



1.3.1 RCP

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pyramax 60 mg/20 mg, granulés pour suspension orale.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque sachet de granulés Pyramax pour suspension orale contient 60 mg de pyronaridine tétraphosphate et 20 mg d'artésunate.

Excipients à effet notoire : chaque sachet contient 0.05 mg de jaune orangé S (E110) et 0.15 mg de tartrazine (E102)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Granulés Pyramax pour suspension orale

Granulés de couleur orange

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Les granulés de Pyramax pour suspension orale sont indiqués pour le traitement du paludisme aigu non compliqué, causé par le *Plasmodium falciparum* ou par le *Plasmodium vivax* chez les enfants et nourrissons pesant entre 5kg et moins de 20 kg

Il faut tenir compte des recommandations officielles quant à l'utilisation appropriée des agents antipaludiques (voir rubrique 4.4)

4.2 Posologie et mode d'administration

Mode d'administration

La dose sera prise par voie orale, une fois par jour, pendant trois jours, avec ou sans nourriture.

Posologie

Dose pour les granulés pour suspension orale chez les enfants et nourrissons

Les granulés de Pyramax pour suspension orale doivent être pris par voie orale, en une dose quotidienne unique pendant trois jours consécutifs.

<u>Poids corporel</u>	<u>Nombre de sachets de granulés</u>	<u>Fréquence d'administration</u>
5 - < 8 kg	1 sachet	Quotidiennement pendant 3 jours
8 - < 15 kg	2 sachets	Quotidiennement pendant 3 jours
15 - < 20 kg	3 sachets	Quotidiennement pendant 3 jours

Une formulation en comprimés est disponible pour l'enfant pesant 20 kg et plus.

Administration de Pyramax granulée pour suspension orale :

Ajoutez une petite quantité d'eau (environ 10 ml, c'est-à-dire 2 cuillères à café) dans un petit verre. Versez le contenu du/des sachet(s) (nombre de sachets nécessaire selon le poids de l'enfant) dans le verre et remuez doucement jusqu'à ce que les granulés forment une suspension uniforme. Les granulés ne se dissoudront pas. Le patient devra avaler cette suspension immédiatement. Ajoutez une petite quantité d'eau (environ 10 ml c'est-à-dire 2 cuillères à café) dans le verre pour mélanger les granulés restants et la suspension devra être avalée



immédiatement par le patient. Il est recommandé de répéter cette étape jusqu'à ce que le patient avale tous les granulés et qu'aucun granulé ne reste dans le verre.

N'utilisez que de l'eau potable pour préparer la suspension orale. Aucune étude n'a été faite quant à l'administration par sonde d'alimentation. Faites attention à minimiser le risque d'inhalation des granulés par les enfants très jeunes.

Si le patient venait à vomir au cours des 30 minutes consécutives à l'administration de la première dose, une autre dose sera donnée. Si cette nouvelle dose est vomie, il faudra donner au patient un autre médicament antipaludique. Dans l'éventualité d'une diarrhée peu sévère, la posologie normale sera continuée.

Si une dose a été omise, elle devra être prise dès que l'on s'en aperçoit et la posologie recommandée devra ensuite être poursuivie jusqu'à la fin du traitement.

Posologie chez la population pédiatrique

La dose de Pyramax est établie en fonction du poids corporel. La sécurité et l'efficacité des granulés de Pyramax pour suspension orale ont été établies chez les nourrissons et les enfants pesant entre 5 kg et moins de 20 kg mais n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 5 kg. Les études cliniques conduites sur le paludisme *Plasmodium vivax* n'incluaient que 13 patients de moins de 12 ans (voir rubrique 5.1.)

Personnes âgées

Non applicable. Les granulés de Pyramax pour suspension orale sont destinés exclusivement aux enfants et nourrissons pesant entre 5 kg et moins de 20 kg.

Posologie en cas d'insuffisance hépatique et rénale

Il n'y a pas d'informations quant à la posologie pour les patients atteints d'insuffisance hépatique. En raison de sa toxicité éventuelle pour le foie, le Pyramax est contre-indiqué chez les patients présentant des signes d'insuffisance hépatique ou des anomalies significatives connues des tests de la fonction hépatique.

Il n'y a pas d'informations quant à la posologie chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Bien que l'excrétion via les matières fécales soit la voie principale d'élimination des matières associées à la pyronaridine dans une étude sur l'équilibre de la masse humaine, une excrétion significative via les urines a également été observée. Le Pyramax est donc contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale grave et il faudra faire preuve de prudence pour le traitement de patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité connue à la pyronaridine ou à l'artésunate ou à l'un des composants de la préparation.



- Les patients qui présentent des signes cliniques ou des symptômes de lésion hépatique (comme des nausées et/ ou une douleur abdominale liée à la jaunisse) ou qui souffrent d'une maladie sévère des reins (par exemple une cirrhose décompensée de classe B ou C de Child-Pugh).
- Grave insuffisance rénale

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le Pyramax ne doit pas être utilisé en tant que traitement prophylactique du paludisme.

Le Pyramax a été associé chez certains patients à des augmentations transitoires des enzymes hépatiques sans signes cliniques (voir rubrique 4.8.). Les données sont très limitées chez les nourrissons pesant moins de 8 kg (voir rubrique 5.1). Le Pyramax est contre-indiqué en cas de lésion hépatique sous-jacente, de signes cliniques ou de symptômes de lésion hépatique ou de maladie sévère du foie (voir rubrique 4.3). Si un patient a déjà présenté une augmentation des transaminases, la prise de Pyramax n'est pas recommandée.

