

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MALARONE 250 mg/100 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Atovaquone 250,00 mg
Chlorhydrate de proguanil 100,00 mg

Pour un comprimé pelliculé

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement de l'accès palustre simple (non compliqué) à *Plasmodium falciparum*.

Prophylaxie du paludisme à *Plasmodium falciparum* en particulier chez les voyageurs se rendant dans les zones d'endémie où sévissent des souches résistantes aux amino-4-quinoléines (chloroquine, amodiaquine...).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Traitement curatif de l'accès palustre à *Plasmodium falciparum* :

Adultes et enfants de plus de 40 kg de poids corporel (environ 12 ans d'âge) :

4 comprimés en une prise unique par jour pendant 3 jours consécutifs à 24 heures d'intervalle.

Sujets de 11 à 40 kg de poids corporel :

- de 31 à 40 kg : 3 comprimés en une prise unique par jour pendant 3 jours consécutifs à 24 heures d'intervalle.
- de 21 à 30 kg : 2 comprimés en une prise unique par jour pendant 3 jours consécutifs à 24 heures d'intervalle.
- de 11 à 20 kg : 1 comprimé par jour pendant 3 jours consécutifs à 24 heures d'intervalle.

La sécurité et l'efficacité de Malarone comprimés d'atovaquone 250 mg / chlorhydrate de proguanil 100 mg n'ont pas été établies en traitement du paludisme chez les enfants pesant moins de 11 kg.

Chez les enfants de moins de 11 kg de poids corporel, il convient d'utiliser la présentation Malarone 62,5 mg/25 mg plus faiblement dosée.

Prophylaxie du paludisme à *Plasmodium falciparum* :

Le traitement sera débuté la veille ou le jour du départ en zone d'endémie. Il sera poursuivi pendant la durée du risque d'impaludation et 7 jours après avoir quitté la zone d'endémie.

Adultes et enfants de plus de 40 kg de poids corporel (environ 12 ans d'âge) :

1 comprimé par jour à heure fixe.

La sécurité et l'efficacité de Malarone comprimés d'atovaquone 250 mg / chlorhydrate de proguanil 100 mg n'ont pas été établies en traitement prophylactique du paludisme chez les patients pesant moins de 40 kg.

Chez les sujets de moins de 40 kg, il convient d'utiliser la présentation Malarone 62,5 mg/25 mg plus faiblement dosée.

Sujet âgé :

Il n'y a pas lieu de prévoir de précaution particulière ou d'ajustement de la posologie chez les sujets âgés (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique :

Il n'y a pas lieu de prévoir une adaptation de la posologie chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique. L'absence d'étude chez des sujets présentant une insuffisance hépatique sévère ne permet, néanmoins, pas de déterminer l'efficacité et la tolérance dans ces cas (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale :

Il n'y a pas lieu de prévoir une adaptation de la posologie chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère à modérée.

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), le traitement prophylactique par Malarone est contre-indiqué (voir rubrique 4.3). Pour traiter un accès palustre à *Plasmodium falciparum* en cas d'insuffisance rénale sévère, il convient, dans la mesure du possible, d'avoir recours à un traitement curatif alternatif (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés devront être administrés à la même heure chaque jour avec un repas ou une boisson lactée pour favoriser l'absorption de l'atovaquone.

En cas de vomissements survenant dans l'heure qui suit une prise de Malarone, une nouvelle dose doit être administrée.

Chez les enfants de moins de 6 ans, en raison du risque de fausse route, les comprimés devront être écrasés avant administration.

4.3. Contre-indications

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

Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) pour l'utilisation en traitement prophylactique du paludisme.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le bénéfice de ce médicament n'est pas établi dans le traitement de l'accès pernicieux, ni dans les formes sévères ou compliquées telles que hyperparasitémie, œdème pulmonaire ou insuffisance rénale.

En cas de vomissements survenant dans l'heure qui suit une prise d'atovaquone/proguanil une nouvelle dose doit être administrée. En cas de diarrhée, la posologie habituelle est préconisée. En cas de diarrhée ou de vomissement, l'absorption de l'atovaquone peut être réduite ; néanmoins, les essais cliniques étudiant l'atovaquone/proguanil en prophylaxie n'ont pas détecté d'échecs de la prophylaxie chez les sujets dont les troubles digestifs ne les ont pas conduits à abandonner l'étude. En pratique, il doit être fortement recommandé aux patients d'utiliser des mesures de protection individuelle contre les piqûres de moustiques (répulsifs, moustiquaire...). Chez les patients souffrant d'un accès de paludisme aigu et présentant des diarrhées importantes ou des vomissements, il est préférable, d'avoir recours à un autre traitement antipaludique. Si un traitement par atovaquone/proguanil est néanmoins instauré, l'état clinique et la parasitémie devront être étroitement surveillés.

