

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PRIMAQUINE SANOFI 15 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Phosphate de primaquine 26,3 mg

Equivalent à 15 mg de primaquine base

Excipient à effet notoire: lactose

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

PRIMAQUINE SANOFI se présente sous forme de comprimé pelliculé, rond, convexe, de couleur rose, portant les mentions « W » et « P97 » à l'encre noire sur un côté et ne portant aucune marque sur l'autre côté.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Dans le cadre de l'ATU de cohorte, PRIMAQUINE SANOFI est indiqué dans le traitement radical (prévention des rechutes) du paludisme à *Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale*, à la suite d'un traitement schizonticide érythrocytaire.

Il est nécessaire, lors de la prescription d'antipaludiques en général, de prendre en compte les recommandations des autorités sanitaires nationales et internationales concernant l'évolution des chimiorésistances.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

En l'absence de déficit en G6PD :

Adulte : 30 mg une fois par jour pendant 14 jours.

Population pédiatrique

Enfants et adolescents de plus 50 kg : 0,5 mg/kg/jour soit 30 mg une fois par jour pendant 14 jours.

Enfants et adolescents de moins de 50 kg : La posologie devant être adaptée au poids, l'utilisation de PRIMAQUINE SANOFI 15 mg, comprimé pelliculé dans le cadre de l'ATU est réservée aux patients de 50 kg et plus.

En cas de déficit en G6PD léger à modéré :

Adulte, adolescent et enfant de plus de 50 kg : 0,75 mg/kg/semaine soit 45 mg une fois par semaine pendant 8 semaines, uniquement avec un suivi rapproché et s'il existe une possibilité de transfusion rapide en cas d'anémie hémolytique aiguë (AHA) (voir rubrique 4.4)

En cas de déficit sévère en G6PD (activité G6PD < 10 %, notamment variant B Méditerranéen) :

La primaquine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3)

Mode d'administration

Voie orale. Les comprimés de PRIMAQUINE SANOFI sont à avaler entiers avec de l'eau au cours d'un repas pour atténuer les douleurs ou les crampes abdominales associées à l'ingestion de ce médicament.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- Déficit sévère en G6PD (< 10% d'activité enzymatique, notamment variant B Méditerranéen)
- Grossesse (voir rubrique 4.6)
- Allaitement (voir rubrique 4.6)

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Déficiences en G6PD et Précautions liées aux paramètres hématologiques

Un test de dépistage quantitatif du déficit en G6PD doit être réalisé avant l'administration de la primaquine. En raison des limites des tests du G6PD, les médecins doivent prendre en compte le risque résiduel d'hémolyse. Les moyens de prise en charge médicale et un suivi hématologique adaptés doivent être disponibles pour prendre en charge ce risque d'hémolyse.

En cas d'anémie sévère, il est recommandé de différer de 3 à 4 semaines le test de dépistage du déficit en G6PD et donc l'instauration du traitement par la primaquine.

Si un patient présente un déficit sévère en G6PD (< 10 % d'activité enzymatique, notamment s'il est porteur du variant B Méditerranéen), la primaquine ne doit pas être administrée (voir rubrique 4.3).

En cas de déficit léger à modéré, après évaluation des risques et bénéfices du traitement, le schéma posologique doit être adapté en conséquence (voir rubrique 4.2) avec une surveillance des paramètres hématologiques.

Chez les patients ayant une activité G6PD normale, il est recommandé de contrôler la Numération Formule Sanguine et le taux d'hémoglobine pendant le traitement.

Le traitement par PRIMAQUINE SANOFI doit être arrêté immédiatement en cas de survenue de signes évoquant une anémie hémolytique (par exemple urines foncées, ou diminution soudaine du taux d'hémoglobine ou du nombre d'hématies, essoufflement, pâleur éventuellement associés à des étourdissements, de la fatigue) ou en cas de diminution soudaine du nombre de leucocytes.

Une prudence particulière s'impose :

- chez le sujet présentant des antécédents familiaux ou personnels d'anémie hémolytique, de méthémoglobinémie, leucopénie ou un déficit en NADH-méthémoglobine-réductase,
- chez le patient atteint d'une maladie systémique associée à une augmentation du risque de granulocytopenie, comme la polyarthrite rhumatoïde et le lupus érythémateux disséminé.
- chez le patient recevant également d'autres médicaments potentiellement hémolytiques ou des dépresseurs des éléments myéloïdes de la moelle osseuse (voir rubrique 4.5).