Les patients ou leur parent/tuteur doivent être informés sur les signes cliniques d'hépatotoxicité afin de surveiller de près si de tels symptômes surviennent, surtout dans les deux premières semaines après la première prise de granulés de Pyramax pour suspension orale. Il est recommandé que des tests de la fonction hépatique soient faits chez les patients qui présentent des symptômes d'hépatotoxicité après un traitement par Pyramax, si possible jusqu'à la normalisation.

Aucune donnée n'est disponible chez les patients présentant des co-infections (VHB, VHC, VIH), prenant en co-administration de médicaments associés à une toxicité mitochondriale (par exemple le valproate, les médicaments antirétroviraux), prenant de médicaments à base de plantes ou chez les patients sous-alimentés ou présentant d'autres problèmes hépatiques sous-jacents (par exemple l'intoxication à l'éthanol, la stéatose hépatique). Une attention particulière est conseillée pour ces patients quant au risque d'hépatotoxicité dans la mesure où ces facteurs de risque, y compris la Co administration de paracétamol, peuvent produire des effets cumulatifs sur le foie. La surveillance renforcée est conseillée chez les jeunes enfants en cas de sous-alimentation.

Aucune étude spécifique QT/QTc n'a été réalisée pour évaluer spécifiquement la sécurité cardiaque du Pyramax. D'après les études cliniques comparatives disponibles, ce risque ne semble pas être supérieur avec une administration unique ou répétée de Pyramax par rapport aux autres médicaments antipaludiques disponibles utilisés dans ces essais (artésunate/méfloquine, chloroquine, artémether/luméfantrine). Toutefois, les patients ayant des antécédents connus ou présentant des affections cardiovasculaires cliniquement significatives (y compris arythmie, intervalle QTc

≥ 450 millisecondes) ont été exclus de ces études cliniques. Il faut donc faire preuve de prudence chez les patients à risque, c'est-à-dire ceux :

- avec prolongation congénitale de l'intervalle QTc, hypokaliémie, déshydratation, arythmie cardiaque, insuffisance cardiaque, etc.



- traités simultanément par d'autres médicaments qui peuvent bloquer les canaux de potassium, comme les antiarythmiques, les neuroleptiques, certains agents antimicrobiens (par ex. macrolides, fluoroquinolones, antifongiques imidazole et triazole, pentamidine, saquinavir) et les antihistaminiques non sédatifs, cisapride, dompéridone ou méthadone
- récemment traités par des médicaments ayant une demi-vie à longue élimination et connus pour leur prolongation de l'intervalle QTc, qui peuvent encore être en circulation au moment où le cycle de traitement par Pyramax est mis en œuvre (voir rubriques 4.8. et 5.1.).

Une baisse de l'hémoglobine peut survenir pendant le traitement. Il y a très peu d'informations quant à l'effet de ce phénomène sur les patients dont le taux initial d'hémoglobine est inférieur à 8 g/dl. Il faut faire preuve de prudence quand des patients avec un faible taux d'hémoglobine sont traités.

Le Pyramax ne doit pas être utilisé pour le traitement du paludisme grave, du paludisme cérébral ou d'autres manifestations graves de paludisme compliqué, y compris l'hyperparasitémie, l'œdème pulmonaire, l'anémie grave, l'insuffisance rénale ou hépatique. Les patients atteints de paludisme grave ne sont pas des candidats à la thérapie par voie orale.

Chez les patients atteints de paludisme aigu qui souffrent de diarrhée sévère et de vomissements, une thérapie alternative doit être envisagée. Si le Pyramax est utilisé chez ces patients, la charge parasitaire doit être surveillée de près.

Le Pyramax est un schizonticide sanguin et, pour le traitement du paludisme *P. vivax*, une cure radicale (pour détruire le parasite dans le foie et prévenir ainsi toute rechute) est nécessaire avec un médicament hypnozoïtocide comme la primaquine.

Dans l'éventualité d'une recrudescence prouvée ou soupçonnée du paludisme après un traitement par Pyramax, les patients doivent être traités par un schizonticide sanguin différent.

Les composés d'artémisinine ne doivent pas être utilisés pour le traitement du paludisme pendant le 4^e premier trimestre d'une grossesse si d'autres antipaludiques appropriés et efficaces sont disponibles (voir rubrique 4.6).

Il n'y a aucune expérience du traitement des infections mixtes *P. vivax* et *P. falciparum*. Aucune donnée n'est disponible en ce qui concerne le Pyramax pour le traitement du paludisme dû à *Plasmodium malariae* ou *Plasmodium ovale*.

La sécurité et l'efficacité du Pyramax pour le traitement du paludisme chez les patients atteints du VIH/SIDA n'ont pas été établies. Si le Pyramax est utilisé chez ces patients, la charge parasitaire doit être surveillée de près.

Ce médicament contient de la tartazine (E102) et du jaune orangé S (E110) comme agents colorants ce qui peut provoquer des réactions allergiques qui peuvent se traduire par un



rougissement de la peau, l'apparition de papules oedémateuses / urticaire, des essoufflements, une sensation de faiblesse et/ou une chute de tension.

