

**Monographie de produit**  
**Avec Renseignements destinés aux patient·e·s**

**PrMALARONE**

comprimés d'atovaquone et de chlorhydrate de proguanil, pour utilisation par voie orale  
250 mg d'atovaquone et 100 mg de chlorhydrate de proguanil par comprimé  
Antipaludéen

**PrMALARONE PÉDIATRIQUE**

comprimés d'atovaquone et de chlorhydrate de proguanil, pour utilisation par voie orale  
62,5 mg d'atovaquone et 25 mg de chlorhydrate de proguanil par comprimé  
Antipaludéen

GlaxoSmithKline Inc.  
100 Milverton Drive  
Bureau 800  
Mississauga (Ontario)  
L5R 4H1

Date d'approbation :  
2026-03-17

Numéro de contrôle : 302795

*©2026 Groupe de sociétés GSK ou son concédant de licence.  
Les marques de commerce sont détenues ou utilisées sous licence par le groupe de sociétés GSK.*

## Modifications importantes apportées récemment à la monographie

[7 Mises en garde et précautions, Appareil cutané](#)

2026/03

### Table des matières

*Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.*

<b>Modifications importantes apportées récemment à la monographie</b> .....	<b>2</b>
<b>Table des matières</b> .....	<b>2</b>
<b>Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Indications</b> .....	<b>4</b>
1.1 Pédiatrie .....	4
1.2 Gériatrie .....	4
<b>2 Contre-indications</b> .....	<b>4</b>
<b>4 Posologie et administration</b> .....	<b>5</b>
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique .....	5
4.4 Administration .....	6
4.5 Dose oubliée .....	6
<b>5 Surdose</b> .....	<b>6</b>
<b>6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement</b> .....	<b>7</b>
<b>7 Mises en garde et précautions</b> .....	<b>8</b>
Généralités .....	8
Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique .....	8
Système nerveux/fonction psychiatrique .....	9
Fonction rénale.....	9
Sensibilité et résistance.....	9
Appareil cutané .....	9
7.1 Populations particulières .....	10
7.1.1 Grossesse .....	10
7.1.2 Allaitement .....	10
7.1.3 Enfants et adolescents.....	10
7.1.4 Personnes âgées .....	11

<b>8</b>	<b>Effets indésirables</b> .....	<b>11</b>
8.1	Aperçu des effets indésirables.....	11
8.2	Effets indésirables observés au cours des études cliniques .....	12
8.2.1	Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents.....	14
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation .....	16
<b>9</b>	<b>Interactions médicamenteuses</b> .....	<b>16</b>
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	16
9.4	Interactions médicament-médicament .....	16
<b>10</b>	<b>Pharmacologie clinique</b> .....	<b>17</b>
10.1	Mode d'action .....	17
10.3	Pharmacocinétique .....	18
<b>11</b>	<b>Conservation, stabilité et mise au rebut</b> .....	<b>22</b>
<b>Partie 2 : Renseignements scientifiques</b> .....		<b>23</b>
<b>13</b>	<b>Renseignements pharmaceutiques</b> .....	<b>23</b>
<b>14</b>	<b>Études cliniques</b> .....	<b>24</b>
14.1	Études cliniques par indication .....	24
14.2	Études de biodisponibilité comparatives.....	24
<b>15</b>	<b>Microbiologie</b> .....	<b>24</b>
<b>16</b>	<b>Toxicologie non clinique</b> .....	<b>25</b>
<b>Renseignements destinés aux patient·e·s</b> .....		<b>28</b>

## Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

### 1 Indications

MALARONE (atovaquone et chlorhydrate de proguanil) est indiqué pour :

- **Prévention de la malaria** : la prophylaxie de la malaria à *P. falciparum*, notamment dans les régions où une résistance à la chloroquine a été signalée.
- **Traitement de la malaria** : le traitement de la malaria aiguë non compliquée à *P. falciparum*, lorsque le traitement par voie orale est approprié.

MALARONE s'est révélé efficace dans les régions où *P. falciparum* peut être résistant à certains autres antipaludéens.

#### 1.1 Pédiatrie

##### **Prophylaxie de la malaria (enfants pesant $\geq 11$ kg)**

D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de MALARONE dans la prophylaxie de la malaria n'ont pas été établies chez les enfants pesant moins de 11 kg (voir [14 Études cliniques](#)); par conséquent, l'indication d'utilisation en prophylaxie chez les enfants pesant moins de 11 kg n'est pas autorisée par Santé Canada.

##### **Traitement de la malaria (enfants âgés de $\geq 3$ ans OU pesant $\geq 11$ kg)**

D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de MALARONE dans le traitement de la malaria aiguë non compliquée à *P. falciparum* n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 3 ans ou pesant moins de 11 kg; par conséquent, l'indication dans le traitement de la malaria chez les enfants de moins de 3 ans ou pesant moins de 11 kg n'est pas autorisée par Santé Canada.

#### 1.2 Gériatrie

Une étude pharmacocinétique portant sur une dose unique indique qu'aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées en bonne santé (voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Personnes âgées](#)).

### 2 Contre-indications

MALARONE (atovaquone et chlorhydrate de proguanil) est contre-indiqué chez les personnes qui présentent une hypersensibilité connue à l'atovaquone, au chlorhydrate de proguanil ou à tout ingrédient de la formulation (voir [13 Renseignements pharmaceutiques](#)), notamment tout ingrédient non médicinal ou composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement](#).

MALARONE est contre-indiqué dans la prophylaxie de la malaria à *P. falciparum* chez les patients présentant une atteinte rénale grave (clairance de la créatinine  $< 30$  mL/min). Dans la mesure du possible, on substituera chez les patients accusant une atteinte rénale grave un autre agent à MALARONE pour le traitement de la malaria à *P. falciparum* (voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance rénale](#) et [7 Mises en garde et précautions, Fonction rénale](#)).

## 4 Posologie et administration

### 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

#### PROPHYLAXIE

Il convient d'instaurer le traitement prophylactique par MALARONE un ou deux jours avant d'arriver dans une région où la malaria est endémique et dans toute zone non impaludée où la prophylaxie antipaludéenne est recommandée par les directives des autorités sanitaires (telles l'Agence de la santé publique du Canada [ASPC], les Centers for Disease Control and Prevention [CDC] des États-Unis, l'Organisation mondiale de la Santé [OMS]) en matière de voyages internationaux, et de poursuivre le traitement quotidiennement tout au long du séjour dans cette région et durant les sept jours suivant le moment où l'on quitte la région en question.

#### Posologie chez les adultes

Aviser les patients de prendre 1 comprimé MALARONE par jour (présentation pour adultes = 250 mg d'atovaquone et 100 mg de chlorhydrate de proguanil).

**Posologie chez les enfants** (voir [7.1.3 Enfants et adolescents](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Enfants et adolescents](#))

La posologie pour la prévention de la malaria chez les enfants est établie en fonction du poids corporel (voir [Tableau 1](#)).

**Tableau 1 – Dose recommandée chez les enfants, en fonction du poids corporel**

Poids corporel	Dose recommandée
11-20 kg	1 comprimé MALARONE PÉDIATRIQUE par jour
21-30 kg	2 comprimés MALARONE PÉDIATRIQUE en une seule prise quotidienne
31-40 kg	3 comprimés MALARONE PÉDIATRIQUE en une seule prise quotidienne
> 40 kg	1 comprimé MALARONE (présentation pour adultes) par jour

MALARONE n'est pas recommandé pour la prophylaxie de la malaria chez les enfants dont le poids corporel est inférieur à 11 kg.

#### TRAITEMENT

#### Posologie chez les adultes

Aviser les patients de prendre 4 comprimés MALARONE (présentation pour adultes) en une seule prise quotidienne pendant 3 jours consécutifs.

**Posologie chez les enfants** (voir [7.1.3 Enfants et adolescents](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Enfants et adolescents](#))

La posologie pour le traitement de la malaria aiguë chez les enfants est établie en fonction du poids corporel (voir [Tableau 2](#)).

