



Eurartesim

Tétraphosphate de pipéraquline/Arténimol

Guide destiné aux professionnels de santé

Diffusé sous l'autorité de l'ANSM

ÉDITION 2021 RÉVISÉE

L'objectif de ce guide est de vous fournir des informations sur les risques importants associés au traitement par Eurartesim et des conseils à vos patients.

A propos d'Eurartesim

Les comprimés d'Eurartesim contiennent deux substances antipaludiques actives : le tétraphosphate de pipéraquline (PQP) et l'arténimol (dihydroartémisinine, DHA).

Patients éligibles à Eurartesim

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.

- Eurartesim est contre-indiqué dans le traitement du paludisme sévère à *Plasmodium falciparum* (selon la définition de l'OMS) et ne doit pas être utilisé pour traiter le paludisme causé par *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* ou *Plasmodium ovale*.
- Eurartesim est contre-indiqué chez les patients
 - souffrant du syndrome du QT long congénital connu, ou toute pathologie connue pour prolonger l'intervalle
 - présentant des antécédents d'arythmie cardiaque symptomatique ou bradycardie cliniquement significative
 - présentant des 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
 - présentant des déséquilibres électrolytiques, en particulier hypokaliémie, hypocalcémie ou hypomagnésémie
 - prenant des médicaments connus pour prolonger cet intervalle (cf liste page 4 des médicaments contre-indiqués en association avec Eurartesim)
 - traités récemment 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.
- La prudence est recommandée en cas d'administration d'Eurartesim à des patients âgés de ≥ 65 ans et à ceux atteints d'insuffisance hépatique/rénale modérée ou sévère, car ces groupes n'ont pas été étudiés dans le cadre des essais sur Eurartesim.

Principaux risques identifiés

Allongement du QTc

Eurartesim peut induire un allongement de l'intervalle QTc susceptible d'entraîner des arythmies pouvant engager le pronostic vital.

Eurartesim est donc contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents de pathologies pouvant entraîner un allongement de l'intervalle QTc et chez les patients prenant des médicaments connus pour cet effet.

Lors des essais cliniques, les électrocardiogrammes (ECG) obtenus au cours du traitement ont montré qu'un allongement de l'intervalle QTc se produisait avec Eurartesim. Un allongement de l'intervalle QTc peut être lié à une plus grande probabilité d'arythmie cardiaque sévère, comme les torsades de pointes (TdP).

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.

Il a été mis en évidence que le risque d'allongement de l'intervalle QTc est lié à la concentration plasmatique de la pipéraquline qui est elle-même liée à l'administration d'aliments. Par conséquent, l'allongement de l'intervalle QTc est plus important lorsqu' Eurartesim est pris avec des aliments. Pour cette raison, Eurartesim doit être pris entre les repas (au moins 3 heures avant et après les repas) uniquement avec de l'eau. Voir la rubrique « Comment prendre Eurartesim » pour plus de détails.

Par rapport aux hommes adultes, les patients de sexe féminin et les patients âgés présentent des intervalles QTc plus longs. Par conséquent, la prudence est recommandée chez ces patients qui peuvent être plus sensibles aux effets des médicaments induisant un allongement de l'intervalle QTc comme Eurartesim. Il est également conseillé d'exercer une attention particulière 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 QTc.

L'administration d'Eurartesim est contre-indiquée chez les patients prenant des médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc. Il s'agit notamment (mais pas exclusivement) des médicaments suivants :

- 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, 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.

Recommandations de 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, un ECG doit être réalisé dès que possible au début du traitement par Eurartesim, suivi d'un contrôle par ECG.

Un suivi par ECG est également conseillé chez les patients recevant également des inhibiteurs du CYP3A4.

La surveillance de l'ECG et de la kaliémie est également conseillée chez les patients présentant un ictère et/ou une insuffisance rénale ou hépatique modérée ou sévère.

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.

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.

Effets tératogènes potentiels

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. 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. 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.

Un nombre important de données (plus de 3 000 grossesses) sur l'utilisation de l'artémimol/pipéraquline pendant le deuxième et le troisième trimestre 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.

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 trimestre de grossesse.

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.