Contraception chez les hommes et femmes en âge de procréer

En raison du potentiel génotoxique de la primaquine (voir rubrique 5.3), les hommes et les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant et après le traitement, selon les modalités décrites ci-dessous.

Avant toute administration de primaquine, tous les patients, hommes et femmes, doivent être informés des risques potentiels pour le fœtus (voir rubrique 4.6) et éviter tout projet de grossesse avant l'initiation du traitement par primaquine, pendant et après le traitement. La primaquine est contre-indiquée pendant la grossesse.

Un test de grossesse doit être réalisé avant le début du traitement chez les patientes en âge de procréer. Une contraception adaptée doit être mise en place pendant le traitement et au cours de la période qui suit la fin du traitement de la manière suivante :

- chez les patientes traitées en âge de procréer : la contraception devra être poursuivie pendant une période de trois mois suivant la dernière administration de primaquine.
- chez les patients traités dont la partenaire est en âge de procréer : la contraception devra être poursuivie pendant une période de trois mois suivant la dernière administration de primaquine.

Intolérance au lactose

Ce médicament contient du lactose. Il est déconseillé chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

Allongement de l'intervalle QT

Du fait du potentiel allongement de l'intervalle QT, une surveillance par ECG est recommandée chez les patients présentant une cardiopathie, un syndrome de QT long, des antécédents d'arythmies ventriculaires, une hypokaliémie et/ou une hypomagnésémie non corrigées ou une bradycardie (< 50 bpm) et en cas de traitement concomitant par des médicaments qui allongent l'intervalle QT (voir les rubriques 4.5, 4.8 et 4.9).

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

Associations déconseillées (voir rubrique 4.4)

+ Médicaments susceptibles d'induire une hémolyse (par exemple sulfamides, bleu de méthylène, dapsons, cotrimoxazole, quinolones...),

+ Médicaments susceptibles d'induire une aplasie médullaire ; médicaments myélosuppresseurs, antinéoplasiques, colchicine, pénicillamine, sels d'or,

Associations faisant l'objet d'une précaution d'emploi

La prudence est recommandée en cas d'administration concomitante de primaquine avec d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QT (voir aussi rubrique 4.4).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Contraception chez les hommes et femmes en âge de procréer

En raison du potentiel génotoxique de la primaquine, les hommes et les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4)

Grossesse

Au regard d'un possible déficit du fœtus en G6PD, l'administration de primaquine est contre-indiquée pendant la grossesse (en effet, même si la femme enceinte ne présente pas un déficit en G6PD, le fœtus pourrait en présenter un).

Les données précliniques disponibles indiquent par ailleurs que la primaquine a un potentiel génotoxique *in vitro* et *in vivo* sur certains systèmes d'essais.

Les études chez l'animal rapportent également une toxicité pour le développement de l'embryon et du fœtus (voir rubrique 5.3).

Allaitement

Les données disponibles montrent un passage de la primaquine dans le lait maternel.

Compte tenu du potentiel génotoxique de la primaquine (voir rubrique 5.3) et d'un déficit possible du nouveau-né en G6PD, un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. Aussi, dans la mesure où PRIMAQUINE SANOFI pourrait entraîner des effets indésirables graves chez le nourrisson allaité, l'allaitement est contre-indiqué pendant toute la durée de traitement par primaquine.

Fertilité

Aucune étude de fertilité n'a été conduite chez l'animal avec la primaquine.

Aucune donnée clinique n'est disponible concernant les effets de la primaquine sur la fertilité masculine ou féminine.

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

Certains effets indésirables (par ex sensation vertigineuse) peuvent diminuer l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Affections hématologiques et du système lymphatique : leucopénie, anémie hémolytique, en particulier chez les patients présentant un déficit en G6PD, et méthémoglobinémie, en particulier chez les patients présentant un déficit en NADH-méthémoglobine-réductase.

Affections cardiaques : arythmies et allongement de l'intervalle QT, en particulier à doses élevées (voir également les rubriques 4.4 et 4.9).

Affections gastro-intestinales : nausées, vomissements, douleur épigastrique et douleurs abdominales. L'administration du médicament avec des aliments permet souvent d'atténuer ces symptômes.

Affections du système nerveux : sensation vertigineuse.

Affections de la peau et des tissus mous : éruption, prurit.

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 : signalement-sante.gouv.fr

4.9. Surdosage

Symptômes

Crampes abdominales, vomissements, jaunisse, brûlures épigastriques, troubles neurologiques centraux, troubles cardiovasculaires incluant arythmies et allongement de l'intervalle QT, cyanose, méthémoglobinémie, leucocytose ou leucopénie modérées et anémie. Une hémolyse aiguë survient fréquemment, mais disparaît généralement à l'arrêt du traitement par la primaquine.

