

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, procainamide, 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.

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 artémimol/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 et 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'artémimol 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'artémimol.

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'artémimol 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 chez les patients adultes participant aux études cliniques d'Eurartesim :

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

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 bisquinoléone 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 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 CI₅₀ 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 pré-gélatinisé

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 ou 12 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/1/11/716/001

EU/1/11/716/002

EU/1/11/716/003

EU/1/11/716/004

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

28 août 2020

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