

N/Réf. : NL45305 / 6 688 420 8

**AVIS DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE
SUR LA FORTE PRESOMPTION D'EFFICACITE ET DE SECURITE DU MEDICAMENT**

PRIMAQUINE SANOFI 15 mg, comprimé pelliculé

**DANS LE CADRE D'UNE DEMANDE D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE
EN APPLICATION DU 2^{ème} ALINEA DU III DE L'ARTICLE L. 5121-12 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE**

Date du dépôt de la demande : 3 novembre 2021

Nom du demandeur : SANOFI-AVENTIS FRANCE

Dénomination du médicament (nom, dosage et forme pharmaceutique) : PRIMAQUINE SANOFI 15 mg, comprimé pelliculé

DCI/nom de code : Primaquine

Indication thérapeutique revendiquée : 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.

Avis de l'ANSM :

- L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament « PRIMAQUINE SANOFI 15 mg, comprimé pelliculé » dans l'indication thérapeutique :

« Traitement radical (prévention des rechutes) du paludisme à *Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale*, à la suite d'un traitement schizonticide érythrocytaire. »

La motivation scientifique du présent avis figure en annexe, de même que le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice validés par l'ANSM dans cette indication thérapeutique.

Date : **21 JAN. 2022**

Signature :

Dr Caroline SEMAILLE
Directrice générale adjointe
chargée des opérations

Annexes :

- Annexe 1 : motivation scientifique de l'avis de l'ANSM
- Annexe 2 : RCP, étiquetage, notice

Annexe 1 : Motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Conformément aux dispositions combinées du 2ème alinéa du III de l'article L. 5121-12 et de l'article R. 5121-69 du code de la santé publique, lorsqu'elle porte sur un médicament mentionné au 1° du II de l'article L. 5121-12, la décision d'autorisation d'accès précoce est prise par la HAS après avis conforme de l'ANSM, attestant de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication considérée.

Il résulte de l'évaluation des données déposées par le demandeur que :

- Au plan de la qualité pharmaceutique et au plan toxicologique/préclinique :
Le médicament a été préalablement évalué et autorisé en France dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc) octroyée en février 2020 et toujours en cours. De plus, une demande d'AMM nationale a été déposée auprès de l'ANSM incluant l'ensemble des données requises en termes de qualité pharmaceutique et de toxicologie/préclinique. Des questions ont été soulevées lors de l'évaluation de ces données mais sans remettre en cause le rapport bénéfice/risque considéré comme positif dans le cadre de l'ATUc précitée ni dans celle de l'accès précoce.
Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, les données pharmaceutiques et toxicologiques/précliniques sont estimées suffisantes pour garantir la qualité du médicament et la sécurité des patients et permettre une utilisation du médicament dans le cadre d'un accès précoce.
- Au plan clinique :

1. Données d'efficacité

Les données d'efficacité sont issues de publications d'études réalisées essentiellement sur les continents américain (Etats-Unis et Amérique latine), asiatique et quelques études en Europe (paludisme d'importation notamment au Royaume-Uni) au cours des soixante dernières années avec différents schémas posologiques de primaquine. Le dossier est entièrement bibliographique, la demande étant basée sur l'usage bien établi de ce médicament dont l'utilisation est recommandée depuis plus de 10 ans par l'OMS, par le Haut Conseil de Santé Publique en France dans le traitement radical du paludisme à *P. vivax* et *ovale* depuis octobre 2008 et revu en 2018 et par le CDC aux Etats-Unis (guidelines 2013).

1. Efficacité du schéma standard chloroquine/primaquine 15-30mg/jour pendant 14 jours

Une revue de la littérature en 2007 actualisée en 2013 (Galappathy et al. 2007, Cochrane 2013) a montré que la primaquine administrée sur une durée de 14 jours consécutive à 3 jours de chloroquine est plus efficace en terme de taux de rechute que lorsqu'elle est administrée sur des durées plus courtes (de 3 à 7 jours selon les études). Certaines de ces études ont inclus des enfants d'âge compris entre 3 et 18 ans. Galappathy et al. ont analysé un total de 15 études (soit 4377 participants au total) comparant différents schémas chloroquine/primaquine au schéma standard sur 14 jours et à la chloroquine seule ou associée à un placebo.

A noter que l'hétérogénéité : la plupart de ces études sont réalisées en ouvert, randomisées avec ou sans groupe placebo. Il semble qu'aucune étude n'ait été réalisée en double-aveugle d'après les informations fournies.

