



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

20 mars 2019

***arténimol pipéraquine (tétraphosphate de) tétrahydraté***

**EURARTESIM 320 mg/40 mg, comprimé pelliculé**

**B/12 comprimés (CIP : 34009 217 519 8 7)**

Laboratoire ALFASIGMA FRANCE

Code ATC	<b>P01BF05 (antipaludéens : artémisinine et dérivés, en association)</b>
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b>
Indications concernées	<b>« Traitement du paludisme non compliqué causé par <i>Plasmodium falciparum</i> chez l'adulte, l'enfant et le nourrisson âgé de 6 mois ou plus et pesant 5 kg ou plus. »</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 27/10/2011	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	2017 P P01 P01B P01BF P01BF05	Antiparasitaires, insecticides Antiprotozoaires Antipaludéens Artémisinine et dérivés, en association Arteminol et pipéraquine

## 02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 20/05/2014 / par arrêté du 15/05/2014 (JO du 20/05/2014).

Dans son avis d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités en avril 2012 et dans son avis d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux du 19/02/2014, la Commission a considéré que le SMR de EURARTESIM 320 mg/40 mg, comprimé pelliculé était important dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

Le Laboratoire Alfasigma France sollicite le renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux de cette spécialité.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 03.1 Indications thérapeutiques

« Traitement du paludisme non compliqué causé par *Plasmodium falciparum* chez l'adulte, l'enfant et le nourrisson âgé de 6 mois ou 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. »

### 03.2 Posologie

#### « Administration

EURARTESIM doit être administré pendant 3 jours consécutifs pour un total de 3 doses. Chaque dose doit être prise à la même heure chaque jour.

#### Posologie

La posologie doit être basée sur le poids corporel, comme l'indique le tableau ci-dessous :

Poids corporel (kg)	Dose quotidienne (mg)		Dosage du comprimé et nombre de comprimés par prise
	PQP*	DHA**	
5 à <7	80	10	½ comprimé 160/20 mg
7 à <13	160	20	1 comprimé 160/20 mg

13 à <24	320	40	1 comprimé 320/40 mg
24 à <36	640	80	2 comprimés 320/40 mg
36 à <75	960	120	3 comprimés 320/40 mg
75 à 100	1280	160	4 comprimés 320/40 mg
>100	Il n'existe pas de données permettant d'établir la posologie adaptée chez les patients pesant plus de 100 kg.		

\*PQP = pipéraquline ; \*\*DHA = dihydroartémisinine (ou arténimol)

En cas de vomissements dans les 30 minutes suivant la prise d'EURARTESIM, la dose entière sera ré-administrée ; en cas de vomissements dans les 30 à 60 minutes, une demi-dose doit être ré-administrée. 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 antipaludéen.

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 2 cures d'EURARTESIM sur une période de 12 mois. Du fait de la longue demi-vie d'élimination de la pipéraquline, la seconde cure d'EURARTESIM ne doit pas être administrée dans les 2 mois suivant la fin de la première cure.

#### 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.

#### Sujets âgés

Les études cliniques d'EURARTESIM comprimés n'ayant pas inclus des 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, la prudence s'impose en cas d'administration du médicament chez des sujets âgés.

#### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'EURARTESIM chez les enfants 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 doit être 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. »

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

### 04.1 Efficacité

Les nouvelles données présentées sont essentiellement des publications d'essais cliniques ou d'études observationnelles évaluant la dihydroartémisinine/pipéraquline en zones d'endémie palustre (Afrique dans la majorité des cas, et Asie), qui confortent l'efficacité du produit.

Aucune étude n'a été réalisée en zone non endémique dans le cadre du traitement du paludisme d'importation.

## 04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 31 octobre 2011 au 27 avril 2018). Aucun nouveau signal de tolérance n'a été mis en évidence pendant cette période.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées (cf. annexe).

► Le profil de tolérance connu de ces spécialités n'est pas modifié.

