

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Eurartesim 160 mg/20 mg, comprimés pelliculés.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 160 mg de pipéraquline tétraphosphate (sous forme de tétrahydrate ; PQP) et 20 mg d'arténimol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimé pelliculé oblong biconvexe blanc (dimensions 11,5 x 5,5 mm, épaisseur 4,4 mm) portant une barre de cassure avec les lettres « S » et « T » sur une face.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Eurartesim est indiqué dans le traitement du paludisme non compliqué causé par *Plasmodium falciparum* chez les adultes, les adolescents, les enfants et les nourrissons âgés de 6 mois et plus et pesant 5 kg ou plus.

Il convient de prendre en considération les recommandations officielles pour le choix du traitement antipaludique adapté pour la prise en charge locale du paludisme, notamment les informations sur la prévalence de la résistance à l'arténimol/pipéraquline dans la région dans laquelle l'infection a été acquise (voir rubrique 4.4).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Le traitement sera administré en 1 prise par jour à heure fixe pendant 3 jours.

La dose sera adaptée en fonction du poids corporel, conformément au tableau figurant ci-après :

| Poids corporel (kg) | Dose quotidienne (mg) | | (Dosage du comprimé et nombre de comprimés par prise) |
|---------------------|-----------------------|-----------|---|
| | Pipéraquline (PQP) | Arténimol | |
| 5 à < 7 | 80 | 10 | ½ comprimé à 160/20 mg |
| 7 à < 13 | 160 | 20 | 1 comprimé à 160/20 mg |
| 13 à < 24 | 320 | 40 | 1 comprimé à 320 mg/40 mg |
| 24 à < 36 | 640 | 80 | 2 comprimés à 320 mg/40 mg |
| 36 à < 75 | 960 | 120 | 3 comprimés à 320 mg/40 mg |
| > 75* | 1 280 | 160 | 4 comprimés à 320 mg/40 mg |

* Voir rubrique 5.1.

En cas de vomissements dans les 30 minutes suivant la prise d'Eurartesim, la dose entière sera réadministrée ; en cas de vomissements dans les 30 à 60 minutes, une demi-dose sera réadministrée. Ne pas renouveler la prise plus de 2 fois. En cas de vomissement de la seconde dose, il convient d'avoir recours à un autre traitement antipaludique.

En cas d'omission d'une dose, celle-ci doit être prise dès que possible et le schéma posologique recommandé doit ensuite être poursuivi jusqu'à ce que la cure complète de traitement soit terminée.

Il n'existe pas de données concernant une seconde cure de traitement.

Les patients ne doivent pas recevoir plus de deux cures d'Eurartesim sur une période de 12 mois (voir rubriques 4.4 et 5.3).

Du fait de la longue demi-vie d'élimination de la pipéraquline, la seconde cure d'Eurartesim ne doit pas être administrée dans les deux mois suivant la fin de la première cure (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Populations particulières

Sujets âgés

Les études cliniques d'Eurartesim comprimés n'ayant pas inclus de patients âgés de 65 ans et plus, aucune recommandation posologique ne peut être faite. Compte tenu de la possibilité d'une diminution de la fonction hépatique et rénale liée à l'âge ainsi que de potentielles atteintes cardiaques sous-jacentes (voir rubriques 4.3 et 4.4), la prudence s'impose en cas d'administration du médicament chez des patients âgés.

Insuffisance hépatique et insuffisance rénale

Eurartesim n'a pas été évalué chez les sujets présentant une insuffisance rénale ou hépatique modérée ou sévère. La prudence est donc recommandée en cas d'administration d'Eurartesim chez ces patients (voir rubrique 4.4)

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Eurartesim chez les nourrissons âgés de moins de 6 mois et chez les enfants pesant moins de 5 kg n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible pour ces sous-groupes pédiatriques.

Mode d'administration

| |
|---|
| Eurartesim doit être pris par voie orale avec de l'eau, sans aliments. Chaque dose sera prise au moins 3 heures après le dernier repas. Les patients ne doivent consommer aucun aliment pendant les 3 heures suivant la prise d'une dose. |
|---|

Pour les patients incapables d'avaler les comprimés, tels que les nourrissons et les jeunes enfants, les comprimés peuvent être écrasés et mélangés avec de l'eau. Le mélange doit être utilisé immédiatement après la préparation.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Paludisme sévère selon la définition de l'OMS.
- Syndrome du QT long congénital connu, ou toute pathologie connue pour prolonger l'intervalle QTc.
- Antécédents d'arythmies cardiaques symptomatiques ou bradycardie cliniquement significative.
- Affections cardiaques prédisposant aux arythmies telles qu'hypertension sévère, hypertrophie ventriculaire gauche (incluant cardiomyopathie hypertrophique) ou insuffisance cardiaque congestive accompagnée d'une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche.
- Déséquilibres électrolytiques, en particulier hypokaliémie, hypocalcémie ou hypomagnésémie.
- Traitement par des médicaments connus pour induire un allongement de l'intervalle QTc. Ces médicaments incluent (mais de façon non exhaustive) :
 - Antiarythmiques (par exemple amiodarone, disopyramide, dofétilide, ibutilide, procaïnamide, quinidine, hydroquinidine, sotalol).
 - Neuroleptiques (par exemple phénothiazines, sertindole, sultopride, chlorpromazine, halopéridol, mésoridazine, pimozide ou thioridazine), antidépresseurs.
 - Certains médicaments anti-infectieux incluant les médicaments des classes suivantes :
 - macrolides (par exemple érythromycine, clarithromycine),
 - fluoroquinolones (par exemple moxifloxacine, sparfloxacine),
 - médicaments antifongiques imidazolés et triazolés
 - et pentamidine et saquinavir.
 - Certains antihistaminiques non sédatifs (par exemple terfénadine, astémizole, mizolastine)
 - Cisapride, dropéridol, dompéridone, bépéridil, diphémanil, probucol, lévométhadyl, méthadone, alcaloïdes de la pervenche, trioxyde d'arsenic.
- Traitement récent par des médicaments connus pour induire un allongement de l'intervalle QTc susceptibles d'être toujours présents dans la circulation au moment de l'instauration du traitement par Eurartesim (par exemple méfloquine, halofantrine, luméfantrine, chloroquine, quinine et autres médicaments antipaludiques), compte tenu de leur demi-vie d'élimination.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Eurartesim ne doit pas être utilisé dans le traitement du paludisme à *P. falciparum* sévère (voir rubrique 4.3) et compte tenu de l'insuffisance de données, ne doit pas être utilisé dans le traitement du paludisme causé par *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* ou *Plasmodium ovale*.

La longue demi-vie de la pipéraquline (environ 22 jours) doit être prise en compte si un autre antipaludique doit être instauré en raison de l'échec du traitement par Eurartesim ou en cas de survenue d'un nouvel accès de paludisme (voir ci-dessous et rubriques 4.3 et 4.5).

La pipéraquline est un inhibiteur faible du CYP3A4. La prudence est recommandée en cas d'association d'Eurartesim avec des médicaments pouvant exercer un effet inhibiteur ou inducteur du CYP3A4 ou avec les médicaments substrats de ce cytochrome, en raison du risque de modification des effets thérapeutiques et/ou toxiques de certains médicaments administrés simultanément.

La pipéraquline est également un substrat du CYP3A4. Après administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4, il a été observé une augmentation modérée (< 2 fois) des concentrations plasmatiques de pipéraquline, entraînant une potentialisation éventuelle de l'effet d'allongement de l'intervalle QTc (voir rubrique 4.5).

L'exposition à la pipéraquline peut également être augmentée en cas d'association avec des inhibiteurs faibles ou modérés du CYP3A4 (contraceptifs oraux par exemple). Par conséquent, la prudence s'impose en cas d'administration d'Eurartesim avec tout inhibiteur du CYP3A4 et une surveillance de l'ECG doit être envisagée.

Du fait de l'absence de données PK après administration de doses répétées de pipéraquline, l'administration de tout inhibiteur puissant du CYP3A4 est déconseillée après l'instauration du traitement par Eurartesim (c'est-à-dire après la première dose) (voir rubriques 4.5 et 5.2).

Eurartesim ne doit pas être utilisé pendant le premier trimestre de grossesse si d'autres antipaludiques efficaces et adaptés sont disponibles (voir rubrique 4.6).

En l'absence de données d'une étude de cancérogenèse et d'expérience clinique de cures répétées chez l'homme, il convient de ne pas administrer plus de deux cures d'Eurartesim sur une période de 12 mois (voir rubriques 4.2 et 5.3).

Effets sur la repolarisation cardiaque

Dans les études cliniques d'Eurartesim, un nombre limité d'ECG ont été pratiqués pendant le traitement. Ils ont montré que l'allongement de l'intervalle QTc était plus fréquent et de plus grande amplitude avec Eurartesim qu'avec les comparateurs utilisés (voir rubrique 5.1 pour des informations sur les comparateurs utilisés). Dans ces études cliniques, les événements indésirables cardiaques ont été plus fréquents chez les patients traités par Eurartesim que chez ceux qui recevaient les antipaludiques utilisés comme comparateurs voir rubrique 4.8). Dans l'une des deux études de phase III, une valeur du QTcF > 500 ms a été rapportée chez 3/767 patients (0,4 %) avant la troisième dose d'Eurartesim alors qu'aucun allongement n'était rapporté dans le groupe de patients recevant le traitement comparateur.

L'effet d'Eurartesim sur l'intervalle QTc a été étudié dans une étude en groupes parallèles chez des volontaires sains prenant chaque dose d'Eurartesim avec un repas riche (~1 000 Kcal) ou pauvre (~400 Kcal) en graisses/calories ou à jeun. Par rapport au placebo, les augmentations maximales moyennes de l'intervalle QTcF le 3^e jour d'administration d'Eurartesim ont été de 45,2, 35,5 et 21,0 ms en fonction des conditions d'administration. L'allongement du QTcF observé après administration à jeun a duré de 4 à 11 heures après l'administration de la dernière dose le jour 3. L'allongement moyen du QTcF par rapport aux valeurs sous placebo a ensuite diminué à 11,8 ms après 24 heures et à 7,5 ms après 48 heures. Aucun volontaire sain ayant reçu Eurartesim à jeun n'a présenté d'intervalle QTcF supérieur à 480 ms ou d'augmentation supérieure à 60 ms par rapport aux valeurs initiales. Le nombre de patients présentant un intervalle QTcF supérieur à 480 ms après l'administration avec un repas pauvre en graisses a été de 3/64, tandis que 10/64 patients avaient des valeurs du QTcF au-dessus de ce seuil après l'administration avec un repas riche en graisse. Aucun patient n'a présenté de valeur de l'intervalle QTcF supérieure à 500 ms quelles que soient les conditions d'administration.

Il convient de pratiquer un ECG le plus tôt possible pendant le traitement par Eurartesim et d'effectuer une surveillance de l'ECG chez les patients susceptibles d'avoir un risque plus élevé de développer une arythmie associée à un allongement de l'intervalle QTC (voir ci-dessous).

Lorsque cela est cliniquement pertinent, il est recommandé de pratiquer un ECG chez tous les patients avant la prise de la dernière des trois doses quotidiennes et environ 4 à 6 heures après la dernière dose, car le risque d'allongement de l'intervalle QTc peut être majoré pendant cette période (voir rubrique 5.2). Les intervalles QTc supérieurs à 500 ms sont associés à un risque notable de tachyarythmies ventriculaires pouvant engager le pronostic vital. Par conséquent, l'ECG doit être surveillé pendant les 24 à 48 heures suivantes chez les patients ayant présenté un allongement de cette amplitude. Ces patients ne doivent pas recevoir une autre dose d'Eurartesim et un autre traitement antipaludique doit être instauré.

L'intervalle QTc est apparu plus long chez les femmes et les sujets âgés que les hommes adultes, Par conséquent, les femmes et les sujets âgés peuvent être plus sensibles aux effets des médicaments induisant un allongement de l'intervalle QTc tels qu'Eurartesim et une prudence particulière s'impose.

Anémie hémolytique tardive

Des cas d'anémie hémolytique tardive ont été observés jusqu'à un mois après l'utilisation d'artésunate IV et d'associations à base d'artémisinine orale (ACT - *artemisin-based combination treatment*), y compris des cas impliquant Eurartesim. Les facteurs de risque peuvent être un âge jeune (enfants de moins de 5 ans) et un traitement antérieur par l'artésunate IV.

Il doit être recommandé aux patients et soignants d'être vigilants aux signes et symptômes d'hémolyse post-traitement tels que pâleur, ictère, urines foncées, fièvre, fatigue, essoufflement, sensations vertigineuses et confusion.

Population pédiatrique

Une prudence particulière est recommandée chez les jeunes enfants en cas de vomissements, car ils sont plus susceptibles de développer un déséquilibre électrolytique pouvant majorer l'effet d'Eurartesim sur l'intervalle QT (voir rubrique 4.3).

Insuffisance rénale et hépatique

Eurartesim n'a pas été évalué chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique modérée ou sévère (voir rubrique 4.2). Les concentrations plasmatiques de la pipéraquline pouvant être plus élevées, la prudence est recommandée en cas d'administration d'Eurartesim chez des patients présentant un ictère et/ou une insuffisance hépatique ou rénale modérée ou sévère et la surveillance de l'ECG et de la kaliémie est recommandée.

Chimiorésistance dans la région

Les profils de chimiorésistance de *P. falciparum* peuvent varier en fonction de la région. Une augmentation de la résistance de *P. falciparum* à l'artémisinine et dérivés et/ou à la pipéraquline a été rapportée, principalement en Asie du Sud-Est. En cas d'infections palustres récurrentes confirmées ou suspectées après un traitement par arténimol/pipéraquline, les patients doivent être traités par un antipaludique différent.

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

Eurartesim est contre-indiqué chez les patients recevant d'autres médicaments connus pour prolonger l'intervalle QTc en raison du risque d'interaction pharmacodynamique à l'origine d'un effet additif sur l'intervalle QTc (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Un nombre limité d'études d'interactions pharmacocinétiques ont été réalisées avec Eurartesim chez des volontaires sains adultes. Par conséquent, l'évaluation des interactions potentielles avec d'autres médicaments est basée sur les études *in vivo* ou *in vitro*.

Effet d'Eurartesim sur les médicaments co-administrés

La pipéraquline est métabolisée par le CYP3A4 et est un inhibiteur de cette enzyme. L'administration concomitante d'Eurartesim par voie orale avec 7,5 mg de midazolam oral, un substrat test du CYP3A4, a entraîné une augmentation modérée (≤ 2 fois) des expositions au midazolam et à ses métabolites chez des volontaires sains adultes. Cet effet inhibiteur n'était plus manifeste une semaine

après la dernière administration d'Eurartesim. Par conséquent, une attention particulière s'impose en cas d'association concomitante de médicaments à marge thérapeutique étroite (par exemple antirétroviraux et ciclosporine) avec Eurartesim.

Selon les données *in vitro*, la pipéraquline est faiblement métabolisée par le CYP2C19 est c'est également un inhibiteur de cette enzyme. Il existe un risque de diminution du métabolisme des autres substrats de cette enzyme, tels que l'oméprazole, avec pour conséquence une augmentation de leur concentration plasmatique et donc de leur toxicité.

La pipéraquline peut augmenter le métabolisme des substrats du CYP2E1, résultant en une diminution des concentrations plasmatiques des substrats tels que le paracétamol ou la théophylline et des gaz anesthésiques enflurane, halothane et isoflurane. La principale conséquence de cette interaction pourrait être une diminution de l'efficacité des médicaments administrés simultanément.

L'administration d'arténimol peut entraîner une légère diminution de l'activité du CYP1A2. La prudence est donc recommandée en cas d'administration simultanée d'Eurartesim avec des médicaments à marge thérapeutique étroite et métabolisés par cette enzyme, tels que la théophylline. Les éventuels effets sont peu susceptibles de persister plus de 24 heures après la dernière prise d'arténimol.