Comparaison des différents schémas de primaquine aux schémas sans primaquine

Comparé à la chloroquine seule ou associée au placebo, le pourcentage de patients rechuteurs était similaire dans le groupe de patients recevant chloroquine/primaquine sur 5 jours (RR=0,98 avec 95% CI : 0,73-1,30, 4 études, 2213 participants, 6-15 mois de suivi), mais inférieur dans les groupes traités avec chloroquine/primaquine sur 14 jours (RR=0,6, 95% CI : 0,48-0,75, 10 études, 1740 patients et 7-15 mois de suivi).

Comparaison des schémas alternatifs au schéma standard de primaquine sur 14 jours

Le taux de rechute était plus élevé sur 6 mois avec le schéma primaquine sur 5 jours qu'avec les schémas standard sur 14 jours (RR 10,05, 95% CI [2,82-35,86] ; 2 études, 186 participants). De même pour les schémas sur 3 jours (RR 3,18, 95% CI [2,1-4,8] ; 2 études, 262 participants, 6 mois de suivi) et 7 jours (RR 2,24, 95% CI [1,24-4,03] ; 1 étude, 126 participants, 2 mois de suivi).

2. Effet de la dose totale de primaquine sur l'efficacité de la cure radicale

Une revue systématique de la littérature réalisée par John et al. en 2012 a analysé les études concernant la primaquine en cure radicale de 1950 à 2011 afin de déterminer la dose et le schéma optimal. 120 études ont été ainsi répertoriées. Cependant, les auteurs n'ayant pas tous précisé la durée du suivi, seulement 87 études ont été retenues finalement pour cette analyse.

Les caractéristiques du design et les différents schémas de ces études sont résumés dans le tableau 17.

Les résultats d'efficacité de ces études ont été classifiés en 3 catégories selon la dose totale reçue et sont résumés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Efficacité observée dans les bras de traitement par primaquine en fonction de la dose totale reçue pendant la cure

Range of Recurrence Rate of <i>P. vivax</i> at the end of the study	NUMBER OF TREATMENT ARMS (%)			
	Control (0 mg/kg)	Very Low Total Dose (≤ 2.5 mg/kg or ≤ 150 mg)	Low Total Dose (> 2.5 to < 5.0 mg/kg or > 150 to < 300 mg)	High Total Dose (≥ 5.0 mg/kg or ≥ 300 mg)
	n = 20	n = 44	n = 82	n = 28
R.R. < 10%	6 (30)	17 (39)	46 (56)	21 (75)
10% $\leq$ R.R. < 30%	2 (10)	16 (36)	24 (29)	7 (25)
30% $\leq$ R.R. $\leq$ 100%	12 (60)	11 (25)	12 (15)	0 (0)

Abbreviations: PQ, primaquine; R.R., recurrence rate.

Cette analyse indique que le pourcentage de réponse adéquate (RR<10%) augmente avec la dose totale de primaquine utilisée avec 39%, 56%, 75% respectivement pour les doses très basse, basses et élevée, cependant certaines études avaient une durée de suivi inférieure à 3 mois.

A noter que le schéma actuellement recommandé par le Haut Conseil de Santé Publique en France métropolitaine (30 mg/jour pendant 14 jours soit 420 mg en dose totale qui correspond à 0,5 mg/kg/jour soit 7mg/kg en dose totale pour un adulte de 60 kg) se situe bien dans la tranche la plus haute.

Malgré l'hétérogénéité des études, John et al. formulent les conclusions suivantes :

- Une dose totale <150 mg de primaquine n'apporte aucun bénéfice par rapport au groupe contrôle sans primaquine
- Une dose totale comprise entre 150 et 300 mg entraîne une réponse adéquate (<10% de récurrence) dans 56% (46/82) des études. La réponse était significativement meilleure que dans les bras contrôle sans primaquine dans 50% (6/12) des études.

L'efficacité clinique de la cure radicale de primaquine semble donc reliée à la dose totale utilisée.

3. Phénomène de résistance à la primaquine en lien avec la zone géographique

D'après plusieurs études analysées par John et al. 2012, la dose totale de 210 mg sur 14 jours soit 3,5 mg/kg protège la majorité des patients infectés par *P. vivax* dans les zones de Corée du Sud, d'Amérique centrale et du sud et d'Inde. A contrario, la dose totale plus forte (420 mg sur 14 jours soit 7 mg/kg) semble nécessaire dans les zones où des souches de *P. vivax* résistantes sont prévalentes comme la souche Chesson en Papouasie nouvelle guinée et Papouasie, Indonésie.

