RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Malarone Junior 62,5 mg/25 mg comprimés pelliculés.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 62,5 mg d'atovaquone et 25 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 CG7' sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Malarone Junior est une association à dose fixe d'atovaquone et de chlorhydrate de proguanil présentant une activité schizonticide 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* chez les patients pesant de 11 à 40 kg.
- le traitement du paludisme aigu sans complication à *P. falciparum* chez les enfants pesant ≥ 5 kg et < 11 kg.

Pour le traitement du paludisme aigu sans complication à *P. falciparum* chez les personnes pesant de 11 à 40 kg, veuillez-vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de Malarone comprimés.

Malarone peut être actif contre les souches de *P. falciparum* résistantes à un ou plusieurs autres agents antimalariques. Malarone peut donc être particulièrement indiqué pour la prophylaxie et le traitement du paludisme à *P. falciparum* dans les zones où cette espèce est connue pour être souvent résistante à un ou plusieurs antipaludéens ainsi que pour le traitement de patients infectés par *P. falciparum* lors de leur séjour dans ces zones.

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

La posologie pour la prophylaxie et le traitement de la malaria aiguë sans complication causée par *P. falciparum* chez les enfants est basée sur le poids corporel.

Prophylaxie

Posologie chez les personnes pesant de 11 à 40 kg

	Posologie/jour		
Poids corporel (kg)	**Atovaquone (mg)**	**Proguanil (mg)**	**Nombre de comprimés**
11-20	62,5	25	Un comprimé de Malarone Junior.
21-30	125	50	Deux comprimés de Malarone Junior.
31-40	187,5	75	Trois comprimés de Malarone Junior.
> 40	250	100	Les personnes de > 40 kg prendront UN comprimé de Malarone 250/100 mg par jour. Voir RCP de Malarone 250 mg/100 mg comprimés pelliculés.

La sécurité et l'efficacité de Malarone Junior dans la prophylaxie du paludisme chez les enfants pesant moins de 11 kg n'ont pas été établies.

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 Junior ont été démontrées dans des études d'une durée maximale de 12 semaines chez des sujets (semi-immunisés) résidant dans des zones endémiques (voir rubrique 5.1).
Chez les sujets non immunisés, la durée moyenne d'exposition dans les études cliniques était de 27 jours.

Traitement

Posologie chez les personnes pesant de 5 à 11 kg

	Posologie/jour		
Poids corporel (kg)	**Atovaquone (mg)**	**Proguanil (mg)**	**Nombre de comprimés**
5-8	125	50	Deux comprimés de Malarone Junior/jour pendant trois jours consécutifs.
9-10	187,5	75	Trois comprimés de Malarone Junior/jour pendant trois jours consécutifs.
≥11	Voir RCP de Malarone 250 mg/100 mg comprimés pelliculés.		

La sécurité et l'efficacité de Malarone Junior dans le traitement du paludisme chez les enfants pesant moins de 5 kg n'ont pas été établies.

Pour des individus qui pèsent 11 kg ou plus, le premier choix pour le traitement de la malaria aiguë, non compliquée causée par *P. falciparum* est Malarone comprimés (250/100 mg). Consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit de Malarone comprimés pour la dose recommandée pour cette tranche de poids. Les comprimés de Malarone sont quatre fois plus dosés que les comprimés de Malarone Junior.

Si les circonstances devaient être telles que les comprimés de Malarone ne sont pas disponibles en quantités suffisantes, les comprimés de Malarone Junior peuvent éventuellement être utilisés.

Posologie chez l'insuffisant hépatique

Il n'y a pas d'études chez des enfants atteints d'insuffisance hépatique. Néanmoins, une étude pharmacocinétique chez l'adulte 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

Il n'y a pas d'études chez des enfants atteints d'insuffisance rénale. Néanmoins, les études pharmacocinétiques chez l'adulte montrent qu'aucun ajustement posologique n'est à prévoir chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. Vu le manque d'information concernant la posologie appropriée, Malarone est contre-indiqué pour le traitement prophylactique du paludisme chez les adultes et les enfants ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min ; voir rubriques 4.3 et 5.2).

Mode d'administration

La dose quotidienne doit être prise avec des aliments ou une boisson lactée (afin d'assurer une absorption maximale), une fois par jour, chaque jour à la même heure.
Si les patients ne tolèrent pas les aliments, l'administration de Malarone Junior 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.