Effet des médicaments co-administrés sur Eurartesim

La pipéraquline est métabolisée par le CYP3A4 *in vitro*. L'administration concomitante d'une dose orale unique de clarithromycine (un inhibiteur test puissant du CYP3A4) et d'une dose orale unique d'Eurartesim a entraîné une augmentation modérée (≤ 2 fois) de l'exposition à la pipéraquline chez des volontaires sains adultes. Cette augmentation de l'exposition de l'antipaludique en association peut entraîner une potentialisation de l'effet sur l'intervalle QTc (voir rubrique 4.4). Une prudence particulière s'impose donc en cas d'administration d'Eurartesim chez des patients recevant des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple certains inhibiteurs de la protéase du VIH [atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, ritonavir] ou vérapamil) et une surveillance de l'ECG doit être envisagée en raison du risque d'augmentation de la concentration plasmatique de pipéraquline (voir rubrique 4.4).

Les médicaments qui sont des inducteurs enzymatiques tels que rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, millepertuis (*Hypericum perforatum*) sont susceptibles de diminuer les concentrations plasmatiques de pipéraquline. La concentration d'arténimol peut également être diminuée.

Après administration concomitante avec l'éfavirenz, la concentration plasmatique de pipéraquline était diminuée de 43 %. La diminution des concentrations plasmatiques de pipéraquline et/ou d'arténimol peut entraîner un échec thérapeutique. Par conséquent, l'association d'Eurartesim avec ces médicaments n'est pas recommandée.

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte. L'ampleur des interactions chez les enfants et adolescents n'est pas connue. Les interactions chez les adultes mentionnées ci-dessus et les mises en garde figurant à la rubrique 4.4 doivent être prises en compte pour la population pédiatrique.

Contraceptifs oraux

Eurartesim co-administré chez des femmes volontaires saines n'a exercé qu'un effet minimal sur un contraceptif œstro-progestatif oral en augmentant la vitesse d'absorption de l'éthinylestradiol (exprimée par la moyenne géométrique des C_{max}) d'environ 28 %, mais sans modifier significativement l'exposition à l'éthinylestradiol et au lévonorgestrel ni l'activité contraceptive, comme l'ont montré les concentrations plasmatiques comparables d'hormone folliculo-stimulante (FSH), d'hormone lutéinisante (LH) et de progestérone observées après l'administration du contraceptif oral avec ou sans administration concomitante d'Eurartesim.

Interactions avec les aliments

L'absorption de la pipéraquline est augmentée en présence d'aliments gras (voir rubriques 4.4 et 5.2) et cela peut majorer son effet sur l'intervalle QTc. Par conséquent, Eurartesim ne doit être pris qu'avec de l'eau, comme il est expliqué à la rubrique 4.2. Eurartesim ne doit pas être pris avec du jus de pamplemousse car celui-ci pourrait entraîner une augmentation de la concentration plasmatique de pipéraquline.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe des données limitées (n = 3) sur l'utilisation de l'arténimol/pipéraquline pendant le premier trimestre de grossesse.

Au vu des données animales, Eurartesim est susceptible de provoquer des malformations graves lorsqu'il est administré pendant le premier trimestre de grossesse (voir rubriques 4.4 et 5.3). Les études de reproduction réalisées avec des dérivés de l'artémisinine ont montré un potentiel tératogène, avec un risque plus élevé pendant les premiers mois de gestation (voir rubrique 5.3). La pipéraquline n'a pas été tératogène chez le rat ou le lapin.

Par conséquent, Eurartesim ne doit pas être utilisé pendant le premier trimestre de grossesse si d'autres antipaludiques efficaces et adaptés sont disponibles (voir rubrique 4.4).

Un nombre important de données (plus de 3 000 grossesses) sur l'utilisation de l'arténimol/pipéraquline pendant le deuxième et le troisième trimestres n'a mis en évidence aucun effet pour le fœtus. Dans les études du développement périnatal et postnatal chez le rat, la pipéraquline a été associée à des complications de la mise-bas. Cependant, il n'a pas été observé de retard du développement des nouveau-nés après l'exposition *in utero* ou après allaitement (voir rubrique 5.3).

Par conséquent, si Eurartesim est plus adapté pour une femme enceinte que d'autres traitements combinés à base d'artémisinine pour lesquels il existe une expérience plus étendue (ou que l'association sulfadoxine/pyriméthamine), il peut être utilisé pendant le deuxième et le troisième trimestres de grossesse.

Allaitement

Les données chez l'animal semblent indiquer une excrétion de la pipéraquline dans le lait maternel mais aucune donnée clinique n'est disponible. Les femmes recevant Eurartesim ne doivent pas allaiter pendant le traitement.

Fertilité

Il n'existe pas de données spécifiques concernant les effets de la pipéraquline sur la fertilité ; cependant, aucun effet indésirable n'a été rapporté jusqu'à présent dans le cadre d'une utilisation clinique. De plus, les données des études effectuées chez l'animal montrent que l'arténimol n'a pas d'effet sur la fertilité mâle et femelle.

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

L'analyse des événements indésirables rapportés au cours des études cliniques permet de penser qu'Eurartesim n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines lorsque le patient ne présente plus les symptômes aigus de l'accès de paludisme.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La sécurité d'Eurartesim a été évaluée dans deux études de phase III en ouvert menées chez 1 239 patients pédiatriques d'un âge allant jusqu'à 18 ans et 566 patients adultes âgés de plus de 18 ans traités par Eurartesim.

Dans une étude randomisée au cours de laquelle 767 adultes et enfants atteints de paludisme à *P. falciparum* non compliqué ont été exposés à Eurartesim, des effets indésirables jugés comme étant liés à Eurartesim ont été rapportés chez 25 % des patients. Aucun des effets indésirables (EI) n'a été rapporté avec une incidence ≥ 5 %. Les effets indésirables les plus fréquents observés avec une

incidence $\geq 1,0$ % ont été : céphalées (3,9 %), allongement de l'intervalle QTc (3,4 %), infection à *P. falciparum* (3,0 %), anémie (2,8 %), éosinophilie (1,7 %), diminution de l'hémoglobine (1,7 %), tachycardie sinusale (1,7 %), asthénie (1,6 %), diminution de l'hématocrite (1,6 %), pyrexie (1,5 %), diminution du taux d'érythrocytes (1,4 %). Au total, 6 patients (0,8 %) ont présenté des effets indésirables graves dans l'étude.

Dans une seconde étude randomisée, 1 038 enfants âgés de 6 mois à 5 ans ont été exposés à Eurartesim. Dans cette étude, 71 % des patients ont été considérés comme ayant présenté un événement indésirable lié à Eurartesim. Les effets indésirables suivants ont été observés avec une incidence $\geq 5,0$ % : toux (32 %), pyrexie (22,4 %), grippe (16,0 %), infection à *P. falciparum* (14,1 %), diarrhée (9,4 %), vomissements (5,5 %) et anorexie (5,2 %). Au total, 15 patients (1,5 %) ont présenté des EI graves pendant l'étude.

Liste tabulée des effets indésirables

Dans les tableaux ci-dessous, les effets indésirables sont présentés par classes de systèmes d'organes et classés par fréquence. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Le tableau figurant dans cette rubrique ne concerne que les patients adultes. Un tableau correspondant pour les patients pédiatriques est présenté dans le paragraphe qui suit (Population pédiatrique).

Fréquence des effets indésirables rapportés chez les patients adultes participant aux études cliniques d'Eurartesim et signalés depuis la commercialisation :

| Classe de systèmes d'organes | Très fréquent | Fréquent | Peu fréquent |
|--|----------------------|--|--|
| Infections et infestations | | Infection à <i>P. falciparum</i> | Infection respiratoire Grippe |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | | Anémie | |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | | | Anorexie |
| Affections du système nerveux | | Céphalées | Convulsions Sensations vertigineuses |
| Affections cardiaques | | Allongement de l'intervalle QTc Tachycardie | Troubles de la conduction cardiaque Arythmies sinusales Bradycardie |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | | | Toux |
| Affections gastro-intestinales | | | Vomissements Diarrhée Nausées Douleur abdominale |
| Affections hépatobiliaires | | | Hépatite Lésion hépatocellulaire Hépatomégalie Anomalies du bilan hépatique |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | | | Prurit |

| Classe de systèmes d'organes | Très fréquent | Fréquent | Peu fréquent |
|---|---------------|---------------------|-------------------------|
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | | | Arthralgies Myalgies |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | | Asthénie Pyrexie | |

Description d'effets indésirables sélectionnés

Les effets indésirables observés avec Eurartesim ont été généralement de sévérité légère et la majorité a été non grave. Les effets tels que toux, pyrexie, céphalées, infection à *P. falciparum*, anémie, asthénie, anorexie et les modifications observées des paramètres sanguins sont compatibles avec ceux qui peuvent être attendus chez des patients présentant un accès de paludisme aigu. L'effet sur l'allongement de l'intervalle QTc a été observé le 2^e jour et n'apparaissait plus au 7^e jour (le prochain temps d'évaluation auxquels les ECG ont été pratiqués).

Population pédiatrique

Le tableau ci-dessous présente une vue d'ensemble de la fréquence des effets indésirables chez les patients pédiatriques. La majorité des données pédiatriques est issue d'études chez des enfants africains âgés de 6 mois à 5 ans.

Fréquence des effets indésirables chez les patients pédiatriques participant aux études cliniques d'Eurartesim :

| Classe de systèmes d'organes | Très fréquent | Fréquent | Peu fréquent |
|--|--|---|---|
| Infections et infestations | Grippe Infection à <i>P. falciparum</i> | Infection respiratoire Infection de l'oreille | |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | | Thrombopénie Leucopénie/ neutropénie Leucocytoses, NCA Anémie | Thrombocytémie Splénomégalie Adénopathie Hypochromasie |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | | Anorexie | |
| Affections du système nerveux | | | Convulsions Céphalées |
| Affections oculaires | | Conjonctivite | |
| Affections cardiaques | | Allongement de l'intervalle QT/QTc Fréquence cardiaque irrégulière | Troubles de la conduction cardiaque Souffle cardiaque |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | Toux | | Rhinorrhée Épistaxis |
| Affections gastro-intestinales | | Vomissements Diarrhée Douleur abdominale | Stomatite Nausées |
| Affections hépatobiliaires | | | Hépatite Hépatomégalie Anomalies du bilan hépatique Ictère |

| | | | |
|---|---------|-------------------|---------------------|
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | | Dermatite Rash | Acanthose Prurit |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | | | Arthralgies |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Pyrexie | Asthénie | |

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 – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Dans les études cliniques, 9 patients ont reçu le double de la dose cumulée indiquée d'Eurartesim. Le profil de tolérance chez ces patients n'a pas été différent de celui qui est observé chez les patients recevant la dose recommandée et aucun événement indésirable grave n'a été rapporté.

En cas de surdosage, un traitement symptomatique doit être administré si besoin avec maintien d'une voie d'abord et une surveillance de l'ECG en raison de la possibilité d'allongement de l'intervalle QTc (voir rubrique 4.4).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiprotozoaires, antipaludiques, artémisinine et dérivés, combinaisons. Code ATC : P01BF05

Effets pharmacodynamiques

L'artémimol peut atteindre des concentrations élevées dans les érythrocytes parasités. Il est probable que sa liaison endoperoxyde soit essentielle à l'activité antipaludique, en provoquant l'altération du système membranaire du parasite par l'intermédiaire de la formation des radicaux libres, ce qui inclut notamment :

- Inhibition de la calcium ATPase du réticulum sarcoplasmique/endoplasmique de *P. falciparum*.
- Interférence avec le transport des électrons mitochondriaux.
- Interférence avec les protéines de transport du parasite.
- Perturbation de la fonction mitochondriale du parasite.

Le mécanisme d'action exact de la pipéraquline n'est pas élucidé, mais il est probablement identique à celui de la chloroquine qui est un analogue structural proche. La chloroquine se lie à l'hème toxique (provenant de l'hémoglobine du patient) dans le parasite palustre, en empêchant sa détoxification par une étape de polymérisation.

La pipéraquline est une bisquinoléine et cette classe a montré une bonne activité antiparasitaire *in vitro* sur les souches de *Plasmodium* résistantes à la chloroquine. La structure bisquinolone volumineuse peut être importante pour l'activité sur les souches résistantes à la chloroquine et la pipéraquline pourrait agir par les mécanismes suivants :

- Inhibition des transporteurs qui assure l'exocytose de la chloroquine à partir des vacuoles digestives du parasite.
- Inhibition de la dégradation de l'hème dans les vacuoles digestives du parasite.

Une résistance à la pipéraquine (utilisée en monothérapie) a été rapportée.

L'efficacité et la sécurité d'Eurartesim ont été évaluées dans deux grandes études cliniques randomisées en ouvert :

L'étude DM040010 a été menée en Asie chez des patients adultes et pédiatriques atteints de paludisme à *P. falciparum* non compliqué. Eurartesim a été comparé à l'artésunate + méfloquine (AS + MQ). Le critère d'évaluation principal de jugement était le taux de guérison corrigé par PCR au 63^e jour.

L'étude DM040011 a été menée chez des patients pédiatriques africains atteints de paludisme à *P. falciparum* non compliqué. Eurartesim a été comparé à l'artéméther + luméfantrine (A + L). Le critère d'évaluation principal était le taux de guérison corrigé par le géotypage par PCR, au 28^e jour.

Les résultats pour le critère principal de jugement dans les populations en intention de traiter modifiée (ITTm) (populations définies comme tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement à l'étude, à l'exclusion des patients perdus de vue pour des raisons inconnues) ont été les suivants :

| Étude | Taux de guérison corrigé par PCR (ITTm) | | | |
|-------------------------|---|---------|--------|---|
| | Eurartesim | AS + MQ | A + L | IC à 95 % bilatéral pour la différence entre traitements (Eurartesim - comparateur) ; valeur <i>P</i> |
| DM040010 (n = 1 087) | 97,0 % | 95,3 % | - | (-0,84, 4,19) % ; <i>P</i> = 0,161 |
| DM040011 (n = 1 524) | 92,7 % | - | 94,8 % | (-4,59, 0,45) % ; <i>P</i> = 0,128 |

Dans chaque cas, les résultats ont confirmé qu'Eurartesim n'était pas inférieur au médicament comparateur. Dans les deux études, le taux d'échec thérapeutique réel a été inférieur au seuil d'efficacité de 5 % défini par l'OMS.

Les taux de guérison corrigés par PCR par tranche d'âges dans les populations ITTm sont présentés dans le tableau ci-dessous pour les études asiatique et africaine respectivement :

| Étude | Taux de guérison corrigé par PCR (ITTm) | | | |
|--------------------------------|---|---------|--------|---|
| | Eurartesim | AS + MQ | A + L | IC à 95 % bilatéral pour la différence entre traitements (Eurartesim - comparateur) ; valeur <i>P</i> |
| DM040010 (n = 1 087) | | | | |
| ≤ 5 ans | 100,0 % | 100,0 % | - | - |
| > 5 à ≤ 12 ans | 98,2 % | 96,5 % | - | (-3,67, 7,09) % ; 0,605 |
| > 12 à ≤ 18 ans | 97,3 % | 100,0 % | - | (-6,40, 0,99) % ; 1,000 |
| > 18 à ≤ 64 ans | 96,6 % | 94,4 % | - | (-0,98, 5,30) % ; 0,146 |
| DM040011 (n = 1 524) | | | | |
| ≤ 1 an | 91,5 % | - | 98,5 % | (-12,66, -1,32) % ⁽¹⁾ ; 0,064 |
| > 1 à ≤ 2 ans | 92,6 % | - | 94,6 % | (-6,76, 2,63) % ; 0,413 |
| > 2 à ≤ 5 ans | 93,0 % | - | 94,0 % | (-4,41, 2,47) % ; 0,590 |

⁽¹⁾ Cet IC est une estimation asymptotique parce que l'IC exact n'a pas pu être calculé.

Dans le registre européen de pharmacovigilance, 25 patients pesant 100 kg et plus (de 100 à 121 kg) ont été traités avec 4 comprimés à 320 mg/40 mg de PQP/arténimol pendant 3 jours. Vingt-deux de ces patients ne présentaient plus d'infection parasitaire lors du dernier examen microscopique du prélèvement sanguin ; il n'a pas été réalisé d'examen parasitologique du sang chez trois des patients. Une guérison clinique a été observée chez tous les patients.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les profils pharmacocinétiques de l'arténimol et de la pipéraquline ont été étudiés chez des modèles animaux et chez différentes populations humaines (volontaires sains, patients adultes et patients pédiatriques).

Absorption

L'arténimol est absorbé très rapidement, le T_{max} étant d'environ 1 à 2 heures après administration unique et répétée. Chez des patients, la C_{max} moyenne (% CV) et l' ASC_{INF} de l'arténimol (observées après la première dose d'Eurartesim) ont été respectivement de 752 ng/ml (47 %) et 2,002 ng/ml*h (45 %).