► Les risques identifiés dans le cadre du PGR sont :

<b>Risques identifiés</b>	<b>important</b>	Allongement de l'espace QTc Interaction alimentaire (influence des aliments sur l'allongement du QT)
<b>Risques potentiels</b>	<b>importants</b>	Neurotoxicité Phototoxicité Développement de souches de <i>Plasmodium résistantes</i> Reprotoxicité
<b>Informations manquantes</b>		Enfants âgés de moins de 6 ans ou pesant moins de 5 kg Utilisation chez la femme enceinte ou allaitant Patients présentant une insuffisance rénale modérée/sévère Patients présentant une insuffisance hépatique modérée/sévère Patients séropositifs au VIH ou atteints du SIDA Patients âgés de plus de 65 ans Patients avec un IMC > 27 et patients en surpoids (> 100 kg) Patients d'origine caucasienne Données d'effets indésirables au long cours et utilisation répétée d'EURARTESIM Interaction médicamenteuse avec d'autres médicaments antipaludéens Patients présentant un paludisme sévère

**En conclusion, les nouvelles données présentées ne sont pas de nature à modifier le profil d'efficacité et de tolérance connu pour cette spécialité.**

## 04.3 Données d'utilisation/de prescription

Les données d'utilisation disponibles d'EURARTESIM, 320 mg/ 40 mg comprimés pelliculés, boîte de 12, proviennent de données Gers (données à fin novembre 2018) en ville et à l'hôpital.

<b>Ventes EURARTESIM (en nombre de boîtes)</b>	<b>Unités 2012</b>	<b>Unités 2013</b>	<b>Unités 2014</b>	<b>Unités 2015</b>	<b>Unités 2016</b>	<b>Unités 2017</b>	<b>Unités 2018 (au 11/2018)</b>
EURARTESIM à l'hôpital	48	2245	2316	3285	3204	4600	6772

<b>Ventes EURARTESIM (en nombre de boîtes)</b>	<b>Unités 2012</b>	<b>Unités 2013</b>	<b>Unités 2014</b>	<b>Unités 2015</b>	<b>Unités 2016</b>	<b>Unités 2017</b>	<b>Unités 2018 (au 11/2018)</b>
EURARTESIM en ville	82	250	504	1103	1333	1687	2177

Source : Données GERS à fin novembre 2018.

Les données de dispensation officinales extrapolées issues du panel Xpr-So confirment ces chiffres, avec 2 102 boîtes dispensées (dont 1 797 sur prescription) en officine en 2018 (CMA Décembre 2017 à Novembre 2018).

## 04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur le paludisme et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte<sup>1,2</sup>.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 19/02/2019, la place de EURARTESIM 320 mg/40 mg, comprimé pelliculé dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

EURARTESIM conserve sa place comme traitement de première intention de l'accès palustre non compliqué à *P. falciparum* chez l'adulte et l'enfant. Sa mise à disposition en ville a pour but de faciliter l'accès à ce médicament pour certains patients pouvant être pris en charge en ambulatoire et d'éviter des hospitalisations.

Les critères de prise en charge en ambulatoire sont présentés en annexe 1.

La Commission rappelle que la prise en charge ambulatoire de l'adulte est réservée aux patients ne présentant aucun critère d'hospitalisation et qu'il est recommandé d'hospitaliser les jeunes enfants dans tous les cas. Tout retard au traitement du paludisme peut être fatal si *P. falciparum* en est la cause. Les formes simples, sans intolérance digestive, sont traitées par voie orale. Le paludisme grave est traité par la quinine intraveineuse en réanimation.

## 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 19/02/2014 n'ont pas à être modifiées.**

### 05.1 Service Médical Rendu

► Le paludisme à *P. falciparum* est une maladie grave, en raison d'une létalité potentielle. Les souches résistantes aux thérapeutiques classiques sont de plus en plus fréquentes. Cette parasitose fait l'objet d'un programme contrôle par l'OMS.