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

Il est conseillé d'agir avec une prudence particulière lors de la co-administration de médicaments associés à une toxicité mitochondriale (par exemple, le valproate, les médicaments antirétroviraux), l'usage de médicaments à base de plantes, et la co-administration de paracétamol (voir rubrique 4.4).

La pyronaridine montre un potentiel inhibiteur *in vitro* du CYP2D6 qui est vérifié *in vivo* en utilisant le métoprolol pour l'étude du CYP2D6. Cette étude montre une augmentation de la C_{max} du métoprolol d'environ 50 %, mais l'exposition totale augmente dans une moindre mesure. Il est donc conseillé d'agir avec prudence lors de la co-administration de Pyramax avec le métoprolol en cas d'insuffisance cardiaque, particulièrement pendant la phase de titration et une adaptation possible de la posologie peut-être nécessaire. Cela s'applique aussi à la flécaïnide et à la propafénone, deux antiarythmiques métabolisés exclusivement par CYP2D6.

Comme la pyronaridine montre un potentiel inhibiteur *in vitro* de la P-gp, des substrats pour la P-gp comme la digoxine et le dabigatran peuvent exiger une surveillance complémentaire des niveaux sanguins et aussi une adaptation possible de la posologie.

La combinaison du Pyramax et de la primaquine n'a montré ni de variations pharmacocinétiques de pertinence clinique ni de tolérance insuffisante. Si nécessaire, les deux médicaments antipaludiques peuvent-être co-administrés.

L'administration de dihydroartémisinine (DHA) peut entraîner une légère réduction de l'activité du CYP1A2. Il est donc conseillé d'agir avec prudence quand le Pyramax est administré en même temps que des médicaments métabolisés par cette enzyme qui ont un index thérapeutique étroit, comme la théophylline. Les effets éventuels sont peu susceptibles de persister au-delà de 24 heures après la dernière prise de DHA.

Les médicaments inducteurs enzymatiques, comme la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital, le millepertuis (*Hypericum perforatum*), peuvent entraîner une réduction des concentrations plasmatiques en DHA.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Fécondité

Dans des études animales, aucun effet, n'a été observé sur la fécondité et les performances de reproduction. Dans ces études, l'exposition à l'artésunate était inférieure à l'exposition humaine, l'exposition maximale à la pyronaridine était 3 fois supérieure à l'exposition humaine proposée.

Grossesse



Non applicable. Les granulés de Pyramax pour suspension orale sont destinés aux enfants et aux nourrissons pesant entre 5 kg et moins de 20 kg

Registre des grossesses

Non applicable. Les granulés de Pyramax pour suspension orale sont destinés aux enfants et aux nourrissons pesant entre 5 kg et moins de 20 kg

Allaitement

Non applicable. Les granulés de Pyramax pour suspension orale sont destinés aux enfants et aux nourrissons pesant entre 5 kg et moins de 20 kg

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

Non applicable. Les granulés de Pyramax pour suspension orale sont destinés aux enfants et aux nourrissons pesant entre 5 kg et moins de 20 kg

4.8 Effets indésirables

La sécurité de la pyronaridine tétraphosphate et de l'artésunate pour le traitement du paludisme a été évaluée dans des essais cliniques chez plus de 4000 patients.

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés (>1/100 à <1/10) étaient céphalée, éosinophilie, neutropénie, anémie, numération plaquettaire accrue, vomissements, douleurs abdominales, bradycardie, augmentation des transaminases et hypoglycémie.

Tableau récapitulatif des réactions indésirables

Le tableau suivant fournit un résumé des réactions indésirables rapportées avec le Pyramax pour les comprimés et les granulés dans des rapports d'essais cliniques. Les effets indésirables sont classés sous des titres de fréquence utilisant la convention MedDRA en matière de fréquence : très fréquent (>1/10) ; fréquent (>1/100 à <1/10) ; peu fréquent (>1/1000 à <1/100) ; rare (<1/1000).

Classe de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie, éosinophilie, neutropénie, numération plaquettaire accrue*	Basophilie, leucocytose, leucopénie, lymphocytose, monocytose, splénomégalie, thrombocytopénie	Lymphopénie, pancytopénie
Affections cardiaques	Bradycardie	Palpitations, extrasystoles ventriculaires	Arythmie, bloc auriculoventriculaire de premier degré, arythmie sinusale



Affections de l'oreille et du labyrinthe	Vertige	Douleur de l'oreille, insuffisance auditive, acouphène	
Affections oculaires	Conjonctivite		
Affections gastrointestinales	Douleurs abdominales, vomissements	Constipation, diarrhée, dyspepsie, gastrite, nausées	Sensibilité abdominale, stomatite aphteuse, gêne gastrique, ulcères de la langue
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie, fatigue	Douleurs thoraciques, refroidissements, hypothermie, pyrexie	
Affections hépatobiliaires	Hépatomégalie	Hépatosplénomégalie, sensibilité hépatique	
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité		
Infections et infestations	Gastro-entérite, paludisme, herpès oral, infection des voies respiratoires, tinea capitis, infections des voies respiratoires supérieures, infection des voies urinaires	Bronchite, bronchopneumonie, infection parasitaire, pharyngite, pharyngoamygdalite, infection par Plasmodium falciparum, pneumonie, rhinite, abcès sous-cutané, trachéo-bronchite	
Investigations	Augmentation des transaminases (voir rubrique 4.4)	Diminution de l'albumine du sang, augmentation de la phosphatase alcaline sanguine, augmentation de la créatine phosphokinase sanguine, diminution de la créatinine sanguine, augmentation du sodium sanguin, ECG anormal, prolongation de QT de l'ECG (voir rubrique 4.4), test hépatique anormal	Augmentation de l'albumine du sang, diminution de la bilirubine sanguine, augmentation de la bilirubine sanguine, augmentation de la créatinine sanguine, diminution du potassium sanguin, augmentation de l'hématocrite, augmentation du nombre de globules rouges, présence de globules blancs dans les urines
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie	Anorexie, hyperkaliémie	Perte d'appétit, hyperglycémie
Affections musculosquelettiques et systémiques		Myalgie	Arthralgie, douleur dorsale



