RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Malarone 250 mg/100 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 250 mg d'atovaquone et 100 mg de chlorhydrate de proguanil.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés pelliculés roses, ronds, biconvexes et gravés 'GX CM3' sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Malarone est une association à dose fixe d'atovaquone et de chlorhydrate de proguanil présentant une activité schizontocide au niveau sanguin. Cette association présente également une activité sur les schizontes hépatiques de *Plasmodium falciparum*. Il est indiqué dans :

- le traitement prophylactique du paludisme à *P. falciparum*.
- le traitement du paludisme aigu sans complication à *P. falciparum.*

Malarone étant efficace sur les souches sensibles et résistantes de *P. falciparum*, il est particulièrement recommandé pour la prophylaxie et le traitement du paludisme à *P. falciparum* dans les zones de résistance possible de l'agent pathogène aux autres antipaludéens.

Les recommandations officielles ainsi que les informations disponibles localement sur la prévalence de la résistance aux antipaludéens devront être prises en considération. Les recommandations officielles incluent normalement les recommandations de l'OMS ainsi que les recommandations établies par les autorités sanitaires locales.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Prophylaxie

La prophylaxie doit

- être instaurée 24 à 48 heures avant d'entrer dans une zone où la malaria est endémique,
- être poursuivie pendant toute la durée du séjour,
- être poursuivie pendant 7 jours après avoir quitté la zone.

La sécurité et l'efficacité de Malarone ont été démontrées dans des études d'une durée maximale de 12 semaines chez des sujets (semi-immunisés) résidant dans des zones endémiques.
Chez les sujets non immunisés, la durée moyenne d'exposition dans les études cliniques était de 27 jours.

Posologie chez l'adulte

1 comprimé de Malarone par jour.

Malarone comprimés n'est pas recommandé pour la prophylaxie du paludisme chez les sujets ayant un poids corporel inférieur à 40 kg.
Malarone Junior comprimés est recommandé pour la prophylaxie du paludisme chez les sujets ayant un poids inférieur à 40 kg.

Traitement

Posologie chez l'adulte

Quatre comprimés de Malarone en une prise unique pendant trois jours consécutifs.

Posologie chez l'enfant

- poids de 11 à 20 kg : un comprimé par jour, pendant trois jours consécutifs
- poids de 21 à 30 kg : deux comprimés en une prise unique, pendant trois jours consécutifs
- poids de 31 à 40 kg : trois comprimés en une prise unique, pendant trois jours consécutifs
- poids > 40 kg : dose identique à celle de l'adulte

Posologie chez le sujet âgé

Une étude pharmacocinétique montre qu'aucune adaptation posologique n'est à prévoir chez le sujet âgé (voir rubrique 5.2).

Posologie chez l'insuffisant hépatique

Une étude pharmacocinétique montre qu'aucun ajustement posologique n'est à prévoir chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. Bien qu'aucune étude n'ait été réalisée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, aucune précaution particulière ni adaptation posologique n'est prévue (voir rubrique 5.2).

Posologie chez l'insuffisant rénal

Les études pharmacocinétiques montrent qu'aucun ajustement posologique n'est à prévoir chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. Chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), des traitements autres que Malarone devront, si possible, être recommandés pour le traitement du paludisme aigu à *P. falciparum* (voir rubriques 4.4 et 5.2). Pour le traitement prophylactique du paludisme à *P. falciparum* chez les sujets ayant une insuffisance rénale sévère, voir rubrique 4.3.

Mode d'administration

La dose quotidienne doit être prise avec des aliments ou une boisson lactée (afin d'assurer une absorption maximale), chaque jour à la même heure. Si les patients ne tolèrent pas les aliments, l'administration de Malarone sera maintenue mais l'exposition systémique à l'atovaquone sera réduite. En cas de vomissements dans l'heure qui suit la prise, la dose doit être renouvelée.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Malarone est contre-indiqué pour le traitement prophylactique du paludisme à *P. falciparum* chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Des réactions allergiques graves (y compris un choc anaphylactique) ont parfois été rapportées chez des patients sous Malarone. En cas de survenue de réactions allergiques, l'administration de Malarone doit être interrompue sans délai et un traitement adapté doit être instauré (voir rubriques 4.3 et 4.8).