**Tableau 2 – Dose recommandée chez les enfants, en fonction du poids corporel**

Poids corporel	Dose recommandée
11-20 kg	1 comprimé MALARONE (présentation pour adultes) par jour pendant 3 jours consécutifs
21-30 kg	2 comprimés MALARONE (présentation pour adultes) en une

Poids corporel	Dose recommandée
	seule prise quotidienne pendant 3 jours consécutifs
31-40 kg	3 comprimés MALARONE (présentation pour adultes) en une seule prise quotidienne pendant 3 jours consécutifs
> 40 kg	Dose pour adultes

### Ajustement posologique

**Patients présentant une insuffisance rénale :** Aucune étude n'a été menée chez des enfants présentant une atteinte rénale. Cependant, selon les études pharmacocinétiques menées chez des adultes, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une atteinte rénale légère ou modérée. On ne doit pas utiliser MALARONE dans la **prophylaxie** de la malaria chez les patients accusant une atteinte rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min). Dans la mesure du possible, on recommandera des substituts de MALARONE pour le **traitement** de la malaria aiguë à *P. falciparum* (voir [2 Contre-indications](#), [7 Mises en garde et précautions](#), [Fonction rénale](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers](#)).

**Patients présentant une insuffisance hépatique :** Aucune étude n'a été menée chez des enfants présentant une atteinte hépatique. Cependant, selon une étude pharmacocinétique menée chez des adultes, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une atteinte hépatique légère ou modérée. Aucune étude n'a été menée chez des patients accusant une atteinte hépatique grave (voir [7 Mises en garde et précautions](#), [Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers](#)).

#### 4.4 Administration

Le médicament doit être pris avec des aliments ou une boisson à base de lait (pour assurer une absorption maximale) à la même heure chaque jour (voir [7 Mises en garde et précautions](#), [Généralités](#)). Si des vomissements surviennent dans l'heure qui suit la prise du médicament, il faut prendre une autre dose. Si les vomissements se poursuivent, il faut envisager un autre traitement ou surveiller la parasitémie chez le patient.

Les comprimés MALARONE (présentation pour adultes) et les comprimés MALARONE PÉDIATRIQUE doivent être avalés entiers, de préférence. Les comprimés peuvent être écrasés et mélangés à du lait condensé juste avant l'administration pour les enfants qui pourraient avoir de la difficulté à les avaler.

#### 4.5 Dose oubliée

Si le patient oublie de prendre une dose de MALARONE, lui dire de la prendre dès qu'il se rend compte de son oubli, à moins qu'il soit presque temps de prendre la dose suivante. Il ne faut pas doubler la dose pour compenser une dose oubliée.

### 5 Surdose

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

On ne connaît aucun antidote de l'atovaquone, et on ne sait pas à l'heure actuelle si celle-ci est dialysable. La dose létale médiane est supérieure à la dose orale maximale évaluée chez la souris et le rat (1825 mg/kg/jour). Des cas de surdoses d'atovaquone atteignant 31 500 mg ont été signalés. Dans un de ces cas, le patient avait aussi pris une dose non précisée de dapsons, et une méthémoglobinémie est survenue. On a aussi signalé des éruptions cutanées à la suite de surdoses.

Les surdoses de chlorhydrate de proguanil atteignant 1500 mg ont été suivies d'un rétablissement complet, et des doses atteignant 700 mg ont été prises deux fois par jour pendant plus de deux semaines sans effet toxique grave. Les effets indésirables associés occasionnellement à des doses de chlorhydrate de proguanil de 100 à 200 mg/jour, tels que les malaises épigastriques et les vomissements, seraient susceptibles de survenir en cas de surdose. On a également signalé des cas d'alopecie réversible, de desquamation palmaire et/ou plantaire, d'ulcérations aphteuses réversibles et d'effets sanguins indésirables.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

## 6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Tableau 3 – Formes posologiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme posologique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	<p><b>MALARONE</b> Comprimé renfermant 250 mg d'atovaquone et 100 mg de chlorhydrate de proguanil (équivalent à 87,4 mg de proguanil base)</p> <p><b>MALARONE PÉDIATRIQUE</b> Comprimé renfermant 62,5 mg d'atovaquone et 25 mg de chlorhydrate de proguanil (équivalent à 21,86 mg de proguanil base)</p>	Cellulose microcristalline, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylcellulose faiblement substituée, hypromellose, macrogol 400, oxyde de fer rouge, poloxamère 188, polyéthylène glycol 8000, povidone K30 et stéarate de magnésium.

### Description

Les comprimés MALARONE (atovaquone et chlorhydrate de proguanil) sont pelliculés, roses, ronds, biconvexes, portant l'inscription GX CM3. Ils sont conditionnés dans des plaquettes alvéolées en PVC/aluminium contenant 12 comprimés.

Les comprimés MALARONE PÉDIATRIQUE (atovaquone et chlorhydrate de proguanil) sont pelliculés, roses, ronds, biconvexes, portant l'inscription GX CG7. Ils sont conditionnés dans des plaquettes alvéolées en PVC/aluminium contenant 12 comprimés. Les comprimés MALARONE PÉDIATRIQUE sont plus petits que les comprimés MALARONE (présentation pour adultes).

## 7 Mises en garde et précautions

### Généralités

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

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

L'absorption de l'atovaquone peut être réduite chez les patients souffrant de diarrhée ou de vomissements, mais ni la diarrhée ni les vomissements n'ont été associés à une diminution de l'efficacité de MALARONE au cours des essais cliniques sur l'usage de ce médicament dans la prophylaxie antipaludéenne. Les patients qui prennent MALARONE pour prévenir ou traiter la malaria doivent prendre une autre dose s'ils vomissent dans l'heure qui suit l'administration du médicament. En cas de diarrhée, on doit poursuivre le traitement à la dose normale. Comme dans le cas des autres antipaludéens, on doit rappeler aux patients souffrant de diarrhée ou de vomissements qu'ils doivent continuer d'appliquer les mesures de protection personnelle (répulsif, moustiquaire de lit).

L'absorption de l'atovaquone prise par voie orale est significativement plus faible à jeun. Il faudrait donc envisager un traitement par d'autres agents chez les patients qui sont incapables de manger (voir [10.3 Pharmacocinétique, Absorption](#)).

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

On doit surveiller de près la parasitémie chez les patients recevant en concomitance de la tétracycline ou du métoprolol (voir [9 Interactions médicamenteuses](#)).

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

L'administration conjointe de MALARONE et de rifampicine ou de rifabutine n'est pas recommandée (voir [9 Interactions médicamenteuses](#)).

### Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Aucune étude n'a été menée chez des enfants présentant une atteinte hépatique (voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance hépatique](#)).

Une étude pharmacocinétique portant sur une dose unique chez des adultes indique qu'aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une atteinte hépatique légère ou modérée. Aucune étude n'a été menée chez des patients accusant une atteinte hépatique grave (voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance hépatique](#)).

## Système nerveux/fonction psychiatrique

Chez les patients ayant des antécédents d'épilepsie ou de maladies psychiatriques, MALARONE (atovaquone et chlorhydrate de proguanil) devrait être prescrit avec prudence. Durant les essais cliniques, un adulte et un enfant recevant de l'atovaquone et du chlorhydrate de proguanil pour le traitement de la malaria ont eu des convulsions; l'enfant a poursuivi le traitement avec succès. Les deux sujets avaient des antécédents de crises convulsives, et de l'avis des chercheurs, le traitement par MALARONE n'a pas exacerbé les épisodes. Deux sujets adultes recevant de l'atovaquone en monothérapie ont présenté des symptômes psychiatriques. L'un avait des antécédents de trouble psychiatrique, l'autre des antécédents d'alcoolisme et de toxicomanie (voir [8 Effets indésirables](#)).

Des cas de troubles psychiatriques associés au traitement par l'atovaquone et le proguanil ont été signalés après la commercialisation (voir [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)).

## Fonction rénale

Aucune étude n'a été menée chez des enfants présentant une atteinte rénale (voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance rénale](#)).

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

MALARONE n'est pas recommandé chez les patients présentant une atteinte rénale grave (voir [2 Contre-indications](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance rénale](#)).

## Sensibilité et résistance

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

## Appareil cutané

**Réactions indésirables cutanées graves :** Des réactions indésirables cutanées graves, y compris des cas de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), de réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS, de l'anglais *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) et d'érythème polymorphe, ont été signalées chez des patients recevant l'association atovaquone-proguanil.