► L'association dihydroartémisinine + pipéraquline (EURARTESIM) constitue un traitement à visée curative de l'accès palustre non compliqué à *P. falciparum*.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important, sous réserve du respect des contre-indications (dont allongement congénital de l'intervalle QTc et antécédents de certaines cardiopathies), mises en garde et précautions d'emploi.

► Il s'agit d'un traitement de première intention.

► Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par EURARTESIM 320 mg/40 mg, comprimé pelliculé reste important dans l'indication de l'AMM.**

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et aux posologies de l'AMM.**

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

<sup>1</sup> Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF). Prise en charge et prévention du paludisme d'importation. Mise à jour 2017 des RPC 2007. Disponible sur <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/2017-palu-texte-final.pdf>

<sup>2</sup> OMS. Stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme 2016-2030. Disponible sur [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/176720/9789242564990\\_fre.pdf;jsessionid=1551CA3501B37BFDE0BE1A4D244704F6?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/176720/9789242564990_fre.pdf;jsessionid=1551CA3501B37BFDE0BE1A4D244704F6?sequence=1)

## 06 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### ► Conditionnement

Le conditionnement en boîte de 12 comprimés est adapté aux conditions de prescription chez les patients pesant 75 kg ou plus.

Il n'est pas adapté aux conditions de prescription selon la posologie et la durée de traitement, chez les patients pesant moins de 75 kg.

## **07 ANNEXE 1 : CRITERES DE PRISE EN CHARGE EN AMBULATOIRE SELON LES RECOMMANDATIONS DE LA SPILF. PRISE EN CHARGE ET PREVENTION DU PALUDISME D'IMPORTATION. MISE A JOUR 2017 DES RPC 2007**

---

### **1) Chez l'adulte**

Les situations où, chez un adulte, un traitement ambulatoire peut être prescrit par un médecin généraliste ou un praticien hospitalier sont les suivantes, tous les critères devant être vérifiés et présents:

- disponibilité d'un diagnostic parasitologique fiable et rapide (contact direct entre le médecin et le biologiste),
- absence de situation d'échec d'un premier traitement
- paludisme non compliqué, sans aucun signe de gravité clinique ou biologique,
- absence de trouble digestif (vomissements, diarrhée abondante), qui pourrait compromettre le succès d'un traitement par voie orale,
- parasitémie inférieure à 2%,
- plaquettes > 50 G/L, hémoglobine > 100g/L, créatininémie < 150 µmol/L,
- absence de facteur de risque de gravité : âge physiologique avancé, pathologie sous-jacente, notamment cardiopathie, splénectomie,
- absence de grossesse (risque de gravité plus élevé pour la mère),
- disponibilité de l'entourage du patient (caractère anxiogène de l'accès fébrile palustre et pas de possibilité d'alerte en cas d'évolution défavorable si le patient est isolé),
- garantie d'une bonne observance et d'une bonne compréhension des modalités du traitement (déficit intellectuel, difficultés linguistiques...),
- délivrance immédiate et supervisée possible du traitement dans les services d'urgences ou les consultations de médecine tropicale sans rendez-vous, avec une période d'observation minimale de deux heures après la première prise d'antipaludique, en fournissant aux patients le reste du traitement. Ces pratiques doivent s'accompagner d'explications détaillées sur les modalités de la totalité du traitement, en s'assurant de leur bonne compréhension, et d'un rendez-vous ferme de consultation planifié à H72 (J3).
- résidence à proximité d'un établissement hospitalier (référence possible en cas d'évolution défavorable après information du patient et de son entourage),
- possibilité d'une consultation de suivi à H72 (J3), J7 et J28 dans un service spécialisé.