Des réactions indésirables cutanées sévères (SCARs), y compris le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), pouvant mettre la vie en danger ou être mortelles, ont été rapportées en association au traitement par Malarone. Les patients doivent être informés des signes et symptômes de SCARs et doivent consulter leur médecin immédiatement en cas d'apparition de signes ou symptômes évocateurs. Si des signes et symptômes évocateurs de ces réactions apparaissent, le traitement par le Malarone doit être interrompu immédiatement et un traitement alternatif doit être envisagé (le cas échéant). Si le patient a développé une SCAR telle qu'un SSJ et un DRESS lors de l'utilisation de Malarone, le traitement par le Malarone ne peut en aucun cas être réinstauré (voir rubrique 4.8).

Des cas d'érythème multiforme ont été rapportés chez des patients traités par Malarone. Si des signes ou symptômes évocateurs d'un érythème multiforme apparaissent, le traitement par Malarone doit être interrompu immédiatement et un traitement alternatif approprié doit être envisagé (voir rubrique 4.8).

Les personnes utilisant Malarone en prophylaxie ou en traitement du paludisme devront prendre une seconde dose si elles vomissent dans l'heure suivant l'administration. En cas de diarrhée, le schéma d'administration sera poursuivi normalement. L'absorption de l'atovaquone peut être réduite en cas de diarrhée ou de vomissements, mais ni les diarrhées ni les vomissements n'ont été associés à une diminution de l'efficacité dans les études cliniques où Malarone était utilisé en prophylaxie du paludisme. Toutefois, comme pour les autres antimalariques, il convient de conseiller aux personnes qui présentent des diarrhées ou des vomissements de continuer à prendre les mesures de prévention du paludisme en respectant les mesures de protection personnelles (répulsifs, moustiquaires).

Chez les patients souffrant du paludisme aigu accompagné de diarrhée ou de vomissements, un autre traitement doit être envisagé. Si un traitement par Malarone est instauré chez de tels patients, la parasitémie et l'état clinique des patients doivent être étroitement surveillés.

Malarone n'a été étudié ni dans le traitement du paludisme cérébral ni dans celui des autres manifestations graves de paludisme avec complications, dont l'hyperparasitémie, l'œdème pulmonaire ou l'insuffisance rénale.

Malarone n'a pas montré d'efficacité contre les hypnozoïtes de *Plasmodium vivax*, le traitement de la malaria à *P. vivax* avec Malarone en monothérapie ayant occasionné de fréquentes rechutes. Un traitement complémentaire efficace contre les hypnozoïtes doit être administré aux voyageurs fortement exposés à *P. vivax* ou *P. ovale*, et à ceux développant un paludisme causé par l'une de ces deux espèces.

En cas de recrudescence de l'infection à *P. falciparum* après traitement avec Malarone, ou en cas d'échec de la chimioprophylaxie avec Malarone, les patients devront être traités avec un autre schizonticide sanguin, car cette recrudescence peut refléter une résistance du parasite.

La parasitémie doit être étroitement surveillée chez les patients lors de l'administration concomitante de tétracycline (voir rubrique 4.5).

L'administration concomitante de Malarone et d'éfavirenz ou d'inhibiteurs de protéase boostés doit être évitée autant que possible (voir rubrique 4.5).

L'administration concomitante de Malarone et de rifampicine ou de rifabutine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

L'utilisation simultanée de métoclopramide n'est pas recommandée. Un autre traitement antiémétique devrait être administré (voir rubrique 4.5).

La prudence est de rigueur lors de l'instauration ou de l'arrêt d'une prophylaxie ou d'un traitement avec Malarone chez des patients traités de manière continue avec de la warfarine ou tout autre anticoagulant coumarinique (voir rubrique 4.5).

L'atovaquone peut augmenter les concentrations d'étoposide et de son métabolite (voir rubrique 4.5).

Chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), des traitements autres que Malarone devront, si possible, être recommandés pour le traitement du paludisme aigu à *P. falciparum* (voir rubriques 4.2, 4.3 et 5.2).

La sécurité et l'efficacité de Malarone (comprimés à atovaquone 250 mg/chlorhydrate de proguanil 100 mg) n'ont pas été démontrées pour la prophylaxie de la malaria chez des patients pesant moins de 40 kg ou pour le traitement de la malaria chez des patients pédiatriques pesant moins de 11 kg.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'administration concomitante de rifampicine ou de rifabutine n'est pas recommandée, car elle est réputée réduire les concentrations plasmatiques d'atovaquone, respectivement d'environ 50 % et 34 % (voir rubrique 4.4).