Affections du système nerveux	Céphalée	Étourdissement, dysgueusie, paresthésie	Somnolence
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	Avortement total		
Affections psychiatriques	Insomnie	Somnambulisme	
Affections du rein et des voies urinaires	Hématurie, protéinurie	Cétonurie	
Affections des organes de reproduction et du sein	Prurit vulvovaginal		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux	Asthme, épistaxis, hémoptysie, rhinorrhée	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Hyperhidrose, prurit, éruption cutanée	Ampoules, dermatite, urticaire papuleuse	
Affections vasculaires	Hypertension, hypotension		

* Une élévation des plaquettes généralement à partir d'un niveau bas jusqu'à un niveau normal a été fréquemment rapportée (>1/100 à <1/10)

Description de réactions indésirables sélectionnées

Les changements des paramètres d'hématologie étaient généralement d'une même ampleur dans tous les groupes de traitement et sont des conséquences prévues du paludisme et de son traitement. Dans l'ensemble, le nombre de globules blancs est resté le même pendant tout le traitement avec des baisses en neutrophiles et des élévations compensatoires des lymphocytes et des éosinophiles.

Le traitement par Pyramax, conformément aux autres antipaludiques, a provoqué des réductions du taux d'hémoglobine jusqu'à 2 g/dl et parfois plus. Celles-ci atteignaient généralement un point minimal le jour 3 et redevaient normales le jour 28.

Dans des essais cliniques de phases II/III, qui évaluaient un cycle de traitement unique de 3 jours, le traitement par Pyramax était associé à des élévations d'ALT principalement transitoires, avec des élévations de >3x les limites supérieures de la normale (LSN) et, peu fréquemment, >10x les LSN avec une survenue précoce, atteignant les valeurs maximales entre le 3ème jour et le 7ème jour et revenant à la normale dans les 28 jours.

Dans l'étude longitudinale IIIb, Pyramax a été administré à des patients qui ont présenté des épisodes uniques et répétés de paludisme et il a été aussi bien toléré aux doses répétées que lors de la 1ère administration, avec un intervalle d'un minimum de 28 jours entre chaque



administration répétée. Les bras comparateurs de l'étude, artémether-luméfantrine, artésunate-amodiaquine, ou un deuxième bras avec DHA-pipéraquine, ont aussi montré une tolérance similaire entre la 1ère administration et l'administration répétée. Lorsqu'il y'avait des élévations transitoires d'ALT, le profil des effets secondaires était similaire après l'administration répétée chez les enfants et les adultes selon les données associées au traitement de l'Episode 1 et traitements répétés (Episodes 2+) pour tous les groupes de traitement en termes de classification des enzymes hépatiques pour les valeurs les plus élevées après le jour 0. Une sous-analyse des tests de la fonction hépatique dans la population granulée de l'étude longitudinale a été effectuée et l'incidence des valeurs d'ALT par rapport aux valeurs normales, par poids corporel < 10 kg ou ≥ 10 kg pour les trois bras de traitement, utilisant la valeur la plus élevée après le jour 0 était similaire entre les différents groupes de traitement et catégories de poids.

Un cas potentiel de la loi de Hy a été reporté dans le groupe Pyramax à poids corporel < 10 kg lors d'un Episode 3. Un cas potentiel de la loi Hy a été reporté dans le groupe Pyramax à poids corporel ≥ 10 kg lors d'un Episode 1 et, dans ce cas, le patient a été retraité plus tard sans nouvelle hépatotoxicité. Deux cas de la loi de Hy ont été reportés dans le groupe artémether-luméfantrine à poids corporel ≥ 10 kg ; un cas se produisant dans l'épisode 1 et l'autre lors du re-traitement.

Des cas de syncope et de prolongation isolée de QTc, ont été rapportés peu fréquemment dans les essais cliniques disponibles. Des baisses moyennes du rythme cardiaque ont été observées dans tous les groupes de traitement et correspondaient à une réduction de la fièvre associée au paludisme (voir rubriques 4.4. et 5.1.).

Dans l'étude longitudinale IIIb, Pyramax s'est montré favorable comparé aux autres bras de traitement en termes de QTc (Bazett et Fridericia) à la fois sur la dose initiale et sur les doses répétées (mesuré centralement).

Dans l'épisode 1, le pourcentage de patients présentant un QTc (Bazett) > 450 msec pour les 4 bras de traitement était de 4,0 % pour Pyramax, 10,3% pour artémether-luméfantrine, 24,2% pour artésunate-amodiaquine et 34,1% pour DHA-pipéraquine et un QTc (Fridericia) de 0%, 0%, 5% et 7,2% respectivement. Aucun patient sous Pyramax n'a eu de QTc > 480 msec.