Occasionnellement, des réactions allergiques sévères notamment des œdèmes de Quincke et des chocs anaphylactiques ont été rapportées chez des patients prenant atovaquone/proguanil (voir rubrique 4.8). En cas de survenue de réactions allergiques graves, Malarone devra être arrêté immédiatement et un traitement approprié devra être initié.

La réapparition d'un accès palustre par recrudescence de la parasitémie à *Plasmodium falciparum* après un traitement initial bien conduit par atovaquone/proguanil, de même qu'un échec de la chimioprophylaxie, doivent faire évoquer une résistance du *Plasmodium* et impose le recours à un autre antipaludique schizonticide pour traiter l'accès.

Atovaquone/proguanil s'est montré inactif sur les formes hypnozoïtes intrahépatiques de *Plasmodium vivax*. La survenue d'une reviviscence est arrivée généralement lors de paludisme à *Plasmodium vivax* traité par atovaquone/proguanil en monothérapie. Les voyageurs ayant une exposition

importante à *Plasmodium vivax* ou à *Plasmodium ovale* et ceux qui développent un paludisme suite à l'exposition à l'un de ces parasites auront besoin d'un traitement supplémentaire avec un médicament agissant activement contre les formes hypnozoïtes intrahépatiques. La chimioprophylaxie par atovaquone/proguanil ne prévient pas la survenue d'un accès de reviviscence à *Plasmodium vivax* ou *Plasmodium ovale*.

L'expérimentation *in vivo* chez l'homme suggère une activité d'atovaquone/proguanil sur les formes intrahépatiques de *Plasmodium falciparum*. Ces données permettent de préconiser l'arrêt du traitement prophylactique dès le 7^{ème} jour après avoir quitté la zone d'endémie. Il conviendra néanmoins, devant l'apparition de symptômes tels que fièvre, frissons, céphalée, troubles digestifs, douleurs abdominales, myalgies dans les jours ou semaines suivants, d'évoquer la possibilité d'une recrudescence à *Plasmodium falciparum* avant tout.

La survenue d'un exanthème maculo-papuleux fébrile associé à des symptômes systémiques (atteinte hépatique, pulmonaire, rénale, éosinophilie...) doit faire craindre une réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (Syndrome de DRESS) et impose l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.8).

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

Associations déconseillées

+ Rifampicine

Diminution des concentrations plasmatiques d'atovaquone par l'inducteur enzymatique.

+ Efavirenz

Diminution des concentrations plasmatiques d'atovaquone par l'inducteur enzymatique.

Inhibiteurs de protéases boostées par ritonavir.

Diminution, éventuellement très importante, des concentrations plasmatiques de l'atovaquone par augmentation de son métabolisme.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Anticoagulants oraux

Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le proguanil et après son arrêt.

+ Hormones thyroïdiennes

Risque d'hypothyroïdie clinique chez les patients substitués par hormones thyroïdiennes. Surveillance des concentrations sériques de T3 et de T4 et adaptation, si besoin, de la posologie de l'hormone thyroïdienne pendant le traitement par l'antipaludique et après son arrêt.

+ Métopropramide, tétracycline

Diminution significative des taux plasmatiques d'atovaquone. Si ces traitements sont associés, l'état clinique du patient et la parasitémie devront être étroitement surveillés.

Associations à prendre en compte

+ Rifabutine

Diminution modérée des concentrations plasmatiques d'atovaquone.

+ Indinavir

L'administration concomitante d'atovaquone et d'indinavir a entraîné une diminution significative de l'ordre de 23 % (IC 90 % : 8-35 %) de la concentration plasmatique minimale et de 9 % de l'AUC (IC 90 % : 1-18 %) de l'indinavir. Il convient de rester vigilant sur le risque d'inefficacité de l'indinavir.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études de reproduction réalisées chez l'animal (rat et lapin) n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène (voir rubrique 5.3). En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de

malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique n'est apparu à ce jour avec chacun des principes actifs pris isolément. Toutefois, le suivi de grossesses exposées à cette association est insuffisant pour exclure tout risque.

L'utilisation d'atovaquone/proguanil pendant la grossesse ne doit être envisagée que si le bénéfice attendu pour la mère est supérieur au risque potentiel pour le fœtus.

Le proguanil agit en tant qu'inhibiteur de la dihydrofolate réductase des parasites. Il n'existe pas de données cliniques indiquant que la supplémentation en folate diminue l'efficacité du médicament. Chez les femmes en âge de procréer recevant des suppléments en folate pour prévenir les malformations du tube neural, ces suppléments devront être poursuivis durant le traitement par atovaquone/proguanil.

Allaitement

Chez la femme, l'excrétion de l'atovaquone dans le lait n'est pas connue mais de faibles quantités de proguanil y sont retrouvées. L'allaitement est donc déconseillé pendant le traitement (voir rubrique 5.3).

