

TABLE OF CONTENTS

MONOGRAPHIE DE PRODUIT - GLN-ATOVAQUONE	3
AGENT ANTIPROTOZOAIRE	3
MONOGRAPHIE DE PRODUIT	4
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	5
ESSAI COMPARATIF AVEC LE TMP-SMX	6
ESSAI COMPARATIF AVEC LA PENTAMIDINE	7
DONNÉES SUR LE TRAITEMENT CHRONIQUE	9
CONTRE-INDICATIONS	9
MISES EN GARDE	10
PERSONNES ÂGÉES	11
NOURRISSONS ET ENFANTS	11
GROSSESSE	11
ALLAITEMENT	11
CAPACITÉ D'ACCOMPLIR DES TÂCHES EXIGEANT DU JUGEMENT ET DES HABILITÉS MOTRICES OU COGNITIVES	12
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
ANALYSES DE LABORATOIRE	14
EFFETS INDÉSIRABLES	14
TABLEAU 3	15
TABLEAU 4	16
TABLEAU 5	17
TABLEAU 6	18
SURDOSAGE : SYMPTÔMES ET TRAITEMENT	19
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	19
ADULTES	19
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	21
SUBSTANCE PHARMACEUTIQUE	21
COMPOSITION	22
STABILITÉ ET RECOMMANDATIONS D'ENTREPOSAGE	22
DISPONIBILITÉ DES FORMES POSOLOGIQUES	22
ESSAIS CLINIQUES	22
MICROBIOLOGIE	23
PNEUMOCYSTIS CARINII	23
TOXOPLASMA GONDII	24
PHARMACOLOGIE	26
PHARMACOLOGIE HUMAINE	26
ABSORPTION	26

PHARMACOCINÉTIQUE HUMAINE	29
ADULTES ASYMPTOMATIQUES SÉROPOSITIFS POUR LE VIH	29
PHARMACOLOGIE ANIMALE	31
ABSORPTION	31
DISTRIBUTION	31
MÉTABOLISME	31
ÉLIMINATION	32
TOXICOLOGIE	32
ÉTUDES DE TOXICITÉ AIGUË	32
ÉTUDES DE TOXICITÉ ORALE SUBCHRONIQUE	33
TÉRATOLOGIE	33
CANCÉROGÉNÉCITÉ, MUTAGÉNÉCITÉ	33
RéFéRENCES	37
VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT	38
SUSPENSION ORALE D'ATOVAQUONE	38
LISEZ ATTENTIVEMENT CE QUI SUIT AVANT DE COMMENCER à PRENDRE GLN-ATOVAQUONE ET CHAQUE FOIS QUE VOTRE ORDONNANCE EST RENOUVELÉ. CE FEUILLET EST UN RÉSUMÉ ET IL NE CONTIENT DONC PAS TOUS LES RENSEIGNEMENTS PERTINENTS AU SUJET DE CE PRODUIT. DISCUTEZ AV.....	38
VOUS POUVEZ CONTRACTER UNE PPC SI VOS POUMONS SONT INFECTÉS PAR UN CHAMPIGNON APPELÉ PNEUMOCYSTIS CARINII.....	38
POUR ESSAYER D'ÉVITER LES EFFETS SECONDAIRES ET POUR ASSURER UNE UTILISATION APPROPRIÉE DU MÉDICAMENT, DISCUTEZ AVEC VOTRE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ AVANT DE PRENDRE GLN-ATOVAQUONE. INFORMEZ-LE DE TOUTES VOS MALADIES OU PROBLÈMES DE SANTÉ, NOTAMMENT SI :.....	38
VOUS SOUFFREZ ACTUELLEMENT DE DIARRHÉE;	38

Monographie de produit

Pr**GLN-Atovaquone**

Suspension orale d'atovaquone USP
750 mg/5 mL

Agent antiprotozoaire

Glenmark Pharmaceuticals Canada Inc.
1600, avenue Steeles Ouest, Suite 407
Concord, ON
L4K 4M2

Date de préparation :
28 juin 2022

N° de contrôle : 221273

Monographie de produit

PrGLN-Atovaquone

Suspension orale d'atovaquone USP 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 entérohépatique 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. La suspension orale d'atovaquone, qui remplace maintenant les comprimés d'atovaquone, 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 la suspension orale d'atovaquone 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'un essai à doses multiples réalisé 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.