Dans l'épisode 2+, le pourcentage de patients présentant un QTc (Bazett) > 450 msec pour les 4 bras de traitement était de 7,2 % pour Pyramax, 10% pour artémether-luméfantrine, 41,1% pour artésunate-amodiaquine et 48,5% pour DHA-pipéraquine et un QTc (Fridericia) de 1,6%, 2,9%, 9,55% et 17,6% respectivement. Aucun patient sous Pyramax n'a eu de QTc > 500 msec.

Il n'y a pas eu de valeurs de QTc (Bazett) post dose > 500 msec et aucune valeur de QTc (Fridericia) postdose > 450 msec, ni d'augmentation > 60 msec par rapport à la valeur de base dans la population Pyramax granulés, y compris chez les patients de moins de 10 kg.

Population pédiatrique

On s'attend à ce que la fréquence, le type et la gravité des effets indésirables chez les enfants de plus de 5 kg de poids corporel soient les mêmes que chez les adultes cependant, à ce jour, très peu de patients pesant moins de 8kg ont été traités avec Pyramax. Des doses répétées chez les 128 enfants retraités au moins une fois avec Pyramax granulés n'ont pas montré d'augmentation significative des effets secondaires par rapport à une administration unique de granulés Pyramax pour suspension orale, y compris sur les changements de la fonction hépatique.

Autres populations spécifiques



A l'exception des résultats concernant les élévations transitoires significatives des transaminases chez les volontaires sains caucasiens - qui peuvent-être liés aux différences de pharmacocinétique en raison de l'état non-infecté des volontaires sains plutôt qu'aux différences potentielles de voies métaboliques entre les origines ethniques - aucune différence imprévue ou cliniquement significative n'a été observée lors de l'analyse des effets indésirables et des valeurs biologiques par facteurs intrinsèques (groupe d'âge, genre, ethnie, poids), facteurs extrinsèques (région, dose du médicament à l'étude) ou facteurs de gravité de la maladie (épisode antérieur de paludisme, nombre antérieur d'épisodes de paludisme au cours des 12 derniers mois, parasitémie de base) et, en particulier, les patients avec des charges parasitaires plus élevées ($\geq 80.000/\mu\text{l}$) ne couraient pas plus de risques de présenter des effets indésirables, des changements biologiques ou d'électrocardiogramme ou d'événements cardiaques que la population principale dans son ensemble.

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage par Pyramax n'a été rapporté. En cas de suspicion de surdosage, une thérapie symptomatique et de soutien doit être donnée selon les besoins et les transaminases (AST et ALT) doivent être surveillées. S'il y a des élévations significatives, alors les valeurs de bilirubine sérique totale et directe doivent également être obtenues pour déterminer s'il y a un changement quelconque dans la fonction hépatique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : la pyronaridine en association avec l'artésunate, *dérivé de l'artémisinine*, Code ATC: P01BF06

Mécanisme d'action

La pyronaridine inhibe la formation de β -hématine, empêchant ainsi le parasite du paludisme de neutraliser l'hème, ce qui est toxique pour le parasite. De plus, en formant un complexe médicament hématine, la pyronaridine inhibe la dégradation de l'hématine qui dépend de la glutathione et stimule la lyse des globules rouges induite par l'hématine. Ces deux actions aboutissent à la mort du parasite.

Plusieurs mécanismes d'action ont été proposés pour l'activité des artémisinines ; la production de radicaux libres dans la vacuole alimentaire du parasite et l'inhibition de la calcium-ATPase du réticulum endoplasmique/sarcoplasmique du parasite sont largement acceptées.

Effets pharmacodynamiques

Tandis que les résultats d'études *in vitro* utilisant des associations de pyronaridine et d'artémisinine ont rapporté des résultats mitigés, des études d'efficacité sur le paludisme, chez des modèles de rongeurs utilisant des souches parasitaires sensibles et résistantes, ont montré des effets thérapeutiques améliorés en utilisant une association des deux composés selon un rapport de 3:1 respectivement.

La pyronaridine a une activité puissante *in vitro* contre les souches *P. falciparum* et *P. vivax* et les isolats cliniques incluant ceux qui résistent aux autres antipaludiques. Contre le *P. falciparum* érythrocytaire, l'activité est la plus forte au stade annulaire (DE50 ; 8,3 nM), suivie des schizontes (DE50 ; 11,6 nM) et ensuite des trophozoïtes (DE50 ; 14,0 nM). La pyronaridine maintient une haute activité contre les souches résistantes à la chloroquine. L'efficacité *in vivo* de la



pyronaridine a été rapportée chez les modèles de paludisme de la souris et des primates non humains.

L'artésunate et son principal métabolite actif, la dihydroartémisinine (DHA), montrent une activité puissante *in vitro* contre de multiples souches de *P. falciparum* et *P. vivax*, ainsi que des isolats cliniques, y compris ceux qui résistent à d'autres antipaludiques. Les CI50s rapportées pour l'inhibition de la multiplication parasitaire sont généralement <19 nM. L'efficacité *in vivo* de l'artésunate a été rapportée chez les modèles de paludisme de la souris, du rat et des primates non humains.