La biodisponibilité de l'arténimol semble être plus élevée chez les patients impaludés que chez les volontaires sains, peut-être parce que le paludisme lui-même exerce un effet sur le devenir de l'arténimol. L'altération de la fonction hépatique associée au paludisme peut être une explication dans le sens où elle entraînerait une augmentation de la biodisponibilité de l'arténimol (diminution de l'effet de premier passage) sans modifier sa demi-vie d'élimination apparente, qui est limitée par la vitesse d'absorption. Chez des hommes volontaires sains à jeun, la C_{max} moyenne et l' ASC_{INF} de l'arténimol ont été respectivement de 180-552 ng/ml et 516-684 ng/ml*h.

L'exposition systémique à l'arténimol a été légèrement plus faible après la dernière dose d'Eurartesim (jusqu'à 15 % par rapport à la première dose). Les paramètres pharmacocinétiques de l'arténimol ont été similaires chez les volontaires sains d'origines asiatique et caucasienne. L'exposition systémique à l'arténimol le dernier jour de traitement a été plus élevée chez les femmes que chez les hommes, avec une différence de l'ordre de 30 %.

Chez les volontaires sains, l'exposition à l'arténimol a été augmentée de 43 % lorsque le médicament a été administré avec un repas riche en graisses/hypercalorique.

La pipéraquline, un composé hautement lipophile, est absorbée lentement. Chez l'homme, le T_{max} de la pipéraquline est d'environ 5 heures après administration de doses uniques et répétées. Chez les patients, la C_{max} moyenne (% CV) et l' ASC_{0-24} (observées après la première dose d'Eurartesim) ont été respectivement de 179 ng/ml (62 %) et 1,679 ng/ml*h (47 %). Du fait de son élimination lente, la pipéraquline s'accumule dans le plasma après des administrations répétées, avec un facteur d'accumulation d'environ 3. Les paramètres pharmacocinétiques de la pipéraquline ont été similaires chez les volontaires sains d'origines asiatique et caucasienne. En revanche, la concentration plasmatique maximale de la pipéraquline le dernier jour de traitement par Eurartesim a été plus élevée chez les femmes volontaires saines que chez les hommes volontaires sains, la différence étant de l'ordre de 30 à 50 %.

Chez les volontaires sains, l'exposition à la pipéraquline est multipliée par 3 environ en cas d'administration avec un repas riche en graisses/hypercalorique. Cet effet pharmacocinétique s'accompagne d'une augmentation de l'effet d'allongement de l'intervalle QT. Par conséquent, Eurartesim doit être pris avec de l'eau 3 heures au moins après le dernier repas et aucun aliment ne doit être consommé pendant les 3 heures suivant la prise de chaque dose (voir rubrique 4.2).

Distribution

La pipéraquline et l'arténimol sont fortement liés aux protéines plasmatiques humaines : la liaison aux protéines observée dans les études *in vitro* a été de 44 à 93 % pour l'arténimol et supérieure à 99 %

pour la pipéraquline. De plus, les données *in vitro* et *in vivo* chez l'animal indiquent que la pipéraquline et l'arténimol ont tendance à s'accumuler dans les érythrocytes.

Chez l'humain, le volume de distribution de l'arténimol est faible (0,8 l/kg, CV 35,5 %). Les paramètres pharmacocinétiques de la pipéraquline observés chez l'humain indiquent que le volume de distribution de cette substance active est important (730 l/kg ; CV 37,5 %).

Biotransformation

L'arténimol est transformé principalement en α -arténimol- β -glycuroconjugué (α -arténimol-G). Les études sur des microsomes hépatiques humains ont montré que l'arténimol était métabolisé en α -arténimol-G par des UDP-glucuronosyltransférases (UGT1A9 et UGT2B7) sans contribution du cytochrome P450 au métabolisme. Les études d'interactions *in vitro* ont montré que l'arténimol est un inhibiteur du CYP1A2 ; par conséquent, l'arténimol peut augmenter les concentrations plasmatiques des substrats du CYP1A2 (voir rubrique 4.5).

Les études de métabolisme *in vitro* ont montré que la pipéraquline est métabolisée par les hépatocytes humains (environ 85 % de la pipéraquline était encore présente après 2 heures d'incubation à 37 °C). La pipéraquline est métabolisée essentiellement par le CYP3A4 et dans une moindre mesure par les CYP2C9 et CYP2C19. La pipéraquline est un inhibiteur du CYP3A4 (également de façon temps-dépendante) et dans une moindre mesure du CYP2C19, tandis qu'elle exerce un effet inducteur sur le CYP2E1.

Aucun effet n'a été observé sur le métabolisme de la pipéraquline dans des hépatocytes humains lorsque la pipéraquline a été incubée avec l'arténimol. Les principaux métabolites de la pipéraquline ont été un produit de clivage de l'acide carboxylique et un produit mono-N-oxydé.

Dans les études menées chez l'homme, la pipéraquline s'est révélé être un inhibiteur faible de l'enzyme CYP3A4, tandis que les inhibiteurs puissants de l'activité de cette enzyme ont entraîné une faible inhibition du métabolisme de la pipéraquline (voir rubrique 4.5).

Élimination

La demi-vie d'élimination de l'arténimol est d'environ 1 heure. La clairance orale moyenne chez les patients adultes impaludés a été de 1,34 l/h/kg. La clairance orale moyenne a été légèrement supérieure chez les patients pédiatriques, cependant les différences ont été mineures (< 20 %). L'arténimol est éliminé par métabolisme (essentiellement par glucuroconjugaison). Chez les volontaires sains, son élimination a été légèrement plus faible chez les femmes que chez les hommes. Les données concernant l'excrétion de l'arténimol chez l'humain sont rares. Cependant, il est rapporté dans la littérature que l'excrétion de la substance active sous forme inchangée dans les urines et les fèces humaines est négligeable pour les dérivés de l'artémisinine.

La demi-vie d'élimination de la pipéraquline est d'environ 22 jours chez les patients adultes et d'environ 20 jours chez les patients pédiatriques. La clairance orale moyenne a été de 2,09 l/h/kg chez les patients impaludés adultes et de 2,43 l/h/kg chez les patients pédiatriques. Du fait de sa longue demi-vie d'élimination, la pipéraquline s'accumule après des administrations répétées.

Les études chez l'animal ont montré que la pipéraquline radiomarquée est excrétée par voie biliaire, l'excrétion urinaire étant négligeable.

Pharmacocinétique dans les populations particulières

Il n'a pas été réalisé d'études pharmacocinétiques spécifiques chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale ou chez les sujets âgés.

Dans une étude pharmacocinétique pédiatrique et sur la base de prélèvements très limités, des différences mineures de la pharmacocinétique de l'arténimol ont été observées entre les populations pédiatrique et adulte. La clairance moyenne (1,45 l/h/kg) a été légèrement plus rapide chez les patients pédiatriques que chez les patients adultes (1,34 l/h/kg), tandis que le volume de distribution moyen a été plus faible chez les patients pédiatriques (0,705 l/kg) que chez les patients adultes (0,801 l/kg).

La même comparaison a montré que la constante de vitesse d'absorption de la pipéraquline et la demi-vie terminale chez l'enfant sont essentiellement similaires à celles observées chez l'adulte. Cependant, la clairance apparente a été plus rapide (1,30 *versus* 1,14 l/h/kg) et le volume apparent total de distribution a été plus faible dans la population pédiatrique (623 *versus* 730 l/kg).

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité générale

Les données de la littérature concernant la toxicité chronique de la pipéraquline chez le chien et le singe indiquent une certaine hépatotoxicité et une diminution légère réversible de la numération leucocytaire et des neutrophiles.

Les observations les plus importantes dans les études de toxicologie en administration répétée chez l'animal ont été une infiltration des macrophages par des matières granulaires basophiles intracytoplasmiques compatible avec une phospholipidose et des lésions dégénératives dans de nombreux organes et tissus. Ces effets indésirables ont été observés chez des animaux soumis à des niveaux d'exposition semblables à ceux utilisés pour l'homme et pourraient avoir une signification clinique. La réversibilité de ces effets toxiques n'est pas établie. L'arténimol et la pipéraquline n'ont pas été génotoxiques/clastogènes dans les tests *in vitro* et *in vivo*.

Il n'a pas été mené d'études de cancérogenèse.

L'arténimol est embryolétal et tératogène chez le rat et le lapin.

La pipéraquline n'a pas induit de malformations chez le rat et le lapin. Dans une étude du développement périnatal et postnatal (segment III) chez des rates traitées à la dose de 80 mg/kg, certains animaux ont présenté un retard dans la mise bas induisant la mortalité des nouveau-nés. Chez les femelles ayant mis bas normalement, le développement, le comportement et la croissance des petits survivants ont été normaux après l'exposition *in utero* ou après allaitement.

Il n'a pas été mené d'études de toxicité sur la reproduction avec l'association d'arténimol et pipéraquline.

Toxicité sur le système nerveux central (SNC)

Il existe un risque de neurotoxicité des dérivés de l'artémisinine chez l'homme et chez l'animal, qui varie significativement en fonction de la dose, de la voie d'administration et du précurseur de l'arténimol administré. Chez l'homme, la neurotoxicité potentielle de l'arténimol administré par voie orale peut être considérée comme très improbable du fait de la clairance rapide de l'arténimol et de l'exposition courte (3 jours de traitement chez les patients impaludés). Il n'a pas été mis en évidence de lésions induites par l'arténimol dans les noyaux spécifiques chez le rat ou le chien, même aux doses létales.

Toxicité cardiovasculaire

Les effets sur la pression artérielle et sur la durée des intervalles PR et QRS sur l'ECG n'ont été observés qu'à des doses élevées de pipéraquline. L'effet cardiaque potentiel le plus important était observé sur la conduction cardiaque.

Dans le test hERG, la CI_{50} a été de 0,15 μmol pour la pipéraquline et de 7,7 μmol pour l'arténimol. L'association d'arténimol et de pipéraquline n'a pas entraîné d'inhibition d'hERG supérieure à celle induite par chaque composé seul.

Phototoxicité

Il n'y a pas de risque de phototoxicité avec l'arténimol car il n'absorbe pas dans l'intervalle de 290 à 700 nm.

La pipéraquline présente une absorption maximale à 352 nm. La pipéraquline étant présente dans la peau (environ 9 % chez le rat albinos et seulement 3 % chez le rat pigmenté), des réactions

phototoxiques légères (œdème et érythème) ont été observées 24 heures après administration orale chez des souris exposées aux rayons UV.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Amidon prégélatinisé

Dextrine

Hypromellose (E464)

Croscarmellose sodique

Stéarate de magnésium (E572)

Pelliculage

Hypromellose (E464)

Dioxyde de titane (E171)

Macrogol 400

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés d'Eurartesim sont présentés en plaquettes en PVC/PVDC/aluminium contenant 3 comprimés.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

Alfasigma S.p.A

Via Ragazzi del '99, n. 5

40133 Bologna

Italie

Tél. : +39 051 6489602

Fax : +39 051 388689

E-mail : antonietta.pazardjiklian@alfasigma.com

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

EU/1/11/716/005

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

Date de première autorisation : 27 octobre 2011

Date du dernier renouvellement : 9 septembre 2016

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Eurartesim 320 mg/40 mg, comprimés pelliculés.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 320 mg de pipéraquline tétraphosphate (sous forme de tétrahydrate ; PQP) et 40 mg d'arténimol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimé pelliculé oblong biconvexe blanc (dimensions 16 x 8 mm, épaisseur 5,5 mm) portant une barre de cassure avec deux lettres « σ » sur une face.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Eurartesim est indiqué dans le traitement du paludisme non compliqué causé par *Plasmodium falciparum* chez les adultes, les adolescents, les enfants et les nourrissons âgés de 6 mois et plus et pesant 5 kg ou plus.

Il convient de prendre en considération les recommandations officielles pour le choix du traitement antipaludique adapté pour la prise en charge locale du paludisme, notamment les informations sur la prévalence de la résistance à l'arténimol/pipéraquline dans la région dans laquelle l'infection a été acquise (voir rubrique 4.4).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Le traitement sera administré en 1 prise par jour à heure fixe pendant 3 jours.

La dose sera adaptée en fonction du poids corporel, conformément au tableau figurant ci-après :

| Poids corporel (kg) | Dose quotidienne (mg) | | (Dosage du comprimé et nombre de comprimés par prise) |
|---------------------|-----------------------|-----------|---|
| | Pipéraquline (PQP) | Arténimol | |
| 5 à < 7 | 80 | 10 | ½ comprimé à 160/20 mg |
| 7 à < 13 | 160 | 20 | 1 comprimé à 160/20 mg |
| 13 à < 24 | 320 | 40 | 1 comprimé à 320 mg/40 mg |
| 24 à < 36 | 640 | 80 | 2 comprimés à 320 mg/40 mg |
| 36 à < 75 | 960 | 120 | 3 comprimés à 320 mg/40 mg |
| > 75* | 1 280 | 160 | 4 comprimés à 320 mg/40 mg |

* Voir rubrique 5.1.

En cas de vomissements dans les 30 minutes suivant la prise d'Eurartesim, la dose entière sera réadministrée ; en cas de vomissements dans les 30 à 60 minutes, une demi-dose sera réadministrée. Ne pas renouveler la prise plus de 2 fois. En cas de vomissement de la seconde dose, il convient d'avoir recours à un autre traitement antipaludique.

En cas d'omission d'une dose, celle-ci doit être prise dès que possible et le schéma posologique recommandé doit ensuite être poursuivi jusqu'à ce que la cure complète de traitement soit terminée.

Il n'existe pas de données concernant une seconde cure de traitement.

Les patients ne doivent pas recevoir plus de deux cures d'Eurartesim sur une période de 12 mois (voir rubriques 4.4 et 5.3).

Du fait de la longue demi-vie d'élimination de la pipéraquline, la seconde cure d'Eurartesim ne doit pas être administrée dans les deux mois suivant la fin de la première cure (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Populations particulières

Sujets âgés

Les études cliniques d'Eurartesim comprimés n'ayant pas inclus de patients âgés de 65 ans et plus, aucune recommandation posologique ne peut être faite. Compte tenu de la possibilité d'une diminution de la fonction hépatique et rénale liée à l'âge ainsi que de potentielles atteintes cardiaques sous-jacentes (voir rubriques 4.3 et 4.4), la prudence s'impose en cas d'administration du médicament chez des patients âgés.

Insuffisance hépatique et insuffisance rénale

Eurartesim n'a pas été évalué chez les sujets présentant une insuffisance rénale ou hépatique modérée ou sévère. La prudence est donc recommandée en cas d'administration d'Eurartesim chez ces patients (voir rubrique 4.4)

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Eurartesim chez les nourrissons âgés de moins de 6 mois et chez les enfants pesant moins de 5 kg n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible pour ces sous-groupes pédiatriques.

Mode d'administration

Eurartesim doit être pris par voie orale avec de l'eau, sans aliments.
Chaque dose sera prise au moins 3 heures après le dernier repas.
Les patients ne doivent consommer aucun aliment pendant les 3 heures suivant la prise d'une dose.