L'administration concomitante de métoclopramide a été associée à une diminution significative (environ 50 %) des concentrations plasmatiques d'atovaquone (voir rubrique 4.4). Un autre antiémétique devra être administré.

Lors de l'administration avec de l'éfavirenz ou des inhibiteurs de protéase boostés, on a observé une diminution des concentrations d'atovaquone allant jusqu'à 75 %. Cette combinaison doit être évitée lorsque c'est possible (voir rubrique 4.4).

Le proguanil peut renforcer l'effet de la warfarine et d'autres anticoagulants coumariniques, ce qui peut conduire à un risque accru d'hémorragie. On ne connaît pas le mécanisme responsable de cette interaction médicamenteuse potentielle. La prudence est recommandée lors de l'instauration ou de l'arrêt d'une prophylaxie ou d'un traitement antimalarique par l'association atovaquone-proguanil chez des patients traités en continu par des anticoagulants oraux. Il peut s'avérer nécessaire d'ajuster la dose de l'anticoagulant oral au cours d'un traitement par Malarone, ou après arrêt de celui-ci, en fonction des résultats de l'INR.

Un traitement concomitant avec une tétracycline a été mis en relation avec une diminution des concentrations plasmatiques d'atovaquone.

L'administration concomitante d'atovaquone, à la dose de 45 mg/kg/jour en prophylaxie de la pneumonie à *Pneumocystis carinii* chez des enfants (n=9) souffrant d'une leucémie lymphoblastique aiguë, a augmenté les concentrations plasmatiques (aire sous la courbe) d'étoposide et de son métabolite étoposide catéchol, respectivement d'une valeur médiane de 8,6 % (p=0,055) et de 28,4 % (p=0,031) (par rapport à l'administration concomitante d'étoposide et de sulfaméthoxazole-triméthoprime). La prudence est recommandée chez les patients traités simultanément par l'étoposide (voir rubrique 4.4).

Le proguanil est métabolisé principalement par l'isoenzyme CYP2C19. On ignore cependant s'il existe des interactions pharmacocinétiques potentielles avec d'autres substrats, inhibiteurs (exemple : moclobémide, fluvoxamine) ou inducteurs (exemple : artémisinine, carbamazépine) du CYP2C19 (voir rubrique 5.2).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
La sécurité d'une administration conjointe d'atovaquone et de chlorhydrate de proguanil pour utilisation chez la femme enceinte n'a pas été établie et le risque potentiel est inconnu.

Les études animales n'ont montré aucun signe de tératogénicité de l'association. Les composants individuels n'ont pas montré d'effets sur l'accouchement ou le développement pré- et postnatal. Une toxicité maternelle a été observée chez des lapines gravides lors d'une étude de tératogénicité (voir rubrique 5.3). L'utilisation de Malarone chez la femme enceinte ne doit être envisagée qu'à la condition que le bénéfice attendu pour la mère l'emporte sur le risque potentiel pour le fœtus.

Le proguanil, l'un des composants de Malarone, agit par inhibition de la dihydrofolate réductase du parasite. Aucune donnée clinique n'indique qu'un apport supplémentaire en folate diminue l'efficacité de ce médicament. Chez les femmes en âge de procréer recevant un apport en folate afin de prévenir une atteinte neurologique de l'embryon, un apport en folate devrait être poursuivi au cours du traitement par Malarone.

Allaitement
Dans une étude chez la rate, les concentrations d'atovaquone dans le lait atteignaient 30 % des concentrations plasmatiques maternelles. On ne sait pas si l'atovaquone est excrété dans le lait maternel chez l'être humain.

Le proguanil est excrété dans le lait maternel en faible quantité.

Malarone ne peut pas être utilisé durant l'allaitement.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Des étourdissements ont été rapportés. Les patients doivent être avertis que s'ils en sont affectés, ils ne doivent ni conduire ni utiliser des machines ni participer à des activités qui pourraient comporter un risque pour eux ou pour les autres.

4.8 Effets indésirables

Au cours des essais cliniques menés avec Malarone dans le traitement du paludisme, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été : douleurs abdominales, céphalées, anorexie, nausées, vomissements, diarrhée et toux.

Au cours des essais cliniques menés avec Malarone dans le traitement prophylactique du paludisme, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été : céphalées, douleurs abdominales et diarrhée.