### **2) Chez l'enfant**

Chez l'enfant et particulièrement chez le jeune enfant, l'évolution vers la gravité est plus imprévisible que chez l'adulte. La fréquence élevée des troubles digestifs peut compliquer la prise orale. Une hospitalisation initiale est le plus souvent recommandée. Toutefois, après une prise en charge initiale dans une unité d'hospitalisation de courte durée, la suite du traitement peut être effectuée à domicile si les conditions suivantes sont réunies : équipe médicale et paramédicale habituée à la prise en charge du paludisme d'importation de l'enfant, bon déroulement de la ou des première(s) prise(s) de traitement, fiabilité du milieu familial, possibilité d'une consultation de suivi à H72 (J3), J7 si nécessaire et à J28 dans un service spécialisé, et respect des critères de prise en charge ambulatoire de l'adulte, en l'absence de critères validés chez l'enfant.

## 08 ANNEXE 2 : VARIATIONS DU RCP ENTRE 2011 ET LA VERSION EN VIGUEUR DU 26 JUILLET 2018

RCP daté de 2011 ( <i>Passages supprimés ou modifiés = gris</i> )	RCP daté de 2018 ( <i>Passage ajoutés ou modifiés = jaune</i> )
Dans tout le RCP : dihydroartémisinine	Dans tout le RCP : arténimol
<p>▼</p> <p><b>1. DENOMINATION DU MEDICAMENT</b></p> <p>Eurartesim 320 mg/40 mg, comprimés pelliculés</p> <p><b>4. DONNEES CLINIQUES</b></p> <p><b>4.1 Indications thérapeutiques</b></p> <p>Eurartesim est indiqué dans le traitement du paludisme non compliqué causé par <i>Plasmodium falciparum</i> chez l'adulte, l'enfant et le nourrisson âgé de 6 mois ou plus et pesant 5 kg ou plus.</p> <p><b>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b></p> <p>[...] La pipéraquline est un inhibiteur 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 (voir rubriques 4.5 et 5.2). Eurartesim ne doit pas être utilisé pendant la grossesse si d'autres antipaludiques efficaces et adaptés sont disponibles (voir rubrique 4.6).</p>	<p>▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.</p> <p><b>1. DENOMINATION DU MEDICAMENT</b></p> <p>Eurartesim 320 mg/40 mg, comprimés pelliculés</p> <p><b>4. INFORMATIONS CLINIQUES</b></p> <p><b>4.1 Indications thérapeutiques</b></p> <p>Eurartesim est indiqué dans le traitement du paludisme non compliqué causé par <i>Plasmodium falciparum</i> chez les adultes, les adolescents, les enfants et les nourrissons âgés de 6 mois et plus et pesant 5 kg ou plus.</p> <p><b>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b></p> <p>[...] 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.</p> <p>La pipéraquline est également un substrat du CYP3A4. Après administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4, il a été observé une augmentation modérée (&lt; 2 fois) des concentrations plasmatiques de pipéraquline, entraînant une potentialisation éventuelle de l'effet d'allongement de l'intervalle QTc (voir rubrique 4.5).</p> <p>L'exposition à la pipéraquline peut également être augmentée en cas</p>



	<p>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.</p> <p>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).</p> <p>Eurartesim ne doit pas être utilisé pendant la grossesse si d'autres antipaludiques efficaces et adaptés sont disponibles (voir rubrique 4.6).</p>
<p><b>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b></p> <p>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). La pipéraquline est métabolisée par le CYP3A4 et c'est un inhibiteur de cette enzyme. Les concentrations plasmatiques de la pipéraquline peuvent être augmentées significativement en cas d'administration associée avec d'autres substrats du CYP3A4 (par effet compétitif) et en particulier avec des inhibiteurs de cette enzyme, pouvant majorer l'effet sur l'allongement QTc (voir rubriques 4.3 et 4.5). Une prudence particulière s'impose donc en cas d'administration d'Eurartesim chez les patients prenant de tels médicaments et une surveillance ECG est recommandée en raison du risque de concentrations plasmatiques plus élevées de la pipéraquline (voir rubrique 4.5).</p> <p>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.</p>	<p><b>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b></p> <p><b>Population pédiatrique</b></p> <p>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).</p> <p><b>Insuffisance rénale et hépatique</b></p> <p>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.</p>
<p><b>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</b></p> <p><i>Effet d'Eurartesim sur les médicaments co-administrés</i></p> <p>La pipéraquline est métabolisée par le CYP3A4 et c'est un inhibiteur de cette enzyme. Elle peut donc augmenter les concentrations plasmatiques des autres substrats de cette enzyme (par exemple les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase) avec un risque d'augmentation de leur toxicité. Une attention particulière s'impose en cas d'association concomitante de médicaments à marge</p>	<p><b>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</b></p> <p><i>Effet d'Eurartesim sur les médicaments co-administrés</i></p> <p>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 (<math>\leq 2</math> fois) des expositions au midazolam et à ses métabolites chez des volontaires sains adultes. Cet effet inhibiteur n'était plus manifeste une semaine</p>