Un essai à doses multiples croissantes mené auprès de sidatiques 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

La suspension orale GLN-Atovaquone (atovaquone USP) 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 la suspension orale d'atovaquone et des comprimés d'atovaquone (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 les comprimés d'atovaquone étaient comparés au TMP-SMX chez des sidatiques souffrant de PPC légère ou modérée (se définissant par un gradient alvéolo-artériel de diffusion d'oxygène $[(A-a)DO_2] \leq 45$ mmHg et une $PaO_2 \geq 60$ mmHg à l'air ambiant) ainsi que les résultats d'un autre essai à répartition aléatoire consistant cette fois à comparer les comprimés d'atovaquone à de l'iséthionate de pentamidine intraveineux 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.

Essai comparatif avec le TMP-SMX

Cet essai à double insu commencé en 1990 visait à comparer l'innocuité et l'efficacité des comprimés d'atovaquone 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 sujets dans 37 établissements. 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 sujets dont la PPC avait été confirmée par analyse histologique, 160 se sont vu attribuer les comprimés d'atovaquone 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 participants. Pour chaque sujet, le traitement était classé comme étant soit un échec, soit une réussite. Pour que le traitement soit considéré 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 sujets recevant les comprimés d'atovaquone et 4 des 162 sujets recevant le TMP-SMX sont morts durant le traitement de 21 jours ou la période de suivi de 8 semaines. L'analyse de tous les sujets, soit les 408 patients répartis au hasard, révèle 16 décès dans le groupe recevant les comprimés d'atovaquone et 7 dans le groupe 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 sujets traités avec les comprimés d'atovaquone. Quatre des 13 patients recevant les comprimés d'atovaquone 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 les comprimés d'atovaquone 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'essai comparatif sur le TMP-SMX

Issue du traitement ¹	Nombre de patients (% du total)		P value
	Atovaquone (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

² Comprimés d'atovaquone

Le taux d'échec pour cause de non-réponse était significativement plus élevé chez les sujets traités par les comprimés d'atovaquone. 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.

Essai comparatif avec la pentamidine

Cet essai ouvert à répartition aléatoire commencé en 1991 visait à comparer l'innocuité et l'efficacité des comprimés d'atovaquone 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 traités 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 traités 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 sujets atteints de PPC confirmée ont participé à l'essai : 110 dans le groupe traitement primaire et 25 dans le groupe « traitement de secours ».

On n'a relevé aucune différence entre les deux groupes sur le plan de la mortalité. Parmi les 135 sujets dont la PPC avait été confirmée, 10 des 70 traités par comprimés d'atovaquone et 9 des 65 traités avec 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 les comprimés d'atovaquone 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 sujets 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 sujet est mort d'anévrisme mycotique cérébral, un de *Coccidioides immitis* disséminée et 2 de complications du sida. L'analyse de tous les patients répartis au hasard révèle 11 décès chez les sujets du groupe comprimés d'atovaquone et 12 chez ceux du groupe pentamidine. Chez les sujets 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 mcg/mL sont morts au cours de l'étude. Par contre, on compte seulement 2 décès chez les 21 (9 %) sujets dont la concentration plasmatique d'atovaquone au 4^e jour de traitement était supérieure à 5 mcg/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'essai comparatif sur la pentamidine

Issue du traitement	Traitement primaire		Valeur de <i>p</i>	Traitement de secours		Valeur de <i>p</i>
	Atovaquone ¹ (<i>n</i> = 56)	Pentamidine (<i>n</i> = 53)		Atovaquone ¹ (<i>n</i> = 14)	Pentamidine (<i>n</i> = 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 évaluables	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

¹Comprimés d'atovaquone

Données sur le traitement chronique

La suspension orale d'atovaquone n'a pas fait l'objet d'une évaluation systématique à titre de traitement suppressif chronique visant à prévenir la PPC chez les sujets à risque élevé. Dans le cadre d'une étude pilote portant sur l'administration à long terme des comprimés d'atovaquone 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 essais 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 la suspension orale d'atovaquone à titre préventif.