Les comprimés de Malarone Junior seront avalés de préférence entiers. En cas de difficultés pour administrer le produit à de jeunes enfants, les comprimés pourront être écrasés et mélangés avec de la nourriture ou une boisson lactée, juste avant d'administrer le produit.

4.3 Contre-indications

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

Malarone Junior 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 Junior. En cas de survenue de réactions allergiques, l'administration de Malarone Junior 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 Junior. 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 Junior 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 Junior, le traitement par le Malarone Junior 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 Junior. Si des signes ou symptômes évocateurs d'un érythème multiforme apparaissent, le traitement par Malarone Junior doit être interrompu immédiatement et un traitement alternatif approprié doit être envisagé (voir rubrique 4.8).

Les personnes utilisant Malarone Junior 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 Junior, 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 Junior n'ont pas été démontrées dans la prophylaxie de la malaria chez des enfants pesant moins de 11 kg ou dans le traitement de la malaria chez des enfants pesant moins de 5 kg.

Les comprimés de Malarone Junior ne sont pas indiqués dans le traitement du paludisme aigu sans complication à *P. falciparum* chez les personnes pesant de 11 à 40 kg. Les comprimés de Malarone (comprimés d'atovaquone 250 mg/chlorhydrate de proguanil 100 mg) devront être utilisés chez ces patients (voir rubrique 4.2).

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.

Bien que certains enfants aient reçu le Malarone simultanément avec le métoclopramide au cours d'études cliniques sans aucune preuve de diminution de la protection contre le paludisme, la possibilité d'une interaction médicamenteuse ayant une signification clinique ne peut être exclue.

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 atovaquone-proguanil, 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 Junior 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 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 Junior.

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 Junior 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 d'études cliniques effectuées avec Malarone Junior dans le traitement prophylactique du paludisme, 357 enfants ou adolescents ayant un poids corporel compris entre 11 kg et ≤ 40 kg ont reçu des comprimés de Malarone Junior. La plupart de ceux-ci étaient des résidents de zones endémiques et ont pris les comprimés de Malarone Junior pendant environ 12 semaines. Les autres étaient des voyageurs vers des zones endémiques, et la plupart ont pris les comprimés de Malarone Junior pendant 2 à 4 semaines.

Les études cliniques ouvertes analysant le traitement d'enfants pesant entre ≥ 5 kg et < 11 kg ont indiqué que le profil de sécurité était similaire à celui trouvé pour les enfants pesant entre 11 et 40 kg et pour les adultes.

Les données de sécurité à long terme sont limitées chez les enfants. En particulier, les effets à long terme de Malarone sur la croissance, la puberté et le développement général n'ont pas été étudiés.

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).

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 Junior, 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 - 1,4 ng/ml).

Une résistance croisée entre l'atovaquone et d'autres agents antipaludéens n'a pas été détectée parmi plus de 30 isolats de *P. falciparum*, qui ont montré une résistance *in vitro* à la chloroquine (41 % des isolats), à la quinine (32 % des isolats), à la méfloquine (29 % des isolats) et à l'halofantrine (48 % des isolats).

Le CI_{50} du métabolite principal du proguanil, le proguanil-cycloguanil, pour diverses souches de *P. falciparum* était situé entre 4 - 20 ng/ml; le proguanil et un autre métabolite, le 4-chlorophénylbiguanide, présentaient une certaine activité in vitro entre 600 et 3 000 ng/ml.

L'association de l'atovaquone et du proguanil s'est avérée synergique *in vitro* contre *P. Falciparum*. L'association était plus efficace que chaque médicament administré seul lors des essais cliniques effectués dans le traitement du paludisme, tant chez les patients immunisés que non immunisés.

Efficacité clinique

Prophylaxie

L'efficacité chez les enfants non-immunisés qui voyagent n'a pas été établie de manière formelle. Néanmoins, elle peut être estimée par extrapolation à la fois à partir des résultats d'études allant jusqu'à 12 semaines sur la sécurité et l'efficacité chez des enfants (semi-immunisés) vivant dans des régions endémiques, et des résultats sur la sécurité et l'efficacité chez des adultes semi-immunisés et non-immunisés.