De même, en Océanie, sur 146 patients 47% ont rechuté avec 22,5 mg/jour de primaquine contre 7% avec 30 mg/jour.

Cependant, il est parfois difficile de différencier les échecs de traitement dus à un poids élevé du patient, au manque de compliance ou aux re-infestations.

4. Efficacité du schéma à 45 mg (0,75 mg/kg)/semaine pendant 8 semaines chez les patients déficitaires en G6PD

- Alving et al. 1960 :

En ouvert, plusieurs bras avec plusieurs schémas de traitement (primaquine 60 mg, 45mg ou 30 mg/semaine pendant 8 semaines, ou chloroquine seule ou primaquine 15 mg/jour pendant 14 jours)

N=40 patients dits « primaquine sensibles » c'est-à-dire déficitants en G6PD, *P.vivax* souche Chesson traités à 45 mg une fois par semaine pendant 8 semaines.

Résultats : Taux de rechute de 10 % pour les patients ayant reçu 45 mg une fois par semaine pendant 8 semaines. Pas d'hémolyse cliniquement décelable chez les patients présumés « primaquine sensible » c'est-à-dire porteurs du gène défectueux.

- Myat Phone et al. 1994 : en ouvert, sans groupe comparateur, 32 patients avec *P.falciparum* et 31 avec *P.vivax*.

Traitement de l'accès : quinine 600 mg 3 fois/jour pendant 7 jours

Les 32 patients *P.falciparum* n'ont reçu qu'une seule dose de primaquine à 45 mg à visée anti-gamétocytaire.

Sur ces 32 patients *P.falciparum*, 12 étaient G6PD normal, 9 avec un déficit léger à modéré en G6PD (défini dans l'étude comme correspondant à une activité enzymatique résiduelle de 10 à 60%) et un patient avait un déficit sévère en G6PD (<5% d'activité enzymatique).

Les 31 patients *P.vivax*, dont 19 avaient un G6PD normal, 11 patients avaient un déficit léger à modéré en G6PD (10-60% d'activité enzymatique) et 1 patient avec un déficit sévère en G6PD (<5%) ont été traités avec le schéma à 45 mg 1 fois par semaine pendant 8 semaines.

Le test de réduction de méthémoglobine (OMS 1967) était utilisé pour sélectionner les patients déficitants à l'inclusion dans l'étude. Une caractérisation par électrophorèse des variants génotypiques et phénotypiques en G6PD était réalisée.

La concentration en méthémoglobine (avant l'administration et 6 heures après) et la clairance parasitaire étaient mesurées à J0, J1, J2, J3, J4, J5, J7 et J14.

Résultats :

- Efficacité : mesure de la clairance parasitaire *P.falciparum* et *P.vivax* de J1 à J14. Pas de résultat disponible sur le taux de rechute chez les patients *P.vivax*.
- pas d'augmentation significative de la concentration en méthémoglobine rapportée
- pas de signes de cyanose, urine foncée, ou autres symptômes tels que douleurs épigastriques, abdominale ou thoracique, crampes.

- Leslie et al.2008 : 1 patient déficitaire inclus avec bonne tolérance rapportée avec ce schéma.

Etude comparant le schéma à 30 mg/jour pendant 14 jours au schéma à 45 mg/semaine pendant 8 semaines et au placebo (Leslie et al. 2008, tableau 1). Dans cette étude, le taux de rechute est plus élevé dans le groupe recevant la primaquine sur 8 semaines (4/74 soit 5,1%) par rapport au groupe avec le schéma sur 14 jours (1/55 soit 1,8%) mais moins élevé que dans le bras placebo (22/71 soit 31%).

Galappathy et al. en 2013 considèrent que l'utilisation de ce schéma est basée sur un faible niveau de preuve.

5. Discussion/conclusion sur l'efficacité

Au vu des données disponibles dans la littérature depuis que ce médicament est utilisé, la primaquine associée à un traitement schizonticide approprié est efficace dans la cure radicale de *P.vivax* comparé aux schémas sans primaquine ou avec placebo.

En revanche, peu de données sont disponibles sur l'utilisation en cure radicale de la primaquine dans l'infection à *P.ovale*. Cependant, par extrapolation ce traitement est également recommandé en cas d'infection par ce

parasite qui entraîne comme *P. vivax* la formation de formes hypnozoïtes intra-hépatocytaires à l'origine de rechutes de paludisme.