<p>thérapeutique étroite (par exemple antirétroviraux et ciclosporine) avec Eurartesim.</p>	<p>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.</p>
<p><i>Effet des médicaments co-administrés sur Eurartesim</i></p> <p>La pipéraquline est métabolisée par le CYP3A4 in vitro. Le rôle du CYP3A4 à l'élimination de la pipéraquline in vivo est inconnu. L'administration simultanée avec des médicaments qui inhibent le CYP3A4 peut entraîner une augmentation notable de la concentration plasmatique de pipéraquline à l'origine d'une augmentation 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 ces médicaments (par exemple certains inhibiteurs de la protéase [amprénavir, atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir], néfazodone ou vérapamil) et une surveillance de l'ECG doit être envisagée en raison du risque d'augmentation de la concentration plasmatique de pipéraquline. Toutes ces interactions potentielles doivent être prises en compte chez les patients qui nécessitent un traitement par Eurartesim et pendant les trois mois suivant le traitement en raison de la longue demi vie de la pipéraquline. Les médicaments qui sont des inducteurs enzymatiques tels que rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, millepertuis (<i>Hypericum pervoratum</i>) sont susceptibles de diminuer les concentrations plasmatiques de pipéraquline. La concentration de DHA peut également être diminuée. L'association d'Eurartesim avec ces médicaments n'est pas recommandée.</p>	<p><i>Effet des médicaments co-administrés sur Eurartesim</i></p> <p>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 (<math>\leq 2</math> 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 [amprénavir, atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir], néfazodone 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).</p> <p>Les médicaments qui sont des inducteurs enzymatiques tels que rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, millepertuis (<i>Hypericum pervoratum</i>) sont susceptibles de diminuer les concentrations plasmatiques de pipéraquline. La concentration d'arténimol peut également être diminuée. L'association d'Eurartesim avec ces médicaments n'est pas recommandée.</p> <p><u>Population pédiatrique</u></p> <p>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.</p> <p><u>Contraceptifs oraux</u></p> <p>Eurartesim co-administré chez des femmes volontaires saines n'a exercé qu'un effet minimal sur un contraceptif oestro-progestatif oral en augmentant la vitesse d'absorption de l'éthinylestradiol (exprimée par la moyenne géométrique des C<sub>max</sub>) 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.</p>
<p><b>5.2 Propriétés pharmacocinétiques</b></p>	<p><b>5.2 Propriétés pharmacocinétiques</b></p>

<p>Le métabolisme de la pipéraquline chez l'humain n'a pas été étudié in vivo. 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. Par conséquent, les concentrations plasmatiques des substrats du CYP3A4 ou celles de la pipéraquline peuvent être augmentées lorsqu'Eurartesim est administré en association avec des substrats du CYP3A4 ou des inhibiteurs du CYP3A4 (voir rubrique 4.5).</p> <p>Aucun effet n'a été observé sur le métabolisme de la pipéraquline dans des hépatocytes humains lorsque la pipéraquline a été incubée avec la DHA. Les principaux métabolites de la pipéraquline ont été un produit de clivage de l'acide carboxylique et un produit mono-N-oxydé.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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).</p>
<p><b>6.3 Durée de conservation</b></p> <p>18 mois</p>	<p><b>6.3 Durée de conservation</b></p> <p>2 ans.</p>