Pour les patients incapables d'avaler les comprimés, tels que les nourrissons et les jeunes enfants, les comprimés peuvent être écrasés et mélangés avec de l'eau. Le mélange doit être utilisé immédiatement après la préparation.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Paludisme sévère selon la définition de l'OMS.
- Syndrome du QT long congénital connu, ou toute pathologie connue pour prolonger l'intervalle QTc.
- Antécédents d'arythmies cardiaques symptomatiques ou bradycardie cliniquement significative.
- Affections cardiaques prédisposant aux arythmies telles qu'hypertension sévère, hypertrophie ventriculaire gauche (incluant cardiomyopathie hypertrophique) ou insuffisance cardiaque congestive accompagnée d'une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche.
- Déséquilibres électrolytiques, en particulier hypokaliémie, hypocalcémie ou hypomagnésémie.
- Traitement par des médicaments connus pour induire un allongement de l'intervalle QTc. Ces médicaments incluent (mais de façon non exhaustive) :
 - Antiarythmiques (par exemple amiodarone, disopyramide, dofétilide, ibutilide, procaïnamide, quinidine, hydroquinidine, sotalol).
 - Neuroleptiques (par exemple phénothiazines, sertindole, sultopride, chlorpromazine, halopéridol, mésoridazine, pimozide ou thioridazine), antidépresseurs.
 - Certains médicaments anti-infectieux incluant les médicaments des classes suivantes:
 - macrolides (par exemple érythromycine, clarithromycine),
 - fluoroquinolones (par exemple moxifloxacine, sparfloxacine),
 - médicaments antifongiques imidazolés et triazolés
 - et pentamidine et saquinavir.
 - Certains antihistaminiques non sédatifs (par exemple terféfadine, astémizole, mizolastine)
 - Cisapride, dropéridol, dompéridone, bépridil, diphémanil, probucol, lévométhadyl, méthadone, alcaloïdes de la pervenche, trioxyde d'arsenic.
- Traitement récent par des médicaments connus pour induire un allongement de l'intervalle QTc susceptibles d'être toujours présents dans la circulation au moment de l'instauration du traitement par Eurartesim (par exemple méfloquine, halofantrine, luméfantrine, chloroquine, quinine et autres médicaments antipaludiques), compte tenu de leur demi-vie d'élimination.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Eurartesim ne doit pas être utilisé dans le traitement du paludisme à *P. falciparum* sévère (voir rubrique 4.3) et compte tenu de l'insuffisance de données, ne doit pas être utilisé dans le traitement du paludisme causé par *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* ou *Plasmodium ovale*.

La longue demi-vie de la pipéraquline (environ 22 jours) doit être prise en compte si un autre antipaludique doit être instauré en raison de l'échec du traitement par Eurartesim ou en cas de survenue d'un nouvel accès de paludisme (voir ci-dessous et rubriques 4.3 et 4.5).

La pipéraquline est un inhibiteur faible du CYP3A4. La prudence est recommandée en cas d'association d'Eurartesim avec des médicaments pouvant exercer un effet inhibiteur ou inducteur du CYP3A4 ou avec les médicaments substrats de ce cytochrome, en raison du risque de modification des effets thérapeutiques et/ou toxiques de certains médicaments administrés simultanément.

La pipéraquline est également un substrat du CYP3A4. Après administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4, il a été observé une augmentation modérée (< 2 fois) des concentrations plasmatiques de pipéraquline, entraînant une potentialisation éventuelle de l'effet d'allongement de l'intervalle QTc (voir rubrique 4.5).

L'exposition à la pipéraquline peut également être augmentée en cas d'association avec des inhibiteurs faibles ou modérés du CYP3A4 (contraceptifs oraux par exemple). Par conséquent, la prudence s'impose en cas d'administration d'Eurartesim avec tout inhibiteur du CYP3A4 et une surveillance de l'ECG doit être envisagée.

Du fait de l'absence de données PK après administration de doses répétées de pipéraquline, l'administration de tout inhibiteur puissant du CYP3A4 est déconseillée après l'instauration du traitement par Eurartesim (c'est-à-dire après la première dose) (voir rubriques 4.5 et 5.2).

Eurartesim ne doit pas être utilisé pendant le premier trimestre de grossesse si d'autres antipaludiques efficaces et adaptés sont disponibles (voir rubrique 4.6).

En l'absence de données d'une étude de cancérogenèse et d'expérience clinique de cures répétées chez l'homme, il convient de ne pas administrer plus de deux cures d'Eurartesim sur une période de 12 mois (voir rubriques 4.2 et 5.3).

Effets sur la repolarisation cardiaque

Dans les études cliniques d'Eurartesim, un nombre limité d'ECG ont été pratiqués pendant le traitement. Ils ont montré que l'allongement de l'intervalle QTc était plus fréquent et de plus grande amplitude avec Eurartesim qu'avec les comparateurs utilisés (voir rubrique 5.1 pour des informations sur les comparateurs utilisés). Dans ces études cliniques, les événements indésirables cardiaques ont été plus fréquents chez les patients traités par Eurartesim que chez ceux qui recevaient les antipaludiques utilisés comme comparateurs voir rubrique 4.8). Dans l'une des deux études de phase III, une valeur du QTcF > 500 ms a été rapportée chez 3/767 patients (0,4 %) avant la troisième dose d'Eurartesim alors qu'aucun allongement n'était rapporté dans le groupe de patients recevant le traitement comparateur.

L'effet d'Eurartesim sur l'intervalle QTc a été étudié dans une étude en groupes parallèles chez des volontaires sains prenant chaque dose d'Eurartesim avec un repas riche (~1 000 Kcal) ou pauvre (~400 Kcal) en graisses/calories ou à jeun. Par rapport au placebo, les augmentations maximales moyennes de l'intervalle QTcF le 3^e jour d'administration d'Eurartesim ont été de 45,2, 35,5 et 21,0 ms en fonction des conditions d'administration. L'allongement du QTcF observé après administration à jeun a duré de 4 à 11 heures après l'administration de la dernière dose le jour 3. L'allongement moyen du QTcF par rapport aux valeurs sous placebo a ensuite diminué à 11,8 ms après 24 heures et à 7,5 ms après 48 heures. Aucun volontaire sain ayant reçu Eurartesim à jeun n'a présenté d'intervalle QTcF supérieur à 480 ms ou d'augmentation supérieure à 60 ms par rapport aux valeurs initiales. Le nombre de patients présentant un intervalle QTcF supérieur à 480 ms après

l'administration avec un repas pauvre en graisses a été de 3/64, tandis que 10/64 patients avaient des valeurs du QTcF au-dessus de ce seuil après l'administration avec un repas riche en graisse. Aucun patient n'a présenté de valeur de l'intervalle QTcF supérieure à 500 ms quelles que soient les conditions d'administration.

Il convient de pratiquer un ECG le plus tôt possible pendant le traitement par Eurartesim et d'effectuer une surveillance de l'ECG chez les patients susceptibles d'avoir un risque plus élevé de développer une arythmie associée à un allongement de l'intervalle QTc (voir ci-dessous).

Lorsque cela est cliniquement pertinent, il est recommandé de pratiquer un ECG chez tous les patients avant la prise de la dernière des trois doses quotidiennes et environ 4 à 6 heures après la dernière dose, car le risque d'allongement de l'intervalle QTc peut être majoré pendant cette période (voir rubrique 5.2). Les intervalles QTc supérieurs à 500 ms sont associés à un risque notable de tachyarythmies ventriculaires pouvant engager le pronostic vital. Par conséquent, l'ECG doit être surveillé pendant les 24 à 48 heures suivantes chez les patients ayant présenté un allongement de cette amplitude. Ces patients ne doivent pas recevoir une autre dose d'Eurartesim et un autre traitement antipaludique doit être instauré.

L'intervalle QTc est apparu plus long chez les femmes et les sujets âgés que les hommes adultes, Par conséquent, les femmes et les sujets âgés peuvent être plus sensibles aux effets des médicaments induisant un allongement de l'intervalle QTc tels qu'Eurartesim et une prudence particulière s'impose.

Anémie hémolytique tardive

Des cas d'anémie hémolytique tardive ont été observés jusqu'à un mois après l'utilisation d'artésunate IV et d'associations à base d'artémisinine orale (ACT - *artemisin-based combination treatment*), y compris des cas impliquant Eurartesim. Les facteurs de risque peuvent être un âge jeune (enfants de moins de 5 ans) et un traitement antérieur par l'artésunate IV.

Il doit être recommandé aux patients et soignants d'être vigilants aux signes et symptômes d'hémolyse post-traitement tels que pâleur, ictère, urines foncées, fièvre, fatigue, essoufflement, sensations vertigineuses et confusion.

Population pédiatrique

Une prudence particulière est recommandée chez les jeunes enfants en cas de vomissements, car ils sont plus susceptibles de développer un déséquilibre électrolytique pouvant majorer l'effet d'Eurartesim sur l'intervalle QT (voir rubrique 4.3).

Insuffisance rénale et hépatique

Eurartesim n'a pas été évalué chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique modérée ou sévère (voir rubrique 4.2). Les concentrations plasmatiques de la pipéraquline pouvant être plus élevées, la prudence est recommandée en cas d'administration d'Eurartesim chez des patients présentant un ictère et/ou une insuffisance hépatique ou rénale modérée ou sévère et la surveillance de l'ECG et de la kaliémie est recommandée.

Chimiorésistance dans la région

Les profils de chimiorésistance de *P. falciparum* peuvent varier en fonction de la région. Une augmentation de la résistance de *P. falciparum* à l'artémisinine et dérivés et/ou à la pipéraquline a été rapportée, principalement en Asie du Sud-Est. En cas d'infections palustres récurrentes confirmées ou suspectées après un traitement par arténimol/pipéraquline, les patients doivent être traités par un antipaludique différent.

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

Eurartesim est contre-indiqué chez les patients recevant d'autres médicaments connus pour prolonger l'intervalle QTc en raison du risque d'interaction pharmacodynamique à l'origine d'un effet additif sur l'intervalle QTc (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Un nombre limité d'études d'interactions pharmacocinétiques ont été réalisées avec Eurartesim chez des volontaires sains adultes. Par conséquent, l'évaluation des interactions potentielles avec d'autres médicaments est basée sur les études *in vivo* ou *in vitro*.

Effet d'Eurartesim sur les médicaments co-administrés

La pipéraquline est métabolisée par le CYP3A4 et est un inhibiteur de cette enzyme. L'administration concomitante d'Eurartesim par voie orale avec 7,5 mg de midazolam oral, un substrat test du CYP3A4, a entraîné une augmentation modérée (≤ 2 fois) des expositions au midazolam et à ses métabolites chez des volontaires sains adultes. Cet effet inhibiteur n'était plus manifeste une semaine après la dernière administration d'Eurartesim. Par conséquent, une attention particulière s'impose en cas d'association concomitante de médicaments à marge thérapeutique étroite (par exemple antirétroviraux et ciclosporine) avec Eurartesim.

Selon les données *in vitro*, la pipéraquline est faiblement métabolisée par le CYP2C19 est c'est également un inhibiteur de cette enzyme. Il existe un risque de diminution du métabolisme des autres substrats de cette enzyme, tels que l'oméprazole, avec pour conséquence une augmentation de leur concentration plasmatique et donc de leur toxicité.

La pipéraquline peut augmenter le métabolisme des substrats du CYP2E1, résultant en une diminution des concentrations plasmatiques des substrats tels que le paracétamol ou la théophylline et des gaz anesthésiques enflurane, halothane et isoflurane. La principale conséquence de cette interaction pourrait être une diminution de l'efficacité des médicaments administrés simultanément.

L'administration d'arténimol peut entraîner une légère diminution de l'activité du CYP1A2. La prudence est donc recommandée en cas d'administration simultanée d'Eurartesim avec des médicaments à marge thérapeutique étroite et métabolisés par cette enzyme, tels que la théophylline. Les éventuels effets sont peu susceptibles de persister plus de 24 heures après la dernière prise d'arténimol.

Effet des médicaments co-administrés sur Eurartesim

La pipéraquline est métabolisée par le CYP3A4 *in vitro*. L'administration concomitante d'une dose orale unique de clarithromycine (un inhibiteur test puissant du CYP3A4) et d'une dose orale unique d'Eurartesim a entraîné une augmentation modérée (≤ 2 fois) de l'exposition à la pipéraquline chez des volontaires sains adultes. Cette augmentation de l'exposition de l'antipaludique en association peut entraîner une potentialisation de l'effet sur l'intervalle QTc (voir rubrique 4.4). Une prudence particulière s'impose donc en cas d'administration d'Eurartesim chez des patients recevant des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple certains inhibiteurs de la protéase du VIH [atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, ritonavir] ou vérapamil) et une surveillance de l'ECG doit être envisagée en raison du risque d'augmentation de la concentration plasmatique de pipéraquline (voir rubrique 4.4).

Les médicaments qui sont des inducteurs enzymatiques tels que rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, millepertuis (*Hypericum pervoratum*) sont susceptibles de diminuer les concentrations plasmatiques de pipéraquline. La concentration d'arténimol peut également être diminuée.

Après administration concomitante avec l'éfavirenz, la concentration plasmatique de pipéraquline était diminuée de 43 %. La diminution des concentrations plasmatiques de pipéraquline et/ou d'arténimol peut entraîner un échec thérapeutique. Par conséquent, l'association d'Eurartesim avec ces médicaments n'est pas recommandée.

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte. L'ampleur des interactions chez les enfants et adolescents n'est pas connue. Les interactions chez les adultes mentionnées ci-dessus et les mises en garde figurant à la rubrique 4.4 doivent être prises en compte pour la population pédiatrique.

Contraceptifs oraux

Eurartesim co-administré chez des femmes volontaires saines n'a exercé qu'un effet minimal sur un contraceptif œstro-progestatif oral en augmentant la vitesse d'absorption de l'éthinylestradiol (exprimée par la moyenne géométrique des C_{max}) d'environ 28 %, mais sans modifier significativement l'exposition à l'éthinylestradiol et au lévonorgestrel ni l'activité contraceptive, comme l'ont montré les concentrations plasmatiques comparables d'hormone folliculo-stimulante (FSH), d'hormone lutéinisante (LH) et de progestérone observées après l'administration du contraceptif oral avec ou sans administration concomitante d'Eurartesim.

Interactions avec les aliments

L'absorption de la pipéraquline est augmentée en présence d'aliments gras (voir rubriques 4.4 et 5.2) et cela peut majorer son effet sur l'intervalle QTc. Par conséquent, Eurartesim ne doit être pris qu'avec de l'eau, comme il est expliqué à la rubrique 4.2. Eurartesim ne doit pas être pris avec du jus de pamplemousse car celui-ci pourrait entraîner une augmentation de la concentration plasmatique de pipéraquline.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe des données limitées (n = 3) sur l'utilisation de l'arténimol/pipéraquline pendant le premier trimestre de grossesse.

Au vu des données animales, Eurartesim est susceptible de provoquer des malformations graves lorsqu'il est administré pendant le premier trimestre de grossesse (voir rubriques 4.4 et 5.3). Les études de reproduction réalisées avec des dérivés de l'artémisinine ont montré un potentiel tératogène, avec un risque plus élevé pendant les premiers mois de gestation (voir rubrique 5.3). La pipéraquline n'a pas été tératogène chez le rat ou le lapin.

Par conséquent, Eurartesim ne doit pas être utilisé pendant le premier trimestre de grossesse si d'autres antipaludiques efficaces et adaptés sont disponibles (voir rubrique 4.4).

Un nombre important de données (plus de 3 000 grossesses) sur l'utilisation de l'arténimol/pipéraquline pendant le deuxième et le troisième trimestres n'a mis en évidence aucun effet pour le fœtus. Dans les études du développement périnatal et postnatal chez le rat, la pipéraquline a été associée à des complications de la mise-bas. Cependant, il n'a pas été observé de retard du développement des nouveau-nés après l'exposition *in utero* ou après allaitement (voir rubrique 5.3).

Par conséquent, si Eurartesim est plus adapté pour une femme enceinte que d'autres traitements combinés à base d'artémisinine pour lesquels il existe une expérience plus étendue (ou que l'association sulfadoxine/pyriméthamine), il peut être utilisé pendant le deuxième et le troisième trimestres de grossesse.

Allaitement

Les données chez l'animal semblent indiquer une excrétion de la pipéraquline dans le lait maternel mais aucune donnée clinique n'est disponible. Les femmes recevant Eurartesim ne doivent pas allaiter pendant le traitement.

Fertilité

Il n'existe pas de données spécifiques concernant les effets de la pipéraquline sur la fertilité ; cependant, aucun effet indésirable n'a été rapporté jusqu'à présent dans le cadre d'une utilisation clinique. De plus, les données des études effectuées chez l'animal montrent que l'arténimol n'a pas d'effet sur la fertilité mâle et femelle.

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

L'analyse des événements indésirables rapportés au cours des études cliniques permet de penser qu'Eurartesim n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines lorsque le patient ne présente plus les symptômes aigus de l'accès de paludisme.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La sécurité d'Eurartesim a été évaluée dans deux études de phase III en ouvert menées chez 1 239 patients pédiatriques d'un âge allant jusqu'à 18 ans et 566 patients adultes âgés de plus de 18 ans traités par Eurartesim.