Chez les sujets déficients en G6PD, les changements les plus importants sont la granulocytopénie et l'anémie hémolytique aiguë.

Conduite à tenir

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

La prise en charge du surdosage doit comprendre des tentatives appropriées pour évacuer la primaquine de l'estomac par vomissements ou lavage gastrique et le maintien des fonctions respiratoire et cardio-vasculaire.

L'administration de lactate de sodium par voie i.v. peut être envisagée pour inhiber l'effet déresseur cardiaque de la primaquine. L'entraînement électrosystolique peut être nécessaire.

Du chlorure d'ammonium en doses allant jusqu'à 12 g par jour peut être administré par voie orale, pour augmenter l'excrétion urinaire.

La méthémoglobinémie symptomatique doit être traitée par 1 à 2 mg de bleu de méthylène par kg par voie intraveineuse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antipaludique (P : Parasitologie), code ATC : P01BA03.

La primaquine est un anti-protazoaire de la classe des amino-8-quinoléines actif contre les formes exo-érythrocytaires de *Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale* et contre les formes exo-érythrocytaires primaires de *Plasmodium falciparum*.

La primaquine est aussi active contre les gamétocytes des plasmodies, notamment de *Plasmodium falciparum*.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Dans une étude de dose-linéarité (15, 30 et 45 mg de primaquine), la pharmacocinétique de la primaquine est indépendante de la dose, ce qui semble indiquer une cinétique linéaire.

Absorption

La primaquine est bien absorbée dans l'appareil digestif (biodisponibilité élevée de 96 %).

La concentration plasmatique maximale est atteinte environ 1 à 3 heures après administration. Dans une étude chez des volontaires adultes sains (n=20), les moyennes de C_{max} et d'AUC_{inf} de primaquine ont été légèrement augmentées (de 26% et de 14 % respectivement) en cas d'administration orale durant un repas en comparaison d'une administration orale à jeun.

Distribution

La primaquine est fortement distribuée dans les tissus corporels.

Biotransformation

La primaquine est rapidement métabolisée dans le foie, le principal métabolite étant la carboxyprimaquine. L'exposition systémique à ce métabolite est nettement supérieure à celle de la molécule mère (10 à 15 fois). La demi-vie de ce métabolite est de l'ordre de 15 à 20 heures.

Élimination

La primaquine est presque totalement éliminée dans les 24 heures suivant l'administration, essentiellement par voie extrarénale. La demi-vie d'élimination rapportée de 3 à 6 heures.

5.3. Données de sécurité préclinique

D'après les données issues de la littérature, la primaquine présente un potentiel génotoxique, dans des études *in vitro* et *in vivo*.

Les données issues de la littérature rapportent également une toxicité de la primaquine sur le développement embryo-fœtal, lors d'études conduites chez le rat, notamment durant la période d'organogénèse. Un effet foeto-létal et tératogène (hydrocéphalie, hétérotaxie, anomalies viscérales et squelettiques) a été rapporté chez les portées de rats après administration de doses supérieures ou égales à 30 mg/kg/jour.

Aucune étude de fertilité n'a été conduite avec la primaquine.

Aucune étude de cancérogénicité n'a été conduite avec la primaquine.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose, amidon prégélatinisé, cellulose microcristalline, talc, stéarate de magnésium, opadry blanc YS-1-7443 (hypromellose, macrogol 400, oxyde de titane, polysorbate 80), polyéthylène glycol 400, oxyde de fer rouge, cire de carnauba, encre noire opacode S-1-177003 (gomme-laque, propylène glycol, alcool butylique, oxyde de fer noir, éthanol, méthanol).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Le médicament est mis à disposition en flacon vrac en PEHD (polyéthylène haute densité) contenant 100 comprimés pelliculés.

Un kit de reconditionnement contenant 10 flacons vides, 10 bouchons, 10 étiquettes pré-imprimées, 10 notices et 10 sachets est fourni permettant une délivrance au patient par le pharmacien hospitalier de flacons de 14 comprimés.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

SANOFI AVENTIS FRANCE
82 AVENUE RASPAIL

94260 GENTILLY

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

- 34009 589 011 1 9 : Flacon en PEHD de 100 comprimés pelliculés déconditionné en flacon de 14 comprimés pelliculés.

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

Date de première autorisation:{JJ mois AAAA}

Date de dernier renouvellement:{JJ mois AAAA}

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

{JJ mois AAAA}

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.