Profil de sécurité d'emploi

La sécurité d'emploi d'Eurartesim a été évaluée dans deux études de phase III auxquelles ont participé des adultes (> 18 ans) et des enfants (âgés principalement de 6 mois à 5 ans). Les effets indésirables (EI) rapportés et leur fréquence sont présentés dans les tableaux suivants.

Patients adultes (n = 566)	
Fréquence	Effet indésirable médicamenteux
Très fréquent ≥ 1/10	Aucun
Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Infection à <i>p. falciparum</i> , céphalées, allongement de l'intervalle QTc, tachycardie, anémie, asthénie, pyrexie
Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Grippe, infection respiratoires, anorexie, sensations vertigineuses, convulsions, troubles de la conduction cardiaque, arythmies sinusales, bradycardie, toux, vomissements, douleur abdominale, diarrhée, nausées, hépatite, hépatomégalie, anomalies du bilan hépatique, prurit, arthralgie, myalgie

Enfants et adolescents (n = 1 239)	
Fréquence	Effet indésirable médicamenteux
Très fréquent ≥ 1/10	Infection à <i>p. falciparum</i> , grippe, toux, pyrexie
Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Diarrhée, vomissements, anorexie, infection respiratoire, infection de l'oreille, anémie, leucopénie/neutropénie, leucocytoses, NCA, thrombocytopénie, conjonctivite, fréquence cardiaque irrégulière, allongement de l'intervalle QT/QTc, douleur abdominale, dermatite, rash, asthénie
Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Hypochromasie, adénopathie, splénomégalie, thrombocytémie, convulsions, céphalées, souffle cardiaque, troubles de la conduction cardiaque, épistaxis, rhinorrhée, nausées, stomatite, hépatite, hépatomégalie, ictère, anomalie du bilan hépatique, prurit, acanthose, arthralgie

Les effets indésirables étaient généralement légers et la majorité d'entre eux n'étaient pas graves. Les réactions comme la toux, la pyrexie, les maux de tête, l'infection à *P. falciparum*, l'anémie, l'asthénie,

l'anorexie et les modifications observées des paramètres sanguins sont conformes à celles attendues chez les patients atteints de paludisme aigu.

L'allongement de l'intervalle QTc a été observé le dernier jour du traitement quelques heures après la dernière dose, et a été résolu au jour 7 (le jour suivant au cours duquel les ECG ont été effectués).

Les patients doivent être conseillés sur le profil bénéfice/risque d'Eurartesim et consulter la notice qui énumère les effets indésirables les plus fréquemment observés. Veuillez informer les patients que si un effet indésirable s'aggrave ou s'ils éprouvent un effet indésirable non mentionné dans la notice, ils doivent en informer leur médecin ou pharmacien dès que possible.

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament auprès de votre Centre Régional de Pharmacovigilance ou sur www.signalement-sante.gouv.fr.

Mises en garde et précautions d'emploi

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.

Interactions médicamenteuses

Eurartesim est contre-indiqué chez les patients prenant déjà d'autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc en raison du risque d'effets additifs. En outre, l'interaction d'Eurartesim avec les enzymes du cytochrome P450 signifie qu'Eurartesim peut affecter ou être affecté par d'autres médicaments, qui sont également des substrats et/ou des inhibiteurs de ces enzymes, comme détaillé ci-dessous.

Effet d'Eurartesim sur les médicaments co-administrés

- **CYP3A4** : Le PQP (pipéraquline) est métabolisé par le CYP3A4 et inhibe cette enzyme. Par conséquent, il peut augmenter la concentration plasmatique des autres substrats de cette enzyme, tels que les statines, avec un risque de toxicité accru. Il est particulièrement important d'être vigilant lors de l'administration concomitante de médicaments ayant une marge thérapeutique étroite tels que la cyclosporine et les médicaments antirétroviraux.
- **CYP2C19** : Le PQP (pipéraquline) est faiblement métabolisé par le CYP2C19 et c'est également un inhibiteur de cette enzyme. D'autres substrats de cette enzyme, tels que l'oméprazole, peuvent voir leur métabolisme réduit par Eurartesim, avec pour conséquence une augmentation de leur concentration plasmatique et de leur toxicité.
- **CYP2E1** : Le PQP (pipéraquline) peut augmenter le métabolisme des substrats du CYP2E1, ce qui se traduit par une diminution des concentrations plasmatiques des substrats tels que le paracétamol et les gaz anesthésiques enflurane, halothane et isoflurane. La principale conséquence de cette interaction pourrait être une réduction de l'efficacité des produits administrés simultanément.
- **CYP1A2** : 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 et de médicaments métabolisés par cette enzyme et ayant une marge thérapeutique étroite, 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