Dans une étude randomisée au cours de laquelle 767 adultes et enfants atteints de paludisme à *P. falciparum* non compliqué ont été exposés à Eurartesim, des effets indésirables jugés comme étant liés à Eurartesim ont été rapportés chez 25 % des patients. Aucun des effets indésirables (EI) n'a été rapporté avec une incidence ≥ 5 %. Les effets indésirables les plus fréquents observés avec une incidence $\geq 1,0$ % ont été : céphalées (3,9 %), allongement de l'intervalle QTc (3,4 %), infection à *P. falciparum* (3,0 %), anémie (2,8 %), éosinophilie (1,7 %), diminution de l'hémoglobine (1,7 %), tachycardie sinusale (1,7 %), asthénie (1,6 %), diminution de l'hématocrite (1,6 %), pyrexie (1,5 %), diminution du taux d'érythrocytes (1,4 %). Au total, 6 patients (0,8 %) ont présenté des effets indésirables graves dans l'étude.

Dans une seconde étude randomisée, 1 038 enfants âgés de 6 mois à 5 ans ont été exposés à Eurartesim. Dans cette étude, 71 % des patients ont été considérés comme ayant présenté un événement indésirable lié à Eurartesim. Les effets indésirables suivants ont été observés avec une incidence $\geq 5,0$ % : toux (32 %), pyrexie (22,4 %), grippe (16,0 %), infection à *P. falciparum* (14,1 %), diarrhée (9,4 %), vomissements (5,5 %) et anorexie (5,2 %). Au total, 15 patients (1,5 %) ont présenté des EI graves pendant l'étude.

Liste tabulée des effets indésirables

Dans les tableaux ci-dessous, les effets indésirables sont présentés par classes de systèmes d'organes et classés par fréquence. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Le tableau figurant dans cette rubrique ne concerne que les patients adultes. Un tableau correspondant pour les patients pédiatriques est présenté dans le paragraphe qui suit (Population pédiatrique).

Fréquence des effets indésirables rapportés chez les patients adultes participant aux études cliniques d'Eurartesim et signalés depuis la commercialisation :

| Classe de systèmes d'organes | Très fréquent | Fréquent | Peu fréquent |
|--|---------------|--|---|
| Infections et infestations | | Infection à <i>P. falciparum</i> | Infection respiratoire Grippe |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | | Anémie | |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | | | Anorexie |
| Affections du système nerveux | | Céphalées | Convulsions Sensations vertigineuses |
| Affections cardiaques | | Allongement de l'intervalle QTc Tachycardie | Troubles de la conduction cardiaque Arythmies sinusales Bradycardie |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | | | Toux |

| Classe de systèmes d'organes | Très fréquent | Fréquent | Peu fréquent |
|---|---------------|---------------------|--|
| Affections gastro-intestinales | | | Vomissements Diarrhée Nausées Douleur abdominale |
| Affections hépatobiliaires | | | Hépatite Lésion hépatocellulaire Hépatomégalie Anomalies du bilan hépatique |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | | | Prurit |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | | | Arthralgies Myalgies |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | | Asthénie Pyrexie | |

Description d'effets indésirables sélectionnés

Les effets indésirables observés avec Eurartesim ont été généralement de sévérité légère et la majorité a été non grave. Les effets tels que toux, pyrexie, céphalées, infection à *P. falciparum*, anémie, asthénie, anorexie et les modifications observées des paramètres sanguins sont compatibles avec ceux qui peuvent être attendus chez des patients présentant un accès de paludisme aigu. L'effet sur l'allongement de l'intervalle QTc a été observé le 2^e jour et n'apparaissait plus au 7^e jour (le prochain temps d'évaluation auxquels les ECG ont été pratiqués).

Population pédiatrique

Le tableau ci-dessous présente une vue d'ensemble de la fréquence des effets indésirables chez les patients pédiatriques. La majorité des données pédiatriques est issue d'études chez des enfants africains âgés de 6 mois à 5 ans.

Fréquence des effets indésirables chez les patients pédiatriques participant aux études cliniques d'Eurartesim :

| Classe de systèmes d'organes | Très fréquent | Fréquent | Peu fréquent |
|---|--|---|---|
| Infections et infestations | Grippe Infection à <i>P. falciparum</i> | Infection respiratoire Infection de l'oreille | |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | | Thrombopénie Leucopénie/ neutropénie Leucocytoses, NCA Anémie | Thrombocytémie Splénomégalie Adénopathie Hypochromasie |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | | Anorexie | |
| Affections du système nerveux | | | Convulsions Céphalées |
| Affections oculaires | | Conjonctivite | |
| Affections cardiaques | | Allongement de l'intervalle QT/QTc Fréquence cardiaque irrégulière | Troubles de la conduction cardiaque Souffle cardiaque |

| | | | |
|---|---------|--|---|
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | Toux | | Rhinorrhée Épistaxis |
| Affections gastro-intestinales | | Vomissements Diarrhée Douleur abdominale | Stomatite Nausées |
| Affections hépatobiliaires | | | Hépatite Hépatomégalie Anomalies du bilan hépatique Ictère |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | | Dermatite Rash | Acanthose Prurit |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | | | Arthralgies |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Pyrexie | Asthénie | |

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 – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Dans les études cliniques, 9 patients ont reçu le double de la dose cumulée indiquée d'Eurartesim. Le profil de tolérance chez ces patients n'a pas été différent de celui qui est observé chez les patients recevant la dose recommandée et aucun événement indésirable grave n'a été rapporté.

En cas de surdosage, un traitement symptomatique doit être administré si besoin avec maintien d'une voie d'abord et une surveillance de l'ECG en raison de la possibilité d'allongement de l'intervalle QTc (voir rubrique 4.4).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiprotozoaires, antipaludiques, artémisinine et dérivés, combinaisons. Code ATC : P01BF05

Effets pharmacodynamiques

L'arténimol peut atteindre des concentrations élevées dans les érythrocytes parasités. Il est probable que sa liaison endoperoxyde soit essentielle à l'activité antipaludique, en provoquant l'altération du système membranaire du parasite par l'intermédiaire de la formation des radicaux libres, ce qui inclut notamment :

- Inhibition de la calcium ATPase du réticulum sarcoplasmique/endoplasmique de *P. falciparum*.
- Interférence avec le transport des électrons mitochondriaux.
- Interférence avec les protéines de transport du parasite.
- Perturbation de la fonction mitochondriale du parasite.

Le mécanisme d'action exact de la pipéraquline n'est pas élucidé, mais il est probablement identique à celui de la chloroquine qui est un analogue structurel proche. La chloroquine se lie à l'hème toxique

(provenant de l'hémoglobine du patient) dans le parasite palustre, en empêchant sa détoxification par une étape de polymérisation.

La pipéraquline est une bisquinoléine et cette classe a montré une bonne activité antiparasitaire *in vitro* sur les souches de *Plasmodium* résistantes à la chloroquine. La structure bisquinolone volumineuse peut être importante pour l'activité sur les souches résistantes à la chloroquine et la pipéraquline pourrait agir par les mécanismes suivants :

- Inhibition des transporteurs qui assure l'exocytose de la chloroquine à partir des vacuoles digestives du parasite
- Inhibition de la dégradation de l'hème dans les vacuoles digestives du parasite.

Une résistance à la pipéraquline (utilisée en monothérapie) a été rapportée.

L'efficacité et la sécurité d'Eurartesim ont été évaluées dans deux grandes études cliniques randomisées en ouvert :

L'étude DM040010 a été menée en Asie chez des patients adultes et pédiatriques atteints de paludisme à *P. falciparum* non compliqué. Eurartesim a été comparé à l'artésunate + méfloquine (AS + MQ). Le critère d'évaluation principal de jugement était le taux de guérison corrigé par PCR au 63^e jour.

L'étude DM040011 a été menée chez des patients pédiatriques africains atteints de paludisme à *P. falciparum* non compliqué. Eurartesim a été comparé à l'artéméther + luméfantrine (A + L). Le critère d'évaluation principal était le taux de guérison corrigé par le génotypage par PCR, au 28^e jour. Les résultats pour le critère principal de jugement dans les populations en intention de traiter modifiée (ITTm) (populations définies comme tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement à l'étude, à l'exclusion des patients perdus de vue pour des raisons inconnues) ont été les suivants :

| Étude | Taux de guérison corrigé par PCR (ITTm) | | | |
|-------------------------|---|---------|--------|---|
| | Eurartesim | AS + MQ | A + L | IC à 95 % bilatéral pour la différence entre traitements (Eurartesim - comparateur) ; valeur <i>P</i> |
| DM040010 (n = 1 087) | 97,0 % | 95,3 % | - | (-0,84, 4,19) % ; <i>P</i> = 0,161 |
| DM040011 (n = 1 524) | 92,7 % | - | 94,8 % | (-4,59, 0,45) % ; <i>P</i> = 0,128 |

Dans chaque cas, les résultats ont confirmé qu'Eurartesim n'était pas inférieur au médicament comparateur. Dans les deux études, le taux d'échec thérapeutique réel a été inférieur au seuil d'efficacité de 5 % défini par l'OMS.

Les taux de guérison corrigés par PCR par tranche d'âges dans les populations ITTm sont présentés dans le tableau ci-dessous pour les études asiatique et africaine respectivement :

| Étude | Taux de guérison corrigé par PCR (ITTm) | | | |
|-------------------------|---|---------|-------|---|
| | Eurartesim | AS + MQ | A + L | IC à 95 % bilatéral pour la différence entre traitements (Eurartesim - comparateur) ; valeur <i>P</i> |
| DM040010 (n = 1 087) | 100,0 % | 100,0 % | - | - |

| Étude | Taux de guérison corrigé par PCR (ITTm) | | | |
|--------------------------------|---|---------|--------|---|
| | Eurartesim | AS + MQ | A + L | IC à 95 % bilatéral pour la différence entre traitements (Eurartesim - comparateur) ; valeur <i>P</i> |
| ≤ 5 ans | 98,2 % | 96,5 % | - | (-3,67, 7,09) % ; 0,605 |
| > 5 à ≤ 12 ans | 97,3 % | 100,0 % | - | (-6,40, 0,99) % ; 1,000 |
| > 12 à ≤ 18 ans | 96,6 % | 94,4 % | - | (-0,98, 5,30) % ; 0,146 |
| > 18 à ≤ 64 ans | | | | |
| DM040011 (n = 1 524) | | | | |
| ≤ 1 an | 91,5 % | - | 98,5 % | (-12,66, -1,32) % ⁽¹⁾ ; 0,064 |
| > 1 à ≤ 2 ans | 92,6 % | - | 94,6 % | (-6,76, 2,63) % ; 0,413 |
| > 2 à ≤ 5 ans | 93,0 % | - | 94,0 % | (-4,41, 2,47) % ; 0,590 |

⁽¹⁾ Cet IC est une estimation asymptotique parce que l'IC exact n'a pas pu être calculé.

Dans le registre européen de pharmacovigilance, 25 patients pesant 100 kg et plus (de 100 à 121 kg) ont été traités avec 4 comprimés à 320 mg/40 mg de PQP/arténimol pendant 3 jours. Vingt-deux de ces patients ne présentaient plus d'infection parasitaire lors du dernier examen microscopique du prélèvement sanguin ; il n'a pas été réalisé d'examen parasitologique du sang chez trois des patients. Une guérison clinique a été observée chez tous les patients.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les profils pharmacocinétiques de l'arténimol et de la pipéraquline ont été étudiés chez des modèles animaux et chez différentes populations humaines (volontaires sains, patients adultes et patients pédiatriques).

Absorption

L'arténimol est absorbé très rapidement, le T_{max} étant d'environ 1 à 2 heures après administration unique et répétée. Chez des patients, la C_{max} moyenne (% CV) et l' ASC_{INF} de l'arténimol (observées après la première dose d'Eurartesim) ont été respectivement de 752 ng/ml (47 %) et 2,002 ng/ml*h (45 %).

La biodisponibilité de l'arténimol semble être plus élevée chez les patients impaludés que chez les volontaires sains, peut-être parce que le paludisme lui-même exerce un effet sur le devenir de l'arténimol. L'altération de la fonction hépatique associée au paludisme peut être une explication dans le sens où elle entraînerait une augmentation de la biodisponibilité de l'arténimol (diminution de l'effet de premier passage) sans modifier sa demi-vie d'élimination apparente, qui est limitée par la vitesse d'absorption. Chez des hommes volontaires sains à jeun, la C_{max} moyenne et l' ASC_{INF} de l'arténimol ont été respectivement de 180-552 ng/ml et 516-684 ng/ml*h.

L'exposition systémique à l'arténimol a été légèrement plus faible après la dernière dose d'Eurartesim (jusqu'à 15 % par rapport à la première dose). Les paramètres pharmacocinétiques de l'arténimol ont été similaires chez les volontaires sains d'origines asiatique et caucasienne. L'exposition systémique à l'arténimol le dernier jour de traitement a été plus élevée chez les femmes que chez les hommes, avec une différence de l'ordre de 30 %.

Chez les volontaires sains, l'exposition à l'arténimol a été augmentée de 43 % lorsque le médicament a été administré avec un repas riche en graisses/hypercalorique.

La pipéraquline, un composé hautement lipophile, est absorbée lentement. Chez l'homme, le T_{max} de la pipéraquline est d'environ 5 heures après administration de doses uniques et répétées. Chez les patients, la C_{max} moyenne (% CV) et l' ASC_{0-24} (observées après la première dose d'Eurartesim) ont été respectivement de 179 ng/ml (62 %) et 1,679 ng/ml*h (47 %). Du fait de son élimination lente, la

pipéraquline s'accumule dans le plasma après des administrations répétées, avec un facteur d'accumulation d'environ 3. Les paramètres pharmacocinétiques de la pipéraquline ont été similaires chez les volontaires sains d'origines asiatique et caucasienne. En revanche, la concentration plasmatique maximale de la pipéraquline le dernier jour de traitement par Eurartesim a été plus élevée chez les femmes volontaires saines que chez les hommes volontaires sains, la différence étant de l'ordre de 30 à 50 %.

Chez les volontaires sains, l'exposition à la pipéraquline est multipliée par 3 environ en cas d'administration avec un repas riche en graisses/hypercalorique. Cet effet pharmacocinétique s'accompagne d'une augmentation de l'effet d'allongement de l'intervalle QT. Par conséquent, Eurartesim doit être pris avec de l'eau 3 heures au moins après le dernier repas et aucun aliment ne doit être consommé pendant les 3 heures suivant la prise de chaque dose (voir rubrique 4.2).

Distribution

La pipéraquline et l'arténimol sont fortement liés aux protéines plasmatiques humaines : la liaison aux protéines observée dans les études *in vitro* a été de 44 à 93 % pour l'arténimol et supérieure à 99 % pour la pipéraquline. De plus, les données *in vitro* et *in vivo* chez l'animal indiquent que la pipéraquline et l'arténimol ont tendance à s'accumuler dans les érythrocytes.

Chez l'humain, le volume de distribution de l'arténimol est faible (0,8 l/kg, CV 35,5 %). Les paramètres pharmacocinétiques de la pipéraquline observés chez l'humain indiquent que le volume de distribution de cette substance active est important (730 l/kg ; CV 37,5 %).

Biotransformation

L'arténimol est transformé principalement en α -arténimol- β -glycuroconjugué (α -arténimol-G). Les études sur des microsomes hépatiques humains ont montré que l'arténimol était métabolisé en α -arténimol-G par des UDP-glucuronosyltransférases (UGT1A9 et UGT2B7) sans contribution du cytochrome P450 au métabolisme. Les études d'interactions *in vitro* ont montré que l'arténimol est un inhibiteur du CYP1A2 ; par conséquent, l'arténimol peut augmenter les concentrations plasmatiques des substrats du CYP1A2 (voir rubrique 4.5).

Les études de métabolisme *in vitro* ont montré que la pipéraquline est métabolisée par les hépatocytes humains (environ 85 % de la pipéraquline était encore présente après 2 heures d'incubation à 37 °C). La pipéraquline est métabolisée essentiellement par le CYP3A4 et dans une moindre mesure par les CYP2C9 et CYP2C19. La pipéraquline est un inhibiteur du CYP3A4 (également de façon temps-dépendante) et dans une moindre mesure du CYP2C19, tandis qu'elle exerce un effet inducteur sur le CYP2E1.

Aucun effet n'a été observé sur le métabolisme de la pipéraquline dans des hépatocytes humains lorsque la pipéraquline a été incubée avec l'arténimol. Les principaux métabolites de la pipéraquline ont été un produit de clivage de l'acide carboxylique et un produit mono-N-oxydé.