Contre-indications

La suspension orale GLN-Atovaquone 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 mmHg]. 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.

Suspension orale de GLN-Atovaquone n'a pas été évaluée à titre de traitement préventif contre la PPC.

Précautions

Généralités

Administré par voie orale, 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 sujets qui éprouvent de la difficulté à ingérer GLN-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*, l'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 prenant de l'atovaquone. On n'a pas pu établir de lien de causalité entre GLN-Atovaquone et ces événements en raison de nombreux troubles médicaux confondants et traitements médicamenteux concomitants (voir [Effets indésirables](#), [Réactions indésirables survenues depuis la commercialisation du produit](#)).

Personnes âgées

GLN-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'atteinte 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.

Grossesse

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été réalisée chez les femmes enceintes. GLN-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](#)).

Allaitement

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 rats révèle que la concentration

d'atovaquone dans le lait représentait 30 % de la concentration d'atovaquone relevée au même moment dans le plasma maternel.

Patients avec insuffisance hépatique

Aucune différence significative sur le plan clinique n'a été observée entre les patients sains et ceux qui présentent une atteinte 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 atteinte hépatique grave.

Patients atteints d'insuffisance rénale

Chez les patients qui présentent une atteinte rénale légère ou modérée, la clairance et/ou l'ASC de l'atovaquone administrée par voie orale se situent dans les limites 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 affection rénale grave. On ne connaît pas les effets d'une atteinte 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 d'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 GLN-Atovaquone.

Le degré de fixation de l'atovaquone aux protéines plasmatiques est très élevé (> 99,9 %). Par conséquent, il convient d'agir avec prudence lorsqu'on administre GLN-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 mcg/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, le métabolisme

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 avec 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 la suspension orale de GLN-Atovaquone.

Lors d'essais cliniques portant sur l'administration de la suspension orale de GLN-Atovaquone, de faibles diminutions des concentrations plasmatiques d'atovaquone (moyenne < 3 mcg/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 de la suspension orale d'atovaquone 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 au moyen de la suspension orale d'atovaquone. 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 .

Analyses de laboratoire

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

Effets indésirables

Beaucoup de patients ayant participé aux essais cliniques sur les comprimés d'atovaquone 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 effets indésirables dus au médicament et les symptômes d'affections sous-jacentes. Les comprimés d'atovaquone n'ont été associés 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 % des participants à l'essai comparatif sur les comprimés d'atovaquone et le TMP-SMX ($n = 408$).

Tableau 3
Effets indésirables survenus durant l'essai comparatif 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)			
	Comprimés d'atovaquone (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	39	(19 %)*	15	(7 %)
Constipation	7	(3 %)	35	(17 %)*
Douleurs abdominales	9	(4 %)	15	(7 %)
Vomissements	29	(14 %)	72	(35 %)*
Nausées	43	(21 %)	90	(44 %)*
Candidose orale	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 ait manifesté au moins un effet indésirable, le taux d'abandon pour cause d'effet indésirable était plus élevé chez les sujets recevant le TMP-SMX. Ainsi, 9 % des patients recevant les comprimés d'atovaquone ont dû interrompre prématurément leur traitement pour cause d'effet indésirable, par comparaison à 24 % des sujets recevant le TMP-SMX. Huit sujets du groupe sous comprimés d'atovaquone 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 les comprimés d'atovaquone 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 les comprimés d'atovaquone chez plus d'un patient (n = 2). Par ailleurs, la raison la plus souvent invoquée pour expliquer l'interruption du traitement dans le groupe TMP-SMX était l'éruption cutanée (n = 16).

Au tableau 4 sont résumées les valeurs de laboratoire anormales constatées chez $\geq 5\%$ des participants durant la période de traitement. Cinq sujets du groupe comprimés d'atovaquone et 15 du groupe TMP-SMX ont dû abandonner le traitement prématurément en raison d'une élévation de leur taux d'ALT/AST. En général, les patients recevant les comprimés d'atovaquone présentaient moins d'anomalies que les sujets du groupe TMP-SMX quant aux paramètres de la fonction hépatocellulaire (ALT, AST, phosphatase alcaline) et au taux d'amylase.