Résistance croisée

Des données *in vitro* provenant de 181 isolats cliniques ont montré que la pyronaridine et l'artésunate étaient actifs contre les souches de *P. falciparum* et les isolats qui étaient résistants à la chloroquine, la quinine, la monodéséthylamodiaquine, la méfloquine ou la pyriméthamine, et les CI50 de la pyronaridine et de l'artésunate n'étaient pas affectées par une augmentation des CI50 en chloroquine, monodéséthylamodiaquine, méfloquine ou pyriméthamine. Dans une autre étude *in vitro* conduite contre 104 isolats de *P. falciparum* résistants à de multiples médicaments, en Papouasie du Sud, une haute activité a été démontrée contre la pyronaridine par des isolats résistants à la chloroquine, l'amodiaquine (une autre base Mannich de type quinoline) et la pipéraquline.

La résistance croisée à d'autres antipaludiques ne peut être exclue.

La résistance à l'artémisinine a été rapportée chez des isolats cliniques *in vitro* et une résistance génétiquement stable a été observée chez des modèles animaux. La résistance a été rapportée comme étant labile et difficile à induire de manière expérimentale chez les animaux ; cependant, ces données ne peuvent être extrapolées chez l'homme *in vivo*. Le seuil de résistance de *P. falciparum* à l'artésunate reste toutefois indéterminé ; des temps prolongés d'élimination du parasite chez les patients avec une résistance apparente à l'artémisinine ont récemment été décrits dans le Cambodge Occidental.

Efficacité clinique

Paludisme *Plasmodium falciparum* :

Dans des études cliniques de phase III, le Pyramax s'est avéré comme n'étant pas inférieur à artémether/luméfantrine et méfloquine + artésunate pour le traitement du *P. falciparum* aigu non compliqué chez 2280 enfants et adultes quant au critère d'efficacité primaire d'une réponse clinique et parasitologique adéquate corrigée (ACPR-RCPA) par la réaction en chaîne par polymérase (PCR) après 28 jours. En outre, le Pyramax s'est également avéré comme n'étant pas inférieur aux agents comparateurs quant aux critères d'efficacité secondaires d'ACPR corrigés par PCR après 42 jours. Le Pyramax était rapidement efficace, avec plus de 90 % des sujets éliminant les parasites et la fièvre en 48 heures. Le nombre de parasites (formes asexuées de *P. falciparum*) a rapidement diminué (pendant les 16 premières heures) tant dans le groupe sous Pyramax que dans les groupes comparateurs. Le temps avant l'élimination des parasites était statistiquement significativement plus court dans le groupe sous Pyramax par rapport au groupe artémether/luméfantrine, en se basant sur le test log-rank. Dans l'analyse intégrée de toutes les études de phase III sur le *P. falciparum*, aucune différence cliniquement importante de l'ACPR corrigée par PCR n'a été observée selon la région, l'âge, le sexe, l'ethnie, le poids, tout épisode antérieur de paludisme, la parasitémie de base ou la préparation. Les résultats du taux brut de guérison étaient également analogues. Le temps moyen d'élimination de la fièvre était de 15,5 heures.



Dans toutes les études conduites sur le paludisme *P. falciparum*, il y avait un temps d'élimination des gamétocytes marginal mais systématiquement plus long dans les groupes sous Pyramax par rapport aux groupes sous méfloquine plus artésunate ou artémether luméfantrine. D'autres essais sont attendus pour aborder l'infériorité par le moustique.

Dans l'analyse d'une l'étude longitudinale à dose répétée de 1015 patients traités par Pyramax en comprimés et granulés pour suspension orale, évaluant la sécurité et l'efficacité à doses répétées; parmi les 393/1015 patients étaient entre 5 kg et moins de 20 kg. Trois cents et seize patients dont 128 (40.5%) pesaient moins de 20 kg ont reçu un traitement avec Pyramax pour un ou plusieurs épisodes de paludisme. A ce jour, 7 patients pesant moins de 8 kg ont reçu Pyramax granulés pour suspension orale. Les raisons de non-inclusion dans l'étude ou de non re-traitement ont été le paludisme compliqué ou l'hyperparasitémie ou une élévation significative des enzymes hépatiques aussi bien que des comorbidités comme le VIH, l'hépatite, ou la sous-alimentation grave. Les résultats de l'efficacité ont été similaires à ceux des études pivotales et ont été maintenus avec des épisodes de traitement répétés. Les patients auparavant exclus ou peu représentés dans des essais cliniques seront inclus dans une étude de pharmacovigilance conduite dans des zones endémiques.

Paludisme *Plasmodium vivax* :

Dans les études des sujets atteints de paludisme *P. vivax*, la non-infériorité du Pyramax comparé à la chloroquine a été démontrée concernant le taux brut de guérison à jour 14 dans la population évaluable pour l'efficacité (chez les enfants et les adultes), qui était le critère d'efficacité primaire dans cette étude. Les résultats ont été maintenus dans la population à intention de traiter. Un taux brut de guérison élevé (95.5 %) était encore observé à jour 42. Les temps avant l'élimination de la fièvre et des parasites étaient considérablement plus courts sous Pyramax que sous chloroquine dans cette étude. Seulement 13 patients de moins de 12 ans (aucun patient de moins de 7 ans) ont été traités par Pyramax pour le paludisme *P. vivax*. Au moment de l'étude, les zones où les études ont été réalisées avaient une faible résistance de la chloroquine au *P. vivax*.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les informations sur la pharmacocinétique de la pyronaridine tétraphosphate et de l'artésunate sont principalement dérivées de l'utilisation de la formulation en comprimés.

Il n'y a pas d'interaction pharmacocinétique entre la pyronaridine tétraphosphate et l'artésunate à la dose recommandée.