Étant donné que les réactions indésirables cutanées graves peuvent menacer le pronostic vital ou être mortelles, il faut interrompre immédiatement le traitement par l'atovaquone et le proguanil dès l'apparition de signes et symptômes évocateurs de telles réactions et administrer un traitement de substitution. Le traitement associant l'atovaquone et le proguanil est contre-indiqué dans le cas des patients chez qui des réactions indésirables cutanées graves se sont manifestées lorsqu'ils ont été exposés à cette association médicamenteuse (voir [2 Contre-indications](#) et [8 Effets indésirables](#)).

## 7.1 Populations particulières

### 7.1.1 Grossesse

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

Les études génotoxicologiques menées chez l'animal n'ont révélé aucun risque de tératogénéicité lorsque l'association atovaquone-chlorhydrate de proguanil était administrée à des doses atteignant 50:20 mg/kg/jour chez le rat ou 100:40 mg/kg/jour chez le lapin. Une fréquence accrue des résorptions et une diminution de la longueur et du poids des fœtus ont été relevées chez le lapin à la suite de l'administration en monothérapie d'atovaquone à des doses atteignant 1200 mg/kg/jour. Ces effets étaient probablement consécutifs à la toxicité de l'atovaquone administrée aux femelles gravides. Il faut toutefois noter que les études réalisées chez l'animal ne reflètent pas toujours ce qui peut se passer chez l'humain.

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

### 7.1.2 Allaitement

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

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

### 7.1.3 Enfants et adolescents

#### **Prophylaxie de la malaria (enfants pesant $\geq$ 11 kg)**

D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de MALARONE dans la prophylaxie de la malaria n'ont pas été établies chez les enfants pesant moins de 11 kg (voir [14 Études cliniques](#)); par conséquent, l'indication d'utilisation en prophylaxie chez les enfants pesant moins de 11 kg n'est pas autorisée par Santé Canada.

#### **Traitement de la malaria (enfants âgés de $\geq$ 3 ans OU pesant $\geq$ 11 kg)**

D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de MALARONE dans le traitement de la malaria aiguë non compliquée à *P. falciparum* n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 3 ans ou pesant moins de 11 kg; par conséquent, l'indication dans le traitement de la malaria chez les enfants de moins de 3 ans ou pesant moins de 11 kg n'est pas autorisée par Santé Canada.

#### 7.1.4 Personnes âgées

Une étude pharmacocinétique portant sur une dose unique indique qu'aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées en bonne santé (voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Personnes âgées](#)).

## 8 Effets indésirables

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

Comme MALARONE renferme de l'atovaquone et du chlorhydrate de proguanil, on peut s'attendre à des effets indésirables du type et de la gravité de ceux associés à chacun de ces composés. Aux doses utilisées dans le traitement et la prophylaxie de la malaria, les effets indésirables ont été généralement légers et de durée limitée. Rien ne semble indiquer qu'il y a un accroissement de la toxicité à la suite de l'administration concomitante de ces deux composés.

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

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

**Système endocrinien et métabolisme :** Anorexie, hyponatrémie.

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

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

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

**Voies respiratoires inférieures :** Toux.

**Système nerveux :** Céphalées, insomnie, étourdissements, asthénie.

**Manifestations générales :** Fièvre.

**Peau :** Éruptions cutanées, alopecie.

Autres effets observés dans le cadre d'essais cliniques sur MALARONE :

**Corps entier :** Dorsalgie, léthargie.

**Cardiovasculaires :** Hypotension, palpitations.

**Érythropoïétique :** Splénomégalie.

**Gastro-intestinaux :** Hépatomégalie, constipation, dyspepsie.

**Musculo-squelettique :** Myalgie.

**Neuro-psychiatriques :** Rêves étranges et marquants, troubles visuels, dépression, anxiété.

Des sept effets indésirables graves ou restreignant le traitement signalés lors des essais cliniques sur l'atovaquone et le chlorhydrate de proguanil, trois ont été considérés comme liés au traitement; il y a eu deux cas de nausées et/ou de vomissements, et un cas de réaction anaphylactique (voir [7 Mises en garde et précautions](#)). Deux sujets, un adulte et un enfant de 4 ans, recevant de l'atovaquone et du chlorhydrate de proguanil pour le traitement de la malaria ont fait des convulsions; l'enfant a pu

poursuivre le traitement avec succès. Ils avaient tous deux des antécédents de convulsions, et les chercheurs n'ont pas considéré que le traitement par MALARONE avait exacerbé les épisodes. Au cours des essais cliniques, des symptômes psychiatriques se sont manifestés chez deux sujets adultes prenant de l'atovaquone en monothérapie. L'un d'eux présentait des antécédents de maladie psychiatrique et l'autre, d'alcoolisme et de toxicomanie. L'envergure et la méthodologie des études de ce genre permettent de détecter les effets indésirables uniquement au taux de 1:150 (intervalle de confiance [IC] à 95 %).

## 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables observés au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence observée dans la pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence déclarée dans les essais cliniques d'un autre médicament.

### Traitement de la malaria

Le **Tableau 4** résume les effets indésirables qui, selon l'avis des chercheurs, sont attribuables au médicament de l'étude et signalés lors des essais cliniques portant sur le traitement de la malaria au moyen des comprimés MALARONE. Douleurs abdominales, céphalées, anorexie, nausées, vomissements, diarrhée, asthénie et résultats anormaux des épreuves fonctionnelles hépatiques sont les effets indésirables les plus fréquents.

**Tableau 4 – Effets indésirables considérés comme attribuables au médicament de l'étude par les chercheurs et survenus chez ≥ 1 % des adultes atteints de malaria ayant participé à des études de phase III menées à terme**

Classification par système et organe / Terme privilégié	MALARONE (N = 304) n (%)	PYR + S (N = 81) n (%)	MFQ (N = 91) n (%)	ADQ (N = 71) n (%)	C ± PYR + S* (N = 55) n (%)
<b>Gastro-intestinaux</b>					
Douleurs abdominales	45 (15)	17 (21)	0 (0)	6 (8)	0 (0)
Vomissements	35 (12)	12 (15)	0 (0)	18 (25)	1 (2)
Nausées	32 (11)	11 (14)	2 (2)	15 (21)	1 (2)
Diarrhée	25 (8)	9 (11)	0 (0)	5 (7)	1 (2)
Anorexie	15 (5)	4 (5)	1 (1)	9 (13)	1 (2)
Hépatomégalie	6 (2)	5 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Constipation	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dyspepsie	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Nerveux/psychiatriques</b>					
Céphalées	25 (8)	25 (31)	1 (1)	5 (7)	0 (0)
Étourdissements	8 (3)	9 (11)	0 (0)	8 (11)	1 (2)

<b>Classification par système et organe / Terme privilégié</b>	<b>MALARONE (N = 304) n (%)</b>	<b>PYR + S (N = 81) n (%)</b>	<b>MFQ (N = 91) n (%)</b>	<b>ADQ (N = 71) n (%)</b>	<b>C ± PYR + S* (N = 55) n (%)</b>
Insomnie	3 (1)	3 (4)	0 (0)	18 (25)	0 (0)
<b>Corps entier</b>					
Asthénie	20 (7)	13 (16)	0 (0)	2 (3)	0 (0)
Douleur au dos	2 (1)	3 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Paramètres hépatiques anormaux</b>					
ALT	18 (6)	5 (6)	6 (7)	0 (0)	0 (0)
AST	16 (5)	4 (5)	6 (7)	0 (0)	0 (0)
Bilirubine	7 (2)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
<b>Cardiovasculaires</b>					
Hypotension posturale	6 (2)	14 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Palpitations	5 (2)	0 (0)	0 (0)	4 (6)	0 (0)
<b>Cutanés</b>					
Prurit	6 (2)	2 (2)	0 (0)	33 (46)	0 (0)
Éruption cutanée	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Musculo-squelettiques</b>					
Myalgie	8 (3)	5 (6)	0 (0)	3 (4)	0 (0)
<b>Érythroïétiques</b>					
Splénomégalie	4 (1)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Respiratoires</b>					
Toux	3 (1)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)

PYR = pyriméthamine, S = sulfadoxine, MFQ = méfloquine, ADQ = amodiaquine, C = chloroquine, ALT = alanine aminotransférase, AST = aspartate aminotransférase, N = taille de l'échantillon, n = nombre de patients ayant présenté l'effet indésirable indiqué

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

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

### **Prophylaxie de la malaria**

Durant des essais cliniques sur l'usage de MALARONE dans la prophylaxie antipaludéenne des adultes pesant plus de 40 kg, les effets indésirables le plus fréquemment signalés, indépendamment de

l'imputabilité, ont été les céphalées, les douleurs abdominales et la diarrhée. Une proportion semblable de sujets recevant des comprimés MALARONE et de sujets recevant un placebo ont signalé ces effets.