Le schéma de primaquine à 15 mg/jour pendant 14 jours est globalement le plus utilisé et protège la majeure partie des patients vivant dans les zones de Corée du Sud, Amérique du sud et centrale et Inde. En Océanie et Asie du Sud-Est, l'OMS recommande la dose plus élevée (30 mg/jour pendant 14 jours) compte tenu de l'émergence de souches de *P. vivax* résistantes à la primaquine.

Par principe de précaution, afin d'éviter la propagation de souches résistantes à la primaquine, le CDC (2013), les guidelines françaises (HCSP 2008 et 2018) et du Royaume Uni (Lalloo et al. 2016) recommandent la posologie de 30 mg/jour sur 14 jours chez l'adulte (0,5 mg/kg/jour chez l'enfant) sur leur territoire respectifs.

Il est recommandé de débiter la primaquine à la suite du traitement schizonticide sous réserve de l'absence de déficit en G6PD.

Le schéma à 45 mg/semaine pendant 8 semaines chez le patient présentant un déficit léger à modéré en G6PD repose sur des données limitées et anciennes pour la plupart. Ce schéma est cependant recommandé par l'OMS en cas de déficit en G6PD, sous surveillance hématologique rapprochée.

2. Données de sécurité

Comme les données d'efficacité, les données de sécurité sont issues des résultats des études publiées au cours de ces soixante dernières années et des Periodic Safety Update Report pour les données sur l'utilisation mondiale du médicament.

Le profil de sécurité de la primaquine est bien connu. Les effets indésirables rapportés lors de son utilisation sont principalement hématologiques : anémie hémolytique aigüe, méthémoglobinurie, granulocytopenie et leucopénie. Les autres effets indésirables rapportés sont gastro-intestinaux (douleurs abdominales, anorexie, nausées, vomissements). Des arythmies et des allongements de l'intervalle QT ont également été rapportés. Le dernier PSUR ne remet pas en cause le rapport bénéfice/risque dans l'indication et est conforme au profil de sécurité de la primaquine.

• Tolérance aux doses thérapeutiques (≤ 30 mg/jour) de la primaquine seule chez le G6PD-normal

7 études de tolérance principales :

Clayman et al. 1952, Archambeault et al. 1954, Bihn et al. 2009, Cowan and Evans 1964, Nasveld et al. 2002, Paul et al. 2003 chez le volontaire sain et Pukrittayakamee et al. 2010.

On notera l'importance des données manquantes dans ces études réalisées pour la plupart en ouvert sans groupe comparateur.

Les études réalisées sont hétérogènes et parfois contradictoires entre elles sur certains effets indésirables.

Les effets les plus fréquemment rapportés aux doses thérapeutiques (15-30 mg par jour pendant 7-14 jours) chez l'adulte volontaire sain ou patient *P. vivax* et G6PD normal sont :

- des troubles hématologiques : diminution de l'hémoglobine, méthémoglobinémie rarement symptomatique, leucocytose, anémie hémolytique
- des troubles gastro-intestinaux : douleurs abdominales, anorexie, nausée, vomissements, diarrhée. Ces troubles sont diminués par la prise de nourriture. Cependant dans la seule étude versus placebo (Paul et al. 2003 sur 28 patients au total), seuls l'anorexie et les vomissements étaient significativement plus élevés dans le bras PQ (30 mg/jour pendant 7 jours) par rapport au placebo
- des troubles du système nerveux central : céphalées, malaise, vertige (significativement plus élevés dans le bras primaquine 30 mg/jour 7 jours par rapport au placebo (7.1-32.1%) versus (0-17.9%) Paul et al. 2003
- des troubles généraux (relevés dans une seule étude) : fatigue, faiblesse
- des troubles cutanés : rash transitoire dans 3.5-8.8% des cas (Bihn et al. 2009 chez 34 patients et Pukrittayakamee et al. 2010 chez 85 patients), urticaire (1 cas relié ici rapporté)

- des troubles respiratoires : rapportés dans une étude (Paul et al 2003 chez 28 patients) plus élevé (14.3-17.9%) dans le bras primaquine 30 mg/jour 7 jours, vs (3.6-10.7%) dans le bras placebo, mais similaire au bras atovaquone/proguanil (14.3-21.4%).

Les résultats de ces études ne peuvent pas être regroupés pour obtenir des fréquences globales quantifiées car les design sont hétérogènes et les différentes catégories d'effets indésirables n'ont pas été systématiquement relevées selon les études.