Le tableau suivant donne une vue d'ensemble des événements indésirables qui ont été rapportés comme ayant un lien de causalité suspectée (ou du moins possible) avec un traitement impliquant l'atovaquone-proguanil dans les essais cliniques et les rapports spontanés post-commercialisation. La convention suivante a été utilisée pour répertorier les fréquences : très fréquent (≥ 1/10); fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les données de sécurité à long terme chez l'enfant sont limitées. En particulier, les effets à long terme de Malarone sur la croissance, la puberté et le développement général n'ont pas fait l'objet d'études.

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée[2]
Affections hématologiques et du système lymphatique		Anémie Neutropénie[1]			Pancytopénie
Affections du système immunitaire		Réactions allergiques (voir rubrique 4.4)			Angio-oedème[3] Anaphylaxie (voir rubrique 4.4) Vascularite[3]
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Hyponatrémie[1] Anorexie	Hyperamylasémie[1]		
Affections psychiatriques		Rêves anormaux Dépression	Anxiété	Hallucinations	Attaque de panique Pleurs Cauchemars Trouble psychotique
Affections du système nerveux	Céphalées	Insomnie Étourdissements			Crise épileptique
Affections cardiaques			Palpitations		Tachycardie
Affections gastro-intestinales	Nausées[1] Vomissements Diarrhée Douleurs abdominales		Stomatite		Intolérance gastrique[3] Ulcération buccale[3]
Affections hépatobiliaires		Élévation des enzymes hépatiques[1]			Hépatite Cholestase[3]
Affections de la peau et du tissus sous-cutané		Prurit Éruptions cutanées	Chute de cheveux Urticaire		Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (voir rubrique 4.4) Syndrome de Stevens-Johnson (voir rubrique 4.4) Érythème polymorphe (voir rubrique 4.4) Formation de vésicules Exfoliation cutanée Réactions de photosensibilité
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fièvre			
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Toux			

1. Fréquence provenant de la notice de l'atovaquone. Les patients qui ont participé aux essais cliniques sur l'atovaquone ont reçu des doses plus élevées et ont souvent présenté les complications d'une maladie à VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine) évoluée. Il est possible que ces événements aient été observés à une fréquence inférieure ou n'aient pas été observés du tout lors des essais cliniques effectués avec l'association atovaquone--proguanil.
2. Observation provenant de rapports spontanés post-commercialisation. La fréquence est donc indéterminée.
3. Observé sous proguanil.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance :
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

On ne dispose pas de suffisamment d'expérience pour prédire les conséquences d'un surdosage en Malarone ou pour proposer une prise en charge spécifique. Toutefois, dans les rapports de cas de surdosage en atovaquone, les effets observés correspondaient aux effets indésirables connus du médicament. En cas de surdosage, il convient de surveiller le patient et d'administrer un traitement de soutien standard.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antipaludéens, code ATC : P01B B51.

Mécanisme d'action

Les composants de Malarone, l'atovaquone et le chlorhydrate de proguanil, interfèrent avec deux voies différentes de biosynthèse des pyrimidines nécessaires à la réplication de l'acide nucléique du parasite. Le mécanisme d'action de l'atovaquone contre *P. falciparum* consiste en une inhibition du transport des électrons dans les mitochondries au niveau du complexe bc_1 du cytochrome et un collapsus du potentiel de la membrane mitochondriale. Un des mécanismes d'action du proguanil, via son métabolite le cycloguanil, est l'inhibition de la dihydrofolate-réductase, qui perturbe la synthèse du désoxythymidylate. Le proguanil a également une action antimalarique indépendante de sa métabolisation en cycloguanil. Le proguanil, contrairement au cycloguanil, est à même de potentialiser la capacité de l'atovaquone à entraîner un collapsus du potentiel de la membrane mitochondriale des parasites du paludisme.
Ce dernier mécanisme peut expliquer l'action synergique observée lorsque l'atovaquone est associée au proguanil.

Microbiologie

L'atovaquone a une puissante activité sur les souches de *Plasmodium spp* (CI_{50} *in vitro* pour *P. falciparum* = 0,23 - 1,43 ng/ml).

L'atovaquone ne présente de résistance croisée avec aucun antipaludéen actuellement utilisé. Parmi plus de 30 isolats de *P. falciparum*, une résistance a été détectée *in vitro* à la chloroquine (41 % des isolats), à la quinine (32 % des isolats), à la méfloquine (29 % des isolats), à l'halofantrine (48 % des isolats) alors qu'aucune résistance n'a été observée à l'atovaquone (0 % des isolats).