Dans les essais cliniques, les niveaux minimaux de pyronaridine et d'artésunate chez les enfants étaient généralement dans les mêmes limites que ceux des adultes. Pyramax produit une exposition uniforme entre les différentes échelles de poids à la dose proposée de granules avec aucune augmentation de l'exposition observée chez les patients les plus jeunes.

Absorption

Suite à l'administration de comprimés de Pyramax à des volontaires en bonne santé et à des patients atteints du paludisme, les concentrations plasmatiques maximales sont généralement atteintes entre 0,5 et 1,0 heure post-dose pour l'artésunate, entre 1 et 2 heures post-dose pour la DHA et entre 2 et 8 heures post-dose pour la pyronaridine. L'exposition à l'artésunate et à la pyronaridine augmentait respectivement de 34 % et de 20 % quand le Pyramax était administré avec un repas riche en graisses, toutefois, ces effets n'ont pas été estimés cliniquement significatifs et les patients peuvent prendre des comprimés de Pyramax sans se préoccuper des repas (voir rubrique 4.2).



Distribution

La pyronaridine et ses métabolites sont largement distribués dans les tissus, les concentrations les plus élevées étant observées dans le foie, la rate, les glandes surrénales, les reins et la glande thyroïdienne chez le rat. Il est prouvé que la pyronaridine se lie à la mélanine dans l'œil. Chez le chien, environ 6 % d'une seule dose de pyronaridine sont restés dans le foie 24 mois après l'administration. L'extrapolation potentielle chez l'être humain n'est pas élucidée mais l'élimination très lente des rejets du corps associée à la pyronaridine signifie que l'accumulation, avec hépatotoxicité possible, ne peut être écartée si la pyronaridine est réadministrée trop tôt.

La pyronaridine s'associe de préférence avec les cellules sanguines, présentant un rapport de concentration sang total/plasma d'environ 1,5:1. La pyronaridine est hautement liée aux protéines sériques humaines *in vitro* (92 à 95 %). La pyronaridine présente des caractéristiques pharmacocinétiques à deux compartiments avec un profil du niveau sanguin qui a une phase de distribution distincte.

L'artésunate et ses métabolites sont principalement associés chez le rat aux tissus impliqués dans l'absorption et l'excrétion et de hauts niveaux ont également été trouvés dans la rate.

La liaison des protéines plasmatiques de l'artésunate et de la DHA est modérée (62 à 93 %) et l'albumine est la principale protéine de liaison pour la DHA dans le plasma humain.

Biotransformation

La pyronaridine semble avoir un grand nombre de métabolites potentiels, sans voie métabolique principale claire. Le profile métabolique *in vivo* de l'homme a été conduit sur le sang, l'urine, et des échantillons fécaux de six volontaires sains de sexe masculin dans une étude du bilan de masse sur un micro- dosage par radioactivité. La pyronaridine (inchangée) et un total de treize métabolites ont été identifiés dans une ou plusieurs matrices d'échantillons. Les voies métaboliques proposées incluent: la N-dearylation, l'oxydation, la de-méthylation, la glucuronisation, la conjugaison cystéine, l'acetylation et la réduction.

Les experimentations *in vitro* indiquent que le CYP1A2, CYP2D6 et CYP3A4 pourraient être impliqués dans le métabolisme de la pyronaridine. *In vitro*, la pyronaridine inhibe l'activité du CYP2D6 à des concentrations plasmatiques thérapeutiques.

L'artésunate est très rapidement métabolisé par des estérases en le métabolite actif dihydroartémisinine (DHA). La DHA est ensuite conjuguée avec l'acide glucuronique via UGT1A9 et UGT2B7.

Élimination

La pyronaridine est éliminée lentement du sang, avec une demi-vie d'élimination comprise chez les adultes entre 14 et 18 jours pour le composé parent et une moyenne de 33,5 jours pour les matières totales associées au médicament. La demi-vie d'élimination moyenne chez les patients atteints de paludisme pédiatrique est de 12,3 jours. L'excrétion urinaire de pyronaridine inchangée est <2 % chez les êtres humains en bonne santé. Les données de l'étude du bilan de masse sur la pyronaridine chez les volontaires en bonne santé indiquent que l'excrétion des fèces est la voie principale d'élimination des matières associées au médicament. Dans cette étude, les matières associées à la pyronaridine étaient excrétées à la fois via les fèces (47,8 %) et les urines



(23,7 %) après une dose orale de pyronaridine administrée à des êtres humains en bonne santé. L'élimination s'est réalisée très lentement ; la récupération moyenne de 71,5 % (éventail entre 60,3 % et 82,2 %) a été atteinte 86 jours après l'administration.

Chez les patients atteints de paludisme non compliqué, l'artésunate et la DHA sont éliminés du plasma avec une demi-vie d'élimination de respectivement 0,5 et 0,8 heures environ. Aucune donnée d'excrétion urinaire n'est disponible pour les êtres humains.

Insuffisance hépatique et rénale

Pyramax n'a pas été étudié quant à son efficacité et sa sécurité chez les patients atteints d'insuffisance hépatique et/ou rénale grave (voir rubrique 4.2).

Patients âgés

Pyramax granulés est exclusivement destiné à des patients pesant moins de 20 kg.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des études de toxicité avec des doses répétées de pyronaridine tétraphosphate:artésunate (3:1) sur des rats et des chiens ont produit des effets analogues à ceux observés avec chaque composant individuellement.

