

## Monographie de produit

Avec renseignements destinés aux patient·e·s

Pr **PRIMAQUINE** (

Phosphate de primaquine

Comprimés

Pour voie orale

26,3 mg de phosphate de primaquine (équivalent à 15 mg de primaquine base)

Offre exclusive

Antipaludéen

sanofi-aventis Canada Inc.  
1755 Avenue Steeles Ouest  
Toronto ON,  
M2R 3T4

Date d'approbation :  
2025-06-25

Numéro de contrôle de la présentation : 294983

## Modifications importantes apportées récemment à la monographie

7 Mises en garde et précautions, santé Santé reproductive	2025-06
7 Mises en garde et précautions, 7.1.1 Grossesse	2025-06

## Table des matières

Certaines sections ou sous-sections qui ne sont pas applicables au moment de la préparation du produit autorisé le plus récent ne sont pas énumérées.

<b>Modifications importantes apportées récemment à la monographie</b> .....	<b>2</b>
<b>Table des matières</b> .....	<b>2</b>
<b>Partie I: Renseignements destinés aux professionnels de la santé</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Indications</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées .....	4
<b>2 Contre-Indications</b> .....	<b>4</b>
<b>4 Posologie et administration</b> .....	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques .....	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique .....	5
4.4 Administration .....	7
4.5 Dose oubliée .....	7
<b>5 Surdose</b> .....	<b>7</b>
<b>6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement</b> .....	<b>7</b>
<b>7 Mises en garde et précautions</b> .....	<b>8</b>
Cancérogenèse et génotoxicité .....	8
Appareil cardiovasculaire.....	8
Conduite et utilisation de machines .....	8
Système sanguin et lymphatique.....	8
Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique.....	9
Santé reproductive .....	10
7.1 Populations particulières .....	10
7.1.1 Grossesse.....	10
7.1.2 Allaitement .....	10
7.1.3 Enfants.....	11
7.1.4 Personnes âgées.....	11
<b>8 Effets indésirables</b> .....	<b>11</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	11
8.2 Effets indésirables de l'essai clinique .....	11
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents	11
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques .....	11
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation .....	12

<b>9</b>	<b>Interactions médicamenteuses.....</b>	<b>12</b>
9.3	Interactions médicament-comportement.....	12
9.4	Interactions médicament-médicament.....	12
9.5	Interactions médicament-aliment.....	13
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	14
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire.....	14
<b>10</b>	<b>Pharmacologie clinique.....</b>	<b>14</b>
10.1	Mode d'action.....	14
10.2	Pharmacodynamie.....	14
10.3	Pharmacocinétique.....	14
<b>11</b>	<b>Conservation, stabilité et élimination.....</b>	<b>17</b>
<b>Partie 2: Renseignements scientifiques.....</b>		<b>18</b>
<b>13</b>	<b>Renseignements pharmaceutiques.....</b>	<b>18</b>
<b>14</b>	<b>Études cliniques.....</b>	<b>18</b>
14.1	Études cliniques par indication.....	18
<b>16</b>	<b>Toxicologie non clinique.....</b>	<b>19</b>
<b>Renseignements destinés aux patient·e·s.....</b>		<b>21</b>

## Partie I: Renseignements destinés aux professionnels de la santé

### 1 Indications

PRIMAQUINE (phosphate de primaquine) est indiqué pour la guérison radicale (prévention des rechutes) du *paludisme* à *Plasmodium vivax* et à *Plasmodium ovale*.

Il convient de tenir compte des directives officielles sur l'utilisation appropriée des médicaments antipaludéens.

#### 1.1 Enfants

**Patients pédiatriques sans déficit en G6PD ( $\geq 30$  kg de poids corporel et capables d'avaler des comprimés) :** Selon les données soumises et examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de la primaquine chez les patients pédiatriques **sans** déficit en G6PD, pesant **30 kg** ou plus **et** capables d'avaler des comprimés ont été établies; par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication pour un usage pédiatrique (voir [4 Posologie et administration](#)).

**Patients pédiatriques présentant un déficit en G6PD léger à modéré G6PD ( $\geq 20$  kg de poids corporel et capables d'avaler des comprimés) :** Selon les données soumises et examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de la primaquine chez les patients pédiatriques atteints d'un déficit en G6PD **léger à modéré**, pesant **20 kg** ou plus **et** capables d'avaler des comprimés ont été établies; par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication pour l'utilisation pédiatrique (voir [4 Posologie et administration](#)).

#### 1.2 Personnes âgées

**Gériatrie (> 65 ans) :** L'efficacité et l'innocuité de la primaquine n'ont pas été évaluées chez les patients âgés atteints de paludisme à *P. vivax* et à *P. ovale*. En raison de la plus grande fréquence de diminution de la fonction rénale, hépatique ou cardiaque et de la maladie concomitante ou d'un autre traitement médicamenteux chez les personnes âgées, une surveillance de l'efficacité et des effets indésirables est nécessaire (voir [7 Mises en garde et précautions](#)).