Dans les études menées chez l'homme, la pipéraquline s'est révélé être un inhibiteur faible de l'enzyme CYP3A4, tandis que les inhibiteurs puissants de l'activité de cette enzyme ont entraîné une faible inhibition du métabolisme de la pipéraquline (voir rubrique 4.5).

Élimination

La demi-vie d'élimination de l'arténimol est d'environ 1 heure. La clairance orale moyenne chez les patients adultes impaludés a été de 1,34 l/h/kg. La clairance orale moyenne a été légèrement supérieure chez les patients pédiatriques, cependant les différences ont été mineures (< 20 %). L'arténimol est éliminé par métabolisme (essentiellement par glycuroconjugaison). Chez les volontaires sains, son élimination a été légèrement plus faible chez les femmes que chez les hommes. Les données concernant l'excrétion de l'arténimol chez l'humain sont rares. Cependant, il est rapporté dans la littérature que l'excrétion de la substance active sous forme inchangée dans les urines et les fèces humaines est négligeable pour les dérivés de l'artémisinine.

La demi-vie d'élimination de la pipéraquline est d'environ 22 jours chez les patients adultes et d'environ 20 jours chez les patients pédiatriques. La clairance orale moyenne a été de 2,09 l/h/kg chez les patients adultes et de 2,43 l/h/kg chez les patients pédiatriques. Du fait de sa longue demi-vie d'élimination, la pipéraquline s'accumule après des administrations répétées.

Les études chez l'animal ont montré que la pipéraquline radiomarquée est excrétée par voie biliaire, l'excrétion urinaire étant négligeable.

Pharmacocinétique dans les populations particulières

Il n'a pas été réalisé d'études pharmacocinétiques spécifiques chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale ou chez les sujets âgés.

Dans une étude pharmacocinétique pédiatrique et sur la base de prélèvements très limités, des différences mineures de la pharmacocinétique de l'artémimol ont été observées entre les populations pédiatrique et adulte. La clairance moyenne (1,45 l/h/kg) a été légèrement plus rapide chez les patients pédiatriques que chez les patients adultes (1,34 l/h/kg), tandis que le volume de distribution moyen a été plus faible chez les patients pédiatriques (0,705 l/kg) que chez les patients adultes (0,801 l/kg).

La même comparaison a montré que la constante de vitesse d'absorption de la pipéraquline et la demi-vie terminale chez l'enfant sont essentiellement similaires à celles observées chez l'adulte. Cependant, la clairance apparente a été plus rapide (1,30 *versus* 1,14 l/h/kg) et le volume apparent total de distribution a été plus faible dans la population pédiatrique (623 *versus* 730 l/kg).

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité générale

Les données de la littérature concernant la toxicité chronique de la pipéraquline chez le chien et le singe indiquent une certaine hépatotoxicité et une diminution légère réversible de la numération leucocytaire et des neutrophiles.

Les observations les plus importantes dans les études de toxicologie en administration répétée chez l'animal ont été une infiltration des macrophages par des matières granulaires basophiles intracytoplasmiques compatible avec une phospholipidose et des lésions dégénératives dans de nombreux organes et tissus. Ces effets indésirables ont été observés chez des animaux soumis à des niveaux d'exposition semblables à ceux utilisés pour l'homme et pourraient avoir une signification clinique. La réversibilité de ces effets toxiques n'est pas établie.

L'artémimol et la pipéraquline n'ont pas été génotoxiques/clastogènes dans les tests *in vitro* et *in vivo*.

Il n'a pas été mené d'études de cancérogenèse.

L'artémimol est embryolétal et tératogène chez le rat et le lapin.

La pipéraquline n'a pas induit de malformations chez le rat et le lapin. Dans une étude du développement périnatal et postnatal (segment III) chez des rates traitées à la dose de 80 mg/kg, certains animaux ont présenté un retard dans la mise bas induisant la mortalité des nouveau-nés. Chez les femelles ayant mis bas normalement, le développement, le comportement et la croissance des petits survivants ont été normaux après l'exposition *in utero* ou après allaitement.

Il n'a pas été mené d'études de toxicité sur la reproduction avec l'association d'artémimol et pipéraquline.

Toxicité sur le système nerveux central (SNC)

Il existe un risque de neurotoxicité des dérivés de l'artémisinine chez l'homme et chez l'animal, qui varie significativement en fonction de la dose, de la voie d'administration et du précurseur de l'artémimol administré. Chez l'homme, la neurotoxicité potentielle de l'artémimol administré par voie orale peut être considérée comme très improbable du fait de la clairance rapide de l'artémimol et de

l'exposition courte (3 jours de traitement chez les patients impaludés). Il n'a pas été mis en évidence de lésions induites par l'artémimol dans les noyaux spécifiques chez le rat ou le chien, même aux doses létales.

Toxicité cardiovasculaire

Les effets sur la pression artérielle et sur la durée des intervalles PR et QRS sur l'ECG n'ont été observés qu'à des doses élevées de pipéraquline. L'effet cardiaque potentiel le plus important était observé sur la conduction cardiaque.

Dans le test hERG, la CI_{50} a été de 0,15 μmol pour la pipéraquline et de 7,7 μmol pour l'artémimol. L'association d'artémimol et de pipéraquline n'a pas entraîné d'inhibition d'hERG supérieure à celle induite par chaque composé seul.

Phototoxicité

Il n'y a pas de risque de phototoxicité avec l'artémimol car il n'absorbe pas dans l'intervalle de 290 à 700 nm.

La pipéraquline présente une absorption maximale à 352 nm. La pipéraquline étant présente dans la peau (environ 9 % chez le rat albinos et seulement 3 % chez le rat pigmenté), des réactions phototoxiques légères (œdème et érythème) ont été observées 24 heures après administration orale chez des souris exposées aux rayons UV.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Amidon prégélatinisé

Dextrine

Hypromellose (E464)

Croscarmellose sodique

Stéarate de magnésium (E572)

Pelliculage

Hypromellose (E464)

Dioxyde de titane (E171)

Macrogol 400

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés d'Eurartesim sont présentés en plaquettes en PVC/PVDC/aluminium contenant 3, 6, 9, 12, 270 ou 300 comprimés.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

Alfasigma S.p.A
Via Ragazzi del '99, n. 5
40133 Bologna
Italie

Tél. : +39 051 6489602

Fax : +39 051 388689

E-mail : antoinetta.pazardjiklian@alfasigma.com

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

EU/1/11/716/001

EU/1/11/716/002

EU/1/11/716/003

EU/1/11/716/004

EU/1/11/716/006

EU/1/11/716/007

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

Date de première autorisation : 27 octobre 2011

Date du dernier renouvellement : 9 septembre 2016

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Alfasigma S.p.A.
Via Pontina Km 30.400
IT-00071 Pomezia (RM)
Italie

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

• **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que tous les médecins susceptibles de prescrire ou d'utiliser Eurartesim reçoivent un dossier éducatif destiné aux professionnels de santé contenant :

- le Résumé des Caractéristiques du Produit ;
- la notice ;
- la Brochure destinée aux médecins incluant les contre-indications et la liste des associations contre-indiquées.

La Brochure destinée aux médecins doit contenir les messages-clés suivants :

- Eurartesim peut induire un allongement de l'intervalle QTc susceptible d'entraîner des arythmies pouvant engager le pronostic vital.
- L'absorption est augmentée en présence d'aliments ; par conséquent, pour réduire le risque d'allongement de l'intervalle QTc, les patients doivent être informés qu'ils doivent prendre les comprimés avec de l'eau, sans aliments, trois heures au moins après le dernier repas. Aucun aliment ne doit être consommé dans les 3 heures suivant la prise de chaque dose.
- Eurartesim est contre-indiqué chez les patients présentant un paludisme grave selon la définition de l'OMS, chez les patients ayant des antécédents de pathologies pouvant entraîner un allongement de l'intervalle QTc et chez les patients traités par des médicaments connus pour induire un allongement de l'intervalle QTc.
- Les recommandations de surveillance de l'ECG.
- La portée et l'utilisation des contre-indications et de la liste des associations contre-indiquées.
- Il existe un risque potentiel de tératogénicité et Eurartesim ne doit donc pas être utilisé pendant le premier trimestre de grossesse si d'autres antipaludiques efficaces et adaptés sont disponibles.
- La nécessité de conseiller les patients sur les risques importants associés au traitement par Eurartesim et sur les précautions appropriées à respecter lors du traitement.
- Les patients doivent être informés qu'ils doivent contacter leur médecin en cas d'événements indésirables et que les médecins et pharmaciens doivent déclarer les effets indésirables suspectés d'Eurartesim, et en particulier ceux qui sont associés à un allongement de l'intervalle QT.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE EXTÉRIEURE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Eurartesim 160 mg/20 mg, comprimés pelliculés
pipéraquline tétraphosphate/arténimol

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 160 mg de pipéraquline tétraphosphate (sous forme de tétrahydrate) et 20 mg d'arténimol.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé
3 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

À prendre au moins 3 heures avant ou après un repas.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

Alfasigma S.p.A.
Via Ragazzi del '99, n. 5
40133 Bologna
Italie

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

EU/1/11/716/005 3 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Eurartesim

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC : {numéro} [code produit]

SN : {numéro} [numéro de série]

NN : {numéro} [numéro de remboursement national ou autre numéro national d'identification du médicament]

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Eurartesim 160 mg/20 mg, comprimés
pipéraquline tétraphosphate/arténimol

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

Alfasigma S.p.A

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE EXTÉRIEURE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Eurartesim 320 mg/40 mg, comprimés pelliculés
pipéraquline tétraphosphate/arténimol

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 320 mg de pipéraquline tétraphosphate (sous forme de tétrahydrate) et 40 mg d'arténimol.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimés pelliculés. 3 comprimés
Comprimés pelliculés. 6 comprimés
Comprimés pelliculés. 9 comprimés
Comprimés pelliculés. 12 comprimés
Comprimés pelliculés. 270 comprimés
Comprimés pelliculés. 300 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

À prendre au moins 3 heures avant ou après un repas.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

Alfasigma S.p.A.
Via Ragazzi del '99, n. 5
40133 Bologna
Italie

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

EU/1/11/716/001 3 comprimés pelliculés
EU/1/11/716/002 6 comprimés pelliculés
EU/1/11/716/003 9 comprimés pelliculés
EU/1/11/716/004 12 comprimés pelliculés
EU/1/11/716/006 270 comprimés pelliculés
EU/1/11/716/007 300 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Eurartesim

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC : {numéro} [code produit]

SN : {numéro} [numéro de série]

NN : {numéro} [numéro de remboursement national ou autre numéro national d'identification du médicament]

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDES**PLAQUETTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Eurartesim 320 mg/40 mg, comprimés
pipéraquline tétraphosphate/artémimol

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

Alfasigma S.p.A

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Eurartesim 160 mg/20 mg, comprimés pelliculés

Pipéraquline tétraphosphate/arténimol

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser 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 Eurartesim et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Eurartesim ou de le donner à votre enfant
3. Comment utiliser Eurartesim
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Eurartesim
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Eurartesim et dans quels cas est-il utilisé

Eurartesim contient les substances actives pipéraquline tétraphosphate et arténimol. Il est utilisé dans le traitement des accès de paludisme non compliqués lorsque l'utilisation d'un médicament par voie orale est appropriée.

Le paludisme causé par une infection par un parasite appelé *Plasmodium*, qui se transmet par la piqûre d'un moustique infesté. Il existe différents types de parasites *Plasmodium*. Eurartesim tue le parasite *Plasmodium falciparum*.

Le médicament peut être pris par les adultes, les adolescents, les enfants et les nourrissons âgés de plus de 6 mois qui pèsent au minimum 5 kilogrammes.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Eurartesim ou de le donner à votre enfant

N'utilisez jamais Eurartesim si vous ou votre enfant

- êtes allergique aux substances actives, la pipéraquline tétraphosphate ou l'arténimol, ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ;
- souffrez d'une forme sévère de paludisme ayant entraîné une atteinte de certaines parties du corps telles que le cerveau, les poumons ou les reins ;
- souffrez d'une affection cardiaque, telle que des modifications du rythme ou de la fréquence des battements de cœur, ou d'une maladie cardiaque grave ;
- si vous savez qu'un membre de votre famille (parents, grands-parents, frères ou sœurs) est décédé subitement à cause d'une affection cardiaque ou présentait des problèmes cardiaques à la naissance ;
- présentez des modifications des taux de sels minéraux dans l'organisme ;
- prenez des médicaments qui peuvent avoir un effet sur le rythme cardiaque, tels que :
 - quinidine, disopyramide, procaïnamide, amiodarone, dofétilide, ibutilide, hydroquinidine ou sotalol ;

- des médicaments utilisés pour traiter la dépression tels qu'amitriptyline, fluoxétine ou sertraline ;
- des médicaments utilisés pour traiter les troubles mentaux tels que phénothiazines, sertindole, sultopride, chlorpromazine, halopéridol, mésoridazine, pimozide ou thioridazine ;
- des médicaments utilisés pour traiter les infections. Ceux-ci incluent certains types de médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes (macrolides [tels qu'érythromycine ou clarithromycine] et fluoroquinolones [telles que moxifloxacine et sparfloxacine]) ou les infections fongiques (incluant fluconazole et imidazole), ainsi que la pentamidine (utilisée pour traiter une forme particulière de pneumonie) et le saquinavir (pour le traitement de l'infection par le VIH) ;
- antihistaminiques utilisés pour traiter les allergies ou l'inflammation tels que terféndine, astémizole ou mizolastine ;
- certains médicaments utilisés pour traiter les problèmes d'estomac, tels que cisapride, dompéridone ou dropéridole ;
- d'autres médicaments tels que les alcaloïdes de la pervenche et le trioxyde d'arsenic (utilisés pour traiter certains cancers), le bépridil (utilisé pour traiter l'angine de poitrine), le diphémanil (utilisé pour traiter les troubles gastriques), le lévométhadyl et la méthadone (utilisés pour traiter l'addiction aux drogues [toxicomanie]) et le probucol (utilisé pour traiter le taux de cholestérol élevé) ;
- avez récemment reçu (par exemple au cours du mois précédent) certains médicaments pour le traitement du paludisme ou avez pris certains médicaments pour prévenir (prophylaxie) le paludisme. Ces médicaments sont : méfloquine, halofantrine, luméfantrine, chloroquine ou quinine.

Si l'un des cas ci-dessus vous concerne ou concerne votre enfant ou en cas de doute, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien avant d'utiliser Eurartesim.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser ce médicament si vous ou votre enfant :

- avez des problèmes de foie ou de reins ;
- souffrez de paludisme causé par un parasite autre que *Plasmodium falciparum* ;
- prenez ou avez pris d'autres médicaments pour le traitement du paludisme (autres que ceux mentionnés ci-dessus) ;
- êtes au premier trimestre de grossesse ou allaitez (voir ci-dessous) ;
- êtes de sexe féminin ou âgé(e) (plus de 65 ans) ;
- présentez des vomissements ;
- prenez certains autres médicaments qui pourraient entraîner d'éventuelles interactions métaboliques. Des exemples figurent à la rubrique « Autres médicaments et Eurartesim » ;
- si l'infection palustre réapparaît de façon répétée ou n'est pas guérie après le traitement par Eurartesim, votre médecin pourra vous prescrire un autre médicament.

En cas de doute, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien.

Enfants

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les nourrissons âgés de moins de 6 mois ou pesant moins de 5 kg.