Durant des essais cliniques sur l'usage de MALARONE dans la prophylaxie antipaludéenne chez des enfants dont le poids se situait entre 11 et 40 kg, habitant des régions impaludées, les effets indésirables le plus fréquemment signalés, indépendamment du lien avec le médicament, ont été les douleurs abdominales, les céphalées, la toux, les vomissements et la fièvre. Les douleurs abdominales ont été signalées plus fréquemment chez les enfants recevant les comprimés MALARONE PÉDIATRIQUE que dans le groupe placebo (21 % par rapport à 16 %, respectivement), alors que la fièvre a été signalée plus fréquemment dans le groupe placebo que dans le groupe recevant les comprimés MALARONE PÉDIATRIQUE (11 % par rapport à 5 %, respectivement). L'incidence signalée des autres effets était identique ou semblable entre les deux groupes.

On résume au **Tableau 5** les effets indésirables liés au médicament signalés le plus fréquemment durant des essais cliniques menés chez des voyageurs non immunisés dont le poids était supérieur à 40 kg et qui recevaient les comprimés MALARONE en prophylaxie antipaludéenne.

**Tableau 5 – Effets indésirables fréquents liés au médicament et survenant en cours de traitement (≥ 5 %) chez des voyageurs non immunisés pesant plus de 40 kg (comprimés MALARONE vs méfloquine et comprimés MALARONE vs chloroquine et proguanil)**

Classification par système et organe	MALARONE <sup>1</sup> N = 993		Mefloquine <sup>2</sup> N = 471		Chloroquine <sup>3</sup> /Proguanil <sup>4</sup> N = 511	
	Actif <sup>5</sup> n (%)	Tous <sup>6</sup> n (%)	Actif <sup>5</sup> n (%)	Tous <sup>6</sup> n (%)	Actif <sup>5</sup> n (%)	Tous <sup>6</sup> n (%)
<b>Tout effet indésirable</b>	256 (26)	336 (34)	204 (43)	205 (44)	142 (28)	142 (28)
<b>Digestifs</b>	135 (14)	173 (17)	94 (20)	96 (20)	100 (20)	100 (20)
<b>Neuro- psychiatriques*</b>	117 (12)	165 (17)	139 (30)	139 (39)	53 (10)	54 (11)
<b>Corps entier</b>	55 (6)	84 (8)	58 (12)	58 (12)	34 (7)	34 (7)
<b>Peau et annexes</b>	32 (3)	39 (4)	23 (5)	23 (5)	14 (3)	14 (3)

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

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

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

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

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

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

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

N = taille de l'échantillon, n = nombre de patients ayant présenté l'effet indésirable indiqué

### 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents

Durant des essais cliniques sur l'usage de MALARONE dans la prophylaxie antipaludéenne des voyageurs se rendant dans des régions impaludées, les effets indésirables le plus fréquemment signalés (≥ 5 %), indépendamment du lien avec le médicament, chez des enfants dont le poids se situait entre 11 et 40 kg recevant les comprimés MALARONE PÉDIATRIQUE ou une association chloroquine-proguanil ont été la diarrhée, la fièvre, les douleurs abdominales, les nausées, les vomissements et les céphalées. Chacun de

ces effets a été signalé chez un pourcentage semblable ou inférieur de sujets qui ont reçu les comprimés MALARONE PÉDIATRIQUE en comparaison avec ceux ayant reçu une association chloroquine-proguanil.

On résume au **Tableau 6** les effets indésirables liés au médicament signalés le plus fréquemment durant des essais cliniques menés chez des voyageurs non immunisés dont le poids se situait entre 11 et 40 kg et qui recevaient les comprimés MALARONE PÉDIATRIQUE en prophylaxie antipaludéenne.

**Tableau 6 – Effets indésirables les plus fréquents<sup>1</sup> liés au médicament (> 1 sujet) chez des enfants non immunisés dont le poids se situait entre 11 et 40 kg**

Classification par système et organe / Terme privilégié	11-20 kg		> 20-30 kg		> 30-40 kg		Total			
	MALARONE (N = 18)		MALARONE (N = 45)		MALARONE (N = 30)		MALARONE (N = 93)		Chlor + Prog (N = 81)	
	V+7	RX	V+7	RX	V+7	RX	V+7	RX	V+7	RX
	n (%)		n (%)		n (%)		n (%)		n (%)	n (%)
<b>Au moins un effet indésirable lié au médicament</b>	2 (11)		3 (7)		4 (13)	5 (17)	9 (10)	10 (11)	7 (9)	13 (16)
<b>Système digestif</b>	2 (11)		3 (7)		2 (7)		7 (8)		6 (7)	12 (15)
Diarrhée	2 (11)		2 (4)		0		4 (4)		2 (2)	3 (4)
Ulcération orale	0		1 (2)		1 (3)		2 (2)		2 (2)	
Vomissements	1 (6)		0		0		1 (1)		3 (4)	5 (6)
Douleurs abdominales	0		0		0		0		3 (4)	7 (9)
Nausées	0		0		0		0		2 (2)	7 (9)
<b>Système nerveux</b>	0		1 (2)		2 (7)		3 (3)		1 (1)	
Rêves	0		1 (2)		2 (7)		3 (3)		0	
<b>Peau et annexes</b>	0		0		2 (7)		2 (2)		1 (1)	
Prurit	0		0		2 (7)		2 (2)		1 (1)	
<b>Corps entier</b>	1 (6)		0		0	2 (7)	1 (1)	3 (3)	1 (1)	
Léthargie	0		0		0	2 (7)	0	2 (2)	0	
<b>Organe des sens</b>	0		0		0		0		2 (2)	
Trouble visuel	0		0		0		0		2 (2)	

<sup>1</sup> Les effets indésirables le plus fréquemment signalés par plus d'un sujet d'un groupe de traitement.

Prog = proguanil, Chlor = chloroquine

V+7 = période du voyage + sept jours (effets indésirables se manifestant entre le début du voyage et sept jours après celui-ci)

Rx = période de traitement (MALARONE : un ou deux jours avant le voyage jusqu'à sept jours après celui-ci; Chloroquine : une semaine avant le voyage jusqu'à quatre semaines après celui-ci; Proguanil : un ou deux jours avant le voyage jusqu'à quatre semaines après celui-ci)

N = taille de l'échantillon, n = nombre de patients ayant présenté l'effet indésirable indiqué

Au cours d'une durée d'exposition semblable, l'incidence signalée d'effets indésirables liés au médicament était similaire entre les groupes (10 % pour les personnes recevant les comprimés MALARONE PÉDIATRIQUE par rapport à 9 % pour les personnes recevant l'association chloroquine-proguanil). Durant la période de traitement, l'incidence signalée était supérieure chez les sujets recevant l'association chloroquine-proguanil que chez les sujets recevant les comprimés MALARONE PÉDIATRIQUE (16 % par rapport à 11 %, respectivement).

### 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

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

**Peau** : Réactions cutanées variant d'éruptions cutanées, de photosensibilité, d'urticaire à des cas d'érythème polymorphe, de syndrome de Stevens-Johnson et de réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) [voir [7 Mises en garde et précautions, Appareil cutané](#)].

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

**Hypersensibilité** : Réactions allergiques, y compris éruptions cutanées, urticaire, prurit, œdème de Quincke et rapports isolés d'anaphylaxie (voir [7 Mises en garde et précautions](#)).

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

**Psychiatriques** : Des rêves anormaux, une dépression, de l'anxiété, des crises de panique, des pleurs, des cauchemars et des troubles psychotiques ont été observés.

## 9 Interactions médicamenteuses

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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

### 9.4 Interactions médicament-médicament

#### Administration concomitante d'anticoagulants

Le proguanil peut potentialiser les effets anticoagulants de la warfarine et d'autres anticoagulants de type coumarinique. Le mécanisme de cette interaction médicamenteuse potentielle n'a pas été établi. On doit faire preuve de prudence lorsqu'on instaure ou qu'on met un terme à la prophylaxie

antipaludéenne ou au traitement par l'atovaquone-proguanil chez les patients sous traitement continu par des anticoagulants de type coumarinique.