L'activité antimalarique du proguanil s'exerce par son métabolite principal, le cycloguanil (CI_{50} *in vitro* pour diverses souches de *P. falciparum* à 4 - 20 ng/ml ; le proguanil et un autre métabolite, le 4-chlorophénylbiguanide, présentent une certaine activité CI_{50} *in vitro* à 600 – 3 000 ng/ml).

Lors d'études *in vitro* avec *P. falciparum*, l'association de l'atovaquone et du proguanil s'est avérée synergique. Cette efficacité accrue a également été démontrée lors des essais cliniques tant chez les patients immunisés que non immunisés.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Aucune interaction pharmacocinétique n'est observée entre l'atovaquone et le proguanil à la dose recommandée. Au cours d'études cliniques durant lesquelles des enfants ont reçu du Malarone dosé en fonction de leur poids corporel, les taux plasmatiques minimaux de l'atovaquone, du proguanil et du cycloguanil chez les enfants étaient en général dans l'intervalle observé chez l'adulte.

Absorption

L'atovaquone est une molécule très lipophile, dotée d'une faible solubilité aqueuse. Chez les patients VIH, la biodisponibilité absolue d'une dose unique de 750 mg d'atovaquone comprimés prise avec de la nourriture est de 23 %, avec une variabilité interindividuelle d'environ 45 %.

La prise d'aliments riches en lipides augmente la vitesse et le degré d'absorption de l'atovaquone, augmente d'un facteur 2 à 3 l'aire sous la courbe (AUC) et d'un facteur 5 sa C_{max} par rapport à une prise à jeun. Il est donc recommandé aux patients de prendre leurs comprimés de Malarone avec de la nourriture ou avec une boisson lactée (voir rubrique 4.2).

L'absorption du chlorhydrate de proguanil est rapide et importante, ceci indépendamment de l'ingestion ou non d'aliments.

Distribution

Le volume de distribution apparent de l'atovaquone et du proguanil est fonction du poids corporel.

L'atovaquone est fortement liée aux protéines plasmatiques (> 99 %) sans qu'une interaction avec d'autres produits à forte liaison protéique n'ait été observée *in vitro* ; la probabilité de survenue d'une interaction médicamenteuse liée à ce mécanisme est donc faible.

Suite à l'administration orale, le volume de distribution de l'atovaquone chez l'adulte et l'enfant est d'environ 8,8 l/kg.

La liaison protéique du proguanil est de 75 %. Suite à l'administration orale, le volume de distribution du proguanil chez l'adulte et l'enfant varie de 20 à 42 l/kg.

Il n'y a pas de modification de la liaison protéique de l'atovaquone et du proguanil après administration concomitante des deux composants.

Biotransformation

Aucune métabolisation de l'atovaquone n'a été mise en évidence. Son élimination dans les urines est négligeable. Elle est éliminée majoritairement (> 90 %) sous forme inchangée dans les fèces.

Le chlorhydrate de proguanil est partiellement métabolisé, principalement par l'isoenzyme 2C19 du cytochrome P450. Moins de 40 % sont éliminés sous forme inchangée dans les urines. Ses métabolites, le cycloguanil et le 4-chlorophénylbiguanide, sont également éliminés dans les urines.

Lors de l'administration de Malarone aux doses recommandées, le degré de métabolisation du proguanil n'a aucune incidence sur le traitement ou la prophylaxie du paludisme.

Élimination

La demi-vie d'élimination de l'atovaquone est d'environ 2 à 3 jours chez l'adulte et 1 à 2 jours chez l'enfant.

Les demi-vies d'élimination du proguanil et du cycloguanil sont d'environ 12 à 15 heures, chez l'adulte et chez l'enfant.

La clairance orale de l'atovaquone et du proguanil augmente avec la hausse du poids corporel et est à peu près 70 % plus élevée chez un patient de 80 kg comparé à un patient de 40 kg. La clairance orale moyenne chez les patients pédiatriques et adultes pesant 10 à 80 kg varie de 0,8 à 10,8 l/h pour l'atovaquone et de 15 à 106 l/h pour le proguanil.

Pharmacocinétique chez le sujet âgé

Il n'y a pas de différence cliniquement significative du taux moyen d'absorption de l'atovaquone ou du proguanil entre les sujets jeunes et âgés. La biodisponibilité systémique du cycloguanil est plus élevée chez le sujet âgé que chez le sujet jeune (l'AUC est augmentée de 140 % et la C_{max} est augmentée de 80 %), alors qu'il n'y a pas de changement cliniquement significatif de la demi-vie d'élimination (voir rubrique 4.2).