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)	
	Comprimés d'atovaquone	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 $\geq 5\%$ des participants à l'essai comparatif sur les comprimés d'atovaquone et la pentamidine intraveineuse (n = 144). La fréquence d'effets indésirables était légèrement plus faible dans le groupe comprimés d'atovaquone que dans le groupe pentamidine (63 % vs 72 %).

À noter cependant que seulement 7 % des patients ont dû interrompre leur traitement par les comprimés d'atovaquone pour cause d'effet indésirable, par comparaison à 41 % des sujets traités par la pentamidine ($p < 0,001$). Parmi les 5 patients ayant abandonné le traitement à l'aide des comprimés d'atovaquone, 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 les comprimés d'atovaquone. 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'essai comparatif 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)	
	Comprimés d'atovaquone (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		
Éruptions cutanées	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 > 5 % des participants à l'essai comparatif sur la pentamidine. Chez 2 des 73 sujets traités par les comprimés d'atovaquone, 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 sujets 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'essai comparatif pentamidine dans le traitement de la PPC

Valeurs de laboratoire anormales	Nombre de patients ayant présenté une valeur de laboratoire anormale (% du total)	
	Comprimés d'atovaquone	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 effets indésirables signalés pendant les essais cliniques, les effets suivants ont été relevés durant l'emploi post-homologation 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 effets 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 lymphatiques : Méthémoglobinémie, thrombocytopénie.

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

Troubles oculaires : *Cornea verticillata*.

Troubles gastrointestinaux : 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, y compris l'atovaquone.

Troubles rénaux et urinaires : Atteinte 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 de la suspension orale de GLN-Atovaquone 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 de la suspension orale GLN-Atovaquone 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 de GLN-Atovaquone est de 750 mg (5 mL) prise avec des aliments 2 fois par jour (dose quotidienne totale de 1 500 mg) pendant 21 jours. Pour les patients qui ont

de la difficulté à avaler et qui sont incapables de prendre 2 repas par jour, la dose doit être de 1 500 mg (2 x 5 mL) prise avec des aliments 1 fois par jour pendant 21 jours (voir [Pharmacologie](#)).

Renseignements pharmaceutiques

Substance pharmaceutique

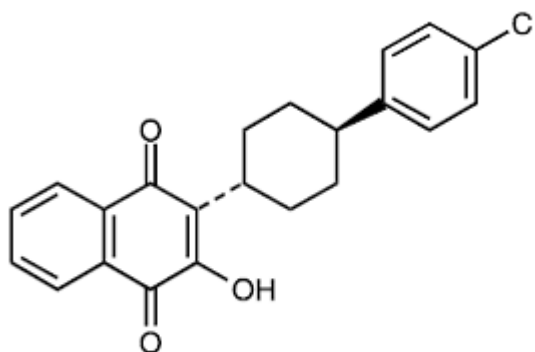
Nom commercial : GLN-Atovaquone

Nom propre : Atovaquone

Nom chimique :

- 1) 1,4-naphtalènedione, 2-[4-(4-chlorophényl)cyclohexyl]-3-hydroxy-trans
- 2) 2-[trans-4-(p-chlorophényl)cyclohexyl]-3-hydroxy-1,4-naphtoquinone

Formule développée :



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

Masse moléculaire : 366,84 g/mol

Description : Poudre jaune, facilement soluble dans la N-méthyl-2-pyrrolidone et le tétrahydrofurane, soluble dans le chloroforme, peu soluble dans l'acétone et le diméthylsulfoxyde, légèrement soluble dans l'octanol, l'acétate d'éthyle et le polyéthylène glycol 200, très légèrement soluble dans 0,1 N d'hydroxyde de sodium, insoluble dans l'eau.

Composition

La suspension orale GLN-Atovaquone renferme 750 mg d'atovaquone par 5 mL ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : alcool benzylique, acide citrique, hypromellose, poloxamère 188, eau purifiée, saccharine sodique, citrate de sodium dihydraté, saveur (tutti frutti) et gomme de xanthane. La saveur tutti frutti contient : saveurs artificielles, alcool benzylique, dl-alpha- tocophérol, maltodextrine et propylèneglycol.

Stabilité et recommandations d'entreposage

La suspension orale GLN-Atovaquone doit être conservée à température ambiante (15°C à 30°C) dans un contenant hermétique résistant à la lumière. Ne pas congeler.

Disponibilité des formes posologiques

La suspension orale GLN-Atovaquone, contenant 750 mg /5 mL d'atovaquone, est jaune vif avec une saveur tutti-frutti. Livré en flacons de 210 mL avec bouchon de sécurité pour enfants.

Essais cliniques

Une étude comparative de biodisponibilité croisée bidirectionnelle, randomisée, à dose unique et à double insu, portant sur la suspension orale d'atovaquone de 750 mg / 5 mL (Glenmark Pharmaceuticals Canada Inc.) et ^{Pr}MEPRON^{MD} (suspension orale d'atovaquone, USP 750 mg / 5 mL) (GlaxoSmithKline Inc.) a été menée chez 28 sujets humains adultes en santé, dans des conditions non à jeun/alimentées. Un résumé des données comparatives de biodisponibilité est présenté dans le tableau suivant :

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

Atovaquone (5 mL x 750 mg/5 mL) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	À l'étude [@]	Référence [†]	Rapport des moyennes géométriques %	Intervalle de confiance à 90 %
ASC ₀₋₇₂ (ng.h/mL)	360302,16 382989,20 (33,07)	364864,33 384236,65 (28,35)	98,8	90,7 – 107,5
C _{max} (ng/mL)	8860,62 9179,250 (25,10)	9235,53 9697,375 (27,78)	95,9	87,7 – 104,9
T _{max} [#] (h)	7,50 (4,50 – 16,00)	5,25 (4,00 – 16,00)		

[@]GLN-Atovaquone (Suspension orale d'atovaquone, USP) 750 mg/5 mL (Glenmark Pharmaceuticals Canada Inc.)

[†]Pr[®]MEPRON[®] (Suspension orale d'atovaquone, USP) 750 mg/5 mL (GlaxoSmithKline Inc.) acheté au Canada

[#]Exprimé en tant que médiane (fourchette)

Remarque : L'ASUC_i et la T_{1/2} ne sont pas présentés; ces paramètres ne pouvait pas être estimés de façon fiable en raison de la longue demi-vie de l'atovaquone et du concept de l'étude.

Microbiologie

Pneumocystis carinii

Des analyses réalisées selon diverses méthodologies *in vitro* dans plusieurs laboratoires ont démontré que la CI₅₀ (concentration inhibitrice 50 %) de l'atovaquone à l'égard de *P. carinii* chez le rat se situe entre 0,1 et 3,0 mcg/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; 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 mcg/mL (variant entre 60 et 94 mcg/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 mcg/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 mcg/mL. On a constaté des effets limités aux concentrations de 5,0 mcg/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

suyant 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 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 CI₅₀ *in vitro* de l'atovaquone à l'endroit des espèces *Plasmodium* est d'environ 0,004 mcg/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*; on a, par la suite, administré l'atovaquone en 7 doses séparées dans le but de déterminer la dose capable de diminuer la parasitémie de 50 % (DE₅₀) et de 99 % (DE₉₉). Avec les souches sensibles au médicament, la DE₉₉ 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 de la suspension orale d'atovaquone, administrée aux repas, a été évaluée chez neuf volontaires séropositifs pour le VIH (CD₄ ≥ 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 (± écart type) de l'atovaquone après perfusion intraveineuse de 0,5 mg/kg ou administration de 750 mg en comprimés et en suspension orale*

Paramètre	I.V.	Comprimé	Suspension orale
C _{max} (mcg/mL)	3,21 ± 0,38	4,76 ± 1,71	11,47 ± 2,76
ASC (h•mcg/mL)	70,0 ± 25,6	316 ± 159	639 ± 227
Biodisponibilité (%)	--	23 ± 11	47 ± 15
t _{1/2} (h)	62,5 ± 35,3	67,8 ± 28,9	67,0 ± 33,4

* La dose IV moyenne était de 36,9 mg.

La prise avec des aliments permet de multiplier par 3 environ la biodisponibilité des comprimés d'atovaquone. 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 de comprimés d'atovaquone 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 ± 45.7 et de 288 ± 77 hr \cdot μ g/mL après la nuit de jeûne et après le petit déjeuner. Dans une autre étude, des volontaires ont pris les comprimés d'atovaquone 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 la suspension orale d'atovaquone 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 de suspension orale d'atovaquone 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 ± 115 et de 801 ± 320 hr \cdot mcg/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 multidose, à répartition aléatoire avec permutation chez 19 volontaires séropositifs pour le VIH ($CD_4 \leq 200$ cellules/mm³) recevant des doses quotidiennes de 500 mg de la suspension orale d'atovaquone. L'ASC a été de 280 ± 114 hr \cdot mcg/mL lorsque l'atovaquone était administrée aux repas comparativement à 169 ± 77 hr \cdot mcg/mL à l'état de jeûne. La concentration plasmatique maximale (C_{max}) d'atovaquone était de $15,1 \pm 6,1$ et de $8,8 \pm 3,7$ mcg/mL respectivement lorsque l'atovaquone était administrée au repas et à jeun. Des différences significatives dans la biodisponibilité de la suspension orale d'atovaquone 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 la suspension orale d'atovaquone 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 $13,5 \pm 5,1$ mcg/mL. Les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) correspondantes sont de $15,1 \pm 6,1$, $15,3 \pm 7,6$ et $16,8 \pm 6,4$ mcg/mL. Lorsque la suspension orale d'atovaquone 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 $21,0 \pm 4,9$ mcg/mL et la C_{max} , de $24,0 \pm 5,7$ mcg/mL. La concentration plasmatique minimale d'atovaquone (C_{min}) liée à une posologie de 750 mg deux fois par jour était de $16,7 \pm 4,6$ mcg/mL.

Distribution

Après administration intraveineuse d'atovaquone, le volume de distribution à l'état d'équilibre ($V_{d_{ee}}$) 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 mcg/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 mcg/mL, 0,14 mcg/mL et 0,26 mcg/mL, soit moins de 1 % de la concentration plasmatique.

Élimination

La clairance plasmatique de l'atovaquone après administration 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 administration intraveineuse et variait de $67,0 \pm 33,4$ à $77,6 \pm 23,1$ heures dans les études après administration de la suspension orale d'atovaquone. La demi-vie de l'atovaquone est longue en raison du cycle entérohépatique présumé et de l'élimination fécale subséquente. Dans le cadre d'une étude où de l'atovaquone marquée au carbone 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 un métabolisme limité; toutefois, on n'a pas identifié de métabolite spécifique.

Pharmacocinétique humaine

Adultes asymptomatiques séropositifs pour le VIH

Dans le cadre d'un essai à doses multiples sur les comprimés d'atovaquone réalisé 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 $40,0 \pm 19,0$ mcg/mL; par comparaison, elle était de $26,9 \pm 10,0$ mcg/mL chez les volontaires ayant reçu une dose de 750 mg 1 fois par jour.

Quinze volontaires sidatiques ont été soumis à des traitements consécutifs de 15 à 17 jours à l'aide de comprimés d'atovaquone 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. Cet essai 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'influe pas sur les concentrations médicamenteuses. Dans cet essai, 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 des comprimés d'atovaquone relevées chez des volontaires sidatiques*

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 mcg/mL)	181 \pm 84	253 \pm 126	322 \pm 135	231 \pm 59	314 \pm 109
Concentration moyenne à l'état d'équilibre	7,5 \pm 3,5	10,6 \pm 5,3	13,4 \pm 5,6	9,6 \pm 2,5	13,1 \pm 4,5

* Moyenne \pm écart type

Dans le cadre de deux essais déterminants sur le traitement de la PPC chez 191 sidatiques à qui on avait administré les comprimés d'atovaquone à raison de 750 mg 3 fois par jour, la concentration plasmatique moyenne d'atovaquone à l'état d'équilibre était de $13,9 \pm 6,8$ mg/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 $7,5 \pm 4,6$ mcg/mL (variant de 2,5 à 15,2 mcg/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 $14,0 \pm 2,2$ mcg/mL (variant de 10,9 à 15,6 mcg/mL).

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

Dans une étude comparant les comprimés d'atovaquone et le triméthoprimé-sulfaméthoxazole (TMP-SMX) dans le traitement oral de la PPC légère ou modérée, où les patients atteints de sida ont reçu des comprimés d'atovaquone 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 $13,9 \pm 6,8$ mcg/mL ($n = 191$). L'analyse de ces données a établi 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 (mcg/mL)	Traitement réussi* Nombre de réussites/nombre dans le groupe (%)			
	Observés		Prévu†	
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 la suspension orale d'atovaquone dans le traitement de la PPC légère ou modérée a été choisi pour obtenir des concentrations plasmatiques moyennes d'atovaquone d'environ 20 mcg/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 de la suspension orale d'atovaquone, on a administré à des patients atteints du sida présentant une PPC les schémas

posologiques de 1 000 mg une fois par jour, de 750 mg deux fois par jour, de 1 500 mg une fois par jour et de 1 000 mg deux fois par jour. La concentration moyenne d'atovaquone plasmatique à l'état d'équilibre ($C_{\text{moy,éq}} \pm \text{É-T}$) obtenue avec 750 mg deux fois par jour, administrés aux repas, a été de $22,0 \pm 10,1$ mcg/mL ($n = 18$). Douze des dix-huit patients (67 %) ont présenté une $C_{\text{moy,éq}}$ d'au moins 15 µg/mL après 21 jours de traitement. D'après les données pharmacocinétiques limitées, la $C_{\text{moy,éq}}$ pour le schéma posologique de 1 500 mg une fois par jour administré aux repas a été de $17,6 \pm 8,1$ µg/mL ($n = 9$). À ce schéma posologique, cinq des neuf patients (56 %) ont présenté une $C_{\text{moy,éq}}$ d'au moins ≥ 15 mcg/mL après 21 jours de traitement.

Pharmacologie animale

Des études ont été réalisées sur l'absorption, la distribution, le métabolisme 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.

Métabolisme

Après l'administration orale de l'atovaquone, les isoenzymes du cytochrome P-450 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 son propre métabolisme. Des études *in vitro* ainsi que la caractérisation des profils métaboliques 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 moins de 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 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 mcg/mL (1 000 mg/kg/jour) et de 16 mcg/mL (1 200 mg/kg/jour) pour le rat et le lapin respectivement. On n'a observé aucun signe de tératogenèse 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, mutagénicité

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 n'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 mcg/mL) et le dosage de lymphomes de souris (50 mcg/mL) n'ont démontré aucun pouvoir mutagène de l'atovaquone, avec ou sans activation métabolique. À des doses allant jusqu'à 50 mcg/mL et jusqu'à 10 mcg/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
Sommaire des résultats des études de toxicologie orale

Type	Durée	Espèce	Dose (mg/kg/jour)	Observations
ÉTUDES DE TOXICITÉ AIGÜE	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 SUBCHRONIQUE	90 jours (diète)	Souris CD-1	0, 50, 200, 800	Hypertrophie hépatocellulaire, nécrose de cellules individuelles, augmentation du réticulum endoplasmique lisse hépatocellulaire. Les signes 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>
	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>
	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>

Type	Durée	Espèce	Dose (mg/kg/jour)	Observations
ÉTUDES DE TÉRATOLOGIE	Du 6 ^e au 15 ^e jour de gestation	Rat CD	0, 250, 500, 1 000	Aucun effet tératogène
	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 mcg/boîte	Aucun effet mutagène
	Dosage de lymphomes de souris	Souris	Jusqu'à 50 mcg/boîte	Aucune aberration chromosomique
	Dosage cytogénétique <i>in vitro</i>	Lymphocytes humains	Jusqu'à 50 mcg/mL -5 heures Jusqu'à 10 mcg/mL -48 heures	Aucune aberration chromosomique
	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 intraveineuses associées à des concentrations plasmatiques d'atovaquone supérieures à 100 mcg/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 mcg/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*. 1991 Feb;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*. 1994 Aug;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) [Résumé]. 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*. 1991 Nov;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*. 1985 Feb;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*. 1993 May;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*. 1990 Feb;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*. 1991 Apr;163(4):843-848.
9. Hughes WT. A new drug (566C80) for the treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Ann Intern Med*. 1992 Jun;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*. 1991 Jul;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 [Résumé]. *Clin Pharmacol Ther*. 1994 Feb;55(2):192.
12. Monographie de produit, ^{Pr} Mepron^{MD} (suspension orale d'atovaquone USP, 750 mg/5 mL), GlaxoSmithKline Inc., Date de révision : 26 juillet 2016. N° de contrôle de la présentation : 188021.

**VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE
DU MÉDICAMENT
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT**

**PrGLN-ATOVAQUONE
Suspension orale d'atovaquone**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **GLN-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 **GLN-Atovaquone** sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on GLN-Atovaquone?

- **GLN-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 GLN-Atovaquone agit-il?

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

Quels sont les ingrédients de GLN-Atovaquone?

Ingrédient médicinal : atovaquone

Ingrédients non médicinaux : alcool benzylique, acide citrique, hypromellose, poloxamère 188, eau purifiée, saccharine sodique, citrate de sodium dihydraté, saveur (tutti frutti) et gomme de xanthane. La saveur tutti frutti contient : saveurs artificielles, alcool benzylique, dl-alpha- tocophérol, maltodextrine et propylèneglycol.

Sous quelle forme se présente GLN-Atovaquone?

GLN-Atovaquone est un liquide jaune clair au goût sucré et fruité. Chaque flacon renferme 210 mL de **GLN-Atovaquone** (750 mg/5 mL) et est muni d'un capuchon que les enfants ne peuvent pas ouvrir.

GLN-Atovaquone ne doit pas être utilisé si :

- vous êtes allergique à l'atovaquone ou à l'un ou l'autre des ingrédients de **GLN-Atovaquone** (Reportez-vous à la rubrique *Quels sont les ingrédients de GLN-Atovaquone?* ci-dessus).

Pour essayer d'éviter les effets secondaires et pour assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de prendre GLN-Atovaquone. Informez-le de toutes vos maladies ou problèmes de santé, notamment si :

- 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, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels, produits de médecine douce, etc.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec GLN-Atovaquone :

- la tétracycline, la rifampicine, la rifabutine et les céphalosporines, des médicaments utilisés dans le traitement des infections bactériennes
- le métoclopramide, 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 GLN-Atovaquone?

Il est important de boire **GLN-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 avaler qu'un seul repas par jour, prenez la dose quotidienne totale avec votre repas. Agitez doucement le flacon avant de verser la dose du médicament.

Dose habituelle chez l'adulte

Buvez 5 mL (1 cuillère à thé) de **GLN-Atovaquone** 2 fois par jour, avec vos repas. Vous devez prendre ce médicament pendant 21 jours.

Si vous ne pouvez avaler qu'un seul repas par jour, buvez 10 mL (2 cuillères à thé) de **GLN-Atovaquone** 1 fois par jour, avec votre repas. Vous devez prendre ce médicament pendant 21 jours.

Surdose :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de **GLN-Atovaquone**, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié de prendre une dose de **GLN-Atovaquone**, prenez-la aussitôt que vous constatez cet oubli (avec un repas), puis prenez la prochaine dose au bon moment (toujours avec un repas). Au total, ne prenez pas plus de 10 mL (2 cuillères à thé) par jour.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à GLN-Atovaquone?

Lorsque vous prenez **GLN-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 mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	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. 			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
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		✓	
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			✓

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.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- 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 courriel, 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 médicament à température ambiante (15°C à 30°C) dans un contenant hermétique résistant à la lumière. Ne pas congeler.

Gardez ce médicament dans un endroit où les enfants ne peuvent pas l'atteindre ou le voir.

Pour en savoir plus sur GLN-Atovaquone :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) -; ou en appelant Glenmark Pharmaceuticals Canada Inc. au 1-844-801-7468.

Cette notice a été préparée par Glenmark Pharmaceuticals Canada Inc.

Date de préparation : 28 juin 2022