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

Des sensations vertigineuses ont été rapportées. Les patients doivent être avertis que s'ils sont affectés, ils ne doivent pas conduire, ni faire fonctionner des machines ou participer à des activités qui pourraient les mettre eux-mêmes en danger ou mettre en danger d'autres personnes.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors des essais cliniques avec atovaquone/proguanil dans le traitement du paludisme ont été des douleurs abdominales, des céphalées, de l'anorexie, des nausées, des vomissements, des diarrhées et de la toux.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors des essais cliniques avec atovaquone/proguanil dans la prophylaxie du paludisme ont été des céphalées, des douleurs abdominales et des diarrhées.

Le tableau ci-après résume les effets indésirables rapportés avec une relation causale suspectée (au moins possible) avec le traitement par atovaquone/proguanil, issus des études cliniques et de la notification spontanée post-commercialisation. Les effets indésirables sont listés ci-après par système-organe et par fréquence. Les fréquences sont définies comme : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ et $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1000$) et fréquence indéterminée (effets dont la fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Les effets indésirables de chacun des composants de l'association atovaquone/proguanil pris individuellement peuvent être attendus avec Malarone. Aux doses utilisées pour le traitement et la prophylaxie du paludisme, les effets indésirables de Malarone sont généralement d'intensité légère et de durée limitée. Il n'y a aucune évidence de toxicité additionnelle suite à la co-administration de l'atovaquone et du proguanil.

Il y a peu de données de sécurité à long terme chez l'enfant. En particulier les effets à long terme d'atovaquone/proguanil sur la croissance, la puberté et le développement général n'ont pas été étudiés.

Les événements indésirables rapportés sont résumés comme suit :

Système-organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Indéterminée²
Affections hématologiques et du système lymphatique		Anémie Neutropénie ¹			Pancytopénie avec notamment anémie mégalo-blastique chez des patients ayant une insuffisance rénale sévère ³

Affections du système immunitaire		Réactions allergiques			Œdème de Quincke ³ Choc anaphylactique (voir rubrique 4.4) Vascularite ³
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Hyponatrémie ¹ Anorexie	Hyperamylasémie ¹		
Troubles psychiatriques		Rêves anormaux Dépression	Anxiété	Hallucinations ⁴	Attaque de panique Pleurs Cauchemars
Affections du système nerveux	Céphalées	Insomnies Sensations vertigineuses			Crises convulsives
Affections cardiaques			Palpitations		Tachycardie
Affections gastro-intestinales	Nausées ¹ Vomissements Diarrhées Douleurs abdominales		Stomatite		Intolérance gastrique ³ Ulcérations buccales ³
Affections hépatobiliaires		Elévation des enzymes hépatiques ¹			Hépatite souvent associée à des manifestations d'hypersensibilité ³ (fièvre, éruption cutanée, éosinophilie) Cholestase ³
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Eruption cutanée Prurit	Chute des cheveux ³ Urticaire		Syndrome de Stevens-Johnson Syndrome de DRESS ⁵ Erythème polymorphe Vésicules Décollement cutané Réactions de photosensibilité
Troubles généraux et anomalies au site		Fièvre			

d'administration					
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Toux			

¹ Fréquence issue de la spécialité atovaquone. Les patients ayant participé aux essais cliniques sur l'atovaquone ont reçu des doses plus élevées et ont souvent présentés des complications liées à une infection avancée par le VIH. Ces événements n'ont pas été observés ou ont été observés à une fréquence plus faible lors des essais cliniques avec l'atovaquone/proguanil.

² Observé lors de la notification spontanée post-commercialisation ; la fréquence est donc indéterminée.

³ Observé avec le proguanil.

⁴ Fréquence calculée sur les données des essais cliniques d'atovaquone/proguanil.

⁵ Des réactions médicamenteuses avec éosinophilie et symptômes systémiques (Syndrome de DRESS) ont été exceptionnellement rapportées (voir rubrique 4.4).

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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.

4.9. Surdosage

L'expérience est insuffisante pour prédire les conséquences d'un surdosage en atovaquone/proguanil ou pour suggérer une prise en charge spécifique. Toutefois, dans les cas rapportés de surdosage à l'atovaquone, les effets observés étaient similaires aux effets indésirables connus de ce médicament.

En cas de surdosage, le patient doit être surveillé et un traitement approprié doit être initié.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antipaludique, code ATC : P01BB51.

L'atovaquone et le chlorhydrate de proguanil exercent une action inhibitrice à 2 niveaux différents de la synthèse des pyrimidines et entraînent ainsi une inhibition de la réplication de l'acide désoxyribonucléique du *Plasmodium*.

L'atovaquone inhibe le transport des électrons au niveau du complexe du cytochrome bc1 des mitochondries du parasite et diminue le potentiel de membrane de la mitochondrie. Le chlorhydrate de proguanil agit principalement par l'intermédiaire de son métabolite hépatique, le cycloguanil, inhibiteur de la dihydrofolate réductase. L'inhibition de la dihydrofolate réductase perturbe la synthèse de la désoxythymidilate freinant le métabolisme des folates. Le proguanil possède également un mécanisme d'action indépendant du métabolisme du cycloguanil. Le proguanil seul peut potentialiser l'action de l'atovaquone pour diminuer le potentiel de membrane de la mitochondrie du parasite. Ces mécanismes d'action entraînent une synergie schizonticide de l'association proguanil/atovaquone.