La méthémoglobinémie et les douleurs abdominales sont dose-dépendants.

- **Tolérance chez le patient déficitaire en G6PD**

Les recommandations de l'OMS de 2015 et le Haut Conseil de Santé Publique en 2018 mentionnent que le schéma à 45 mg/semaine de primaquine pendant 8 semaines convient aux patients présentant un déficit en G6PD.

- Données fournies

Les patients inclus dans les études citées avaient un déficit en G6PD estimé sur la base de leur origine ethnique de type A- ou de type Mahidol.

Toutes les études étaient réalisées en ouvert et certaines comparaient différents schémas de doses et de durées de traitement par primaquine. Globalement, ces études ont inclus de très petites séries de patients déficitaires en G6PD.

Ces études confirment la toxicité hématologique de la primaquine chez les sujets déficitaires en G6PD entraînant une hémolyse plus ou moins importante en fonction des schémas de dose et du type de variant.

Elles suggèrent que les schémas à administration hebdomadaires seraient mieux tolérés sur le plan hématologique que les schémas à administrations quotidiennes. Néanmoins, d'autres études plus larges en effectif, comparatives entre les 2 types de schémas et définissant de façon plus précise le déficit en G6PD seraient nécessaires pour stabiliser et valider le schéma à 45 mg/semaine pendant 8 semaines dans la population de patients déficitaires en G6PD.

Malgré des données limitées, et considérant les recommandations actuelles nationales et internationales, le schéma de primaquine à 0.75 mg/kg par semaine pendant 8 semaines dans la population des patients présentant un déficit en G6PD léger à modéré (10-60% d'activité enzymatique résiduelle) semble être le plus adapté dans le traitement radical du paludisme à *P. vivax* ou *P. ovale*.

Concernant l'ATU de cohorte en cours en France, les données recueillies sur les patients traités de Juin 2020 à Juin 2021 ne remettent pas en cause le rapport bénéfice/risque favorable de la primaquine dans l'indication.

Enfin, il est à souligner que ce médicament bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché dans les pays suivants : USA, Canada, Japon, Colombie.

Compte tenu de ce qui précède, l'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament « PRIMAQUINE SANOFI 15 mg, comprimé pelliculé » dans la indication thérapeutique « Traitement radical (prévention des rechutes) du paludisme à Plasmodium vivax et Plasmodium ovale, à la suite d'un traitement schizonticide érythrocytaire. ».

Le RCP, l'étiquetage et la notice proposés pour PRIMAQUINE SANOFI par l'ANSM dans ce cadre sont joints en annexe 2. Conformément aux dispositions prévues à l'article R.5121-144 du code de la santé publique, une dérogation d'étiquetage est octroyée pour ce médicament mis à disposition des établissements de santé en flacon contenant 100 comprimés pelliculés et présentant un étiquetage et une notice initialement destinés au marché canadien. Afin de délivrer au patient un conditionnement dont la contenance est adaptée à la posologie et à la durée de traitement, un kit de reconditionnement contenant 10 flacons vides, 10 bouchons, 10 étiquettes pré-imprimées, 10 notices et 10 sachets est fourni par le laboratoire permettant la délivrance d'un flacon de 14 comprimés PRIMAQUINE SANOFI par le pharmacien hospitalier au patient ambulatoire et déjà mis en place dans le cadre de l'ATUC

Annexe 2 : RCP, étiquetage, notice

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

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'accès précoce 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 associée 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 granulocytopénie, 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 corrigée 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, dapsone, cotrimoxazole, quinolones...),

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

Associations faisant l'objet de précautions 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 est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté selon les modalités définies dans le Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données (cf. PUT RD).

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 dépressur 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 D'ACCES PRECOCE

SANOFI AVENTIS FRANCE
82 AVENUE RASPAIL
94250 GENTILLY

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

- 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

<Date de première autorisation:{JJ mois AAAA}>

<Date de dernier renouvellement:{JJ mois AAAA}>

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

<{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.

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

NATURE/TYPE EMBALLAGE EXTÉRIEUR OU CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Sans objet.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PRIMAQUINE SANOFI 15 mg, comprimé pelliculé

Primaquine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Phosphate de primaquine 26,30 mg

Equivalent à 15 mg de primaquine base

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipient à effet notoire : lactose.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Flacon de 100 comprimés pelliculés déconditionné en flacon de 14 comprimés pelliculés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Sans objet.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Sans objet.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

Titulaire

SANOFI-AVENTIS FRANCE
82 AVENUE RASPAIL
94250 GENTILLY

Exploitant

SANOFI-AVENTIS FRANCE
82 AVENUE RASPAIL
94250 GENTILLY

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

Médicament autorisé N° :

13. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Médicament soumis à surveillance particulière pendant le traitement.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Sans objet.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

Sans objet.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Sans objet.