Pharmacocinétique chez l'insuffisant rénal

Chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée, la clairance orale et/ou l'AUC de l'atovaquone, du proguanil et du cycloguanil sont comprises dans l'intervalle des valeurs observées chez les patients ayant une fonction rénale normale.

La C_{max} et l'AUC de l'atovaquone sont diminuées, respectivement de 64 % et 54 %, chez les patients insuffisants rénaux sévères.

Chez les patients insuffisants rénaux sévères, les demi-vies d'élimination du proguanil ($t_{1/2}$ 39h) et du cycloguanil ($t_{1/2}$ 37h) sont prolongées et pourraient entraîner une accumulation du médicament lors d'administrations répétées (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Pharmacocinétique chez l'insuffisant hépatique

Chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée, il n'y a pas de différence cliniquement significative en ce qui concerne l'exposition à l'atovaquone par rapport aux sujets sains.

Chez ces mêmes patients, on a observé une augmentation de 85 % de l'AUC du proguanil, sans changement de la demi-vie d'élimination et une diminution de 65 – 68 % de la C_{max} et de l'AUC du cycloguanil.

Il n'existe pas de données concernant les patients insuffisants hépatiques sévères (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicologie en administration répétée

Les phénomènes observés lors d'études de toxicologie en administration répétée de l'association atovaquone-chlorhydrate de proguanil étaient entièrement attribuables au proguanil ; ils sont apparus à des doses ne donnant aucune marge significative d'exposition par rapport à l'exposition clinique attendue. Le proguanil ayant été utilisé de manière extensive et sûre dans le traitement et la prophylaxie de la malaria à des doses semblables à celles utilisées dans l'association, ces observations ont été jugées peu pertinentes du point de vue clinique.

Études des fonctions de reproduction

Chez le rat et le lapin, aucun signe de tératogénicité n'a été observé avec l'association. On ne dispose d'aucune donnée concernant l'effet de l'association sur la fertilité ou le développement pré- et postnatal, mais des études effectuées avec les composants individuels de Malarone n'ont mis en évidence aucun effet sur ces paramètres.
Dans une étude de tératogénicité conduite chez le lapin avec l'association, une toxicité maternelle inexpliquée a été observée lors d'une exposition systémique semblable à celle observée chez l'être humain suite à l'utilisation clinique.

Mutagénicité

Dans une large série de tests au niveau de la mutagénicité, ni l'atovaquone ni le proguanil utilisés seuls n'ont montré d'activité mutagène.

Aucune étude de mutagénicité n'a été réalisée avec l'association atovaquone-proguanil.

Le cycloguanil, le métabolite actif du proguanil, a montré un résultat négatif dans le test d'Ames, alors qu'il était positif dans l'essai lymphome de souris ainsi que dans l'essai micronucleus de souris. Ces effets positifs avec le cycloguanil (un antagoniste dihydrofolate) ont été réduits de manière significative ou éliminés par des compléments en acide folique.

Carcinogénicité

Les études d'oncogénicité de l'atovaquone administrée seule chez la souris ont montré une augmentation de l'incidence d'adénomes et de carcinomes hépatocellulaires. Ceci n'a pas été observé chez le rat et les tests de mutagénicité étaient négatifs. Ces observations semblent être liées à la sensibilité intrinsèque des souris à l'atovaquone et ne sont pas considérées comme pertinentes en regard de la situation clinique.

Des études d'oncogénicité du proguanil administré seul n'ont révélé aucun signe de carcinogénicité chez les rats et les souris.

Aucune étude d'oncogénicité n'a été réalisée sur le proguanil en association avec l'atovaquone.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Poloxamère 188
Cellulose microcristalline
Hydroxypropylcellulose faiblement substituée
Povidone
Carboxyméthylamidon sodique (Type A)
Stéarate de magnésium

Pelliculage

Hypromellose
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer rouge (E172)
Macrogol 400
Polyéthylène glycol 8000

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette thermoformée en PVC-aluminium/papier avec sécurité enfant, contenant 12 comprimés.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Avenue Fleming, 20
B-1300 Wavre

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE186821; LU: 2009040394

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 13/10/1997
Date de dernier renouvellement : 23/05/2012

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

11/06/2026