En présence de *Plasmodium vivax*, le traitement des accès palustres par Malarone n'a pas permis de prévenir une recrudescence de la parasitémie témoignant de l'absence d'activité de Malarone sur les formes hypnozoïtes intrahépatiques de *Plasmodium vivax*.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée entre l'atovaquone et le proguanil à la dose recommandée.

Absorption

L'atovaquone est une molécule très lipophile. Elle est faiblement soluble dans l'eau.

Sa biodisponibilité est faible. Lorsqu'elle est mesurée après absorption de nourriture, elle est de l'ordre de 21 % (IC 90 % : 17 % - 27 %). Elle est améliorée par la prise associée d'un repas riche en graisse. L'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (AUC) mesurées dans ces conditions est en moyenne de 2 à 3 fois plus importante et la C_{max} est 5 fois plus élevée que chez le sujet à jeun.

La biodisponibilité du chlorhydrate de proguanil n'est pas influencée par la prise alimentaire. La concentration maximale (C_{max}) est obtenue en 3 à 4 heures.

Distribution

L'atovaquone est fortement liée aux protéines plasmatiques (> 99 %). *In vitro*, elle ne déplace pas d'autres molécules fortement liées (quinine, phénytoïne) de leurs sites de liaison. La probabilité de survenue d'une interaction médicamenteuse *in vivo* liée à ce mécanisme est donc faible.

Le volume de distribution (Vd/F) de l'atovaquone est de 8,8 l/kg.

La fixation protéique du proguanil est de 75 %. Son volume de distribution apparent (Vd/F) est de l'ordre de 25 l/kg chez l'adulte et de 20 à 79 l/kg chez l'enfant pesant respectivement de 40 à 5 kg. Sa concentration intra-érythrocytaire est environ 5 fois supérieure à sa concentration plasmatique. Par contre, les concentrations de cycloguanil dans le sang et le plasma sont équivalentes.

Il n'y a pas de modification de la fixation protéique de l'atovaquone et du proguanil après administration simultanée des 2 principes actifs.

Biotransformation

Aucun métabolisme de l'atovaquone n'a été mis en évidence.

Le chlorhydrate de proguanil est partiellement métabolisé au niveau hépatique par les CYP450 3A et 2C19 en cycloguanil et 4-chlorophénylbiguanide. Il existe une variabilité interindividuelle du métabolisme du proguanil lié au phénotype du cytochrome CYP2C19.

Élimination

L'atovaquone est essentiellement éliminée par voie hépatique et biliaire. L'élimination urinaire est négligeable. La demi-vie d'élimination de l'atovaquone est d'environ 2 à 3 jours chez l'adulte et d'environ 1 à 2 jours chez l'enfant.

Après administration par voie orale, la clairance de l'atovaquone observée dans les études réalisées chez l'adulte et l'enfant pesant plus de 40 kg est de 0,05 à 0,16 l/h/kg. La valeur de la clairance est d'environ 0,06 à 0,21 l/h/kg chez l'enfant pesant respectivement de 40 à 11 kg et de 0,21 à 0,25 l/h/kg chez les enfants pesant respectivement de 10 à 5 kg.

Le chlorhydrate de proguanil est partiellement métabolisé : moins de 40 % sont éliminés sous forme inchangée dans les urines. Les métabolites du proguanil, le cycloguanil et le 4-chlorophénylbiguanide sont également éliminés dans les urines. Les demi-vies d'élimination du proguanil et du cycloguanil sont d'environ 12 à 15 heures chez l'adulte et l'enfant. Après administration par voie orale, la clairance du proguanil chez l'adulte pesant de 80 à 41 kg est respectivement de 0,85 à 1,6 l/h/kg. La clairance a été retrouvée à environ 1,01 à 2,2 l/h/kg chez l'enfant pesant respectivement de 40 à 11 kg et de 1,5 à 2,7 l/h/kg chez les enfants pesant respectivement de 10 à 5 kg.

Enfant

La cinétique n'a pas été établie chez les enfants caucasiens. Au vu des résultats des études déterminant les paramètres cinétiques chez l'enfant, qui ont retrouvé des différences significatives entre les enfants d'ethnie asiatique et ceux d'origine africaine, des différences d'exposition systémiques en fonction de l'ethnie d'origine ne peuvent être exclues aux doses préconisées.

Sujet âgé

Il n'a pas été mis en évidence de différence cliniquement significative de l'absorption chez les sujets âgés. La biodisponibilité du cycloguanil est plus élevée chez le sujet âgé que chez le sujet jeune alors que la demi-vie d'élimination n'est pas modifiée, mais ces variations n'entraînent pas de retentissement cliniquement significatif conduisant à une adaptation de la posologie.

Insuffisant rénal

Il n'a pas été réalisé d'étude chez l'enfant atteint d'insuffisance rénale.

Chez l'adulte, la concentration maximale et l'aire sous la courbe des concentrations d'atovaquone mesurées chez les sujets atteints d'insuffisance rénale sévère sont diminuées respectivement de 64 % et 54 %. Chez ces sujets, les demi-vies d'élimination du proguanil et du cycloguanil étaient

augmentées ($t_{1/2} = 39$ h; $t_{1/2} = 37$ h respectivement). Ces résultats suggèrent un risque d'accumulation lors de l'administration réitérée chez des sujets dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min.

Insuffisant hépatique

Il n'a pas été réalisé d'étude chez l'enfant atteint d'insuffisance hépatique.

Chez les adultes présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, il n'a pas été mis en évidence de différence significative des paramètres pharmacocinétiques de l'atovaquone par rapport aux sujets sains. Chez ces patients, l'aire sous la courbe des concentrations de proguanil était augmentée de 85 % sans modification de la demi-vie d'élimination mais les concentrations maximales et l'aire sous la courbe des concentrations de cycloguanil étaient diminuées de 65 à 68 %. Il n'existe pas de données disponibles en cas d'insuffisance hépatique sévère.

5.3. Données de sécurité préclinique

Toxicité après administrations réitérées

Les résultats des études de toxicité après administrations réitérées de doses d'atovaquone (≤ 100 mg/kg/jour) et de chlorhydrate de proguanil (≤ 40 mg/kg/jour) pris séparément ou en association ont montré une toxicité réversible attribuable uniquement au proguanil. Aucune toxicité additionnelle attribuable à l'atovaquone seule ou à l'association des deux produits n'a été observée. La dose sans effet toxique pour l'association atovaquone /chlorhydrate de proguanil est respectivement de 50 et 20 mg/kg/jour chez le chien après 30 jours de traitement.

Potentiel mutagène

Ni l'atovaquone, ni le proguanil utilisés seuls n'ont montré d'activité mutagène sur une large série de tests.

Aucune étude spécifique n'a été réalisée avec l'association atovaquone/proguanil.

Potentiel carcinogène Les études menées chez la souris avec l'atovaquone administrée seule ont révélé une augmentation de l'incidence des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires. Ces observations n'ont pas été retrouvées chez le rat. Les résultats de ces études n'ont pas été considérés comme prédictifs d'un risque pour l'homme.

Aucune étude spécifique de cancérogénèse du proguanil, administré seul ou en association avec l'atovaquone, n'est disponible.

Etudes de reproduction

Les études de reproduction réalisées chez l'animal (rat et lapin) n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène pour des doses d'atovaquone et de chlorhydrate de proguanil allant jusqu'à respectivement 50 et 20 mg/kg/jour chez le rat ou jusqu'à 100 et 40 mg/kg/jour chez le lapin. Chez la lapine recevant de l'atovaquone seule à des doses ≤ 1200 mg/kg/jour, une augmentation de l'incidence des résorptions embryonnaires et une diminution de la taille et du poids des fœtus ont été observées. Ces effets semblent dûs à une toxicité secondaire de l'atovaquone chez les lapines gravides.

Allaitement

Chez la rate, les concentrations d'atovaquone dans le lait atteignent 30 % des concentrations plasmatiques.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau : Poloxamère 188, cellulose microcristalline, hydroxypropylcellulose faiblement substituée, povidone, carboxyméthylamidon sodique, stéarate de magnésium.

Pelliculage : Hypromellose, dioxyde de titane (E171), macrogol 400, oxyde de fer rouge (E172), macrogol 8000.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

5 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

12 comprimés sous plaquette avec sécurité enfant (PVC-Aluminium/Papier).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

LABORATOIRE GLAXOSMITHKLINE

100 ROUTE DE VERSAILLES

78163 MARLY-LE-ROI CEDEX

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 34009 344 298 0 4 : 12 comprimés sous plaquette avec sécurité enfant (PVC-Aluminium/Papier).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

ANNEXE IIIA

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

NATURE/TYPE EMBALLAGE EXTÉRIEUR OU CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Emballage extérieur

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Malarone 250 mg/100 mg, comprimé pelliculé

Atovaquone/Chlorhydrate de proguanil

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Atovaquone 250 mg

Chlorhydrate de proguanil100 mg

Pour un comprimé pelliculé.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Sans objet.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

12 comprimés pelliculés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Sans objet.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Sans objet

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Sans objet.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Titulaire

LABORATOIRE GLAXOSMITHKLINE
100, ROUTE DE VERSAILLES
78163 MARLY-LE-ROI CEDEX

Exploitant

LABORATOIRE GLAXOSMITHKLINE
100, ROUTE DE VERSAILLES
78163 MARLY-LE-ROI CEDEX

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Médicament autorisé N° :

13. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Conformément à la réglementation en vigueur.

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Le pictogramme doit être conforme à l'arrêté du 08 août 2008 pris pour l'application de l'article R.5121-139 du code de la santé publique et relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments et produits

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUEDES

NATURE/TYPE PLAQUETTES / FILMS

Plaquettes

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MALARONE 250 mg/100 mg, comprimé pelliculé

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

LABORATOIRE GLAXOSMITHKLINE

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

5. AUTRES

Sans objet.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

NATURE/TYPE PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Sans objet.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Sans objet.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Sans objet.

3. DATE DE PEREMPTION

Sans objet.

4. NUMERO DU LOT

Sans objet.

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

Sans objet.

6. AUTRES

Sans objet.

ANNEXE IIIB

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

MALARONE 250 mg/100 mg comprimé pelliculé
Atovaquone/Chlorhydrate de proguanil

Encadré

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que MALARONE 250 mg/100 mg, comprimé pelliculé et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre MALARONE 250 mg/100 mg, comprimé pelliculé ?
3. Comment prendre MALARONE 250 mg/100 mg, comprimé pelliculé ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver MALARONE 250 mg/100 mg, comprimé pelliculé ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

1. QU'EST-CE QUE MALARONE 250 mg/100 mg, comprimé pelliculé ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

Classe pharmacothérapeutique - code ATC : P01BB51.

Ce médicament est un antipaludique à base d'atovaquone et de proguanil.

Il est indiqué en traitement des crises de paludisme à *Plasmodium falciparum* (le paludisme est une maladie causée par un parasite microscopique, il est transmis par les piqûres de moustiques et il sévit dans les pays tropicaux. Cette maladie doit être dépistée et traitée rapidement).

Il est également utilisé pour la prévention du paludisme chez les voyageurs se rendant dans les zones où sévit le paludisme.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE MALARONE 250 mg/100 mg, comprimé pelliculé ?

Ne prenez jamais MALARONE 250 mg/100 mg, comprimé pelliculé :

- si vous êtes allergique (hypersensible) à l'atovaquone ou au proguanil ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament, mentionnés dans la rubrique 6.
- dans le cadre de la prévention du paludisme, si vous souffrez d'une insuffisance rénale sévère

En cas de doute, il est indispensable de demander l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre MALARONE 250 mg/100 mg, comprimé pelliculé.

Lors d'une crise de paludisme, n'hésitez pas à contacter rapidement un médecin si les symptômes s'aggravent malgré le traitement par ce médicament.

Si un nouvel accès de paludisme survient après celui traité par Malarone, un médicament antipaludique différent de celui-ci devra être utilisé pour le traitement. Consultez un médecin.

Si l'exposition au risque de paludisme persiste après le traitement de la crise de paludisme, un traitement préventif adapté peut être envisagé. Demandez l'avis de votre médecin.

Ce médicament ne dispense pas des mesures de protections individuelles contre les piqûres de moustiques (répulsifs, moustiquaire...) qui sont les agents transmetteurs du paludisme.

En cas de vomissements survenant dans l'heure qui suit une prise de Malarone, une nouvelle dose doit être administrée.

En cas de diarrhée importante ou de vomissements répétés, l'efficacité de ce médicament peut être diminuée. Dans ce cas, demandez rapidement conseil à un médecin afin d'envisager le traitement le mieux adapté à votre cas.

Après le retour d'une zone où sévit le paludisme, ne pas hésiter à consulter un médecin en cas d'apparition de fièvre, de maux de tête, de troubles digestifs, de douleurs musculaires, même si ces symptômes surviennent plusieurs jours ou plusieurs semaines après avoir quitté la zone à risque de transmission.

Malarone 250 mg/100 mg n'est pas recommandé en prévention du paludisme chez les enfants ou les adultes pesant moins de 40 kg ou en curatif chez les enfants de moins de 11 kg.

Pendant le traitement, il est important de prévenir immédiatement votre médecin si vous présentez une éruption cutanée associée ou non à de la fièvre, de la fatigue, à une perturbation de l'état général ou encore à un gonflement des ganglions. Un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse pouvant potentiellement mettre votre vie en danger pourrait être suspecté, les cas rapportés restant exceptionnels (voir rubrique 4). Votre médecin décidera de la prise en charge et de la surveillance adaptée.

Enfants

Sans objet.

Autres médicaments et MALARONE 250 mg/100 mg, comprimé pelliculé

En raison du risque de diminution de son efficacité, l'association de ce médicament avec un autre à base de rifampicine (antibiotique) ou de certains médicaments utilisés dans le VIH est déconseillée.

Prévenez votre médecin en cas de prise simultanée d'anticoagulant oral (utilisé pour éviter la formation de caillots de sang), hormones thyroïdiennes, certains antibiotiques comme la rifabutine ou à base de tétracyclines, certains antinauséux à base de métoclopramide, qui peuvent induire des interactions médicamenteuses avec ce médicament.

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

MALARONE 250 mg/100 mg, comprimé pelliculé avec des aliments et boissons

Il est recommandé de prendre ce traitement au cours d'un repas ou accompagné d'une boisson lactée.

Grossesse et allaitement

Grossesse

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, ce médicament ne pourra être utilisé qu'après un avis médical.

Allaitement

Ne prenez pas Malarone si vous allaitez car le médicament peut passer dans le lait maternel et nuire à votre bébé.

Sportifs

Sans objet.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Chez certaines personnes, Malarone peut donner des sensations vertigineuses. Si cela vous arrive, ne conduisez pas, n'utilisez pas de machines et ne participez pas à des activités où vous pourriez vous mettre vous-même ou d'autres personnes en danger.

MALARONE 250 mg/100 mg, comprimé pelliculé contient <{nommer le/les excipient (s)}>

Sans objet.

3. COMMENT PRENDRE MALARONE 250 mg/100 mg, comprimé pelliculé ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Posologie

Traitement curatif de l'accès palustre à Plasmodium falciparum :

Adultes et enfants de plus de 40 kg de poids corporel (environ 12 ans d'âge) :

4 comprimés en une prise unique par jour pendant 3 jours consécutifs à 24 heures d'intervalle.

Sujets de 11 à 40 kg de poids corporel :

- de 11 à 20 kg : 1 comprimé par jour pendant 3 jours consécutifs à 24 heures d'intervalle.
- de 21 à 30 kg : 2 comprimés en une prise unique par jour pendant 3 jours consécutifs à 24 heures d'intervalle.
- de 31 à 40 kg : 3 comprimés en une prise unique par jour pendant 3 jours consécutifs à 24 heures d'intervalle.

Chez les enfants de moins de 11 kg, il convient d'utiliser la présentation Malarone 62,5 mg/25 mg, comprimé pelliculé plus faiblement dosée.

Prophylaxie du paludisme à Plasmodium falciparum :

Le traitement sera débuté la veille ou le jour du départ en zone d'endémie. Il sera poursuivi pendant la durée du risque d'impaludation et 7 jours après avoir quitté la zone d'endémie.

Adultes et enfants de 40 kg et plus (environ 12 ans d'âge): un comprimé par jour à heure fixe.

Chez les sujets de moins de 40 kg, il convient d'utiliser la présentation Malarone 62,5 mg/25 mg, comprimé pelliculé plus faiblement dosée.

Sujet âgé : Il n'y a pas lieu de prévoir de précaution particulière ou d'ajustement de la posologie chez les sujets âgés.

Insuffisance hépatique : Il n'y a pas lieu de prévoir une adaptation de la posologie chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique. Néanmoins, il n'existe pas d'étude chez l'insuffisant hépatique sévère.

Insuffisance rénale : Il n'y a pas lieu de prévoir une adaptation de la posologie chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère à modérée.

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), le traitement prophylactique par Malarone est contre-indiqué. Pour traiter un accès palustre dans cette situation, il convient, dans la mesure du possible, d'avoir recours à un autre traitement curatif.

Mode et voie d'administration

Voie orale.

Il est recommandé de prendre ce traitement au cours d'un repas ou accompagné d'une boisson lactée pour favoriser l'absorption de l'atovaquone.

Chez les enfants de moins de 6 ans, en raison du risque de fausse route les comprimés devront être écrasés avant administration.

Fréquence d'administration

Les comprimés doivent être pris à la même heure chaque jour.

Si vous avez pris plus de MALARONE 250 mg/100 mg, comprimé pelliculé que vous n'auriez dû :

Consultez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien.

Il est important que vous preniez exactement la dose prescrite par votre médecin. Si par erreur vous preniez une dose supérieure de ce médicament, vous devez contacter un médecin ou le service des urgences de l'hôpital le plus proche.

Si vous oubliez de prendre MALARONE 250 mg/100 mg, comprimé pelliculé :

Si vous avez oublié de prendre une dose, prenez-la dès que possible (toujours avec des aliments ou une boisson lactée), puis poursuivez votre traitement comme indiqué par votre médecin.

Si vous arrêtez de prendre MALARONE 250 mg/100 mg, comprimé pelliculé :

Sans objet.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les réactions sévères suivantes ont eu lieu chez un petit nombre de personnes mais leur fréquence exacte est inconnue :

Réactions allergiques sévères dont les symptômes incluent :

- sifflement respiratoire soudain, oppression thoracique, sensation de boule dans la gorge ou difficulté respiratoire.
- brusque gonflement du visage, de la gorge ou d'autres parties du corps.
- éruptions cutanées et démangeaisons

Si vous ressentez l'un de ces symptômes, **contactez immédiatement un médecin. Arrêtez immédiatement de prendre Malarone.**

Réactions cutanées sévères dont les symptômes incluent :

- éruption cutanée, pouvant entraîner l'apparition des vésicules et avoir l'aspect de petites cocardes (une tache centrale foncée entourée d'une zone plus pâle, avec un anneau foncé autour du bord) (érythème polymorphe)
- formation de vésicules et d'un décollement de la peau, se produisant particulièrement autour de la bouche, du nez et des parties génitales (syndrome de Stevens-Johnson)

Si vous constatez l'un de ces symptômes, **contactez immédiatement un médecin** qui jugera de la nécessité d'arrêter Malarone et d'initier un autre traitement antipaludique approprié.

La plupart des autres effets indésirables rapportés ont été de faible intensité et transitoire.

Effets indésirables très fréquents (effets indésirables pouvant survenir chez plus de 1 sujet sur 10) :

- Maux de tête
- Douleurs abdominales
- Nausées
- Vomissements
- Diarrhées

Effets indésirables fréquents (effets indésirables pouvant survenir jusqu'à 1 sujet sur 10) :

- Eruption cutanée avec ou sans démangeaison
- Perte d'appétit
- Sensation vertigineuse
- Fièvre
- Toux
- Troubles du sommeil (Insomnies)
- Rêves anormaux
- Dépression

Autres effets indésirables fréquents, pouvant être révélés par une analyse de sang :

- Diminution du nombre de globules rouges (anémie) pouvant causer une fatigue, des maux de tête et un essoufflement
- Diminution du nombre de globules blancs (neutropénie) pouvant rendre plus sensible aux infections
- Faible taux de sodium dans le sang (hyponatrémie)
- élévation des enzymes hépatiques

Effets indésirables peu fréquents (effets indésirables pouvant survenir jusqu'à 1 sujet sur 100) :

- Anxiété
- Palpitations (perception de battements anormaux du cœur)
- Urticaire
- Inflammation de la bouche
- Chute de cheveux
- Une augmentation de l'amylase (une enzyme produite par le pancréas) peut être révélée par une analyse de sang

Effets indésirables rares (effets indésirables pouvant survenir jusqu'à 1 sujet sur 1000) :

- Voir ou entendre des choses qui n'existent pas (hallucinations)

Autres effets indésirables dont la fréquence est indéterminée :

- Inflammation du foie (hépatite)
- Blocage des voies biliaires (cholestase)
- Augmentation du rythme cardiaque (tachycardie)
- Inflammation des vaisseaux sanguins (vascularite) qui peut apparaître sous forme de taches rouges à violettes sur la peau, mais qui peut affecter d'autres parties du corps
- Crises convulsives
- Attaques de panique, pleurs
- Cauchemars
- Aphtes (ulcérations buccales)
- Vésicules (cloques)
- Décollement de la peau
- Augmentation de la sensibilité de la peau aux rayons de soleil (photosensibilité)
- Diminution de tous les éléments du sang (globules rouges, globules blancs et plaquettes pancytopenie) pouvant être révélée par une analyse de sang
- Exceptionnellement survenue de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (appelé aussi syndrome de DRESS, réaction très grave pouvant potentiellement mettre la vie en danger, se traduisant par une éruption cutanée associée ou non à d'autres symptômes comme de la fièvre, une éosinophilie, une atteinte d'un ou plusieurs organes ou encore à un gonflement des ganglions) (voir rubrique 2)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER MALARONE 250 mg/100 mg, comprimé pelliculé ?

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage après {EXP}. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

Ce que contient MALARONE 250 mg/100 mg, comprimé pelliculé

- Les substances actives sont :

Atovaquone	250,00 mg
Chlorhydrate de proguanil	100,00 mg

Pour un comprimé pelliculé.

- Les autres composants sont :
Noyau : Poloxamère 188, cellulose microcristalline, hydroxypropylcellulose faiblement substituée, povidone, carboxyméthylamidon sodique, stéarate de magnésium.

Pelliculage : Hypromellose, dioxyde de titane (E171), macrogol 400, oxyde de fer rouge (E172), macrogol 8000.

Qu'est-ce que MALARONE 250 mg/100 mg, comprimé pelliculé et contenu de l'emballage extérieur

Ce médicament se présente sous forme de comprimé pelliculé en boîte de 12.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

LABORATOIRE GLAXOSMITHKLINE
100 ROUTE DE VERSAILLES
78163 MARLY-LE-ROI CEDEX

Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché

LABORATOIRE GLAXOSMITHKLINE
100 ROUTE DE VERSAILLES
78163 MARLY-LE-ROI CEDEX

Fabricant

ASPEN BAD OLDESLOE GMBH
INDUSTRIESTRASSE 32-36
23843 BAD OLDESLOE
ALLEMAGNE

ou

GLAXO WELLCOME S.A.
AVDA. EXTREMADURA 3
POL. IND. ALLENDEUERO
09400 ARANDA DE DUERO - BURGOS
ESPAGNE

Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen

Sans objet.

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

Autres

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (France).