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

[pictogramme relatif aux effets tératogènes ou foetotoxiques]

Le cas échéant, le pictogramme mentionné au III de l'article R. 5121-139 du code de la santé publique (effets tératogènes ou foetotoxiques) peut être apposé conformément à l'arrêté d'application prévu au même article.

[pictogramme relatif aux effets sur la capacité à conduire]

Le pictogramme mentionné au II de l'article R. 5121-139 du code de la santé publique (effets sur la capacité à conduire) doit être conforme à l'arrêté d'application prévu au même article.

Sans objet.

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

NATURE/TYPE PLAQUETTES / FILMS

Sans objet.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sans objet.

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

Sans objet.

3. DATE DE PEREMPTION

Sans objet.

4. NUMERO DU LOT

Sans objet.

5. AUTRES

Sans objet.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

NATURE/TYPE PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Sans objet.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Sans objet.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Sans objet.

3. DATE DE PEREMPTION

Sans objet.

4. NUMERO DU LOT

Sans objet.

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

Sans objet.

6. AUTRES

Sans objet.

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

PRIMAQUINE SANOFI 15 mg, comprimé pelliculé

Primaquine

- Ce médicament n'ayant pas encore obtenu d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans l'indication pour laquelle vous allez être traité, son utilisation est autorisée à titre dérogatoire dans le cadre d'une Autorisation d'Accès Précoce (AAP) et est soumise à une surveillance étroite exercée par les autorités de santé, concernant notamment les effets indésirables qu'il peut provoquer.
- **Lisez attentivement cette notice avant de prendre ce médicament :** elle contient des informations importantes pour votre traitement.
- **Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.**
- Si vous avez des questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait lui être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un des effets indésirables mentionnés comme grave, ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.
- Vous pouvez également signaler vous-même cet effet indésirable.



Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que PRIMAQUINE SANOFI et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre PRIMAQUINE SANOFI ?
3. Comment prendre PRIMAQUINE SANOFI ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver PRIMAQUINE SANOFI ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

1. QU'EST-CE QUE PRIMAQUINE SANOFI ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

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

Ce médicament est un antipaludique, c'est-à-dire un médicament utilisé pour traiter certains types de parasites (*Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale*) responsables du paludisme.

PRIMAQUINE SANOFI contient du phosphate de primaquine. Ce médicament agit en éliminant les parasites dormants à l'intérieur des cellules du foie qui sont responsables des rechutes du paludisme. PRIMAQUINE SANOFI est indiqué dans le traitement radical (prévention des rechutes) du paludisme à *Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale*.

Pour une guérison complète, il est important de terminer le traitement prescrit par votre médecin.

Dans le cadre de cette AAP, l'utilisation de PRIMAQUINE SANOFI 15 mg, comprimé est réservée aux adultes, ainsi qu'aux enfants et adolescents de 50 kg et plus.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAÎTRE AVANT DE PRENDRE PRIMAQUINE SANOFI 15 MG, comprimé pelliculé ?

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

Ne prenez jamais PRIMAQUINE SANOFI 15 mg, comprimé pelliculé:

- si vous êtes allergique (hypersensible) à la primaquine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6;
- si vous avez un déficit sévère en enzyme G6PD (Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase) aussi connue sous le nom de favisme (maladie héréditaire des globules rouges due à l'absence d'une enzyme) ;
- si vous êtes enceinte, si vous pourriez l'être ou si vous allaitez (voir « Grossesse, allaitement et fertilité »)

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou votre infirmier/ère avant de prendre PRIMAQUINE SANOFI si :