Autres médicaments et Eurartesim

Informez votre médecin ou pharmacien si vous ou votre enfant prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Certains médicaments peuvent modifier la façon dont Eurartesim agit et votre médecin pourrait décider qu'Eurartesim n'est pas adapté ou qu'une surveillance supplémentaire est nécessaire pendant le traitement par d'autres médicaments qui pourraient entraîner d'éventuelles interactions. Des exemples sont présentés ci-dessous (mais il existe plusieurs autres médicaments) :

- certains médicaments utilisés pour traiter un taux de cholestérol élevé dans le sang (tels qu'atorvastatine, lovastatine, simvastatine) ;

- des médicaments utilisés pour traiter l'hypertension et les troubles cardiaques (tels que diltiazem, nifédipine, nitrendipine, vérapamil, félodipine, amlodipine) ;
- certains médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH (antirétroviraux) : inhibiteurs de la protéase du VIH (tels qu'atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, ritonavir), inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (tels qu'éfavirenz, névirapine) ;
- certains médicaments utilisés pour traiter les infections microbiennes (tels que télicycline, rifampicine, dapsonne) ;
- des médicaments utilisés pour aider à dormir : benzodiazépines (tels que midazolam, triazolam, diazépam, alprazolam, zolpidem) ;
- des médicaments utilisés pour prévenir ou traiter les crises d'épilepsie : barbituriques (tels que phénobarbital), carbamazépine ou phénytoïne ;
- des médicaments utilisés après une transplantation d'organe et dans les maladies auto-immunes (tels que ciclosporine, tacrolimus) ;
- des hormones sexuelles, y compris celles contenues dans les contraceptifs hormonaux (telles que gestodène, progestérone, estradiol, testostérone) ;
- des glucocorticoïdes (hydrocortisone, dexaméthasone) ;
- oméprazole (utilisé pour traiter les maladies liées à la sécrétion de sucs gastriques acides) ;
- paracétamol (utilisé en cas de douleur et de fièvre) ;
- théophylline (utilisée pour améliorer le flux d'air dans les bronches) ;
- néfazodone (utilisée pour traiter la dépression) ;
- aprépitant (utilisé pour traiter les nausées) ;
- certains gaz (tels qu'enflurane, halothane et isoflurane) utilisés en anesthésie générale.

Eurartesim avec des aliments et boissons

Eurartesim ne doit être pris qu'avec de l'eau.

Eurartesim ne doit pas être pris avec du jus de pamplemousse en raison des interactions possibles.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes au premier trimestre de grossesse, si vous pensez être enceinte ou découvrez que vous êtes enceinte ou si vous allaitez, parlez-en à votre médecin. Selon les données chez l'animal, Eurartesim est susceptible d'avoir des effets nocifs sur l'enfant à naître lorsqu'il est utilisé pendant les trois premiers mois de grossesse. Par conséquent, Eurartesim ne doit pas être utilisé pendant le premier trimestre de grossesse si votre médecin peut vous prescrire un autre médicament. Si vous découvrez que vous êtes enceinte dans le mois suivant le traitement par Eurartesim, informez votre médecin. L'utilisation chez des femmes enceintes pendant le deuxième et le troisième trimestres n'a pas été associée à des effets nocifs sur l'enfant à naître. Si Eurartesim est plus adapté pour une femme enceinte que d'autres traitements combinés à base d'artémisinine pour lesquels il existe une expérience plus étendue (ou que l'association sulfadoxine/pyriméthamine), il peut être utilisé pendant le deuxième et le troisième trimestres de grossesse.

Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par ce médicament car le médicament peut être transmis à votre enfant par l'intermédiaire du lait maternel.

Si vous prenez des suppléments d'acide folique pour prévenir les anomalies du tube neural, vous pouvez continuer à les prendre avec Eurartesim.

Demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre tout médicament pendant la grossesse ou l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est possible de conduire ou d'utiliser des machines après avoir pris Eurartesim une fois l'accès de paludisme terminé.

3. Comment utiliser Eurartesim

Veillez à toujours utiliser Eurartesim en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Ce médicament doit être pris l'estomac vide. Chaque dose doit être prise 3 heures au moins après le dernier repas et aucun aliment ne doit être consommé pendant 3 heures après la prise de chaque dose. Il est possible de boire de l'eau à tout moment.

Si les comprimés sont difficiles à avaler, vous pouvez les écraser et les mélanger à de l'eau. Le mélange doit être avalé immédiatement.

Une cure d'Eurartesim dure trois jours consécutifs. Une dose doit être prise chaque jour. Vous ou votre enfant devez essayer de prendre la dose à la même heure chacun des trois jours.

La dose quotidienne dépend du **poids** du patient. Votre médecin a prescrit la dose appropriée à votre poids ou à celui de votre enfant, comme suit :

| Poids (kg) | Dose quotidienne (mg) | Nombre total de comprimés pour le traitement de 3 jours |
|------------------------|-------------------------------------|--|
| 5 kg à moins de 7 kg | ½ comprimé à 160 mg/20 mg par jour | 1 ½ comprimé |
| 7 kg à moins de 13 kg | 1 comprimé à 160 mg/20 mg par jour | 3 comprimés |
| 13 kg à moins de 24 kg | 1 comprimé à 320 mg/40 mg par jour | 3 comprimés |
| 24 kg à moins de 36 kg | 2 comprimés à 320 mg/40 mg par jour | 6 comprimés |
| 36 kg à moins de 75 kg | 3 comprimés à 320 mg/40 mg par jour | 9 comprimés |
| > 75 kg | 4 comprimés à 320 mg/40 mg par jour | 12 comprimés |

En cas de vomissements lors de la prise de ce médicament

Si les vomissements surviennent :

- dans les 30 minutes suivant la prise d'Eurartesim, la pleine dose doit être reprise.
- dans les 31 à 60 minutes, une demi-dose doit être reprise.

Si vous ou votre enfant présentez des vomissements après avoir pris la seconde dose également, ne prenez pas ou ne donnez pas à votre enfant une autre dose. Contactez d'urgence votre médecin pour obtenir un autre médicament contre le paludisme.

Prise de ce médicament en cas de réapparition de l'infection palustre

- Si vous ou votre enfant présentez un autre accès de paludisme, vous pouvez recevoir une seconde cure d'Eurartesim dans l'année si votre médecin considère que c'est un traitement adapté. Vous ou votre enfant ne devez pas recevoir plus de deux cures sur une période de 12 mois. Dans ce cas, consultez votre médecin. Vous ou votre enfant ne devez pas recevoir une seconde cure d'Eurartesim dans les deux mois suivant la fin de la première cure.
- Si l'infection réapparaît plus de deux fois au cours de l'année, votre médecin prescrira un autre médicament antipaludique.

Si vous ou votre enfant avez pris plus de comprimés d'Eurartesim que vous n'auriez dû

Si vous ou votre enfant avez pris une dose supérieure à la dose recommandée, prévenez votre médecin. Il pourra recommander une surveillance particulière pour vous ou votre enfant car des doses supérieures à celles recommandées peuvent avoir un effet indésirable sévère sur le cœur (voir également rubrique 4).

Si vous oubliez de prendre ou de donner Eurartesim

Si vous avez oublié de prendre ou de donner la deuxième dose d'Eurartesim au moment approprié, faites-le dès que vous vous en rendez compte. Puis prenez ou donnez la troisième dose (dernière dose)

environ 24 heures après la deuxième. Si vous avez oublié de prendre ou de donner la troisième dose (dernière dose) au moment approprié, faites-le dès que vous vous en rendez compte. Ne prenez ou ne donnez jamais plus d'une dose le même jour pour compenser une dose omise. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Si vous arrêtez de prendre ou de donner Eurartesim

Pour que le médicament soit efficace, vous ou votre enfant devez prendre les comprimés en respectant la posologie et terminer la cure complète de 3 jours. Si cela n'est pas possible pour vous ou votre enfant, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. La plupart des effets indésirables ne sont pas sévères et disparaissent généralement dans les quelques jours ou semaines suivant le traitement.

Si vous ou votre enfant développez une éruption cutanée, un gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge avec des difficultés pour avaler ou respirer, ces symptômes peuvent être les signes d'une réaction allergique. Consultez immédiatement votre médecin ou rendez-vous immédiatement au service des urgences de l'hôpital le plus proche en emportant cette notice avec vous.

Un problème cardiaque, appelé allongement de l'intervalle QT (visible sur l'électrocardiogramme (ECG) peut survenir pendant le traitement par Eurartesim et pendant les quelques jours qui suivent l'administration de la dernière dose. Cela peut provoquer une anomalie du rythme cardiaque qui peut menacer la vie du patient.

Votre médecin pourra demander des enregistrements de l'activité électrique du cœur (électrocardiogrammes, ECG) pendant le traitement et après l'administration de la dernière dose. Il vous indiquera à quels moments ces examens doivent être pratiqués.

Si vous remarquez que votre rythme cardiaque ou celui de votre enfant est différent ou si vous ou votre enfant présentez des symptômes (tels que palpitations ou rythme cardiaque irrégulier), contactez votre médecin le plus rapidement possible, avant le moment de la prochaine dose.

Une affection des globules rouges appelée anémie hémolytique peut parfois survenir après l'administration d'un traitement antipaludique. Contactez immédiatement votre médecin si vous ou votre enfant présentez un ou plusieurs des symptômes suivants après le traitement par Eurartesim : pâleur, faiblesse généralisée, maux de tête, essoufflement et battements de cœur rapides, en particulier à l'effort, confusion, sensations vertigineuses ou urines foncées.

Effets indésirables chez les adultes

Fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

Anémie, maux de tête, troubles du rythme cardiaque (modifications de l'ECG ou battements de cœur anormalement rapides ou palpitations), fièvre, faiblesse généralisée.

Peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

Syndrome grippal, infection respiratoire, manque d'appétit ou perte de l'appétit, étourdissements, convulsions, rythme cardiaque irrégulier ou lent, toux, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée, nausées, inflammation ou augmentation du volume du foie, atteinte des cellules hépatiques, anomalies des enzymes hépatiques, démangeaisons, douleurs musculaires ou articulaires.

Effets indésirables chez les enfants

Très fréquents (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10)

Syndrome grippal, toux, fièvre.

Fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

Infection respiratoire, infection de l'oreille, anémie, anomalies de différents types de cellules sanguines (globules blancs [leucocytes] et plaquettes), manque d'appétit ou perte de l'appétit, infection de l'œil, troubles du rythme cardiaque (même modifications que chez les adultes, modifications de l'ECG), douleurs abdominales, vomissements, diarrhée, inflammation cutanée, éruption cutanée, faiblesse généralisée.

Peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

Anomalies des globules rouges, taux excessif de plaquettes, augmentation du volume de certains organes (par exemple le foie ou la rate), gonflement des ganglions lymphatiques, convulsions, maux de tête, souffle cardiaque (entendus par le médecin avec un stéthoscope), saignements de nez, écoulement nasal (rhinorrhée), nausées, inflammation de la bouche, inflammation ou augmentation du volume du foie, jaunisse (ictère), anomalies des taux sanguins d'enzymes hépatiques, démangeaisons et inflammation de la peau, douleurs articulaires.

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

5. Comment conserver Eurartesim

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 la boîte après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que la plaquette a été ouverte.

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 Eurartesim

Les substances actives sont la pipéraquline tétraphosphate et l'arténimol.

Chaque comprimé pelliculé contient 160 mg de pipéraquline tétraphosphate (sous forme de tétrahydrate) et 20 mg d'arténimol.

Les autres composants sont :

Cœur du comprimé : amidon pré-gélatinisé, dextrine, hypromellose (E464), croscarmellose sodique, stéarate de magnésium (E572).

Pelliculage : hypromellose, dioxyde de titane (E171), macrogol 400.

Comment se présente Eurartesim et contenu de l’emballage extérieur

Eurartesim comprimés est présenté sous forme de comprimés pelliculés blancs gravés portant une barre de cassure au milieu.

Les comprimés 160 mg/20 mg portent les lettres « S » et « T » sur une face et sont conditionnés en plaquettes contenant 3 comprimés.

Titulaire de l’Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Alfasigma S.p.A.
Via Ragazzi del '99, n. 5
40133 Bologna
Italie

Tél. : +39 051 6489602
Fax : +39 051 388689
E-mail : antonietta.pazardjiklian@alfasigma.com

Fabricant

Alfasigma S.p.A.
Via Pontina km. 30,400
00071 Pomezia (Rome)
Italie

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l’autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Luxembourg/Luxemburg

Alfasigma Belgium sprl/bvba
Tél/Tel: +32 (0)2 420 93 16
eurartesim.be@alfasigma.com

Nederland

Alfasigma Nederland BV
Tel: +31 30 6702020
info.nl@alfasigma.com

Deutschland

Pharmore GmbH
Tel: +49 (0) 5451 9690-0
service@pharmore.de

España

Alfasigma España, S.L.
Tel: +34 93 415 48 22
info.es@alfasigma.com

Portugal

Alfasigma Portugal, Lda
Tel: +351 217 226 110
geral@alfasigma.com

France

Alfasigma France
Tél: +33 1 45 21 0269
regulatory.fr@alfasigma.com

Ελλάδα

A VIPharma International A.E.
Τηλ: +30 210-6194170
info@avipharma.gr

Italy

Alfasigma S.p.A.

Tel: +39 051 6489602

antonietta.pazardjikian@alfasigma.com

Κύπρος

ISANGEN PHARMA CYPRUS LTD

Τηλ: +357 24-638833,

info@isangenpharma.com.cy

България, Česká republika, Danmark, Eesti, Hrvatska, Ireland, Ísland, Latvija, Lietuva, Magyarország, Malta, Norge, Österreich, Polska, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige, United Kingdom (Northern Ireland).

Alfasigma S.p.A.

Италия, Olaszország, Itàlie, Italja, Italien, Italia, Itàlia, Włochy, Italija, Ítália, taliansko, Itālija

Тел/Tel/Tlf/Sími/Puh: +39 051 6489602

alfasigmaspa@legalmail.it

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est mois AAAA

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Notice : Information de l'utilisateur

Eurartesim 320 mg/40 mg, comprimés pelliculés

Pipéraquline tétraphosphate/arténimol

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser 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 Eurartesim et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Eurartesim ou de le donner à votre enfant
3. Comment utiliser Eurartesim
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Eurartesim
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Eurartesim et dans quels cas est-il utilisé

Eurartesim contient les substances actives pipéraquline tétraphosphate et arténimol. Il est utilisé dans le traitement des accès de paludisme non compliqués lorsque l'utilisation d'un médicament par voie orale est appropriée.

Le paludisme causé par une infection par un parasite appelé *Plasmodium*, qui se transmet par la piqûre d'un moustique infesté. Il existe différents types de parasites *Plasmodium*. Eurartesim tue le parasite *Plasmodium falciparum*.

Le médicament peut être pris par les adultes, les adolescents, les enfants et les nourrissons âgés de plus de 6 mois qui pèsent au minimum 5 kilogrammes.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Eurartesim ou de le donner à votre enfant

N'utilisez jamais Eurartesim si vous ou votre enfant

- êtes allergique aux substances actives, la pipéraquline tétraphosphate ou l'arténimol, ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ;
- souffrez d'une forme sévère de paludisme ayant entraîné une atteinte de certaines parties du corps telles que le cerveau, les poumons ou les reins ;
- souffrez d'une affection cardiaque, telle que des modifications du rythme ou de la fréquence des battements de cœur, ou d'une maladie cardiaque grave ;
- si vous savez qu'un membre de votre famille (parents, grands-parents, frères ou sœurs) est décédé subitement à cause d'une affection cardiaque ou présentait des problèmes cardiaques à la naissance ;
- présentez des modifications des taux de sels minéraux dans l'organisme ;
- prenez des médicaments qui peuvent avoir un effet sur le rythme cardiaque, tels que :

- quinidine, disopyramide, procaïnamide, amiodarone, dofétilide, ibutilide, hydroquinidine ou sotalol ;
- des médicaments utilisés pour traiter la dépression tels qu'amitriptyline, fluoxétine ou sertraline ;
- des médicaments utilisés pour traiter les troubles mentaux tels que phénothiazines, sertindole, sultopride, chlorpromazine, halopéridol, mésoridazine, pimozide ou thioridazine ;
- des médicaments utilisés pour traiter les infections. Ceux-ci incluent certains types de médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes (macrolides [tels qu'érythromycine ou clarithromycine] et fluoroquinolones [telles que moxifloxacine et sparfloxacine]) ou les infections fongiques (incluant fluconazole et imidazole), ainsi que la pentamidine (utilisée pour traiter une forme particulière de pneumonie) et le saquinavir (pour le traitement de l'infection par le VIH) ;
- antihistaminiques utilisés pour traiter les allergies ou l'inflammation tels que terféndine, astémizole ou mizolastine ;
- certains médicaments utilisés pour traiter les problèmes d'estomac, tels que cisapride, dompéridone ou dropéridole ;
- d'autres médicaments tels que les alcaloïdes de la pervenche et le trioxyde d'arsenic (utilisés pour traiter certains cancers), le bépridil (utilisé pour traiter l'angine de poitrine), le diphémanil (utilisé pour traiter les troubles gastriques), le lévométhadyl et la méthadone (utilisés pour traiter l'addiction aux drogues [toxicomanie]) et le probucol (utilisé pour traiter le taux de cholestérol élevé) ;
- avez récemment reçu (par exemple au cours du mois précédent) certains médicaments pour le traitement du paludisme ou avez pris certains médicaments pour prévenir (prophylaxie) le paludisme. Ces médicaments sont : méfloquine, halofantrine, luméfantrine, chloroquine ou quinine.