## 2 CONTRE-INDICATIONS

PRIMAQUINE est contre-indiqué chez :

- Patients qui présentent une hypersensibilité à la primaquine ou à tout ingrédient de la formulation ou des composants du contenant. Pour une liste complète des excipients, voir [6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement](#).
- Les patients gravement malades atteints d'une maladie systémique se manifestant par une tendance à la granulocytopenie, comme la polyarthrite rhumatoïde et le lupus érythémateux, étant donné que la primaquine peut causer une leucopénie chez ces patients.
- Patients recevant simultanément d'autres médicaments ou dépresseurs potentiellement hémolytiques d'éléments myéloïdes de la moelle osseuse.
- Patients qui ont récemment reçu de la quinacrine ou qui reçoivent de la quinacrine. La quinacrine semble potentialiser la toxicité des composés antipaludéens qui sont structurellement liés à la primaquine.
- Patients présentant un déficit sévère en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD).

- Grossesse.

## 4 Posologie et administration

### 4.1 Considérations posologiques

La primaquine est recommandée uniquement pour la guérison radicale de la malaria à *P. vivax* et à *P. ovale* (la prévention des rechutes dans la malaria à *P. vivax* et à *P. ovale*), ou après l'arrêt du traitement supprimeur du phosphate de chloroquine dans une région où la malaria à *P. vivax* ou à *P. ovale* est endémique.

Les patients souffrant d'une crise de paludisme à *P. vivax* ou à *P. ovale* ou ayant des globules rouges parasités devraient initialement recevoir un cycle de schizontocide sanguin, qui détruit rapidement les parasites érythrocytaires et met fin au paroxysme. Le phosphate de primaquine doit ensuite être administré afin d'éradiquer les parasites exo-érythrocytaires.

Lorsque la primaquine est utilisée pour la prévention des crises primaires retardées et de la rechute du paludisme à *P. vivax* ou à *P. ovale* chez les personnes qui sont revenues de chez elles depuis des régions où ces espèces de plasmodiales sont endémiques, la primaquine est généralement instaurée au cours des 2 dernières semaines de traitement par la chloroquine ou un autre agent antipaludéen approprié ou immédiatement après.

Le statut G6PD des patients doit être utilisé pour guider l'administration de la primaquine afin de prévenir la rechute.

### 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

#### Patients adultes sans déficit en G6PD :

Pour les patients pesant jusqu'à 70 kg :

- Pour les souches tempérées : 1 comprimé de 15 mg (base de primaquine) par jour pendant 14 jours.
- Pour les souches tropicales fréquemment récurrentes : 2 comprimés de 15 mg (base de primaquine), soit 30 mg par jour pendant 14 jours.

Pour les patients pesant > 70 kg :

- Une dose d'au moins 30 mg par jour doit être utilisée, quelle que soit la souche, pour atteindre une dose totale de 3,5 à 7 mg/kg (base de primaquine) sur une période de 14 jours (voir [14 essais Études](#) cliniques).

#### Patients adultes présentant un déficit en G6PD léger à modéré :

- 0,75 mg/kg de primaquine base une fois par semaine pendant 8 semaines (voir [7 Mises en garde et précautions](#)), sans dépasser une dose unitaire de 45 mg.

#### Patients pédiatriques sans déficit en G6PD :

- La dose habituelle est de 0,25 à 0,5 mg/kg/jour pendant 14 jours pour atteindre une dose totale de 3,5 à 7 mg/kg (primaquine de base) (voir [14 essais Études cliniques](#)).
- PRIMAQUINE ne convient pas aux enfants pesant moins de 30 kg ou qui ne peuvent pas avaler de comprimés.
- Chez les enfants pesant de 30 à 59 kg, administrer un comprimé par jour pendant 14 jours, quelle que soit la souche.
- Chez les enfants et les adolescents de 60 kg et plus, utiliser la dose pour adultes.

**Patients pédiatriques présentant un déficit en G6PD léger à modéré :**

- 0,75 mg/kg de primaquine base une fois par semaine pendant 8 semaines (voir [7 Mises en garde et précautions](#)), sans dépasser une dose unitaire de 45 mg (voir le tableau ci-dessous).
- PRIMAQUINE ne convient pas aux enfants pesant moins de 20 kg ou qui ne peuvent pas avaler de comprimés.

Poids corporel du patient	Dose hebdomadaire unique pendant 8 semaines
20 à 39 kg	1 comprimé
40 à 59 kg	2 comprimés
≥ 60 kg	3 comprimés

**Patients âgés :**

Il n'y a pas d'études spécifiques chez les personnes âgées. En raison de la plus grande fréquence de diminution de la fonction rénale, hépatique ou cardiaque et de la maladie concomitante ou d'un autre traitement médicamenteux chez les personnes âgées, une surveillance de l'efficacité et des effets indésirables est nécessaire (voir [7 Mises en garde et précautions](#)).