- vous avez des antécédents familiaux de favisme ou d'anémie hémolytique (diminution des globules rouges) ;
- vous avez un déficit modéré en enzyme G6PD appelé communément **favisme**, dépisté par un test (voir ci-dessous test de dépistage du déficit en G6PD) : Votre médecin procédera à une surveillance sanguine rapprochée
- vous prenez des médicaments susceptibles d'augmenter le risque de développer une hémolyse (destruction des globules rouges), ou une aplasie médullaire (appauvrissement de la moelle osseuse en cellules sanguines) ; parmi ces médicaments figurent notamment : sulfamides, bleu de méthylène, dapson, cotrimoxazole, quinolones, médicaments myélosuppresseurs, antinéoplasiques, colchicine, pénicillamine, sels d'or,
- vous avez une maladie du système immunitaire telle que la polyarthrite rhumatoïde ou le lupus érythémateux
- vous avez un déficit en enzyme NADH (Nicotinamide adénine dinucléotide) méthémoglobine-réductase (maladie congénitale due à l'absence d'une enzyme),
- vous avez une maladie cardiaque, si vous présentez ou avez des antécédents de trouble du rythme cardiaque observés lors d'un ECG (enregistrement du tracé électrique du cœur), si vous avez un rythme cardiaque très lent ou si vous prenez d'autres médicaments qui provoquent des anomalies de l'ECG (voir rubrique Autres médicaments et PRIMAQUINE SANOFI),
- vous avez un déséquilibre électrolytique (notamment un taux faible de potassium ou de magnésium dans le sang),
- vous êtes une femme ou un homme susceptible de concevoir un enfant, une contraception est nécessaire (voir « Grossesse, allaitement et fertilité »).

Test de dépistage du déficit en G6PD et risque d'anémie hémolytique (destruction des globules rouges)

Un test de dépistage du déficit en G6PD devra être réalisé avant l'administration de primaquine. Selon les résultats du test, votre médecin pourra adapter le schéma posologique et/ou prescrire des analyses de sang pendant votre traitement.

En cas d'anémie sévère (diminution des globules rouges), votre médecin pourra être amené à différer de 3 à 4 semaines le test de dépistage et donc le début du traitement par la primaquine.

Si le test révèle un déficit sévère en G6PD vous ne devez pas prendre PRIMAQUINE SANOFI car cela pourrait causer une hémolyse grave.

Cessez immédiatement de prendre PRIMAQUINE SANOFI et informez votre médecin ou votre pharmacien si vous présentez un des signes d'anémie hémolytique suivants : urines foncées, pâleur, essoufflement, éventuellement associés à des étourdissements, fatigue.

Enfants et adolescents

Sans objet.

Autres médicaments et PRIMAQUINE SANOFI 15 mg, comprimé pelliculé

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, **en particulier** :

- des médicaments susceptibles d'augmenter le risque de développer une hémolyse (destruction des globules rouges), ou

- des médicaments susceptibles d'augmenter le risque de développer une aplasie médullaire (appauvrissement de la moelle osseuse en cellules sanguines) ; parmi ces médicaments figurent notamment : sulfamides, bleu de méthylène, dapsons, cotrimoxazole, quinolones, médicaments myélosuppresseurs, antinéoplasiques, colchicine, pénicillamine, sels d'or.
- des médicaments qui peuvent entraîner des troubles du rythme du cœur (allongement de l'intervalle QT), il existe un risque augmenté de modification de votre rythme cardiaque. Votre médecin pourra vous prescrire une surveillance cardiaque pendant le traitement.

PRIMAQUINE SANOFI 15 mg, comprimé pelliculé avec des aliments, boissons et de l'alcool

Il est recommandé de prendre PRIMAQUINE SANOFI au cours d'un repas.

Grossesse, allaitement et fertilité

PRIMAQUINE SANOFI est contre-indiquée pendant la grossesse.

La prise de ce médicament avant de concevoir un enfant ou pendant la grossesse pourrait présenter un risque pour l'enfant à naître.

Prévenez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre ce médicament si vous êtes enceinte ou prévoyez de le devenir.

Si vous êtes une femme en âge de concevoir un enfant, un test de grossesse doit vous être prescrit avant le début du traitement et vous devez utiliser une méthode de contraception efficace avant de commencer le traitement, pendant toute sa durée et pendant une période de trois mois après la dernière prise.

Si vous êtes un homme, vous ne devez pas concevoir d'enfant pendant le traitement par PRIMAQUINE SANOFI et pendant une période de trois mois après la dernière prise.

L'allaitement est contre-indiqué pendant toute la durée du traitement par PRIMAQUINE SANOFI car cela pourrait présenter un risque d'effets indésirables pour le nouveau-né.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ce médicament peut provoquer certains effets indésirables (par ex : sensation vertigineuse) qui peuvent diminuer l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

PRIMAQUINE SANOFI contient du lactose

L'utilisation de ce médicament est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

3. COMMENT PRENDRE PRIMAQUINE SANOFI?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Si vous n'avez pas de déficit en G6PD

Adultes : la dose recommandée est de 2 comprimés par jour pendant 14 jours.