Un traitement concomitant par des médicaments inhibant le CYP3A4 peut entraîner une augmentation notable des concentrations plasmatiques de PQ, entraînant une potentialisation de l'effet sur l'intervalle QTc. Une prudence particulière s'impose donc en cas d'administration d'Eurartesim chez des patients prenant des produits tels que le vérapamil et certains inhibiteurs de la protéase (p. ex. atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, ritonavir). Une surveillance de l'ECG est recommandée dans ces cas.

Les médicaments qui sont des inducteurs enzymatiques tels que la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital et le millepertuis (*Hypericum perforatum*) sont susceptibles de diminuer les concentrations de PQ et peuvent également entraîner une diminution des taux d'arténimol.

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, un traitement concomitant avec de tels produits n'est pas recommandé.

Toutes ces interactions potentielles doivent être prises en compte lors du traitement des patients par Eurartesim et pendant les 3 mois suivant le traitement en raison de la longue demi-vie du PQ.

Veillez consulter la liste de contrôle complète des médicaments co-administrés contre-indiqués fournie, qui doit être examinée en présence du patient.

Avant de prescrire Eurartesim

Reportez-vous à la liste de contrôle fournie avec ce guide.

Veillez consulter et remplir dans son intégralité la liste de contrôle.

Informations des patients

Dans le cadre de vos discussions avec les patients ou leur soignant, veuillez leur fournir les informations suivantes :

- Eurartesim doit être pris en dehors des repas (sans prise d'aliments 3 heures avant et après l'administration), si possible à la même heure et avec un grand verre d'eau.

Tout événement indésirable, y compris la liste des événements indésirables potentiellement associés à l'allongement de l'intervalle QTc (tels que palpitations ou rythme cardiaque irrégulier) doit vous être signalé (voir rubrique "Principaux risques identifiés" pour plus de détails).

Vous trouverez des informations complémentaires dans le résumé des caractéristiques du produit.

Schéma posologique

- Eurartesim doit être pris en 1 prise à la même heure chaque jour sur 3 jours consécutifs.
- La posologie sera adaptée en fonction du poids corporel, comme indiqué dans le tableau ci-dessous.
- La seconde cure d'Eurartesim ne doit pas être administrée dans les 2 mois suivant la fin de la première cure et les patients ne doivent pas recevoir plus de deux cures sur une période de 12 mois.

Poids corporel (kg)	Dose quotidienne (mg)		Nombre de comprimés par prise et dosage du comprimé
	PQP	DHA	
5 à < 7	80	10	½ comprimé à 160 mg/20 mg
7 à < 13	160	20	1 comprimé à 160 mg/20 mg
13 à < 24	320	40	1 comprimé à 320mg/40mg
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

Comment prendre Eurartesim?

Les patients doivent prendre Eurartesim à jeun par voie orale uniquement avec de l'eau (pas d'autres liquides).

- Chaque dose doit être prise au moins 3 heures après la dernière prise d'aliments.
- 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, ceux-ci peuvent être écrasés et mélangés avec de l'eau. Le mélange doit être pris immédiatement après la préparation.
- Si un patient vomit dans les 30 minutes suivant la prise d'Eurartesim, la dose entière sera réadministrée. En cas de vomissements survenant 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'administrer un autre traitement antipaludique.
- En cas d'oubli d'une dose, celle-ci doit être prise dès que possible le même jour. Si le patient oublie de la prendre le même jour, il doit prendre la dose suivante à l'heure habituelle le lendemain, puis poursuivre le schéma posologique recommandé jusqu'à la fin du traitement. Les patients ne doivent pas prendre deux doses le même jour pour compenser une dose oubliée.

Veillez informer le patient que les modalités de prise d'Eurartesim sont incluses dans la notice.