La caractéristique prédominante chez les animaux recevant des doses répétées plus élevées de pyronaridine tétraphosphate:artésunate (3:1) était associée à l'accumulation de la pyronaridine.

Au microscope, après des doses répétées, ceci était perçu comme une accumulation généralisée de matériel basophile dans de nombreux tissus et organes, parfois présente sans changement inflammatoire associé (comme pour la moelle osseuse et les yeux), mais plus souvent associée à des changements inflammatoires liés à la dose (comme pour le foie, les poumons, la rate, la vésicule biliaire et les reins). Il convient de noter que, suite à un cycle de traitement unique de 3 jours chez le chien, les changements inflammatoires étaient limités au foie et au cerveau.

Ces changements inflammatoires sont considérés secondaires aux tentatives du corps à éliminer le matériel accumulé, et une augmentation du nombre de globules blancs, principalement les neutrophiles et les monocytes, est également considérée comme une séquelle de ces changements. Dans des tissus plus réactifs, notamment le foie du rat, des changements inflammatoires et dégénérés se sont aggravés avec le temps en réponse à la présence prolongée du matériel, et ceci était en corrélation avec une augmentation des taux de transaminase. Cette augmentation de la gravité n'était pas évidente suite à un cycle de traitement unique.

Une périvasculite cérébrale minime à légère a été observée dans toutes les études de doses répétées sur le chien, y compris dans l'étude à cycle unique. Ce résultat s'est manifesté avec une incidence liée à la dose, n'était pas associé aux changements neurocomportementaux pertinents et n'était pas entièrement réversible.

Une atrophie du thymus a été observée après l'administration de pyronaridine et artésunate à des rats et des chiens.

Des études hERG ont été réalisées sur la pyronaridine, l'artésunate et la dihydroartémisinine (DHA). Ces études ont démontré que l'artésunate avait rarement d'effet sur le courant de queue hERG jusqu'à 300 μM (115,3 $\mu\text{g/ml}$) et que la DHA et la pyronaridine inhibaient toutes deux le courant de queue hERG avec des CI_{50} s de 282,7 μM et de 0,65 μM , respectivement.

La pyronaridine était clastogène dans des tests *in vitro* d'aberration chromosomique et des essais sur le lymphome de la souris. Les résultats positifs *in vitro* avec les cellules mammaliennes sont



constants et probablement liés au potentiel d'inhibition de la topoisomérase II que présente la pyronaridine. La pyronaridine était négative dans le test *in vivo* du micronoyau de la moelle osseuse de la souris et dans l'essai *in vivo/in vitro* sur la synthèse d'ADN non programmée sur le foie du rat. Dans le test des comètes sur le foie du rat, des résultats négatifs ont été obtenus à des concentrations hépatiques 45 fois supérieures aux concentrations hépatiques estimées atteintes chez l'homme. Dans l'ensemble, le risque génotoxique associé au cycle de traitement proposé en utilisant la pyronaridine ne devrait pas être supérieur au risque associé à d'autres thérapies habituelles. L'artésunate n'était pas génotoxique dans une série standard d'analyses de génotoxicité. Des études de carcinogénicité n'ont pas été conduites du fait que le traitement est limité à 3 jours.

Ni la pyronaridine tétraphosphate ni l'artésunate n'ont d'effets sur la fécondité du rat. L'artésunate est embryocide à différents niveaux de doses maternelles et schémas posologiques, en fonction des espèces non cliniques. En fait, comme avec la plupart des autres artémisinines (dihydroartésunate, artéether, artémether), l'artésunate agit par la déplétion des érythroblastes embryonnaires, ce qui entraîne une anémie grave. Chez les singes cynomolgus, la létalité de l'embryon a été observée chez les singes traités par artésunate pendant 30 jours au cours de la période d'organogenèse, tandis qu'aucune létalité embryonnaire n'a été observée chez les singes traités pendant une période de 3 à 7 jours au cours de la période d'organogenèse, à une dose comparable (à savoir 3 fois la dose humaine basée sur mg/kg). Chez le rat et le lapin, l'artésunate a également causé une embryolétalité et une fœtotoxicité (diminution du poids corporel du fœtus et augmentation des variations squelettiques et viscérales).

La pyronaridine a montré qu'elle traversait le placenta chez le rat. À des doses toxiques pour la mère, elle cause des résorptions et des avortements anticipés chez le lapin, et une diminution du poids du fœtus chez le rat et le lapin. Il n'y avait pas d'évidence de tératogénicité chez aucune des deux espèces.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Pyramax granulés pour suspension orale

Artésunate
Pyronaridine tétraphosphate Mannitol
Talc
Cellulose ethyl
Macrogol 6000
Hypromellose 2910
Tartrazine (E102)
Jaune orange S (E110)
Acesulfame potassium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.



6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 30°

À conserver dans l'emballage d'origine.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Pyramax granulés pour suspension orale

Sachets fabriqués en couches de polyester, aluminium et polyéthylène/Surlyn contenant des granules.

Chaque boîte contient 90 sachets.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

Les patients doivent être informés de ne pas jeter de médicaments dans les eaux usées ou les déchets domestiques et de demander à leur médecin ou pharmacien comment disposer des médicaments non utilisés.

7. FOURNISSEUR

Shin Poong Pharmaceutical Co., Ltd
161, Yeoksam-ro
Gangnam-gu
Seoul
Corée du Sud

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Non applicable.

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Non applicable.

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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