**Insuffisance hépatique :**

L'efficacité et l'innocuité de la primaquine n'ont pas été évaluées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. La primaquine est métabolisée dans le foie pour générer des métabolites actifs, et on ne sait pas si son efficacité pourrait être affectée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Si la primaquine est administrée à ces patients, une surveillance de l'efficacité et des effets indésirables est nécessaire, en particulier chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

**Insuffisance rénale :**

L'innocuité de la primaquine après des doses répétées n'a pas été évaluée chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Si la primaquine est administrée à ces patients, une surveillance des effets indésirables est nécessaire, en particulier chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

#### 4.4 Administration

La prise de primaquine après un repas peut réduire la douleur ou les crampes abdominales associées à l'ingestion du médicament.

#### 4.5 Dose oubliée

Si une dose est oubliée, elle doit être prise dès que possible. Cependant, si le moment est venu de prendre la prochaine dose, il faut reprendre le schéma posologique habituel. Une double dose ne doit pas être prise.

### 5 Surdose

#### Symptômes

Crampes abdominales, vomissements, jaunisse, détresse épigastrique brûlante, troubles du SNC (y compris maux de tête et insomnie), troubles cardiovasculaires (y compris arythmie cardiaque et prolongation de l'intervalle QT), méthémoglobinémie (indiquée par une cyanose), leucocytose ou leucopénie modérée, granulocytopénie et anémie. Une hémolyse aiguë peut se produire, avec une sévérité particulière chez les patients déficients en G6PD.

La prise en charge doit inclure l'administration de charbon activé ou des tentatives appropriées pour récupérer la primaquine de l'estomac par vomissements ou lavage gastrique et la fourniture d'un soutien respiratoire et cardiovasculaire.

Le lactate de sodium i.v. peut être utilisé pour contrer les effets déprimeurs de la primaquine sur le cœur. Une stimulation électrique du cœur peut être nécessaire.

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

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

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

### 6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Tableau – Formes posologiques, concentrations et composition

Voie d'administration	Forme posologique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé, 26,3 mg de phosphate de primaquine (équivalent à 15 mg de primaquine base)	Cire de carnauba, cellulose (microcristalline), lactose, stéarate de magnésium, encre noire Opacode S-1-177003 (contient gomme laque, propylène glycol, alcool N-butylrique, oxyde de fer noir, éthanol et méthanol), Opadry blanc YS-

		1-7443 (contient de l'hypromellose, polyéthylène glycol 400, dioxyde de titane et polysorbate 80), polyéthylène glycol 400, oxyde de fer rouge, amidon et talc.
--	--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

### Description

Chaque comprimé rond rose, pelliculé et convexe imprimé à l'encre noire avec un W et un P97 stylisés d'un côté et uni de l'autre côté contient : phosphate de primaquine USP 26,3 mg (équivalent à la primaquine base 15 mg).

Sans gluten ni tartrazine.

Disponible en flacons de 100.

## 7 Mises en garde et précautions

### Cancérogenèse et génotoxicité

Les données précliniques montrent un risque potentiel de génotoxicité. Voir [16 Toxicologie Toxicologie non](#) clinique.

### Appareil cardiovasculaire

- **Prolongation de l'intervalle QT**

En raison du potentiel d'allongement de l'intervalle QT, la prudence est recommandée chez les patients atteints d'une maladie cardiaque, ayant des antécédents de dysrythmie ventriculaire, d'hypokaliémie et/ou d'hypomagnésémie non corrigée ou de bradycardie (< 50 bpm) et pendant l'administration concomitante avec des agents de prolongation de l'intervalle QT (voir [8 Effets Effets](#) indésirables et [5 Surdose](#)).

### Conduite et utilisation de machines

Certains effets indésirables (p. ex., étourdissements) peuvent altérer la capacité du patient à se concentrer et à réagir, et peuvent donc constituer un risque dans des situations où ces capacités sont d'une importance particulière (p. ex., conduire une voiture ou utiliser des machines).

### Système sanguin et lymphatique

Chez tous les patients, l'administration concomitante d'agents hémolytiques doit être évitée (voir [9 Interactions Interactions](#) médicamenteuses). Les patients doivent être avertis d'arrêter rapidement l'utilisation de PRIMAQUINE en cas de signes évocateurs d'une anémie hémolytique (comme un assombrissement de l'urine, une peau pâle, un essoufflement, des étourdissements et de la fatigue) et de communiquer immédiatement avec leur professionnel de la santé.

Une anémie, une méthémoglobinémie et une leucopénie ont été observées après l'administration de fortes doses de primaquine (voir [5 Surdose](#)); par conséquent, la dose recommandée ne doit pas être

dépassée. Il est également conseillé d'effectuer des examens sanguins de routine, en particulier la numération globulaire et la détermination de l'hémoglobine, pendant le traitement.

- **Anémie hémolytique et déficit en G6PD**

En raison du risque d'anémie hémolytique chez les patients déficients en G6PD, les tests de dépistage de la G6PD doivent être effectués avant d'utiliser la primaquine. