

Document modifié le 5 janvier 3907.

AGENCE DU MEDICAMENT

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS DE LA COMMISSION

17 décembre 1997

MALARONE, comprimés pelliculés (12)

Laboratoires GLAXO WELLCOME

atovaquone
proguanil

Liste I

Date de l'AMM : 28 août 1997

Caractéristiques de la demande : inscription Collectivités.

<p>I - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE</p>
--

Principe actif:

La spécialité est composée de deux principes actifs : l'atovaquone (exploité dans la spécialité Wellvone) et le proguanil (exploité dans la spécialité Paludrine et Savarine).

Originalité :

Il s'agit d'une nouvelle association de principes actifs connus.

Propriétés pharmacodynamiques :

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.

Les études réalisées *in vitro* et *in vivo* laissent supposer une synergie de l'action schizonticide sanguine exercée par l'association proguanil/atovaquone.

Pharmacocinétique :

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

L'atovaquone est une molécule très lipophile.

Sa biodisponibilité est faible et fait l'objet d'une grande variabilité interindividuelle. Elle est améliorée par la prise associée d'un repas riche en graisse.

La biodisponibilité du chlorhydrate de proguanil n'est pas influencée par la prise alimentaire.

L'atovaquone est fortement liée aux protéines plasmatiques (> 99 %). La probabilité de

survenue d'une interaction médicamenteuse *in vivo* est faible.

La fixation protéique du proguanil est de 75 %.

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

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

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

Indications thérapeutiques :

Traitement de l'accès palustre simple (non compliqué) à *Plasmodium falciparum* chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans.

Posologie et mode d'administration :

Voie orale.

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 12 ans.

La posologie préconisée chez l'adulte est de 4 comprimés en une prise unique par jour pendant 3 jours consécutifs.

La dose quotidienne doit être administrée de préférence avec un repas ou une boisson lactée à la même heure chaque jour.

En cas de vomissements dans l'heure qui suit la prise, la dose peut être renouvelée.

Sujet âgé :

Aucune étude spécifique n'a été menée chez le sujet âgé. A priori, aucune précaution particulière ni ajustement posologique ne sont à prévoir.

Insuffisance hépatique :

Aucune étude spécifique n'a été menée chez l'insuffisant hépatique. A priori, aucune précaution particulière ni ajustement ne sont à prévoir.

Insuffisance rénale :

Aucune étude spécifique n'a été menée chez l'insuffisant rénal. Les modalités d'adaptation de la posologie en fonction de la clairance de la créatinine en cas d'insuffisance rénale ne sont pas établies.

II - MÉDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

Classement dans la classification ATC

Peut être rattaché à : P 01 B

P : Antiparasitaires, Insecticides

01 : Antiprotozoaires

B : Antipaludéens

Classement dans la nomenclature ACP

P : Parasitologie

C1 : Parasitoses

P2 : Médicaments actifs sur les protozooses

P2- systémiques

3 : Antiparasitaires - Antipaludiques

Médicaments à même visée thérapeutique dans le cadre des classements effectués ci-dessus

Ces médicaments sont représentés par tous les antipaludiques préconisés dans le traitement curatif des accès palustres.

Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique de référence dans le cadre des classements effectués ci-dessus :

Les médicaments directement comparables sont les médicaments utilisés dans le traitement des accès palustres simples : Lariam - Halfan - Fansidar.

III - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Analyse des essais cliniques sur le médicament et données comparatives

Des études comparatives ont été réalisées. Les comparateurs ont été choisis en fonction des produits utilisés dans le pays concerné (notamment Lariam, Halfan et Fansidar).

*Au total, environ 370 adultes ont été traités par Malarone pour un accès simple à *P. Falciparum*. L'efficacité est de l'ordre de 99 %. L'apyrexie a été obtenue en moyenne en 40 heures, et la clairance parasitaire évaluée à 62 heures.*

Compte tenu du niveau d'efficacité des autres antipaludiques, la Commission estime que l'efficacité de la spécialité Malarone est globalement du même ordre que celle des spécialités : Lariam, Halfan et Fansidar.

Sa tolérance est satisfaisante. Les effets secondaires significatifs étaient essentiellement des vomissements dont la fréquence variait entre 10 et 29 % selon les études. Par ailleurs des anomalies réversibles du bilan hépatique ont été observées.

En l'état actuel des connaissances, Malarone semble mieux toléré que les comparateurs. En effet, les spécialités Lariam, Halfan et Fansidar voient leurs indications restreintes par la gravité potentielle de leurs effets secondaires, neuro-psychiatriques, cardio-vasculaires, et cutanés respectivement).

*Cependant il est précisé que cette bonne tolérance devrait être confirmée en pratique courante et la survenue de vomissements imputables au produit doit rendre prudent le prescripteur qui pourrait attribuer ces vomissements au début d'un accès pernicieux ou compliqué de *P. Falciparum*.*

Service médical rendu

Le paludisme est une pathologie dont la fréquence augmente en raison des déplacements des populations et il peut être exceptionnellement grave.

L'efficacité de l'association atovaquone-proguanil est démontrée.

Des alternatives thérapeutiques sont commercialisées. Cependant, la diversification de notre arsenal thérapeutique et l'utilisation raisonnée des différents produits permettront de limiter l'extension des résistances aux anti-paludiques.

La place de l'association atovaquone-proguanil dans la stratégie du traitement du paludisme est importante.

Amélioration du service médical rendu

Compte tenu, de son efficacité dans le traitement des accès palustres simples, y compris dans les cas de paludisme chimiorésistant et en l'état actuel des connaissances de sa bonne tolérance, cette spécialité représente une amélioration du service médical rendu modeste (niveau III) par rapport aux spécialités utilisées dans l'accès palustre simple (Lariam - Halfan - Fansidar).

Stratégie thérapeutique recommandée

Le traitement curatif du paludisme dépend de la forme clinique de l'accès palustre, du terrain, de la possibilité ou non d'administrer un traitement par voie orale, de l'espèce plasmodiale en cause et de l'existence prévisible de chimiorésistance.

Les souches résistantes à Plasmodium falciparum sont de plus en plus fréquentes aux thérapeutiques classiques.

En conséquence cette spécialité, composée de deux principes actifs aux modes d'action différents réduisant les risque de développement rapides des résistances, représente une alternative thérapeutique intéressante.

Sa forme orale limite son indication thérapeutique à l'accès palustre simple résistant ou non aux autres antipaludiques.

Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication thérapeutique et posologie de l'AMM.

Conditionnement

Le conditionnement est adapté au traitement d'un malade.