#### **Administration concomitante d'éfavirenz**

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

#### **Administration concomitante de rifampicine, de rifabutine, de tétracycline ou de métopropramide**

On surveillera de près la parasitémie des patients prenant MALARONE en association avec de la tétracycline ou du métopropramide.

L'administration concomitante de MALARONE et de rifampicine ou de rifabutine n'est pas recommandée.

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

#### **Administration concomitante d'indinavir**

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

#### **Administration concomitante d'autres antipaludéens**

On doit éviter d'administrer MALARONE en association avec d'autres antipaludéens. Aucune étude n'a abordé les interactions entre MALARONE et les autres médicaments de cette classe thérapeutique.

## **10 Pharmacologie clinique**

### **10.1 Mode d'action**

Les constituants de MALARONE (association fixe d'atovaquone et de chlorhydrate de proguanil, par comprimé), agissent sur deux voies métaboliques distinctes de la biosynthèse des pyrimidines nécessaires à la répllication des acides nucléiques. Le mode d'action de l'atovaquone contre *P. falciparum* se fait par l'inhibition du transport d'électrons dans les mitochondries, au niveau du complexe cytochrome  $bc_1$ , et la chute du potentiel de la membrane mitochondriale. Un des modes d'action du proguanil, par l'intermédiaire de son métabolite le cycloguanil, est l'inhibition de la dihydrofolate réductase, ce qui entrave la synthèse du désoxythymidylate. Le proguanil exerce aussi une activité antipaludéenne indépendante de son métabolisme en cycloguanil et le proguanil, pas le cycloguanil, est en mesure d'augmenter la capacité de l'atovaquone à faire chuter le potentiel de la

membrane mitochondriale chez les parasites de la malaria. Ce dernier mode d'action pourrait expliquer la synergie que présente l'association de l'atovaquone et du proguanil.

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

### 10.3 Pharmacocinétique

Lorsqu'elle est administrée pendant ou suivant un repas, l'atovaquone présente une cinétique linéaire à des doses allant jusqu'à 750 mg, mais moins que proportionnelle à la dose au-delà de 750 mg. Dans une étude avec permutation, de 15 à 20 sujets ont pris des comprimés d'atovaquone une fois par jour pendant deux semaines à des doses allant de 750 à 3000 mg. Les principaux paramètres pharmacocinétiques à l'équilibre figurent ci-dessous :

**Tableau 7 – Estimation des paramètres pharmacocinétiques de l'atovaquone à l'équilibre (moyenne ± écart-type)**

Paramètre	750 mg 1 fois/jour (N = 15)	1500 mg 1 fois/jour (N = 15)	3000 mg 1 fois/jour (N = 14)
ASC (0-24 h) [ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ]	181 ± 84	253 ± 126	322 ± 135
$C_{\text{max}}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	9,10 ± 3,99	13,2 ± 6,26	6,2 ± 6,56
$C_{\text{min}}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	6,29 ± 3,13	9,03 ± 4,89	11,5 ± 5,20
CL/F ( $\text{mL}/\text{min}/\text{kg}$ )	1,34 ± 0,63	2,10 ± 1,55	2,96 ± 1,68

ASC = aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps,  $C_{\text{max}}$  = concentration maximale,  $C_{\text{min}}$  = concentration minimale, CL/F = clairance apparente  
N = nombre de sujets évaluables

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

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

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

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

Le **Tableau 8** résume les paramètres pharmacocinétiques de l'atovaquone et du proguanil enregistrés lors d'une étude d'interaction portant sur l'utilisation de doses de comprimés MALARONE employées dans le traitement de la malaria.

**Tableau 8 – Estimations ponctuelles et paramètres géométriques moyens de l'atovaquone, du proguanil et du cycloguanil (mesurés après trois jours d'administration quotidienne avec des aliments chez des adultes en bonne santé) pris sous forme de comprimés MALARONE (4 x 250 mg d'atovaquone et 100 mg de chlorhydrate de proguanil) ou de comprimés distincts d'atovaquone (4 x 250 mg) et de chlorhydrate de proguanil (4 x 100 mg) en monothérapie**

Paramètre	Moyenne géométrique		Rapports assoc./seul x 100 (%)	Intervalle de confiance à 90 %
	Association	Seul		
<b>Atovaquone</b>				
ASC <sub>0-24 h</sub> (h•µg/mL) <sup>1</sup>	193	180	108	(100, 116)
ASC <sub>0-∞</sub> (h•µg/mL) <sup>2</sup>	510	549	93	(79, 110)
C <sub>max</sub> (µg/mL) <sup>3</sup>	11,5	10,5	110	(102, 118)
t <sub>1/2</sub> (h) <sup>4</sup>	59	57,1	103	(96, 111)
<b>Proguanil (PG)</b>				
ASC <sub>0-24 h</sub> (h•µg/mL) <sup>1</sup>	5,82	6,30	92	(86, 99)
ASC <sub>0-∞</sub> (h•µg/mL) <sup>2</sup>	6,00	6,44	93	(84, 103)
C <sub>max</sub> (µg/mL) <sup>3</sup>	0,509	0,548	93	(87, 99)
t <sub>1/2</sub> (h) <sup>4</sup>	14,5	13,7	106	(100, 113)
<b>Cycloguanil (CG)</b>				
ASC <sub>0-24 h</sub> (h•µg/mL) <sup>1</sup>	1,19	1,30	92	(86, 98)
ASC <sub>0-∞</sub> (h•µg/mL) <sup>2</sup>	1,20	1,36	89	(79, 99)
C <sub>max</sub> (µg/mL) <sup>3</sup>	0,0792	0,0821	97	(92, 101)
t <sub>1/2</sub> (h) <sup>4</sup>	11,8	11,1	106	(93, 120)
ASC <sub>CG</sub> /ASC <sub>PG</sub> <sup>5</sup>	0,21	0,22	94	(86, 103)

<sup>1</sup> ASC<sub>0-24 h</sub> : Aire trapézoïdale sous la courbe des concentrations plasmatiques entre la dernière dose et les 24 heures suivantes.

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

<sup>3</sup> C<sub>max</sub> : concentration maximale.

<sup>4</sup> t<sub>1/2</sub> : demi-vie.

<sup>5</sup> Rapport de l'ASC<sub>0-∞</sub> du cycloguanil et du proguanil.

## Absorption

L'atovaquone est une molécule très lipophile qui est faiblement soluble en milieu aqueux. Les propriétés pharmacocinétiques de l'atovaquone sont comparables chez les sujets en santé et les porteurs du VIH. Bien qu'on ne dispose pas de données sur la biodisponibilité absolue de l'atovaquone chez les sujets en santé, chez les porteurs du VIH, la biodisponibilité absolue d'une dose unique de 750 mg d'atovaquone en comprimés pris avec de la nourriture est de 21 % (IC à 90 % : 17-27 %). La consommation de matières grasses avec la prise d'atovaquone augmente le taux et le degré d'absorption de cet agent. Lorsque l'atovaquone est prise avec un petit déjeuner standard comprenant 23 g de matières grasses, l'ASC et la C<sub>max</sub> sont respectivement de 2 à 3 fois et 5 fois plus élevées que lorsque cet agent est pris à jeun. C'est pourquoi les patients doivent prendre MALARONE avec des aliments ou une boisson à base de lait (voir [4 Posologie et administration](#)).

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

### **Distribution**

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

### **Métabolisme**

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

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

### **Élimination**

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

### **Populations et états pathologiques particuliers**

- **Enfants et adolescents**

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

- **Personnes âgées**

Une étude pharmacocinétique portant sur la prise d'une dose unique par voie orale indique qu'aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées en bonne santé. On ne constate aucune différence significative sur le plan clinique entre les personnes âgées en bonne santé et les patients jeunes au chapitre des taux moyens ou de l'importance moyenne de l'absorption de l'atovaquone ou du proguanil. La disponibilité générale du cycloguanil est plus grande chez les personnes âgées que chez les sujets jeunes, mais sa demi-vie d'élimination ne présente aucun changement significatif du point de vue clinique. Cependant, il faut faire preuve de prudence au moment de traiter les patients âgés avec MALARONE puisque leur fonction rénale peut être diminuée (voir [7 Mises en garde et précautions, Fonction rénale, 7.1.4 Personnes âgées](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance rénale](#)).

