevant le TMP-SMX ($p = 0,051$).

La différence relevée entre les deux groupes au chapitre de la mortalité semble en partie s'expliquer par le nombre disproportionné d'infections bactériennes fatales chez les patients traités par l'atovaquone en comprimés. Quatre des 13 patients recevant l'atovaquone en comprimés sont morts des suites de la PPC et 5, d'une combinaison de PPC et d'infection bactérienne. On a établi une corrélation entre le décès et la concentration plasmatique de médicament; en général, les probabilités de décès étaient plus élevées chez les patients dont la concentration d'atovaquone était plus faible.

Pour 62 % des patients recevant l'atovaquone en comprimés et 64 % de ceux recevant le TMP-SMX, le traitement a répondu aux critères de la réussite thérapeutique fixés par le protocole.

Tableau 1 : Issue du traitement des patients atteints de PPC confirmée ayant participé à l'étude comparative sur l'atovaquone et le TMP-SMX

Issue du traitement ¹	Nombre de patients (% du total)		Valeur de <i>p</i>
	Atovaquone en comprimés (n = 160)	TMP-SMX (n = 162)	
Réussite thérapeutique	99 (62 %)	103 (64 %)	0,75
Échec thérapeutique			
Absence de réponse	28 (17 %)	10 (6 %)	< 0,01
Effets indésirables	11 (7 %)	33 (20 %)	< 0,01
Cas non évaluables	22 (14 %)	16 (10 %)	0,28
Traitement de rechange nécessaire contre la PPC au cours de l'étude	55 (34 %)	55 (34 %)	0,95

¹ Conformément à la définition du protocole et à la description donnée précédemment.

Le taux d'échec pour cause de non-réponse était significativement plus élevé chez les patients traités par l'atovaquone en comprimés. Par contre, chez les patients recevant le TMP-SMX, on a relevé un taux plus élevé d'échec thérapeutique dû à la manifestation d'effets indésirables.

Les indicateurs additionnels de réponse au traitement (c.-à-d., gaz du sang artériel, signes vitaux, concentration sérique de LDH, symptômes cliniques, radiographies pulmonaires) n'ont révélé aucune différence significative entre les deux traitements.

Étude comparative avec la pentamidine

Cette étude ouverte à répartition aléatoire commencée en 1991 visait à comparer l'innocuité et l'efficacité de l'atovaquone en comprimés à celles de la pentamidine dans le traitement des sidatiques souffrant de PPC légère ou modérée confirmée par analyse histologique. Environ 80 % des participants avaient des antécédents d'intolérance au triméthoprime ou aux agents antimicrobiens de type sulfa ou présentaient des symptômes d'intolérance au moment de l'étude.

Les patients répartis au hasard dans le groupe traité à l'aide d'atovaquone recevaient 750 mg d'atovaquone (3 comprimés à 250 mg) 3 fois par jour pendant 21 jours, tandis que ceux du groupe traité par l'iséthionate de pentamidine en recevaient 3 à 4 mg/kg pendant 21 jours sous

forme d'une seule perfusion intraveineuse quotidienne.

On avait prévu que les cas d'intolérance au TMP-SMX se présenteraient sous deux formes. D'une part, on parlerait de traitement primaire chez les patients dont l'intolérance était connue. D'autre part, dans les cas d'intolérance inconnue se manifestant pour la première fois durant le traitement en cours, le médicament à l'étude prendrait alors la forme d'un traitement de secours.

Au total 135 patients atteints de PPC confirmée ont participé à l'étude : 110 dans le groupe recevant le « traitement primaire » et 25 dans le groupe recevant le « traitement de secours ».

On n'a relevé aucune différence entre les deux groupes sur le plan de la mortalité. Parmi les 135 patients dont la PPC avait été confirmée, 10 des 70 patients traités par l'atovaquone en comprimés et 9 des 65 patients traités par la pentamidine sont morts durant la période de traitement de 21 jours ou la période de suivi de 8 semaines. Trois des 10 patients recevant l'atovaquone en comprimés sont morts des suites de la PPC et 3 autres d'une combinaison de PPC et d'infections bactériennes. Dans ces derniers cas, on ne peut encore établir avec certitude dans quelle mesure la PPC a contribué au décès. Un patient est mort de septicémie, un d'un lymphome, un de complications du sida, et enfin un autre de pneumothorax réfractaire. Par ailleurs, 2 des 9 patients recevant la pentamidine sont morts des suites de la PPC et 3 autres d'une combinaison de PPC et d'infections bactériennes. Dans ces derniers cas encore, on ne peut établir avec certitude dans quelle mesure la PPC a contribué au décès. Un patient est mort d'anévrisme mycotique cérébral, un de coccidioïdomycose disséminée et 2 de complications du sida. L'analyse en intention de traiter de tous les patients répartis au hasard révèle 11 décès chez les patients du groupe recevant l'atovaquone en comprimés et 12 chez ceux du groupe recevant la pentamidine. Chez les patients pour lesquels on connaît la concentration plasmatique d'atovaquone au 4^e jour de traitement, 3 patients sur les 5 (60 %) dont la concentration était inférieure à 5 µg/mL sont morts au cours de l'étude. Par contre, on compte seulement 2 décès chez les 21 (9 %) patients dont la concentration plasmatique d'atovaquone au 4^e jour de traitement était supérieure à 5 µg/mL. Les données relatives à l'issue du traitement sont présentées au tableau 2 ci-après.

Tableau 2 : Issue du traitement des patients atteints de PPC confirmée ayant participé à l'étude comparative sur l'atovaquone et la pentamidine

Issue du traitement	Traitement primaire		Valeur de p	Traitement de secours		Valeur de p
	Atovaquone en comprimés (n = 56)	Pentamidine (n = 53)		Atovaquone en comprimés (n = 14)	Pentamidine (n = 11)	
Réussite thérapeutique	32 (57 %)	21 (40 %)	0,09	13 (93 %)	7 (64 %)	0,14
Échec thérapeutique						
Absence de réponse	16 (29 %)	9 (17 %)	0,18	0	0	
Effets indésirables	2 (3,6 %)	19 (36 %)	<0,01	0	3 (27 %)	0,07
Cas non évaluable	6 (11 %)	4 (8 %)	0,75	1 (7 %)	1 (9 %)	1,00

Traitement de rechange nécessaire contre la PPC au cours de l'étude	19 (34 %)	29 (55 %)	0,04	0	4 (36 %)	0,03
---	-----------	-----------	------	---	----------	------

Données sur le traitement de longue durée

L'atovaquone en suspension orale n'a pas fait l'objet d'une évaluation systématique à titre de traitement suppressif chronique visant à prévenir la PPC chez les patients à risque élevé. Dans le cadre d'une étude pilote portant sur l'administration à long terme de l'atovaquone en comprimés à des sidatiques, 5 des 31 patients ont contracté une PPC : dans 1 cas, la posologie était de 750 mg 1 fois par jour (après 20 jours); dans 3 cas, elle était de 750 mg 2 fois par jour (après 14, 70 et 97 jours); et dans 1 cas, elle était de 1 500 mg 2 fois par jour (après 74 jours). On ne s'est pas penché sur la posologie employée dans le cadre des études sur le traitement aigu (750 mg 3 fois par jour); de ce fait, on ne dispose d'aucune donnée sur l'incidence de la PPC dans ce contexte. Les observations étant limitées, on ne peut formuler de recommandations sur l'emploi de l'atovaquone en suspension orale à titre préventif.

CONTRE-INDICATIONS

L'atovaquone en suspension orale est contre-indiquée chez les personnes qui présentent une hypersensibilité connue à l'atovaquone ou à l'un des ingrédients de la préparation.

MISES EN GARDE

L'expérience clinique avec l'atovaquone se limite aux patients souffrant de PPC légère ou modérée [(A-a)DO₂ ≤ 45 mm Hg]. L'agent n'a pas fait l'objet d'études systématiques dans le traitement des épisodes plus graves de PPC.

L'efficacité d'atovaquone chez les patients n'ayant pas réagi de façon appropriée au TMP-SMX n'a pas non plus fait l'objet d'études systématiques; le médicament ne peut donc pas être recommandé dans ce contexte.

L'atovaquone n'a pas été évalué à titre de traitement préventif contre la PPC.

PRÉCAUTIONS

Généralités

Administré par voie orale, l'atovaquone est absorbé en quantité limitée. L'absorption peut cependant être considérablement accrue par l'ingestion simultanée d'aliments. Il a été démontré que les concentrations plasmatiques d'atovaquone sont en corrélation avec les possibilités de réussite thérapeutique et de survie. On doit donc envisager l'administration d'autres agents par voie parentérale chez les patients qui éprouvent de la difficulté à ingérer APO-ATOVAQUONE avec des aliments (voir la section **PHARMACOLOGIE**).

Les troubles digestifs peuvent restreindre l'absorption des médicaments administrés par voie orale. La présence de troubles digestifs peut en outre empêcher l'obtention des concentrations plasmatiques d'atovaquone ayant été associées à une réponse thérapeutique dans le cadre des

essais contrôlés. Le médecin prescripteur doit savoir que la présence d'une diarrhée au début du traitement a été associée à des concentrations plasmatiques d'atovaquone significativement plus faibles qui, à leur tour, sont associées à une fréquence plus élevée d'échec thérapeutique et à un plus faible taux de survie.

Si l'on se fie à son spectre d'activité antimicrobienne *in vitro*, APO-ATOVAQUONE ne constitue pas un traitement efficace contre les affections pulmonaires concomitantes telles que les pneumonies fongiques, virales ou bactériennes, ou encore les affections mycobactériennes. Les cas de détérioration clinique peuvent être attribués à d'autres agents pathogènes ou à la progression de la PPC. Tous les patients souffrant de PPC aiguë doivent faire l'objet d'une évaluation soignée, de façon que soient décelées toutes les autres causes possibles d'affection pulmonaire et que des agents thérapeutiques additionnels soient administrés au besoin.

On a fait état de rares cas d'hépatite et de résultats élevés aux épreuves fonctionnelles hépatiques de même que d'un cas d'insuffisance hépatique fatale chez des patients traités par l'atovaquone. On n'a pas pu établir de lien de causalité entre l'atovaquone et ces événements en raison de nombreux troubles médicaux confondants et traitements médicamenteux concomitants (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit**).

Personnes âgées

L'atovaquone n'a pas fait l'objet d'études systématiques chez les personnes de plus de 65 ans. Étant donné la fréquence plus élevée d'insuffisance cardiaque, rénale et hépatique dans cette population, le traitement doit être prescrit avec prudence.

Les données révèlent qu'il n'y a pas de différence significative sur le plan clinique entre les personnes âgées et les patients plus jeunes pour ce qui est de la vitesse et du degré d'absorption moyen de l'atovaquone. Une tendance à la hausse de la $t_{1/2}$ chez les personnes âgées après la prise d'une dose unique donne à penser que l'atovaquone peut s'accumuler à la suite de prises multiples.

Nourrissons et enfants

Aucune étude d'efficacité n'a été réalisée chez les enfants. L'expérience clinique avec l'atovaquone chez des enfants immunodéprimés se limite à des données sur l'innocuité provenant d'une étude de pharmacocinétique (n = 11). L'essai de phase I ne comptait aucun enfant de moins de 4 mois.

Femmes enceintes

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été réalisée chez les femmes enceintes. APO-ATOVAQUONE ne doit être administré durant la grossesse que si les avantages possibles du traitement l'emportent sur les risques pour le fœtus (voir la rubrique **Tératologie** de la section **TOXICOLOGIE**).

Femmes qui allaitent

Comme on ignore si l'atovaquone est excrétée dans le lait de la mère, l'allaitement maternel n'est pas recommandé. Une étude effectuée sur des rates révèle que la concentration d'atovaquone dans le lait représentait 30 % de la concentration d'atovaquone relevée au même moment dans le plasma maternel.

Insuffisance hépatique

Aucune différence significative sur le plan clinique n'a été observée entre les patients sains et ceux qui présentent une insuffisance hépatique légère ou modérée pour ce qui est de l'exposition à l'atovaquone. Il n'existe pas de données pour les patients qui présentent une insuffisance hépatique grave.

Insuffisance rénale

Chez les patients qui présentent une insuffisance rénale légère ou modérée, la clairance et/ou l'ASC de l'atovaquone administrée par voie orale se situent dans la plage des valeurs observées chez les patients dont la fonction rénale est normale. La C_{max} et l'ASC de l'atovaquone totale (liée et libre) sont toutefois réduites chez les patients qui présentent une insuffisance rénale grave. On ne connaît pas les effets d'une insuffisance rénale grave sur les concentrations plasmatiques d'atovaquone libre (non liée).

Capacité d'accomplir des tâches exigeant du jugement et des habiletés motrices ou cognitives

Aucune étude n'a été menée en vue d'évaluer l'effet de l'atovaquone sur la capacité de conduire ou de faire fonctionner des machines.

Interactions médicamenteuses

Comme les données dans ce domaine sont limitées, on doit user de prudence lorsqu'on administre d'autres médicaments avec APO-ATOVAQUONE.

Le degré de fixation de APO-ATOVAQUONE aux protéines plasmatiques est très élevé (> 99,9 %). Par conséquent, il convient d'agir avec prudence lorsqu'on administre l'atovaquone en concomitance avec d'autres médicaments présentant à la fois un degré élevé de fixation aux protéines plasmatiques et une fenêtre thérapeutique étroite, car il pourrait alors y avoir compétition aux sites de liaison.

La présence de phénytoïne en concentration thérapeutique (15 µg/mL) n'influe pas sur le degré de fixation de l'atovaquone aux protéines du plasma humain. Des données *in vivo* indiquent que l'atovaquone ne modifie pas les paramètres pharmacocinétiques, la biotransformation ni le degré de fixation aux protéines de la phénytoïne. Des résultats *in vitro* sur la fixation aux protéines plasmatiques indiquent qu'il n'y a aucune interaction entre l'atovaquone et la quinine, la phénytoïne, la warfarine, le sulfaméthoxazole, l'indométhacine ou le diazépam.

On ne recommande pas l'administration concomitante d'atovaquone et de rifampicine ou de rifabutine. On sait que la rifampicine ou la rifabutine administrées conjointement avec l'atovaquone réduisent les concentrations d'atovaquone d'environ 50 % et 34 %, respectivement, et que les concentrations d'atovaquone résultantes pourraient être insuffisantes pour obtenir un effet thérapeutique chez certains patients.

Un traitement concomitant par la tétracycline ou le métoclopramide a été associé à des diminutions significatives des concentrations plasmatiques d'atovaquone. Jusqu'à ce que d'autres études examinent de plus près cette possibilité d'interaction, on doit user de prudence lorsqu'on prescrit ces médicaments conjointement avec APO-ATOVAQUONE en suspension orale.

Lors d'essais cliniques portant sur l'administration d'atovaquone en suspension orale, de faibles diminutions des concentrations plasmatiques d'atovaquone (moyenne < 3 µg/mL) ont été associées à l'administration concomitante d'acétaminophène, de benzodiazépines, d'acyclovir,

d'opiacés, de céphalosporines, d'antidiarrhéiques et de laxatifs. La relation de cause à effet entre la diminution des concentrations plasmatiques d'atovaquone et l'administration de ces médicaments n'a pas été établie.

La zidovudine ne semble pas avoir d'effet sur les paramètres pharmacocinétiques de l'atovaquone. Toutefois, les données pharmacocinétiques ont montré que l'atovaquone semble diminuer la vitesse de biotransformation de la zidovudine en son métabolite glucuronide (l'ASC à l'équilibre s'est accrue de 33 % et la concentration plasmatique maximale du glucuronide a diminué de 19 %). À une posologie de 500 à 600 mg/jour de zidovudine, il semblerait peu probable que l'administration concomitante d'atovaquone en suspension orale pour le traitement d'une PPC aiguë pendant 3 semaines entraîne une fréquence accrue d'effets indésirables attribuables à des concentrations plasmatiques plus élevées de zidovudine. Il convient toutefois de surveiller de très près les patients qui reçoivent un traitement prolongé par l'atovaquone en suspension orale. Aucune donnée en ce sens n'existe pour la ddC (zalcitabine).

La didanosine (ddl) ne modifie pas les paramètres pharmacocinétiques de l'atovaquone, comme l'ont montré les résultats d'une étude prospective d'interaction médicamenteuse ayant porté sur l'administration de plusieurs doses d'atovaquone et de ddl. Toutefois, les chercheurs ont noté une diminution de 24 % de l'ASC de la ddl lorsque cette dernière est administrée conjointement avec l'atovaquone, effet peu susceptible d'avoir une importance clinique.

Comme l'administration concomitante d'atovaquone et d'indinavir entraîne une diminution de la concentration plasmatique minimale (C_{\min}) de l'indinavir (baisse de 23 %, IC à 90 %, 8-35 %), on doit faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit ces deux médicaments conjointement.

Lors des essais cliniques sur l'atovaquone, les médicaments suivants n'ont pas été associés à une variation des concentrations plasmatiques d'atovaquone à l'état d'équilibre : fluconazole, clotrimazole, kétoconazole, antiacides, corticostéroïdes à action générale, anti-inflammatoires non stéroïdiens, antiémétiques (à l'exclusion du métoclopramide) et antagonistes des récepteurs H_2 .

Épreuves de laboratoire

On ignore si l'atovaquone influe sur les résultats des dosages et des épreuves cliniques de laboratoire.

EFFETS INDÉSIRABLES

Beaucoup de patients ayant participé aux essais cliniques sur l'atovaquone en comprimés avaient déjà des complications de l'infection par le VIH parvenue à un stade avancé. De ce fait, il est souvent difficile d'établir la distinction entre les événements indésirables dus au médicament et les symptômes d'affections sous-jacentes. L'atovaquone en comprimés n'a été associé à aucun effet indésirable fatal ou menaçant le pronostic vital.

Au tableau 3 sont résumés tous les effets indésirables cliniques signalés (indépendamment de la cause) chez 5 % ou plus des participants à l'étude comparative sur l'atovaquone en comprimés et le TMP-SMX (n = 408).

Tableau 3 : Effets indésirables survenus durant l'étude comparative sur l'atovaquone et le TMP-SMX dans le traitement de la PPC

Effets indésirables survenus durant le traitement	Nombre de participants ayant manifesté un effet indésirable durant le traitement (% du total)	
	Atovaquone en comprimés (n = 203)	TMP-SMX (n = 205)
ORGANISME ENTIER		
Asthénie	17 (8 %)	16 (8 %)
Fièvre	28 (14 %)	52 (25 %)*
Céphalées	33 (16 %)	44 (22 %)
APPAREIL DIGESTIF		
Diarrhée Constipation	39 (19 %)*	15 (7 %)
Douleurs abdominales	7 (3 %)	35 (17 %)*
Vomissements	9 (4 %)	15 (7 %)
Nausées	29 (14 %)	72 (35 %)*
Candidose orale	43 (21 %)	90 (44 %)*
	11 (5 %)	21 (10 %)
SYSTÈME NERVEUX		
Étourdissements	7 (3 %)	17 (8 %)*
Insomnie	20 (10 %)	18 (9 %)
PEAU		
Éruptions cutanées (y compris les éruptions maculopapuleuses)	47 (23 %)	69 (34 %)*
Prurit	11 (5 %)	18 (9 %)
Nombre de patients ayant dû abandonner le traitement par suite d'effets indésirables	19 (9 %)	50 (24 %)*
Nombre de patients ayant signalé au moins un effet indésirable	127 (63 %)	134 (65 %)

* $p < 0,05$

Bien qu'un pourcentage égal de patients dans les deux groupes aient manifesté au moins un effet indésirable, le taux d'abandon pour cause d'événement indésirable était plus élevé chez les patients recevant le TMP-SMX. Ainsi, 9 % des patients recevant l'atovaquone en comprimés ont dû interrompre prématurément leur traitement pour cause d'événement indésirable, par comparaison à 24 % des patients recevant le TMP-SMX. Huit patients du groupe recevant l'atovaquone en comprimés ont été contraints d'abandonner leur traitement en raison d'une éruption cutanée. La majorité des cas d'éruption cutanée observés chez les patients traités par l'atovaquone en comprimés étaient cependant bénins et n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement. Les vomissements constituent le seul autre effet indésirable ayant justifié l'interruption prématurée du traitement par l'atovaquone en comprimés chez plus d'un patient (n = 2). Par ailleurs, la raison la plus souvent invoquée pour expliquer l'interruption du traitement dans le groupe recevant le TMP-SMX était l'éruption cutanée (n = 16).

Au tableau 4 sont résumées les valeurs de laboratoire anormales constatées chez 5 % ou plus des participants à l'étude durant la période de traitement. Cinq patients du groupe recevant l'atovaquone en comprimés et 15 du groupe recevant le TMP-SMX ont dû abandonner le

traitement prématurément en raison d'une élévation de leur taux d'ALT/AST. En général, les patients recevant l'atovaquone en comprimés présentaient moins d'anomalies que les patients du groupe recevant le TMP-SMX quant aux paramètres de la fonction hépatocellulaire (ALT, AST, phosphatase alcaline) et au taux d'amylase.

Laboratory test abnormalities reported for $\geq 5\%$ of the study population during the treatment period are summarized in Table 4. Five patients treated with atovaquone tablets and 15 patients treated with TMP-SMX had therapy prematurely discontinued due to elevations in ALT/AST. In general, patients treated with atovaquone tablets developed fewer abnormalities in measures of hepatocellular function (ALT, AST, alkaline phosphatase) or amylase values than patients treated with TMP/SMX.

Tableau 4 : Valeurs de laboratoire anormales constatées en cours de traitement

Valeurs de laboratoire anormales	Nombre de patients ayant présenté une valeur de laboratoire anormale (% du total)	
	Atovaquone en comprimés	TMP-SMX
Anémie (Hb < 8,0 g/dL)	6 %	7 %
Neutropénie (TAGN < 750 c/mm ³)	3 %	9 %
Élévation du taux d'ALT (> 5 x LSN)	6 %	16 %
Élévation du taux d'AST (> 5 x LSN)	4 %	14 %
Élévation du taux de phosphatase alcaline (> 2,5 x LSN)	8 %	6 %
Élévation du taux d'amylase (> 1,5 x LSN)	7 %	12 %
Hyponatrémie (< 0,96 x LIN)	7 %	26 %

TAGN = taux absolu de granulocytes neutrophiles

LSN = limite supérieure de la normale

LIN = limite inférieure de la normale

Au tableau 5 sont résumés tous les effets indésirables cliniques signalés (peu importe la cause) chez 5 % ou plus des participants à l'étude comparative sur l'atovaquone en comprimés et la pentamidine administrée par voie intraveineuse (n = 144). La fréquence des événements indésirables était légèrement plus faible dans le groupe recevant l'atovaquone en comprimés que dans le groupe recevant la pentamidine (63 % vs 72 %).

À noter cependant que seulement 7 % des patients ont dû interrompre leur traitement par l'atovaquone en comprimés pour cause d'événement indésirable, par comparaison à 41 % des patients traités par la pentamidine ($p < 0,001$). Parmi les 5 patients ayant abandonné le traitement par l'atovaquone en comprimés, 3 présentaient une éruption cutanée (4 %). On n'a toutefois signalé aucun cas d'éruption cutanée grave. Aucune autre raison n'a été invoquée plus d'une fois pour justifier l'interruption du traitement par l'atovaquone en comprimés. Par ailleurs, les raisons le plus souvent invoquées pour justifier l'interruption du traitement par la pentamidine étaient l'hypoglycémie [8 patients (11 %)] et les vomissements [6 patients (9 %)].

Tableau 5 : Effets indésirables survenus durant l'étude comparative sur l'atovaquone et la pentamidine dans le traitement de la PPC

Effets indésirables survenus durant le traitement	Nombre de participants ayant éprouvé un effet indésirable durant le traitement (% du total)	
	Atovaquone en comprimés (n = 73)	Pentamidine (n = 71)
ORGANISME ENTIER		
Asthénie	6 (8 %)	10 (14 %)
Fièvre	29 (40 %)	18 (25 %)
Céphalées	13 (18 %)	20 (28 %)
Douleurs	7 (10 %)	7 (10 %)
SYSTÈME CARDIOVASCULAIRE		
Hypotension	1 (1 %)	7 (10 %)*
SYSTÈME DIGESTIF		
Diarrhée	15 (21 %)	22 (31 %)
Dyspepsie	4 (5 %)	7 (10 %)
Douleurs abdominales	7 (10 %)	8 (11 %)
Vomissements	10 (14 %)	12 (17 %)
Nausées	16 (22 %)	26 (37 %)
Candidose orale	7 (10 %)	2 (3 %)
Anorexie	5 (7 %)	7 (10 %)
MÉTABOLISME		
Hypoglycémie	1 (1 %)	11 (15 %)*
SYSTÈME NERVEUX		
Anxiété	5 (7 %)	7 (10 %)
Étourdissements	6 (8 %)	10 (14 %)
Insomnie	14 (19 %)	10 (14 %)
APPAREIL RESPIRATOIRE		
Sinusite	5 (7 %)	4 (6 %)
Rhinite	4 (5 %)	5 (7 %)
Toux	10 (14 %)*	1 (1 %)
PEAU		
Éruption cutanée	16 (22 %)	9 (13 %)
Transpiration	7 (10 %)	2 (3 %)
FONCTIONS SENSORIELLES		
Altération du goût	2 (3 %)	9 (13 %)*
Nombre de patients ayant dû abandonner le traitement par suite d'effets indésirables	5 (7 %)	29 (41 %)**
Nombre de patients ayant signalé au moins un effet indésirable	46 (63 %)	51 (72 %)

* $p < 0,05$

** $p < 0,001$

Au tableau 6 sont présentées les valeurs de laboratoire anormales observées chez plus de 5 % des participants à l'étude comparative sur l'atovaquone et la pentamidine. Chez 2 des

73 patients traités par l'atovaquone en comprimés, le traitement a dû être abandonné par suite d'anomalie des valeurs de laboratoire. Dans le premier cas (1 %), on a signalé une élévation des taux de créatinine et d'azote uréique du sang (BUN), et dans le second cas (1 %) une élévation du taux d'amylase. L'abandon prématuré du traitement a été attribué en totalité ou en partie aux valeurs de laboratoire anormales chez 14 des patients recevant la pentamidine. Chez les 71 patients traités par la pentamidine, les anomalies biologiques le plus souvent invoquées pour justifier l'interruption du traitement étaient l'hypoglycémie (11 %), l'élévation du taux de créatinine (6 %) et la leucopénie (4 %).

Tableau 6 : Valeurs de laboratoire anormales constatées durant l'étude comparative sur l'atovaquone et la pentamidine dans le traitement de la PPC

Valeurs de laboratoire anormales	Nombre de patients ayant présenté une valeur de laboratoire anormale (% du total)	
	Atovaquone en comprimés	Pentamidine
Anémie (Hb < 8,0 g/dL)	4 %	9 %
Neutropénie (TAGN < 750 c/mm ³)	5 %	9 %
Hyponatrémie (< 0,96 x LIN)	10 %	10 %
Hyperkaliémie (> 1,18 x LSN)	0 %	5 %
Élévation du taux de phosphatase alcaline (> 2,5 x LSN)	5 %	2 %
Hyperglycémie (> 1,8 x LSN)	9 %	13 %
Élévation du taux d'AST (> 5 x LSN)	0 %	5 %
Élévation du taux d'amylase (> 1,5 x LSN)	8 %	4 %
Élévation du taux de créatinine (> 1,5 x LSN)	0 %	7 %

TAGN = taux absolu de granulocytes neutrophiles

LSN = limite supérieure de la normale

LIN = limite inférieure de la normale

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Outre les événements indésirables signalés au cours des essais cliniques, les effets suivants ont été relevés dans le cadre de la surveillance après commercialisation de l'atovaquone à l'échelle mondiale. Comme ces effets ont été signalés de façon volontaire et proviennent d'une population dont on ignore la taille, il est impossible d'en estimer la fréquence. Ces événements ont été inclus en raison de leur gravité, de leur fréquence de signalement et/ou de leur lien possible avec l'atovaquone.

Troubles sanguins et troubles du système lymphatique : méthémoglobinémie, thrombocytopenie.

Troubles du système immunitaire : réactions d'hypersensibilité, y compris œdème de Quincke, bronchospasme, serrement de la gorge et urticaire.

Troubles oculaires : cornea verticillata.

Troubles gastro-intestinaux : pancréatite.

Troubles hépatobiliaires : on a signalé l'hépatite et un cas d'insuffisance hépatique fatale lors de l'emploi de l'atovaquone.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et desquamation ont été signalés chez des patients recevant plusieurs traitements médicamenteux comprenant l'atovaquone.

Troubles rénaux et urinaires : insuffisance rénale aiguë.

SURDOSAGE : SYMPTÔMES ET TRAITEMENT

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

Les données actuelles sont insuffisantes pour prédire les conséquences d'un surdosage consécutif à la prise APO-ATOVAQUONE en suspension orale ou pour proposer un traitement particulier si cela arrivait. En cas de surdosage, il convient de surveiller le patient et de lui administrer un traitement de soutien approprié.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La prise d'APO-ATOVAQUONE en suspension orale sans aliments peut se traduire par une baisse de la concentration plasmatique du médicament et pourrait donc limiter la réponse au traitement (voir les sections **PHARMACOLOGIE** et **PRÉCAUTIONS**).

Adultes

La dose orale recommandée d'APO-ATOVAQUONE en suspension orale est de 750 mg (5 mL) prise avec des aliments 2 fois par jour (dose quotidienne totale de 1 500 mg) pendant 21 jours. Les patients ayant de la difficulté à avaler et incapables de manger deux repas par jour devraient prendre une dose de 1 500 mg (2 x 5 mL) une fois par jour, avec de la nourriture, pendant 21 jours (voir **PHARMACOLOGIE**).

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

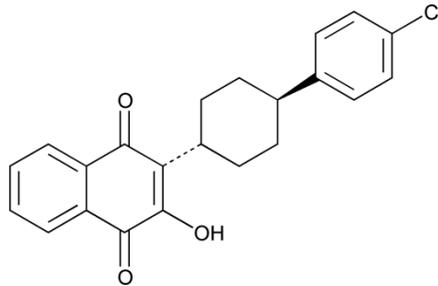
Nom commercial : APO-ATOVAQUONE

Nom propre : Atovaquone USP

Nom chimique :

- 1) 1,4-naphthalènedione, 2-[4-(4-chlorophényl)cyclohexyl]-3-hydroxy-, trans-
- 2) *trans*-2-[4-(p-chlorophényl)cyclohexyl]-3-hydroxy-1,4-naphthoquinone
- 3) *trans*-2-[4-(4-chlorophényl)cyclohexyl)-3-hydroxy naphthalène-1,4-dione

Formule développée :



Formule moléculaire: $C_{22}H_{19}ClO_3$

Masse moléculaire : 366,84

Description : L'atovaquone est une poudre jaune. Son point de fusion est situé entre 221 °C et 218,8 °C. L'atovaquone est pratiquement insoluble dans l'eau. Elle est très soluble dans le tétrahydrofurane; soluble dans le chloroforme et peu soluble dans l'acétone.

Composition

APO-ATOVAQUONE en suspension orale renferme 750 mg d'atovaquone par 5 mL ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : alcool benzylique, saveur (arôme d'agrumes), poloxamère 188, eau purifiée, saccharine sodique et gomme de xanthane.

STABILITÉ ET RECOMMANDATIONS D'ENTREPOSAGE

L'atovaquone en suspension orale doit être conservée entre 15 et 30 °C dans un contenant hermétique et opaque.

L'atovaquone en suspension orale NE DOIT PAS ÊTRE CONGELÉE.

PRÉSENTATION

APO-ATOVAQUONE en suspension orale renfermant 750 mg/5 mL d'atovaquone est jaune clair, à l'arôme d'agrumes. Elle est offerte en flacons de 210 mL avec fermeture à l'épreuve des enfants.

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative à répartition aléatoire, à dose unique, à double insu et croisée en deux périodes, a été menée auprès d'hommes volontaires en bonne santé et à jeun. Les résultats obtenus chez 31 volontaires ayant terminé l'étude sont résumés dans le tableau suivant. La vitesse et le degré d'absorption de l'atovaquone ont été mesurés et comparés après l'administration d'une dose orale unique (5 mL x 750 mg/5 mL) d'APO-ATOVAQUONE (atovaquone) en suspension orale à 750 mg/5 mL (Apotex Inc.) et de MEPRON® (atovaquone) en suspension orale à 750 mg/5 mL (GlaxoSmithKline Inc., Canada).

Atovaquone (5 mL x 750 mg/5 mL) Données d'observation Moyenne géométrique# Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètres	Substance testée*	Substance de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC ₇₂ (ng•h/mL)	392 792,7 407 472,1 (27)	389 882,5 398 663,6 (23)	100,75	95,30-106,50
ASC _i (ng•h/mL)	946 277,7 1 062 725,8 (74)	895 258,8 973 266,6 (43)	105,70	88,62-126,07
C _{max} (ng/mL)	11 576,6 11 769,1 (19)	10 794,1 10 990,1 (21)	107,25	102,24-112,51
T _{max} § (h)	5,19 (35)	6,29 (41)		
t _{1/2} § (h)	99,69 (79)	93,97 (45)		
* APO-ATOVAQUONE (atovaquone) en suspension orale à 750 mg/5 mL (Apotex Inc.).				
† MEPRON® (atovaquone) en suspension orale à 750 mg/5 mL (GlaxoSmithKline Inc., Canada) a été acheté au Canada.				
# Basé sur la moyenne géométriques des moindres carrés.				
§ Exprimés sous forme de moyennes arithmétiques (CV en %) seulement.				

MICROBIOLOGIE

Pneumocystis carinii

Des analyses réalisées selon diverses méthodologies *in vitro* dans plusieurs laboratoires ont démontré que la CI_{50} (concentration inhibitrice 50 %) de l'atovaquone à l'égard de *P. carinii* chez le rat se situe entre 0,1 et 3,0 µg/mL.

L'atovaquone exerce son activité sur *P. carinii* chez des rats immunodéprimés. Cette activité a été mise en évidence dans le cadre du schéma tant prophylactique que thérapeutique. Une étude a été réalisée pour évaluer les effets de l'atovaquone dans le traitement aigu de la PPC chez le rat; afin de favoriser la manifestation de la PPC, on a d'abord provoqué l'immunosuppression par l'administration de corticostéroïdes pendant 4 ou 6 semaines. Les rats étaient ensuite traités par voie orale, à raison de 1 dose par jour, 5 ou 7 jours par semaine pendant 3 semaines. L'administration de doses de 100 mg/kg s'est traduite par une guérison complète (c.-à-d. absence de signe histologique d'infection) chez la majorité des animaux. Dans le cadre d'une autre étude, l'atovaquone était administrée pendant 3 semaines à une dose quotidienne de 100 mg/kg; le traitement était commencé au début de la 5^e semaine d'immunosuppression. Chez 4 des 15 (27 %) rats évalués, le traitement a amené une guérison complète (telle que définie précédemment). L'indice moyen d'infection relevé chez les animaux traités était de 0,8, alors qu'il était de 2,57 chez les rats immunodéprimés non traités.

Des études ont été réalisées afin d'évaluer les effets prophylactiques de l'atovaquone, à des doses de 100 mg/kg, à l'égard de la PPC. Le traitement préventif et le traitement immunosuppresseur étaient commencés en même temps. L'atovaquone a empêché la manifestation de la pneumocystose chez la majorité des rats immunodéprimés. Le médicament était administré par voie orale à raison de 1 fois par jour, 5 jours par semaine pendant 6 semaines, ou de 1 fois par jour pendant 8 semaines. Chez ce modèle, on obtenait une réponse évidente, mais un effet moindre, aux doses inférieures à 100 mg/kg. Par ailleurs, aux doses de 10 mg/kg et de 25 mg/kg, l'effet était marginal, comme en témoigne la persistance de l'infection chez 90 % et 88 % des animaux respectivement. À la fin de l'étude, les animaux n'ayant encore manifesté aucun signe de PPC présentaient des concentrations plasmatiques d'atovaquone supérieures à 60 µg/mL (variant entre 60 et 94 µg/mL). Ces concentrations plasmatiques peuvent être obtenues par l'administration quotidienne d'une dose de 50 mg/kg ou plus.

Toxoplasma gondii

À noter qu'on ignore la signification clinique des données précliniques ci-après au sujet des effets de l'atovaquone sur *Toxoplasma gondii*. Les CI_{50} *in vitro* de l'atovaquone sur un certain nombre de souches de *T. gondii* au stade tachyzoïte se situaient entre 0,001 et 0,07 µg/mL. Sur une période d'incubation de 72 heures, l'atovaquone exerçait manifestement son activité sur les kystes parasitaires isolés quand ils étaient exposés à des concentrations de 50 µg/mL. On a constaté des effets limités aux concentrations de 5,0 µg/mL; les effets des concentrations intermédiaires d'atovaquone n'ont pas été étudiés.

Des études *in vitro* réalisées sur un modèle de souris immunodéprimées infectées par des souches cliniques de *T. gondii* ont révélé des DE_{50} (50 % de la dose efficace pouvant retarder la mort) variant entre 10 et 30 mg/kg/jour lorsque le traitement était instauré dans les 24 heures suivant l'infection. Le pourcentage de survie des souris diminuait quand le traitement était commencé plus de 24 heures après l'infection. Dans une étude en particulier, les souris recevaient pendant 15 jours une dose quotidienne d'atovaquone à raison de 50 mg/kg; les animaux qui étaient toujours vivants 30 jours après l'infection ont fait l'objet d'un examen visant

à évaluer les kystes cérébraux viables résiduels. On a constaté que les homogénats cérébraux préparés à partir de prélèvements de souris traitées étaient capables de provoquer une toxoplasmose mortelle lorsqu'on en faisait la subinoculation à des souris saines. Par conséquent, bien que l'atovaquone semble agir sur *T. gondii in vivo*, ces résultats révèlent que des organismes viables demeurent enkystés dans le cerveau. Dans le cadre d'une autre étude, réalisée cette fois sur des animaux présentant déjà une infection cérébrale, l'administration d'atovaquone à des doses supérieures ou égales à 100 mg/kg/jour a eu des effets favorables aux chapitres de la survie et du niveau d'infection. La fréquence des rechutes dues aux parasites résiduels n'a toutefois pas été évaluée.

Espèces Plasmodium

La CI_{50} *in vitro* de l'atovaquone à l'endroit des espèces *Plasmodium* est d'environ 0,004 µg/mL. Des souches de *P. falciparum* qui se sont montrées résistantes à l'atovaquone ont été produites *in vitro* par pression sélective médicamenteuse.

Afin d'évaluer l'efficacité *in vivo* de l'atovaquone sur le paludisme murin, on a injecté à des souris CD-1 de 1 à 5 x 10⁶ d'érythrocytes infectés par des souches pathogènes de *P. yoelii* ou de *P. berghei*, puis on a administré l'atovaquone en 7 doses séparées dans le but de déterminer la dose capable de diminuer la parasitémie de 50 % (DE_{50}) et de 99 % (DE_{99}). Avec les souches sensibles au médicament, la DE_{99} de l'atovaquone se situait entre 0,09 et 0,15 mg/kg (*P. yoelii*) et entre 0,009 et 0,116 mg/kg (*P. berghei*).

L'activité de l'atovaquone a également été étudiée chez le modèle singe *Aotus* du paludisme à *P. falciparum*. Chez les singes infectés par *P. falciparum*, l'administration d'atovaquone par voie orale à une dose quotidienne de 1 mg/kg pendant 3 à 7 jours avait éliminé chez tous les animaux toute présence de parasites circulants de 2 à 4 jours après l'instauration du traitement. On a observé une guérison complète chez les animaux ayant reçu le médicament pendant 7 jours; on a par contre noté une recrudescence chez la plupart des animaux ayant été traités avec 3 ou 5 doses.

Chez les espèces *Plasmodium*, le lieu d'action semble être le complexe cytochrome bc₁ (complexe III). Plusieurs enzymes métaboliques contribuent à la chaîne mitochondriale des transporteurs d'électrons par l'ubiquinone. Les effets inhibiteurs de l'atovaquone sur le transport des électrons entravent indirectement l'action de ces enzymes; il peut notamment s'ensuivre une inhibition de la synthèse de l'ATP et de l'acide nucléique.

PHARMACOLOGIE

Pharmacologie humaine

Absorption

L'atovaquone est très lipophile et présente une faible solubilité dans l'eau. Des études de pharmacocinétique et de biodisponibilité démontrent que la biodisponibilité du médicament dépend pour beaucoup de la forme galénique et du régime alimentaire. La suspension assure une augmentation d'environ deux fois la biodisponibilité de l'atovaquone, à jeun ou aux repas, comparativement à celle des comprimés dans les mêmes conditions. La biodisponibilité absolue d'une dose de 750 mg d'atovaquone en suspension orale, administrée aux repas, a été évaluée chez neuf volontaires séropositifs pour le VIH ($CD_4 \geq 100$ cellules/mm³) et a été de 47 % ± 15 %. Dans la même étude, la biodisponibilité des comprimés a été de 23 % ± 11 %. D'autres paramètres pharmacocinétiques observés dans cette étude sont donnés au tableau 7.

Tableau 7 : Paramètres pharmacocinétiques moyens (\pm écart type) de l'atovaquone après une perfusion intraveineuse de 0,5 mg/kg d'atovaquone ou après l'administration de 750 mg d'atovaquone en comprimés et en suspension orale*

Paramètre	i.v.	Comprimés	Suspension orale
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	3,21 \pm 0,38	4,76 \pm 1,71	11,47 \pm 2,76
ASC ($\text{h}\cdot\mu\text{g/mL}$)	70,0 \pm 25,6	316 \pm 159	639 \pm 227
Biodisponibilité (%)	—	23 \pm 11	47 \pm 15
$t_{1/2}$ (h)	62,5 \pm 35,3	67,8 \pm 28,9	67,0 \pm 33,4

* La dose i.v. moyenne était de 36,9 mg.

La prise avec des aliments permet de multiplier par 3 environ la biodisponibilité de l'atovaquone en comprimés. Il a notamment été démontré que les matières grasses accroissent considérablement l'absorption. Dans le cadre d'une étude, 18 volontaires ont reçu une dose unique de 500 mg d'atovaquone en comprimés après un jeûne d'une nuit et après un petit déjeuner [23 g de matières grasses : 2 696 kJ (642 kcal)]. Les valeurs moyennes d'aire sous la courbe (ASC) (\pm écart type) étaient respectivement de 93,8 \pm 45,7 et de 288 \pm 77 h $\cdot\mu\text{g/mL}$ après la nuit de jeûne et après le petit déjeuner. Dans une autre étude, des volontaires ont pris de l'atovaquone en comprimés à jeun, puis avec 28 g de beurre (23 g de matières grasses) et ensuite 56 g de beurre (46 g de matières grasses) sur pain rôti; l'ASC moyenne était respectivement multipliée par 2,7 et par 4 suivant l'ingestion de gras, par comparaison à la prise à jeun.

La biodisponibilité de l'atovaquone en suspension orale est augmentée d'environ deux fois lorsque le médicament est administré aux repas. Dans une étude, 16 volontaires sains ont reçu une dose unique de 750 mg d'atovaquone en suspension orale après avoir jeûné une nuit et après un petit déjeuner classique [23 g de matières grasses : 2 686 kJ (642 kcal)]. La moyenne (\pm écart type) des valeurs de l'aire sous la courbe concentration/temps (ASC) étaient de 324 \pm 115 et de 801 \pm 320 h $\cdot\mu\text{g/mL}$ respectivement en état de jeûne et après repas. L'effet de la nourriture [23 g de matières grasses : 1 673 kJ (400 kcal)] sur les concentrations plasmatiques d'atovaquone a également été évalué dans une étude à doses multiples, à répartition aléatoire avec permutation chez 19 volontaires séropositifs pour le VIH ($\text{CD}_4 \leq 200$ cellules/ mm^3) recevant des doses quotidiennes de 500 mg d'atovaquone en suspension orale. L'ASC a été de 280 \pm 114 h $\cdot\mu\text{g/mL}$ lorsque l'atovaquone était administrée aux repas comparativement à 169 \pm 77 h $\cdot\mu\text{g/mL}$ à l'état de jeûne. La concentration plasmatique maximale (C_{max}) d'atovaquone était de 15,1 \pm 6,1 et de 8,8 \pm 3,7 $\mu\text{g/mL}$ respectivement lorsque l'atovaquone était administrée au repas et à jeun. Des différences significatives dans la biodisponibilité de l'atovaquone en suspension orale ont été observées entre des volontaires sains ou des volontaires asymptomatiques séropositifs pour le VIH et des patients atteints du sida.

La comparaison des valeurs de l'ASC entre les comprimés et la suspension orale d'atovaquone dans les diverses études indique qu'en moyenne les concentrations plasmatiques d'atovaquone sont environ deux à trois fois plus élevées chez les personnes non infectées par le VIH que chez les patients atteints du sida.

Relation proportionnelle des doses

Les concentrations plasmatiques d'atovaquone n'augmentent pas proportionnellement à la dose. Lorsque l'atovaquone en suspension orale est administrée au repas à des posologies de 500 mg une fois par jour, 750 mg une fois par jour et 1 000 mg une fois par jour, les concentrations plasmatiques moyennes d'atovaquone à l'état d'équilibre sont respectivement de $11,7 \pm 4,8$, $12,5 \pm 5,8$ et $13,5 \pm 5,1$ $\mu\text{g/mL}$. Les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) correspondantes sont de $15,1 \pm 6,1$, $15,3 \pm 7,6$ et $16,8 \pm 6,4$ $\mu\text{g/mL}$. Lorsque l'atovaquone en suspension orale a été administrée à cinq volontaires infectés par le VIH, selon une posologie de 750 mg deux fois par jour, la concentration plasmatique moyenne d'atovaquone à l'état d'équilibre a été de $21,0 \pm 4,9$ $\mu\text{g/mL}$ et la C_{max} , de $24,0 \pm 5,7$ $\mu\text{g/mL}$. La concentration plasmatique minimale d'atovaquone (C_{min}) liée à une posologie de 750 mg deux fois par jour était de $16,7 \pm 4,6$ $\mu\text{g/mL}$.

Distribution

Après l'administration d'atovaquone par voie intraveineuse, le volume de distribution à l'état d'équilibre ($V_{d_{\text{ee}}}$) est de $0,60 \pm 0,17$ L/kg ($n = 9$). L'atovaquone est fortement liée aux protéines plasmatiques (99,9 %) sur une plage de concentration de 1 à 90 $\mu\text{g/mL}$. Chez trois enfants infectés par le VIH qui ont reçu 750 mg d'atovaquone sous forme de comprimés quatre fois par jour pendant deux semaines, la concentration d'atovaquone dans le liquide céphalo-rachidien était de 0,04 $\mu\text{g/mL}$, 0,14 $\mu\text{g/mL}$ et 0,26 $\mu\text{g/mL}$, soit moins de 1 % de la concentration plasmatique.

Élimination

La clairance plasmatique de l'atovaquone après l'administration par voie intraveineuse chez 9 volontaires séropositifs pour le VIH était de $10,4 \pm 5,5$ mL/min ($0,15 \pm 0,09$ mL/min/kg). La demi-vie de l'atovaquone était de $62,5 \pm 35,3$ heures après l'administration par voie intraveineuse et variait de $67,0 \pm 33,4$ à $77,6 \pm 23,1$ heures dans les études après l'administration d'atovaquone en suspension orale. La demi-vie de l'atovaquone est longue en raison du cycle entéro-hépatique présumé et de l'élimination fécale subséquente. Dans le cadre d'une étude où de l'atovaquone marquée au carbone 14 était administrée à des volontaires sains, plus de 94 % de la dose fut récupérée inchangée dans les fèces sur une période de 21 jours. L'élimination urinaire de l'atovaquone était faible ou nulle (moins de 0,6 %). Il existe une preuve indirecte que l'atovaquone peut être soumise à une biotransformation limitée; toutefois, on n'a pas identifié de métabolite spécifique.

Pharmacocinétique humaine

Adultes asymptomatiques séropositifs pour le VIH

Dans le cadre d'une étude à doses multiples sur l'atovaquone en comprimés réalisée chez des cohortes de 4 volontaires adultes asymptomatiques séropositifs pour le VIH, on a constaté que la biodisponibilité était proportionnelle à la dose lorsque le médicament était administré 1 fois par jour à des doses variant entre 100 et 750 mg. On a néanmoins constaté une diminution de la biodisponibilité orale relative aux doses supérieures à 750 mg, prises 1 fois par jour avec des aliments. À la dose maximale éprouvée (3 000 mg 1 fois par jour), on a relevé une concentration plasmatique moyenne à l'état d'équilibre (\pm écart type) de $40,0 \pm 19,0$ $\mu\text{g/mL}$; par comparaison, elle était de $26,9 \pm 10,0$ $\mu\text{g/mL}$ chez les volontaires ayant reçu une dose de 750 mg 1 fois par jour.

Quinze volontaires sadiques ont été soumis à des traitements consécutifs de 15 à 17 jours par l'atovaquone en comprimés administrés aux repas à raison de 750 mg, 1 500 mg et 3 000 mg

une fois par jour, puis de 750 mg 2 fois par jour et enfin de 1 500 mg 2 fois par jour. Cette étude à doses multiples croissantes (tableau 8) a démontré une absence de relation entre la biodisponibilité et les doses administrées; on a toutefois noté une légère augmentation des concentrations médicamenteuses avec l'accroissement de la dose quotidienne totale. Le fait de modifier l'intervalle entre les prises sans changer la dose quotidienne totale n'influaient pas sur les concentrations médicamenteuses. Dans cette étude, le rapport C_{max}/C_{min} était faible; il se chiffrait à environ 1,5, indépendamment du schéma posologique utilisé.

Tableau 8 : Valeurs de l'ASC et concentrations plasmatiques d'atovaquone en comprimés relevées chez des volontaires sidiatiques*

Paramètre	750 mg (n = 15)	1 500 mg (n = 15)	3 000 mg (n = 14)	750 mg (n = 12)	1 500 mg (n = 13)
ASC à l'état d'équilibre (h•µg/mL)	181 ± 84	253 ± 126	322 ± 135	231 ± 59	314 ± 109
Concentration moyenne à l'état d'équilibre (µg/mL)	7,5 ± 3.5	10,6 ± 5.3	13,4 ± 5.6	9,6 ± 2.5	13,1 ± 4.5

* Moyenne ± écart type

Dans le cadre de deux études pivots sur le traitement de la PPC chez 191 sidiatiques à qui on avait administré de l'atovaquone en comprimés à raison de 750 mg 3 fois par jour, la concentration plasmatique moyenne d'atovaquone à l'état d'équilibre était de $13,9 \pm 6,8$ µg/mL.

Enfants immunodéprimés

La pharmacocinétique de l'atovaquone a été évaluée chez 10 enfants immunodéprimés (âge : de 5 mois à 13 ans; poids : de 3,5 à 85,5 kg). La demi-vie moyenne était de $2,7 \pm 1,6$ jours. L'administration 1 fois par jour d'une dose de 10 mg/kg a permis d'obtenir une concentration moyenne à l'état d'équilibre de $7,5 \pm 4,6$ µg/mL (variant de 2,5 à 15,2 µg/mL). Chez 3 des enfants ayant également reçu le médicament à une dose quotidienne de 40 mg/kg, on a relevé une concentration moyenne à l'état d'équilibre de $14,0 \pm 2,2$ µg/mL (variant de 10,9 à 15,6 µg/mL).

Rapport entre la concentration plasmatique d'atovaquone et les résultats cliniques

Dans une étude comparant l'atovaquone en comprimés et le triméthoprime-sulfaméthoxazole (TMP-SMX) dans le traitement oral de la PPC légère ou modérée, où les patients atteints de sida ont reçu de l'atovaquone en comprimés à raison de 750 mg trois fois par jour pendant 21 jours, la concentration moyenne d'atovaquone à l'état d'équilibre a été de $13,9 \pm 6,8$ µg/mL (n = 191). L'analyse de ces données a permis d'établir un rapport entre la concentration plasmatique d'atovaquone et la réussite du traitement.

Tableau 9 : Rapport entre les concentrations plasmatiques d'atovaquone et la réussite du traitement

Concentrations plasmatiques d'atovaquone à l'état d'équilibre (µg/mL)	Traitement réussi*			
	Nombre de réussites/nombre dans le groupe (%)			
	Observés		Prévus†	
0 à < 5	0/6	0 %	1,5/6	25 %
5 à < 10	18/26	69 %	14,7/26	57 %
10 à < 15	30/38	79 %	31,9/38	84 %
15 à < 20	18/19	95 %	18,1/19	95 %
20 à < 25	18/18	100 %	17,8/18	99 %
25 +	6/6	100 %	6/6	100 %

* Le succès du traitement a été défini comme une amélioration des mesures cliniques et respiratoires persistant pendant au moins 4 semaines après la cessation du traitement.

† Selon l'analyse de régression logistique

Un schéma posologique de l'atovaquone en suspension orale dans le traitement de la PPC légère ou modérée a été choisi pour obtenir des concentrations plasmatiques moyennes d'atovaquone d'environ 20 µg/mL, parce que cette concentration s'est révélée précédemment bien tolérée et a produit les pourcentages de succès thérapeutiques les plus élevés (tableau 9). Dans une étude ouverte sur le traitement de la PPC à l'aide d'une suspension orale d'atovaquone, les schémas posologiques suivants ont été administrés à des sidatiques atteints de PPC : 1 000 mg une fois par jour, 750 mg deux fois par jour, 1 500 mg une fois par jour et 1 000 mg deux fois par jour. La concentration moyenne d'atovaquone plasmatique à l'état d'équilibre (concentration moyenne d'atovaquone plasmatique à l'état d'équilibre) obtenue avec 750 mg deux fois par jour, administrés aux repas, a été de $22,0 \pm 10,1$ µg/mL (n = 18). Douze des dix-huit patients (67 %) ont obtenu une concentration moyenne d'atovaquone plasmatique à l'état d'équilibre ≥ 15 mcg/mL après 21 jours de traitement. Selon les données pharmacocinétiques limitées, la concentration moyenne d'atovaquone plasmatique à l'état d'équilibre des patients recevant le traitement par 1 500 mg une fois par jour, administré aux repas, était de $17,6 \pm 8,1$ mcg/mL (n = 9). Cinq des neuf patients (56 %) recevant ce schéma posologique ont obtenu une concentration moyenne d'atovaquone plasmatique à l'état d'équilibre ≥ 15 mcg/mL après 21 jours de traitement.

Pharmacologie animale

Des études ont été réalisées sur l'absorption, la distribution, la biotransformation et l'élimination de l'atovaquone, marquée ou non au carbone 14, chez plusieurs espèces animales.

Absorption

Chez toutes les espèces étudiées, l'atovaquone administrée par voie orale présentait une absorption limitée. On a constaté une très grande variation des concentrations plasmatiques d'atovaquone entre les animaux suivant l'administration du médicament par voie orale; cette observation s'applique notamment aux chiens, où la concentration plasmatique peut être jusqu'à 10 fois plus élevée chez un animal que chez un autre ayant reçu une même dose par voie orale. L'administration de doses élevées (allant jusqu'à 1 200 mg/kg/jour) ne se traduit pas par une concentration plasmatique proportionnellement plus élevée d'atovaquone. L'atovaquone présente une longue demi-vie, soit en moyenne 9 heures chez la souris, 26 heures chez le rat, 22 heures chez le lapin et 37 heures chez le chien. Chez toutes les espèces étudiées, le pourcentage de fixation aux protéines plasmatiques est supérieur à 99 %.

Distribution

La distribution tissulaire de l'atovaquone suivant son absorption se limite aux organes où le médicament est excrété et métabolisé. Le rapport entre la concentration plasmatique et la concentration tissulaire varie entre 2, dans le foie, et environ 30, dans le cerveau.

Biotransformation

Après l'administration orale de l'atovaquone, les isoenzymes du cytochrome P450 hépatique de la famille IIB (dont l'activité peut être induite par le phénobarbital) sont induites chez la souris, mais pas chez le rat. Le composé ne semble pas provoquer sa propre biotransformation. Des études *in vitro* ainsi que la caractérisation des profils des métabolites dans les excréta d'animaux et d'humains ayant reçu de l'atovaquone marquée au carbone 14 démontrent que la biotransformation du composé ne constitue pas un facteur significatif de son élimination. Le composé n'est pas métabolisé dans les préparations microsomales du foie. En outre, l'atovaquone sous forme inchangée constitue le principal composant (l'unique composant dans le cas de l'humain) des extraits fécaux chez toutes les espèces.

Élimination

Qu'il soit administré par voie intraveineuse ou orale, le médicament est principalement éliminé dans les fèces. Chez toutes les espèces étudiées, y compris chez l'être humain, la quantité de médicament excrétée par voie urinaire représente moins de 3 % de la dose administrée; la plupart des analyses révèlent même une quantité inférieure à 1 %. Par contre, pour l'ensemble des espèces non cliniques examinées, l'élimination fécale représente en moyenne plus de 92 % de la dose administrée par voie orale. Chez l'humain, la dose orale est éliminée dans les fèces dans une proportion moyenne de 93 %.

TOXICOLOGIE

La toxicité de l'atovaquone a été amplement étudiée chez une grande variété d'espèces sur des périodes allant jusqu'à 6 mois (tableau 10).

Études de toxicité aiguë

Dans le cadre d'études de toxicité aiguë réalisées sur des rats et sur des souris, la dose létale médiane orale a été établie à plus de 1 825 mg/kg. On n'a relevé aucun décès ni autre effet associé au traitement. La dose létale médiane administrée par voie intraveineuse était par ailleurs d'environ 26 mg/kg chez la souris et de 36 mg/kg chez le rat. Les doses les plus faibles auxquelles se sont produits des décès étaient respectivement de 25 et de 35 mg/kg chez la souris et chez le rat. Toutes les morts sont survenues la journée où le médicament fut administré. Les animaux ont notamment manifesté des convulsions cloniques et d'autres signes tels que de l'ataxie, une baisse d'activité, une prostration et des difficultés respiratoires. Ces signes étaient observés immédiatement après l'administration ou dans les 3 minutes suivant cette dernière, et tous les animaux ayant survécu se sont rétablis en moins de 24 heures.

Études de toxicité orale subchronique

Des études de toxicité orale subchronique (sur 28 jours et sur 6 mois) ont été réalisées sur des rats et sur des chiens ayant reçu de l'atovaquone à des doses variant entre 20 et 500 mg/kg/jour.

Dans le cadre de l'étude de 28 jours chez le rat, on n'a relevé aucun effet *antemortem* ni *postmortem* aux doses de 500 mg/kg/jour et moins. En ce qui concerne l'étude étalée sur 6 mois, on a noté des diminutions équivoques ou marginales des paramètres érythrocytaires lorsque le médicament était administré à des doses de 20 à 500 mg/kg/jour.

Les études de 28 jours et de 6 mois réalisées sur le chien portaient sur des doses orales quotidiennes variant entre 20 et 500 mg/kg/jour. On n'a constaté aucun effet *antemortem* ni *postmortem* pouvant être associé au traitement.

Tératologie

Des études ont été menées chez le rat à des doses orales allant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour, et chez le lapin à des doses orales allant jusqu'à 1 200 mg/kg/jour. La concentration plasmatique minimale d'atovaquone relevée chez les mères était en moyenne de 76 µg/mL (1 000 mg/kg/jour) et de 16 µg/mL (1 200 mg/kg/jour) pour le rat et le lapin respectivement. On n'a observé aucun signe de tératogénèse chez ni l'une ni l'autre des espèces.

Dans l'étude portant sur le lapin, la concentration fœtale d'atovaquone correspondait en moyenne à 30 % de la concentration plasmatique relevée chez la mère au même moment. On a observé une perte pondérale à la dose de 1 200 mg/kg/jour; 5 des 25 animaux ont connu un avortement spontané à la dose de 1 200 mg/kg/jour. Les lapines ayant connu un avortement spontané faisaient partie du groupe d'animaux chez lesquels on avait noté une baisse importante de la consommation alimentaire et une perte pondérale considérable. Une faible diminution du poids et de la longueur du corps des fœtus a été relevée à la dose de 1 200 mg/kg/jour; ces effets pourraient avoir été dus à une toxicité du médicament chez la mère.

Cancérogénicité et mutagenèse

Des études d'oncogénicité effectuées chez des souris ont montré une augmentation de la fréquence des adénomes hépatocellulaires et des hépatomes, sans que la concentration sans effet indésirable observé ait été déterminée. Aucun résultat de même nature n'a été observé chez les rats, et les tests de mutagénicité ont été négatifs. Les résultats obtenus semblent être attribuables à une sensibilité inhérente des souris à l'atovaquone et on ne leur accorde aucune importance clinique. Aux concentrations allant jusqu'au seuil maximal de solubilité médicamenteuse, le dosage d'Ames sur *Salmonella* (79 µg/boîte de Petri : 29,3 µg/mL) et le dosage de lymphomes de souris (50 µg/mL) n'ont démontré aucun pouvoir mutagène de l'atovaquone, avec ou sans activation métabolique. À des doses allant jusqu'à 50 µg/mL et jusqu'à 10 µg/mL, avec et sans activation métabolique respectivement, l'atovaquone n'a été associée à aucune augmentation biologiquement significative de l'incidence des aberrations chromosomiques numériques ou structurales dans les cultures de lymphocytes humains.

On n'a pas non plus constaté d'augmentation biologiquement significative de l'incidence des aberrations chromosomiques numériques ou structurales dans les cellules médullaires osseuses de souris ayant reçu des doses orales d'atovaquone allant jusqu'à 5 000 mg/kg.

Tableau 10 : Résumé des résultats des études de toxicologie orale

Type	Durée	Espèce	Dose (mg/kg/jour)	Observations
ÉTUDES DE TOXICITÉ AIGUË	Dose unique	Souris CD-1	1, 1 825	Dose létale médiane > 1 825 mg/kg
	Dose unique	Rat Wistar	1, 1 825	Dose létale médiane > 1 825 mg/kg
ÉTUDES DE TOXICITÉ SUB-CHRONIQUE	90 jours (diète)	Souris CD-1	0, 50, 200, 800	Hypertrophie hépatocellulaire, nécrose de cellules individuelles, augmentation du réticulum endoplasmique lisse hépatocellulaire. Les résultats observés aux diverses doses peuvent avoir été causés par l'induction enzymatique.
	28 jours (gavage) (14 jours après l'administration)	Rat Wistar	0, 20, 100, 500	Aucun effet sur les observations ou les paramètres <i>antemortem</i> ou <i>postmortem</i> quelle que soit la dose
	90 jours (diète)	Rat CD	0, 50, 200, 800	Diminution marginale des paramètres érythrocytaires (nombre, hémocrite) à toutes les doses
	6 mois (gavage) (28 jours après l'administration)	Rat Wistar	0, 20, 100, 500	Diminution marginale des paramètres érythrocytaires (nombre, hémocrite) à toutes les doses
	28 jours (14 jours après l'administration)	Chien beagle	0, 20, 100, 500	Aucun effet sur les observations ou les paramètres <i>antemortem</i> ou <i>postmortem</i> quelle que soit la dose
	6 mois (28 jours après l'administration)	Chien beagle	0, 20, 100, 500	Aucun effet sur les observations ou les paramètres <i>antemortem</i> ou <i>postmortem</i> quelle que soit la dose
	ÉTUDES DE TÉRATOLOGIE	Du 6 ^e au 15 ^e jour de gestation	Rat CD	0, 250, 500, 1 000
Du 6 ^e au 18 ^e jour de gestation		Lapin de Nouvelle-Zélande	0, 300, 600, 1 200	Aucun effet tératogène
ÉTUDES DE MUTAGÉNICITÉ	Dosage			
	Dosage d'Ames	<i>Salmonella typhimurium</i>	Jusqu'à 79 µg/boîte	Aucun effet mutagène
	Dosage de lymphomes de souris	Souris	Jusqu'à 50 µg/boîte	Aucune aberration chromosomique
	Dosage cytogénétique <i>in vitro</i>	Lymphocytes humains	Jusqu'à 50 µg/mL - 5 heures	Aucune aberration chromosomique

Type	Durée	Espèce	Dose (mg/kg/jour)	Observations
			Jusqu'à 10 µg/mL - 48 heures	
	Test du micronoyau	Souris	1 000, 3 000, 5 000	Aucun effet mutagène

Autres études de toxicité

Les données recueillies dans le cadre d'autres études animales sont résumées ci-après. Le lien entre ces observations et le pouvoir toxique du médicament chez l'humain demeure encore indéterminé.

Lors d'une étude de toxicité orale à long terme, étalée sur 6 mois, l'atovaquone a été administrée à des rats Wistar à des doses de 20, de 100 et de 500 mg/kg/jour. À partir de la 5^e semaine, on a constaté une légère anémie chez les animaux recevant des doses environ 1 à 4 fois supérieures aux quantités auxquelles sont normalement exposés les humains (d'après les concentrations plasmatiques et l'ASC).

Une étude de 90 jours réalisée sur des souris ayant reçu par voie orale des doses d'atovaquone de 800 mg/kg/jour fait état de morts inexplicables. On relève des observations similaires dans une autre étude portant cette fois sur des lapines à qui on a administré des doses allant jusqu'à 1 200 mg/kg/jour du 6^e au 18^e jour de gestation.

L'administration d'atovaquone par voie intraveineuse a provoqué la mort inexplicable de souris et de rats. Chez la souris, la mort s'est produite aux doses de 25 et de 30 mg/kg/jour. Par ailleurs, chez le rat, la mort est survenue à des doses administrées par voie intraveineuse associées à des concentrations plasmatiques d'atovaquone supérieures à 100 µg/mL.

En outre, une perfusion intraveineuse de 1 heure d'une dose de 60 mg/kg d'atovaquone combinée à un cosolvant contenant du polyéthylène glycol, du propylène glycol et de la trométhamine (TRIS) a provoqué des convulsions et la mort chez des chiens dont la concentration plasmatique s'élevait à 164 µg/mL.

RÉFÉRENCES

1. Araujo FG, Huskinson J, Remington JS. Remarkable in vitro and in vivo activities of the hydroxynaphthoquinone 566C80 against tachyzoites and tissue cysts of *Toxoplasma gondii*. *Antimicrob Agents Chemother*. Février 1991;35(2):293-299.
2. Dohn MN, Weinberg WG, Torres RA, Follansbee SE, Caldwell PT, Scott JD *et al*. Oral atovaquone compared with intravenous pentamidine for *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. Atovaquone Study Group. *Ann Intern Med*. Août 1994;121(3):174-180.
3. Falloon J, Follansbee S, Reves R, Weinberg W, Torres R, Chan C *et al*. Atovaquone suspension for *Pneumocystis pneumonia* (PCP) [extrait]. In: Program and abstracts of the Second National Conference on Human Retroviruses and Related Infections, Washington, DC, 1995:109.
4. Falloon J, Kovacs J, Hughes W, O'Neill D, Polis M, Davey RT, Jr. *et al*. A preliminary evaluation of 566C80 for the treatment of *Pneumocystis pneumonia* in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*. Novembre 1991;325(22):1534-1538.
5. Hudson AT, Randall AW, Fry M, Ginger CD, Hill B, Latter VS *et al*. Novel anti-malarial hydroxynaphthoquinones with potent broad spectrum anti-protozoal activity. *Parasitology*. Février 1985;90(Pt 1):45-55.
6. Hughes W, Leoung G, Kramer F, Bozzette SA, Safrin S, Frame P *et al*. Comparison of atovaquone (566C80) with trimethoprim-sulfamethoxazole to treat *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. *N Engl J Med*. Mai 1993;328(21):1521-1527.
7. Hughes WT, Gray VL, Gutteridge WE, Latter VS, Pudney M. Efficacy of a hydroxynaphthoquinone, 566C80, in experimental *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *Antimicrob Agents Chemother*. Février 1990;34(2):225-228.
8. Hughes WT, Kennedy W, Shenep JL, Flynn PM, Hetherington SV, Fullen G *et al*. Safety and pharmacokinetics of 566C80, a hydroxynaphthoquinone with anti-*Pneumocystis carinii* activity: a phase I study in human immunodeficiency virus (HIV)-infected men. *J Infect Dis*. Avril 1991;163(4):843-848.
9. Hughes WT. A new drug (566C80) for the treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Ann Intern Med*. Juin 1992;116(11):953-954.
10. Huskinson-Mark J, Araujo FG, Remington JS. Evaluation of the effect of drugs on the cyst form of *Toxoplasma gondii*. *J Infect Dis*. Juillet 1991;164(1):170-171.
11. Lavelle J, Trapnell C, Byrne R, Noblin J, Sadler B, Blum R *et al*. The absolute bioavailability of atovaquone tablets and suspension in HIV-seropositive volunteers [extrait]. *Clin Pharmacol Ther*. Février 1994;55(2):192.
12. Monographie de produit de MEPRON® (atovaquone en suspension orale, USP) à 750 mg/5 mL. GlaxoSmithKline Inc. Date de révision : 26 juillet 2016.

**LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE
DE VOTRE MÉDICAMENT**

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS

** APO-ATOVAQUONE
Atovaquone en suspension orale, USP**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre APO-ATOVAQUONE et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur APO-ATOVAQUONE sont disponibles.

Pourquoi APO-ATOVAQUONE est-il utilisé?

- APO-ATOVAQUONE est utilisé pour traiter la pneumonie à *Pneumocystis carinii* (PPC).
- Vous pouvez contracter une PPC si vos poumons sont infectés par un champignon appelé *Pneumocystis carinii*.

Comment APO-ATOVAQUONE agit-il?

- Ce médicament empêche la prolifération du champignon qui cause la PPC.

Quels sont les ingrédients d'APO-ATOVAQUONE?

Ingrédient médicinal : atovaquone

Ingrédients non médicinaux : alcool benzylique, eau purifiée, gomme de xanthane, poloxamère 188, saccharine sodique et saveur (arôme d'agrumes)

APO-ATOVAQUONE est offert sous les formes posologiques suivantes :

APO-ATOVAQUONE est un liquide jaune clair à l'arôme d'agrumes. Chaque flacon renferme 210 mL d'APO-ATOVAQUONE (750 mg/5 mL) et est muni d'un capuchon que les enfants ne peuvent pas ouvrir.

Ne prenez pas APO-ATOVAQUONE si :

- Vous êtes allergique à l'atovaquone ou à l'un ou l'autre des ingrédients d'APO-ATOVAQUONE (reportez-vous à la rubrique *Quels sont les ingrédients d'APO-ATOVAQUONE?* ci-dessus).

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre APO-ATOVAQUONE, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- vous souffrez actuellement de diarrhée ;
- vous avez des problèmes aux reins ;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir ;
- vous allaitez ou prévoyez allaiter.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels, produits alternatifs, etc.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec APO-ATOVAQUONE :

- la tétracycline, la rifampicine, la rifabutine et les céphalosporines, des médicaments utilisés dans le traitement des infections bactériennes ;
- le métoprolol, un médicament utilisé pour traiter les symptômes causés par une vidange lente de l'estomac ;
- l'acétaminophène, un médicament utilisé pour soulager la douleur et réduire la fièvre (aussi contenue dans les produits contre le rhume et la grippe) ;
- les benzodiazépines et les opiacés (comme la codéine), des médicaments utilisés pour traiter l'anxiété et la douleur ;
- l'acyclovir, un médicament utilisé pour traiter l'herpès ;
- les médicaments utilisés pour traiter la diarrhée ;
- les laxatifs;
- la zidovudine et l'indinavir, des médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH ou le sida.

Comment prendre APO-ATOVAQUONE :

Il est important de boire APO-ATOVAQUONE avec un repas. Cela aide le médicament à bien exercer son action. Prenez-le avec votre déjeuner et votre souper. Si vous ne pouvez manger qu'un seul repas par jour, prenez toute votre dose quotidienne avec votre repas quotidien. Agitez doucement le flacon avant de verser la dose du médicament.

Dose habituelle chez l'adulte

Buvez 5 mL (1 cuillerée à thé) d'APO-ATOVAQUONE 2 fois par jour, avec vos repas. Vous devez prendre ce médicament pendant 21 jours.

Si vous ne pouvez manger qu'un seul repas par jour, buvez 10 mL (2 cuillerées à thé) d'APO-ATOVAQUONE une fois par jour avec votre repas. Vous devez prendre ce médicament pendant 21 jours.

Surdosage :

Si vous croyez avoir pris trop d'APO-ATOVAQUONE, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose manquée :

Si vous avez oublié de prendre une dose d'APO-ATOVAQUONE, prenez-la aussitôt que vous vous en apercevez (avec un repas), puis prenez la prochaine dose au bon moment (toujours avec un repas). Ne prenez jamais plus de 10 mL (2 cuillerées à thé) au total dans une journée.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à APO-ATOVAQUONE?

En prenant APO-ATOVAQUONE, vous pourriez ressentir des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires possibles sont les suivants :

- maux de tête, fièvre;
- nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, constipation ;
- difficulté à dormir, étourdissements, sensation de faiblesse et de malaise ;

- transpiration, éruption cutanée, démangeaisons, urticaire;
- muguet (infection à levure dans la bouche) ;
- problèmes aux yeux ;
- problèmes aux reins.

Les effets secondaires pouvant être détectés au moyen d'analyses sanguines comprennent :

- un faible taux de sodium dans le sang (hyponatrémie) ;
- des modifications des taux d'enzymes hépatiques (du foie) ;
- un faible nombre de globules rouges (anémie) pouvant causer de la fatigue, des maux de tête et de l'essoufflement ;
- un faible nombre de globules blancs (neutropénie) ;
- un taux élevé d'amylase (une enzyme produite par le pancréas) ;
- un taux élevé de sucre dans le sang (hyperglycémie) ;
- un taux élevé de méthémoglobine (une protéine dans le sang) ;
- un faible nombre de plaquettes dans le sang.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Si l'effet est sévère uniquement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT Réaction d'hypersensibilité (allergique) : urticaire, enflure, difficulté à respirer, serrement de la gorge.			*
INCONNU Réactions cutanées graves : <ul style="list-style-type: none"> • érythème polymorphe. Il s'agit d'une éruption cutanée au cours de laquelle des cloques (ampoules) peuvent apparaître. Les lésions ont l'apparence de petits boutons semblables à des cibles (centre foncé entouré d'une zone pâle et d'un cerne foncé sur le pourtour). • syndrome de Stevens-Johnson. Il s'agit d'une éruption étendue au cours de laquelle des cloques (ampoules) apparaissent. La peau pèle, particulièrement autour de la bouche, du nez, des yeux et des organes génitaux. 			*
Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleur soudaine dans la partie supérieure du ventre (abdomen), nausées/vomissements, fièvre, transpiration, coloration jaune de la peau ou du blanc des yeux.			*

<p>Hépatite (inflammation du foie) : coloration jaune de la peau ou du blanc des yeux, urine foncée ou ayant la couleur du thé, selles de couleur pâle, nausées/vomissements, perte d'appétit, douleur ou sensibilité du côté droit, sous les côtes.</p>			*
---	--	--	---

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici, ou que celui-ci s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associé avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

Conservez ce produit à température ambiante, soit entre 15 et 30 °C, dans un endroit sombre, à l'abri de la lumière. NE le conservez PAS près d'une source de chaleur. NE le congelez PAS.

Gardez ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet d'APO-ATOVAQUONE :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Vous pouvez obtenir la monographie complète du produit rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament destinés aux patients, en visitant le site Web de Santé Canada; le site Web du fabricant à l'adresse <http://www.apotex.ca/produits>, ou en communiquant avec DISpedia, le Service d'information sur les médicaments d'Apotex, au 1-800-667-4708.

Le présent dépliant a été préparé par Apotex Inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Dernière révision : 15 janvier 2018.