Si l'un des cas ci-dessus vous concerne ou concerne votre enfant ou en cas de doute, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien avant d'utiliser Eurartesim.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser ce médicament si vous ou votre enfant :

- avez des problèmes de foie ou de reins ;
- souffrez de paludisme causé par un parasite autre que *Plasmodium falciparum* ;
- prenez ou avez pris d'autres médicaments pour le traitement du paludisme (autres que ceux mentionnés ci-dessus) ;
- êtes au premier trimestre de grossesse ou allaitez (voir ci-dessous) ;
- êtes de sexe féminin ou âgé(e) (plus de 65 ans) ;
- présentez des vomissements ;
- prenez certains autres médicaments qui pourraient entraîner d'éventuelles interactions métaboliques. Des exemples figurent à la rubrique « Autres médicaments et Eurartesim » ;
- si l'infection palustre réapparaît de façon répétée ou n'est pas guérie après le traitement par Eurartesim, votre médecin pourra vous prescrire un autre médicament.

En cas de doute, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien.

Enfants

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les nourrissons âgés de moins de 6 mois ou pesant moins de 5 kg.

Autres médicaments et Eurartesim

Informez votre médecin ou pharmacien si vous ou votre enfant prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Certains médicaments peuvent modifier la façon dont Eurartesim agit et votre médecin pourrait décider qu'Eurartesim n'est pas adapté ou qu'une surveillance supplémentaire est nécessaire pendant le traitement par d'autres médicaments qui pourraient entraîner d'éventuelles interactions. Des exemples sont présentés ci-dessous (mais il existe plusieurs autres médicaments) :

- certains médicaments utilisés pour traiter un taux de cholestérol élevé dans le sang (tels qu'atorvastatine, lovastatine, simvastatine) ;
- des médicaments utilisés pour traiter l'hypertension et les troubles cardiaques (tels que diltiazem, nifédipine, nitrendipine, vérapamil, félodipine, amlodipine) ;
- certains médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH (antirétroviraux) : inhibiteurs de la protéase du VIH (tels qu'atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, ritonavir), inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (tels qu'éfavirenz, névirapine) ;
- certains médicaments utilisés pour traiter les infections microbiennes (tels que télichromycine, rifampicine, dapsonne) ;
- des médicaments utilisés pour aider à dormir : benzodiazépines (tels que midazolam, triazolam, diazépam, alprazolam, zaléplon, zolpidem) ;
- des médicaments utilisés pour prévenir ou traiter les crises d'épilepsie : barbituriques (tels que phénobarbital), carbamazépine ou phénytoïne ;
- des médicaments utilisés après une transplantation d'organe et dans les maladies auto-immunes (tels que ciclosporine, tacrolimus) ;
- des hormones sexuelles, y compris celles contenues dans les contraceptifs hormonaux (telles que gestodène, progestérone, estradiol, testostérone) ;
- des glucocorticoïdes (hydrocortisone, dexaméthasone) ;
- oméprazole (utilisé pour traiter les maladies liées à la sécrétion de sucs gastriques acides) ;
- paracétamol (utilisé en cas de douleur et de fièvre) ;
- théophylline (utilisée pour améliorer le flux d'air dans les bronches) ;
- néfazodone (utilisée pour traiter la dépression) ;
- aprépitant (utilisé pour traiter les nausées) ;
- certains gaz (tels qu'enflurane, halothane et isoflurane) utilisés en anesthésie générale.

Eurartesim avec des aliments et boissons

Eurartesim ne doit être pris qu'avec de l'eau.

Eurartesim ne doit pas être pris avec du jus de pamplemousse en raison des interactions possibles.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes au premier trimestre de grossesse, si vous pensez être enceinte ou découvrez que vous êtes enceinte ou si vous allaitez, parlez-en à votre médecin. Selon les données chez l'animal, Eurartesim est susceptible d'avoir des effets nocifs sur l'enfant à naître lorsqu'il est utilisé pendant les trois premiers mois de grossesse. Par conséquent, Eurartesim ne doit pas être utilisé pendant le premier trimestre de grossesse si votre médecin peut vous prescrire un autre médicament. Si vous découvrez que vous êtes enceinte dans le mois suivant le traitement par Eurartesim, informez votre médecin. L'utilisation chez des femmes enceintes pendant le deuxième et le troisième trimestres n'a pas été associée à des effets nocifs sur l'enfant à naître. Si Eurartesim est plus adapté pour une femme enceinte que d'autres traitements combinés à base d'artémisinine pour lesquels il existe une expérience plus étendue (ou que l'association sulfadoxine/pyriméthamine), il peut être utilisé pendant le deuxième et le troisième trimestres de grossesse.

Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par ce médicament car le médicament peut être transmis à votre enfant par l'intermédiaire du lait maternel.

Si vous prenez des suppléments d'acide folique pour prévenir les anomalies du tube neural, vous pouvez continuer à les prendre avec Eurartesim.

Demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre tout médicament pendant la grossesse ou l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est possible de conduire ou d'utiliser des machines après avoir pris Eurartesim une fois l'accès de paludisme terminé.

3. Comment utiliser Eurartesim ?

Veillez à toujours utiliser Eurartesim en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Ce médicament doit être pris l'estomac vide. Chaque dose doit être prise 3 heures au moins après le dernier repas et aucun aliment ne doit être consommé pendant 3 heures après la prise de chaque dose. Il est possible de boire de l'eau à tout moment.

Si les comprimés sont difficiles à avaler, vous pouvez les écraser et les mélanger à de l'eau. Le mélange doit être avalé immédiatement.

Une cure d'Eurartesim dure trois jours consécutifs. Une dose doit être prise chaque jour. Vous ou votre enfant devez essayer de prendre la dose à la même heure chacun des trois jours.

La dose quotidienne dépend du **poids** du patient. Votre médecin a prescrit la dose appropriée à votre poids ou à celui de votre enfant, comme suit :

| Poids (kg) | Dose quotidienne (mg) | Nombre total de comprimés pour le traitement de 3 jours |
|------------------------|-------------------------------------|---|
| 5 kg à moins de 7 kg | ½ comprimé à 160 mg/20 mg par jour | 1 ½ comprimé |
| 7 kg à moins de 13 kg | 1 comprimé à 160 mg/20 mg par jour | 3 comprimés |
| 13 kg à moins de 24 kg | 1 comprimé à 320 mg/40 mg par jour | 3 comprimés |
| 24 kg à moins de 36 kg | 2 comprimés à 320 mg/40 mg par jour | 6 comprimés |
| 36 kg à moins de 75 kg | 3 comprimés à 320 mg/40 mg par jour | 9 comprimés |
| > 75 kg | 4 comprimés à 320 mg/40 mg par jour | 12 comprimés |

En cas de vomissements lors de la prise de ce médicament

Si les vomissements surviennent :

- dans les 30 minutes suivant la prise d'Eurartesim, la pleine dose doit être reprise.
- dans les 31 à 60 minutes, une demi-dose doit être reprise.

Si vous ou votre enfant présentez des vomissements après avoir pris la seconde dose également, ne prenez pas ou ne donnez pas à votre enfant une autre dose. Contactez d'urgence votre médecin pour obtenir un autre médicament contre le paludisme.

Prise de ce médicament en cas de réapparition de l'infection palustre

- Si vous ou votre enfant présentez un autre accès de paludisme, vous pouvez recevoir une seconde cure d'Eurartesim dans l'année si votre médecin considère que c'est un traitement adapté. Vous ou votre enfant ne devez pas recevoir plus de deux cures sur une période de 12 mois. Dans ce cas, consultez votre médecin. Vous ou votre enfant ne devez pas recevoir une seconde cure d'Eurartesim dans les deux mois suivant la fin de la première cure.
- Si l'infection réapparaît plus de deux fois au cours de l'année, votre médecin prescrira un autre médicament antipaludique.

Si vous ou votre enfant avez pris plus de comprimés d'Eurartesim que vous n'auriez dû

Si vous ou votre enfant avez pris une dose supérieure à la dose recommandée, prévenez votre médecin. Il pourra recommander une surveillance particulière pour vous ou votre enfant car des doses

supérieures à celles recommandées peuvent avoir un effet indésirable sévère sur le cœur (voir également rubrique 4).

Si vous oubliez de prendre ou de donner Eurartesim

Si vous avez oublié de prendre ou de donner la deuxième dose d'Eurartesim au moment approprié, faites-le dès que vous vous en rendez compte. Puis prenez ou donnez la troisième dose (dernière dose) environ 24 heures après la deuxième. Si vous avez oublié de prendre ou de donner la troisième dose (dernière dose) au moment approprié, faites-le dès que vous vous en rendez compte. Ne prenez ou ne donnez jamais plus d'une dose le même jour pour compenser une dose omise. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Si vous arrêtez de prendre ou de donner Eurartesim

Pour que le médicament soit efficace, vous ou votre enfant devez prendre les comprimés en respectant la posologie et terminer la cure complète de 3 jours. Si cela n'est pas possible pour vous ou votre enfant, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. La plupart des effets indésirables ne sont pas sévères et disparaissent généralement dans les quelques jours ou semaines suivant le traitement.

Si vous ou votre enfant développez une éruption cutanée, un gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge avec des difficultés pour avaler ou respirer, ces symptômes peuvent être les signes d'une réaction allergique. Consultez immédiatement votre médecin ou rendez-vous immédiatement au service des urgences de l'hôpital le plus proche en emportant cette notice avec vous.

Un problème cardiaque, appelé allongement de l'intervalle QT (visible sur l'électrocardiogramme (ECG) peut survenir pendant le traitement par Eurartesim et pendant les quelques jours qui suivent l'administration de la dernière dose. Cela peut provoquer une anomalie du rythme cardiaque qui peut menacer la vie du patient.

Votre médecin pourra demander des enregistrements de l'activité électrique du cœur (électrocardiogrammes, ECG) pendant le traitement et après l'administration de la dernière dose. Il vous indiquera à quels moments ces examens doivent être pratiqués.

Si vous remarquez que votre rythme cardiaque ou celui de votre enfant est différent ou si vous ou votre enfant présentez des symptômes (tels que palpitations ou rythme cardiaque irrégulier), contactez votre médecin le plus rapidement possible, avant le moment de la prochaine dose.

Une affection des globules rouges appelée anémie hémolytique peut parfois survenir après l'administration d'un traitement antipaludique. Contactez immédiatement votre médecin si vous ou votre enfant présentez un ou plusieurs des symptômes suivants après le traitement par Eurartesim : pâleur, faiblesse généralisée, maux de tête, essoufflement et battements de cœur rapides, en particulier à l'effort, confusion, sensations vertigineuses ou urines foncées.

Effets indésirables chez les adultes

Fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

Anémie, maux de tête, troubles du rythme cardiaque (modifications de l'ECG ou battements de cœur anormalement rapides ou palpitations), fièvre, faiblesse généralisée.

Peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

Syndrome grippal, infection respiratoire, manque d'appétit ou perte de l'appétit, étourdissements, convulsions, rythme cardiaque irrégulier ou lent, toux, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée, nausées, inflammation ou augmentation du volume du foie, atteinte des cellules hépatiques, anomalies des enzymes hépatiques, démangeaisons, douleurs musculaires ou articulaires.

Effets indésirables chez les enfants

Très fréquents (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10)

Syndrome grippal, toux, fièvre.

Fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

Infection respiratoire, infection de l'oreille, anémie, anomalies de différents types de cellules sanguines (globules blancs [leucocytes] et plaquettes), manque d'appétit ou perte de l'appétit, infection de l'œil, troubles du rythme cardiaque (même modifications que chez les adultes, modifications de l'ECG), douleurs abdominales, vomissements, diarrhée, inflammation cutanée, éruption cutanée, faiblesse généralisée.

Peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

Anomalies des globules rouges, taux excessif de plaquettes, augmentation du volume de certains organes (par exemple le foie ou la rate), gonflement des ganglions lymphatiques, convulsions, maux de tête, souffle cardiaque (entendus par le médecin avec un stéthoscope), saignements de nez, écoulement nasal (rhinorrhée), nausées, inflammation de la bouche, inflammation ou augmentation du volume du foie, jaunisse (ictère), anomalies des taux sanguins d'enzymes hépatiques, démangeaisons et inflammation de la peau, douleurs articulaires.

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

5. Comment conserver Eurartesim

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 la boîte après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que la plaquette a été ouverte.

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 Eurartesim

Les substances actives sont la pipéraquline tétraphosphate et l'arténimol.

Chaque comprimé pelliculé contient 320 mg de pipéraquline tétraphosphate (sous forme de tétrahydrate) et 40 mg d'arténimol.

Les autres composants sont :

Cœur du comprimé : amidon pré-gélatinisé, dextrine, hypromellose (E464), croscarmellose sodique, stéarate de magnésium (E572).

Pelliculage : hypromellose, dioxyde de titane (E171), macrogol 400.

Comment se présente Eurartesim et contenu de l'emballage extérieur

Eurartesim comprimés est présenté sous forme de comprimés pelliculés blancs gravés portant une barre de cassure au milieu.

Les comprimés 320 mg/40 mg portent deux lettres « σ » sur une face et sont conditionnés en plaquettes contenant 3, 6, 9, 12, 270 ou 300 comprimés.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Alfasigma S.p.A.
Via Ragazzi del '99, n. 5
40133 Bologna
Italie

Tél. : +39 051 6489602
Fax : +39 051 388689
E-mail : antionietta.pazardjikian@alfasigma.com

Fabricant

Alfasigma S.p.A.
Via Pontina km. 30,400
00071 Pomezia (Rome)
Italie

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Luxembourg/Luxemburg

Alfasigma Belgium sprl/bvba
Tél/Tel: +32 (0)2 420 93 16
eurartesim.be@alfasigma.com

Nederland

Alfasigma Nederland BV
Tel: +31 30 6702020
info.nl@alfasigma.com

Deutschland

Pharmore GmbH
Tel: +49 (0) 5451 9690-0
service@pharmore.de

España

Alfasigma España, S.L.
Tel: +34 93 415 48 22
info.es@alfasigma.com

Portugal

Alfasigma Portugal, Lda
Tel: +351 217 226 110
geral@alfasigma.com

France

Alfasigma France
Tél: +33 1 45 21 0269
regulatory.fr@alfasigma.com

Ελλάδα

A VPharma International A.E.

Τηλ: +30 210-6194170

info@avipharma.gr

Italy

Alfasigma S.p.A.

Tel: +39 051 6489602

antonietta.pazardjikian@alfasigma.com

Κύπρος

ISANGEN PHARMA CYPRUS LTD

Τηλ: +357 24-638833,

info@isangenpharma.com.cy

България, Česká republika, Danmark, Eesti, Hrvatska, Ireland, Ísland, Latvija, Lietuva, Magyarország, Malta, Norge, Österreich, Polska, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige, United Kingdom (Northern Ireland).

Alfasigma S.p.A.

Италия, Olaszország, Itàlie, Italja, Italien, Italia, Itaalia, Włochy, Italija, Ítalía, taliansko, Itālija

Тел/Tel/Tlf/Sími/Puh: +39 051 6489602

alfasigmaspa@legalmail.it

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est mois AAAA

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE IV

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES TERMES DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur le(s) PSUR(s) concernant l'arténimol/pipéraquline tétraphosphate, les conclusions scientifiques du CHMP sont les suivantes :

Au vu des données disponibles issues de notifications spontanées d'atteinte hépatocellulaire chez des adultes, avec dans certains cas une relation temporelle étroite et un dechallenge positif, le PRAC considère qu'un lien de causalité entre l'arténimol/pipéraquline tétraphosphate et l'atteinte hépatocellulaire est au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC a conclu que les informations sur le produit des médicaments contenant l'arténimol/pipéraquline tétraphosphate doivent être modifiées en conséquence.

Le CHMP approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à l'arténimol/pipéraquline tétraphosphate, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant l'arténimol/pipéraquline tétraphosphate demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.