- **Insuffisance hépatique**

Aucune étude n'a été menée chez des enfants présentant une atteinte hépatique. Lors d'une étude portant sur une dose unique, les propriétés pharmacocinétiques de l'atovaquone, du proguanil et du cycloguanil ont été comparées chez 13 patients adultes qui présentaient une atteinte hépatique (légère chez neuf patients, modérée chez les quatre autres, selon la méthode Child-Pugh) et 13 patients adultes dont la fonction hépatique était normale. Chez les patients qui accusaient une atteinte hépatique légère ou modérée, on n'a relevé aucune différence marquée quant au taux ou à l'importance de l'exposition générale à l'atovaquone (d'après la  $C_{max}$ , le  $T_{max}$  et l'ASC). Il n'y avait pas non plus de différence marquée quant à la demi-vie d'élimination de l'atovaquone chez ces patients. Aucune variation marquée de la  $C_{max}$ , du  $T_{max}$  et de la demi-vie d'élimination du proguanil n'a été notée chez les patients qui présentaient une atteinte hépatique légère ou modérée. Cependant, une augmentation marquée (85 %) de l'ASC du proguanil a été observée chez ces patients, bien qu'elle ne soit pas considérée comme pertinente sur le plan clinique en raison de la large marge thérapeutique du proguanil. L'exposition générale au cycloguanil a été très diminuée ( $C_{max}$  et ASC), ce qui concorde avec l'augmentation de l'ASC du proguanil. Ce phénomène était particulièrement évident parmi les patients qui accusaient une atteinte hépatique modérée, chez qui les concentrations de cycloguanil n'étaient généralement pas mesurables. Il est peu probable que la diminution de l'exposition générale au cycloguanil soit pertinente sur le plan clinique si on se fie aux données *in vitro* et cliniques (recueillies chez plus de 100 patients). Selon ces données, les caractéristiques phénotypiques du métabolisme du proguanil (c.-à-d. faible exposition au cycloguanil chez les patients qui métabolisent mal la substance) n'influent pas sur l'efficacité de MALARONE (voir [7 Mises en garde et précautions, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique](#)).

Les propriétés pharmacocinétiques de MALARONE n'ont pas été étudiées chez les patients présentant une atteinte hépatique grave.

- **Insuffisance rénale**

Aucune étude n'a été menée chez des enfants présentant une atteinte rénale. L'effet d'une atteinte rénale a été évalué après l'administration par voie orale d'une dose unique de MALARONE à des adultes. Chez les patients présentant une atteinte rénale légère ou modérée, les données sur la clairance orale et/ou l'ASC de l'atovaquone, du proguanil et du cycloguanil se situent dans la plage de valeurs relevées chez des patients dont la fonction rénale est normale. Chez les patients accusant une atteinte rénale grave (clairance de la créatinine

< 30 mL/min), la  $C_{max}$  et l'ASC de l'atovaquone sont diminuées, tandis que la demi-vie d'élimination du proguanil et du cycloguanil est prolongée et que leur ASC se trouve de ce fait augmentée, ce qui se traduit par un risque d'accumulation médicamenteuse en cas d'administration de doses répétées (voir [2 Contre-indications](#) et [7 Mises en garde et précautions, Fonction rénale](#)).

### **Animal**

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

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

## **11 Conservation, stabilité et mise au rebut**

Conserver entre 15 et 30 °C.

## Partie 2 : Renseignements scientifiques

### 13 Renseignements pharmaceutiques

#### Substance médicamenteuse

Dénomination commune de la ou des substances médicamenteuses : Atovaquone + chlorhydrate de proguanil

Nom chimique :

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

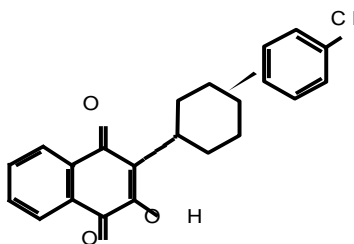
Chlorhydrate de proguanil : chlorhydrate de 1-(4-chlorophényl)-5-isopropyl-biguanide

Formule moléculaire et masse moléculaire :

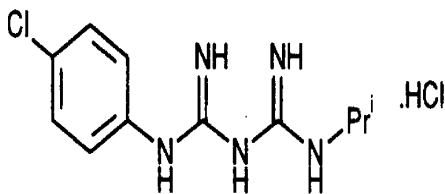
Atovaquone :  $C_{22}H_{19}ClO_3$   
366,84

Proguanil :  $C_{11}H_{16}ClN_5 \cdot HCl$   
290,2

Formule développée :



Atovaquone



Chlorhydrate de proguanil

### **Caractéristiques du produit :**

Atovaquone : Solide cristallin jaune dont le point de fusion est d'environ 221 °C. L'atovaquone est pratiquement insoluble dans l'eau ( $< 2 \times 10^{-4}$  mg/mL) et le HCl 0,1M ( $< 2 \times 10^{-4}$  mg/mL), et légèrement soluble dans le NaOH 0,1M (1,7 mg/mL).

Chlorhydrate de proguanil : Poudre cristalline blanche, inodore ou presque inodore, dont le point de fusion est de 243 à 244 °C. Le chlorhydrate de proguanil est légèrement soluble dans l'eau. Il est toutefois plus soluble dans l'eau chaude. Par contre, il est à peine soluble dans l'éthanol à 96 % et pratiquement insoluble dans le chloroforme et l'éther.

## **14 Études cliniques**

### **14.1 Études cliniques par indication**

#### **Prévention de la malaria**

L'indication prophylactique pour des adultes pesant plus de 40 kg est fondée sur trois études contrôlées par placebo menées durant 10 à 12 semaines chez plus de 700 sujets dans des régions où la malaria est endémique et sur deux études contrôlées avec des substances actives menées chez plus de 2000 sujets non immunisés voyageant dans un pays où la malaria est endémique.

L'indication prophylactique pour les enfants pesant entre 11 et 40 kg est fondée sur deux études contrôlées par placebo d'une durée de 12 semaines menées dans des régions endémiques chez plus de 500 sujets âgés de 4 à 15 ans, et sur deux études contrôlées avec témoin actif chez plus de 180 voyageurs non immunisés âgés de 2 à 14 ans qui ont visité un pays impaludé.

#### **Traitement de la malaria**

L'indication thérapeutique est fondée sur cinq études cliniques contrôlées menées chez 466 patients (adultes et enfants) ayant reçu de l'atovaquone et du chlorhydrate de proguanil de manière concomitante à la dose recommandée (voir [4 Posologie et administration](#)). La plupart des patients habitaient dans des régions où la malaria est endémique et pouvaient avoir déjà été infectés par le parasite malarique, ce qui pourrait leur avoir conféré un certain degré d'immunité.

### **14.2 Études de biodisponibilité comparatives**

#### **Biodisponibilité**

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

## **15 Microbiologie**

L'atovaquone agit contre *P. falciparum* (la concentration inhibitrice 50 % [C<sub>50</sub>] *in vitro* contre *P. falciparum* se situe entre 0,23 et 1,43 ng/mL).

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

Le proguanil exerce son effet antipaludéen par l'intermédiaire de son métabolite principal, le cycloguanil (la  $CI_{50}$  *in vitro* à l'égard de diverses souches de *P. falciparum* se situe entre 4 et 20 ng/mL; le proguanil et un autre métabolite, le 4-chlorophénylbiguanide, exercent également un certain effet *in vitro* à des concentrations de 600 à 3000 ng/mL).

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

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

## 16 Toxicologie non clinique

### Toxicologie générale

#### Toxicité aiguë :

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

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

Au cours des essais de toxicité aiguë portant sur l'administration orale d'atovaquone chez le rat et la souris, la dose létale 50 % ( $DL_{50}$ ) dépassait 1825 mg/kg, soit la dose la plus élevée ayant été administrée. Aucun décès ni autre effet lié au traitement n'a été observé.