Des données concernant la population pédiatrique provenant de deux études ayant principalement évalué la sécurité des comprimés de Malarone Junior chez des voyageurs (non immunisés) à destination de régions endémiques sont disponibles. Dans ces études, 93 voyageurs pesant moins de 40 kg ont reçu du Malarone et 93 ont reçu un autre schéma prophylactique anti-malarique (81 de la chloroquine/proguanil et 12 de la méfloquine). La majorité des voyageurs se rendaient en Afrique pour un séjour d'une durée moyenne de 2 à 3 semaines. Aucun cas de malaria n'a été rapporté parmi les sujets ayant participé à ces études.

Traitement

Une étude ouverte, randomisée, à groupes parallèles, a été effectuée au Gabon sur 200 enfants ayant un poids compris entre ≥ 5 et < 11 kg et souffrant de malaria confirmée et non compliquée à *P. falciparum*.
Le traitement comportait des comprimés de Malarone Junior ou de l'amodiaquine en suspension.
Dans la population en 'intention de traiter', le pourcentage de guérison au jour 28 était de 87 % dans le groupe sous Malarone (87 patients/100).
Dans la population 'per protocol', le pourcentage de guérison au jour 28 était de 95 % dans le groupe sous Malarone (87 patients/92). Les pourcentages de guérison parasitaire pour le groupe sous Malarone étaient donc de 88 % et 95 % respectivement pour les populations ITT et PP.

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 effectuées pour analyser la prophylaxie 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 (voir tableau ci-dessous).

Taux plasmatiques minimaux [Moyenne ± SD, (intervalle)] de l'atovaquone, du proguanil et du cycloguanil au cours de la prophylaxie avec Malarone chez les enfants* et les adultes

Atovaquone:Proguanil HCl Dose journalière [Catégorie de poids]	62,5 mg:25 mg [11-20 kg]	125 mg:50 mg [21-30 kg]	187,5 mg:75 mg [31-40 kg]	250mg:100 mg Adultes (>40 kg)
Atovaquone (μg/ml) *Nombre de sujets*	2,2 ± 1,1 (0,2-5,8) *n=87*	3,2 ± 1,8 (0,2-10,9) *n=88*	4,1 ± 1,8 (0,7-8,8) *n=76*	2,1 ± 1,2 (0,1-5,7) *n=100*
Proguanil (ng/ml) *Nombre de sujets*	12,3 ± 14,4 (<5,0-14,3) *n=72*	18,8 ± 11,2 (<5,0-87,0) *n=83*	26,8 ± 17,1 (5,1-55,9) *n=75*	26,8 ± 14,0 (5,2-73,2) *n=95*
Cycloguanil (ng/ml) *Nombre de sujets*	7,7 ± 7,2 (<5,0-43,5) *n=58*	8,1 ± 6,3 (<5,0-44,1) *n=69*	8,7 ± 7,3 (6,4-17,0) *n=66*	10,9 ± 5,6 (5,0-37,8) *n=95*

* Données groupées provenant de deux études.

Absorption

L'atovaquone est une molécule très lipophile, dotée d'une faible solubilité aqueuse. Il n'y a pas de données de biodisponibilité de l'atovaquone chez les sujets sains mais, chez les patients infectés par le VIH, la biodisponibilité absolue d'une dose unique de 750 mg d'atovaquone comprimés prise avec de la nourriture est de 21 % (IC 90 % : 17 % - 27 %).

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 Junior 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 (> 5 kg) varie de 20 à 79 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 polymorphe 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 de 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'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 40 kg comparé à un patient de 20 kg. La clairance orale moyenne chez les patients pédiatriques et adultes pesant 5 à 40 kg varie de 0,5 à 6,3 l/h pour l'atovaquone et de 8,7 à 64 l/h pour le proguanil.

Pharmacocinétique chez l'insuffisant rénal

Il n'y a pas d'études chez des enfants atteints d'insuffisance rénale.
Chez les patients adultes 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 adultes insuffisants rénaux sévères (< 30 ml/min/1,73 m²).

Chez les patients adultes ayant une insuffisance rénale sévère, les demi-vies d'élimination du proguanil ($t_{1/2}$ 39 heures) et du cycloguanil ($t_{1/2}$ 37 heures) sont prolongées et pourraient entraîner une accumulation de ces substances lors d'administrations répétées (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Pharmacocinétique chez l'insuffisant hépatique

Il n'y a pas d'études chez des enfants atteints d'insuffisance hépatique.

Chez les patients adultes 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 chez les patients adultes ayant une insuffisance hépatique sévère (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 Junior 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

BE248473; LU: 2009040395

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

Date de première autorisation : 17/02/2003
Date de dernier renouvellement : 06/11/2012

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

11/06/2026