Enfants et adolescents de plus de 50 kg : la dose recommandée est de 2 comprimés par jour pendant 14 jours.

Si vous avez un déficit modéré en G6PD : votre médecin adaptera la dose et la durée de traitement.

Ne pas dépasser la dose et la durée de traitement recommandées par votre médecin.

Pour être efficace, le médicament doit être pris régulièrement à la dose prescrite et aussi longtemps que votre médecin vous l'a prescrit.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

Enfants et adolescents de moins de 50 kg : l'utilisation de PRIMAQUINE SANOFI 15 mg, comprimé pelliculé dans le cadre de l'AAP est réservée aux patients de 50 kg et plus.

Voie orale

Avaler le comprimé en entier avec un grand verre d'eau. Il est recommandé de prendre PRIMAQUINE SANOFI au cours d'un repas pour éviter les maux de ventre.

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les instructions de cette notice ou les indications de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Vérifiez auprès de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère en cas de doute.

Si vous avez pris plus de PRIMAQUINE SANOFI que vous n'auriez dû

Les signes habituels de surdosage sont :

- brûlures d'estomac
- crampes abdominales
- vomissements
- jaunisse (jaunissement de la peau et/ou du blanc des yeux)
- maux de tête, vertige, fatigue
- troubles du rythme cardiaque
- cyanose : teinte bleuâtre de la peau, des lèvres ou des ongles
- augmentation de la méthémoglobine (une forme anormale d'hémoglobine dans le sang)
- diminution ou augmentation modérée du nombre de globules blancs
- diminution du nombre de globules rouges, qui peut provoquer une pâleur, un essoufflement, des étourdissements, et une fatigue.

En cas de surdosage contacter immédiatement votre médecin, le service des urgences d'un hôpital ou le centre anti-poison régional.

Si vous oubliez de prendre PRIMAQUINE SANOFI

Efforcez-vous de ne pas oublier une dose. Cependant, si vous avez oublié de prendre une dose, vous devez la prendre dans la journée dès que vous vous en rendez compte. Puis prenez la dose suivante au moment prescrit. Si vous n'avez pas pris votre comprimé pendant une journée, prenez la dose normale le lendemain. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre PRIMAQUINE SANOFI

N'arrêtez pas le traitement sans en parler à votre médecin. Pour une guérison complète, il est important de terminer le traitement prescrit par votre médecin.

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

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les fréquences de ces effets indésirables ne peuvent être estimées sur la base des données disponibles :

- diminution des globules blancs
- diminution des globules rouges, pouvant provoquer une pâleur, un essoufflement, une fatigue, des étourdissements, et des urines foncées
- augmentation de la méthémoglobine (une forme anormale d'hémoglobine dans le sang)
- trouble du rythme cardiaque (allongement de l'intervalle QT)
- nausées
- vomissements
- douleurs d'estomac
- douleurs de l'abdomen
- sensation vertigineuse
- éruption sur la peau, démangeaisons

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : 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

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

5. COMMENT CONSERVER PRIMAQUINE SANOFI ?

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Conserver ce médicament dans son emballage extérieur d'origine à une température ne dépassant pas 25°C.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

Ce que contient PRIMAQUINE SANOFI

- La substance active est :

Phosphate de primaquine 26,3mg

Equivalent à 15 mg de primaquine base

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

Qu'est-ce que PRIMAQUINE SANOFI et contenu de l'emballage extérieur

PRIMAQUINE SANOFI 15 mg, comprimé pelliculé se présente sous forme de comprimé pelliculé, rond, convexe, de couleur rose, portant les mentions « W » et « P97 » imprimées sur une face. A la réception par le pharmacien hospitalier, PRIMAQUINE SANOFI 15 mg, comprimé pelliculé se présente 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.

Titulaire de l'autorisation d'accès précoce

SANOFI-AVENTIS FRANCE
82 AVENUE RASPAIL
94250 GENTILLY

Exploitant de l'autorisation d'accès précoce

SANOFI-AVENTIS FRANCE
82 AVENUE RASPAIL
94250 GENTILLY

Fabricant

OPELLA HEALTHCARE INTERNATIONAL SAS
56, ROUTE DE CHOISY
60200 COMPIEGNE

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

< {MM/AAAA}>< {mois AAAA}.>

L'ANSM réévaluera chaque année toute nouvelle information sur ce médicament et si nécessaire cette notice sera mise à jour.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (France).