#### Toxicité consécutive à l'administration de plusieurs doses :

Au cours d'études de 30 jours menées chez des rats et des chiens, des effets primaires liés au médicament ont été observés chez des animaux ayant reçu 40 mg/kg/jour de chlorhydrate de proguanil, seul ou en association avec 100 mg/kg/jour d'atovaquone. Les changements observés dans les voies intestinales et la moelle osseuse étaient essentiellement non prolifératifs. Dans l'intestin, l'entérite causée par un arrêt de la maturation observée chez le chien était similaire à ce qui a été décrit chez les chiens ayant reçu des inhibiteurs de la dihydrofolate réductase et des analogues de nucléosides. Elle était caractérisée par une atrophie des villosités intestinales et par l'amincissement de l'épithélium les recouvrant. Cela reflète un processus où le taux normal de renouvellement de l'épithélium intestinal a été perturbé par le médicament. En réaction, l'épithélium cherche à recouvrir la même surface, mais avec moins de cellules que dans une situation normale. En conséquence, la hauteur des villosités est

réduite et l'épithélium s'amincit. Chez le rat, cet effet a été constaté uniquement dans le cæcum, mais était moins marqué. La moelle osseuse renfermait un nombre réduit de cellules; le nombre de cellules érythroïdes et myéloïdes était plus faible. De plus, on a observé un ralentissement de la maturation des cellules érythroïdes et myéloïdes en érythrocytes et en leucocytes.

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

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

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

### **Génotoxicité**

#### **Mutagénicité :**

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

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

### **Cancérogénicité**

Les études d'oncogénicité portant sur l'atovaquone administrée seule chez la souris ont révélé une fréquence accrue de carcinomes et d'adénomes hépatocellulaires attribuable au médicament, à toutes

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

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

### **Toxicité pour la reproduction et le développement**

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

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

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

Au cours d'une étude de toxicité pré- et postnatale réalisée chez le rat, le chlorhydrate de proguanil administré en monothérapie à des doses atteignant 16 mg/kg/jour n'a eu aucun effet indésirable sur les fonctions reproductrices des générations F<sub>0</sub> et F<sub>1</sub> ni sur le développement ou le comportement des rats F<sub>1</sub>, quoiqu'un effet toxique (diminution du gain de poids corporel) ait été observé chez les mères qui recevaient une forte dose.

## Renseignements destinés aux patient·e·s

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

#### **PrMALARONE et PrMALARONE PÉDIATRIQUE**

#### **comprimés d'atovaquone et de chlorhydrate de proguanil, pour utilisation par voie orale**

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **MALARONE/MALARONE PÉDIATRIQUE**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de **MALARONE/MALARONE PÉDIATRIQUE**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

#### **À quoi sert MALARONE/MALARONE PÉDIATRIQUE :**

MALARONE/MALARONE PÉDIATRIQUE sert à prévenir et à traiter la malaria causée par un parasite (*P. falciparum*) qui est souvent résistant à certains autres médicaments.

#### **Comment fonctionne MALARONE/MALARONE PÉDIATRIQUE :**

MALARONE/MALARONE PÉDIATRIQUE contient deux ingrédients actifs qui tuent les parasites de la malaria dans l'organisme.

#### **Les ingrédients de MALARONE/MALARONE PÉDIATRIQUE sont :**

Ingrédients médicinaux : atovaquone et chlorhydrate de proguanil.

Ingrédients non médicinaux : Cellulose microcristalline, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylcellulose faiblement substituée, hypromellose, macrogol 400, oxyde de fer rouge, poloxamère 188, polyéthylèneglycol 8000, povidone K30 et stéarate de magnésium.

#### **MALARONE/MALARONE PÉDIATRIQUE se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes :**

MALARONE : Comprimés; 250 mg d'atovaquone et 100 mg de chlorhydrate de proguanil.

MALARONE PÉDIATRIQUE : Comprimés; 62,5 mg d'atovaquone et 25 mg de chlorhydrate de proguanil.

#### **N'utilisez pas MALARONE/MALARONE PÉDIATRIQUE dans les cas suivants :**

- Vous êtes allergique à l'atovaquone ou au chlorhydrate de proguanil.
- Vous êtes allergique à tout autre ingrédient de sa composition ou à toute partie de son contenant.
- Vous souffrez de problèmes rénaux graves. Votre professionnel de la santé pourra évaluer cet état.

**Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser MALARONE/MALARONE PÉDIATRIQUE, d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :**

- si vous avez eu une réaction cutanée grave après avoir pris MALARONE/MALARONE PÉDIATRIQUE dans le passé;

- si on vous a dit que vous souffrez de malaria grave;
- si vous souffrez d'épilepsie ou avez souffert d'épilepsie dans le passé;
- si vous avez des problèmes de santé mentale ou avez eu de tels problèmes dans le passé;
- si vous avez déjà souffert de malaria;
- si vous avez des vomissements ou une diarrhée;
- si vous jeûnez ou êtes incapable de manger;
- si vous avez des problèmes de rein;
- si vous avez des problèmes de foie;
- si vous prenez d'autres médicaments pour traiter ou prévenir la malaria.

**Autres mises en garde :**

**Conduite et utilisation de machines :**

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

**Utilisation chez les enfants :**

MALARONE/MALARONE PÉDIATRIQUE n'est pas approuvé pour prévenir la malaria chez les enfants qui pèsent moins de 11 kg. MALARONE/MALARONE PÉDIATRIQUE n'est pas approuvé pour traiter la malaria chez les enfants qui pèsent moins de 11 kg ou qui ont moins de 3 ans.

**Réactions cutanées graves :**

MALARONE/MALARONE PÉDIATRIQUE peut causer de graves réactions cutanées, qui peuvent parfois mettre la vie en danger ou être mortelles. Il s'agit notamment des réactions cutanées graves suivantes : syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) et érythème polymorphe. Cessez de prendre MALARONE/MALARONE PÉDIATRIQUE et contactez votre professionnel de la santé immédiatement si vous ou votre enfant présentez les symptômes suivants :

- Rougeur, formation d'ampoules, douleur, sensation de brûlure et desquamation (« peau qui pèle ») touchant la peau et/ou l'intérieur des lèvres, le pourtour des yeux, la bouche, les voies nasales ou les organes génitaux, qui s'accompagnent de fièvre, d'un mal de gorge, de frissons, de maux de tête, de toux, de courbatures et d'un gonflement des ganglions.
- Fièvre, fatigue, grave éruption cutanée généralisée accompagnée de rougeurs, enflure du visage, démangeaisons, peau qui pèle ou qui décolle, résultats anormaux aux analyses sanguines et aux tests de la fonction du foie.
- Plaques de peau surélevées de couleur rouge ou mauve, possiblement accompagnées d'une vésicule (ampoule) ou d'une croûte au centre qui donne l'apparence d'une cible; peau qui démange et qui brûle; plaies dans la bouche, sur les lèvres, sur les organes génitaux ou dans les yeux; fatigue, faiblesse, maux de tête, douleurs articulaires; yeux rouges, sensibles ou qui démangent.

**Grossesse :**

Si vous êtes enceinte, pensez que vous pourriez l'être ou prévoyez le devenir, informez-en votre professionnel de la santé avant de prendre MALARONE/MALARONE PÉDIATRIQUE. On ne dispose d'aucune information sur l'utilisation de MALARONE/MALARONE PÉDIATRIQUE chez la femme enceinte. Le professionnel de la santé doit procéder à une évaluation attentive des bienfaits et des

risques possibles du traitement avant de prescrire MALARONE/MALARONE PÉDIATRIQUE à une femme enceinte.

**Allaitement :**

Si vous allaitez, informez-en votre professionnel de la santé avant de prendre MALARONE/MALARONE PÉDIATRIQUE. Les patientes qui prennent MALARONE/MALARONE PÉDIATRIQUE ne doivent pas allaiter, car les ingrédients contenus dans le médicament peuvent passer dans le lait maternel et nuire à la santé du bébé. Demandez à votre professionnel de la santé quelle est la meilleure façon de nourrir votre bébé pendant que vous prenez MALARONE/MALARONE PÉDIATRIQUE.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.**

**Les produits suivants pourraient interagir avec MALARONE/MALARONE PÉDIATRIQUE :**

- La tétracycline, la rifampicine et la rifabutine, des antibiotiques utilisés pour traiter les infections bactériennes.
- Le métoprolol, utilisé pour traiter les nausées et les vomissements.
- L'indinavir, le ritonavir, l'éfavirenz ou les inhibiteurs de la protéase potentialisés (c'est-à-dire dont l'action est accrue), utilisés pour traiter l'infection par le VIH et d'autres infections virales.
- La warfarine et d'autres dérivés de la coumarine, utilisés pour traiter ou prévenir les caillots de sang.
- D'autres médicaments utilisés pour traiter ou prévenir la malaria.

**Comment utiliser MALARONE/MALARONE PÉDIATRIQUE :**

- Prenez MALARONE/MALARONE PÉDIATRIQUE exactement comme vous l'a expliqué votre professionnel de la santé.
- Prenez MALARONE/MALARONE PÉDIATRIQUE avec des aliments ou du lait.
- Prenez-le à la même heure tous les jours.
- Il est préférable d'avaler les comprimés entiers.
- Dans le cas des enfants qui ont du mal à avaler des comprimés, ceux-ci peuvent être écrasés et mélangés avec du lait condensé juste avant l'administration.
- Si vous vomissez dans l'heure qui suit la prise de MALARONE/MALARONE PÉDIATRIQUE, prenez une autre dose. Consultez votre professionnel de la santé si vous continuez de vomir. Votre professionnel de la santé pourrait envisager de vous prescrire un autre traitement contre la malaria, et il surveillera l'évolution de votre maladie.

**Dose habituelle :**

La dose habituelle de MALARONE/MALARONE PÉDIATRIQUE dépend de l'âge du patient (adulte ou enfant) et de la raison de l'utilisation (prévention ou traitement de la malaria).

**Prévention de la malaria**

Adultes : 1 comprimé MALARONE par jour.

Enfants : 1, 2 ou 3 comprimés MALARONE PÉDIATRIQUE en une seule prise quotidienne selon le poids de l'enfant (voir le tableau ci-dessous). Enfants pesant plus de 40 kg : 1 comprimé MALARONE (présentation pour adultes) par jour.

### Posologie pour la prévention de la malaria chez les enfants

Poids (kg)	Schéma posologique
11-20	1 comprimé MALARONE PÉDIATRIQUE par jour
21-30	2 comprimés MALARONE PÉDIATRIQUE en une seule prise quotidienne
31-40	3 comprimés MALARONE PÉDIATRIQUE en une seule prise quotidienne
> 40	1 comprimé MALARONE (présentation pour adultes) par jour

Pour prévenir la malaria, vous devez prendre MALARONE/MALARONE PÉDIATRIQUE chaque jour. Commencez à le prendre un ou deux jours avant de voyager dans un pays où la malaria peut vous être transmise. Continuez de le prendre chaque jour durant votre voyage, puis pendant sept autres jours après votre départ du pays.

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

MALARONE/MALARONE PÉDIATRIQUE n'est pas approuvé pour la prévention de la malaria chez les enfants qui pèsent moins de 11 kg.

### Traitement de la malaria

Adultes : 4 comprimés MALARONE en une seule prise quotidienne pendant trois jours consécutifs.

Enfants : 1, 2 ou 3 comprimés MALARONE (présentation pour adultes) en une seule prise quotidienne pendant trois jours consécutifs, selon le poids de l'enfant (voir le tableau ci-dessous). Enfants pesant plus de 40 kg : 4 comprimés MALARONE (présentation pour adultes) en une seule prise quotidienne pendant trois jours consécutifs.

### Posologie pour le traitement de la malaria chez les enfants

Poids (kg)	Schéma posologique
11-20	1 comprimé MALARONE (présentation pour adultes) par jour pendant trois jours consécutifs
21-30	2 comprimés MALARONE (présentation pour adultes) en une seule prise quotidienne pendant trois jours consécutifs
31-40	3 comprimés MALARONE (présentation pour adultes) en une seule prise quotidienne pendant trois jours consécutifs
> 40	4 comprimés MALARONE (présentation pour adultes) en une seule prise quotidienne pendant trois jours consécutifs

MALARONE/MALARONE PÉDIATRIQUE n'est pas approuvé pour le traitement de la malaria chez les enfants qui pèsent moins de 11 kg ou qui ont moins de 3 ans.

**Surdose :**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de MALARONE/MALARONE PÉDIATRIQUE, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

**Dose oubliée :**

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en apercevez, à moins qu'il soit presque l'heure de prendre la dose suivante. Ne prenez pas deux doses pour compenser une dose oubliée. En cas de doute, renseignez-vous auprès de votre professionnel de la santé.

**Effets secondaires possibles de l'utilisation MALARONE/MALARONE PÉDIATRIQUE :**

Voici certains des effets secondaires que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez MALARONE/MALARONE PÉDIATRIQUE. Si vous ou votre enfant ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

## Effets secondaires possibles :

- fatigue, faiblesse, vertiges ou essoufflement. Ces symptômes peuvent indiquer que vous souffrez d'une diminution du nombre de globules rouges (anémie);
- diminution du nombre de globules blancs (neutropénie);
- résultats anormaux aux analyses sanguines, indiquant un taux de sodium trop bas (hyponatrémie);
- perte de l'appétit, nausées et/ou vomissements, douleurs à l'estomac, diarrhée ou constipation;
- inflammation de la bouche (enflure, rougeur, douleur) et ulcères dans la bouche;
- maux de tête, trouble du sommeil, température corporelle élevée, troubles visuels;
- symptômes psychiatriques, comme des rêves étranges, une dépression, de l'anxiété, un sentiment de panique, des pleurs, des cauchemars ou des problèmes de santé mentale;
- voir ou entendre des choses qui ne sont pas réelles;
- perte de cheveux;
- fièvre;
- toux;
- étourdissements;
- rythme cardiaque anormal;
- douleur au dos, douleur musculaire;
- inflammation du foie, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux;
- inflammation des vaisseaux sanguins pouvant se manifester par des taches rouges ou mauves surélevées sur la peau, mais pouvant aussi affecter d'autres parties du corps.

MALARONE/MALARONE PÉDIATRIQUE peut faire en sorte que les résultats des analyses sanguines soient anormaux. Par exemple :

- Réduction du nombre de globules rouges et de globules blancs et, chez les personnes présentant des problèmes rénaux graves, réduction du nombre de plaquettes (cellules nécessaires à la coagulation du sang).

- Hausse de l'amylose, une enzyme produite par le pancréas, ainsi que hausse des enzymes produites par le foie.

### Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
<b>Inconnue</b>			
<b>Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS)</b> [grave réaction cutanée pouvant toucher plusieurs organes] : fièvre, fatigue, grave éruption cutanée généralisée accompagnée de rougeurs, enflure du visage, démangeaisons, peau qui pèle, résultats anormaux aux analyses sanguines et aux tests de la fonction du foie.			✓
<b>Érythème polymorphe</b> (réaction cutanée) : plaques de peau surélevées de couleur rouge ou mauve, possiblement accompagnées d'une vésicule (ampoule) ou d'une croûte au centre qui donne l'apparence d'une cible; peau qui démange et qui brûle; plaies dans la bouche, sur les lèvres, sur les organes génitaux ou dans les yeux; fatigue, faiblesse, maux de tête, douleurs articulaires; yeux rouges, sensibles ou qui démangent.			✓
<b>Réactions allergiques</b> : respiration sifflante, sensation de serrement à la poitrine ou à la gorge, difficulté à respirer; gonflement des paupières, du visage, des lèvres, de la langue ou d'autres parties du corps; urticaire, éruption cutanée, démangeaisons, nausées.			✓
<b>Syndrome de Stevens-Johnson</b> (grave réaction cutanée) : rougeur,			✓

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
formation d'ampoules, douleur, sensation de brûlure et desquamation (« peau qui pèle ») touchant la peau et/ou l'intérieur des lèvres, le pourtour des yeux, la bouche, les voies nasales ou les organes génitaux, qui s'accompagnent de fièvre, d'un mal de gorge, de frissons, de maux de tête, de toux, de courbatures et d'un gonflement des ganglions.			

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez à votre professionnel de la santé.

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables ([Canada.ca/medicament-instrument-declaration](https://canada.ca/medicament-instrument-declaration)) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

*Remarque : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

#### Conservation :

Conservez les comprimés MALARONE/MALARONE PÉDIATRIQUE à une température se situant entre 15 et 30 °C.

Gardez-les hors de la portée et de la vue des enfants.

#### Pour en savoir plus sur MALARONE/MALARONE PÉDIATRIQUE :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient-e-s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) et sur le site Web du fabricant ([www.gsk.ca](http://www.gsk.ca)) ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-387-7474.

Le présent feuillet été rédigé par GlaxoSmithKline Inc.

Date d'approbation : 2026-03-17

*©2026 Groupe de sociétés GSK ou son concédant de licence.*

*Les marques de commerce sont détenues ou utilisées sous licence par le groupe de sociétés GSK.*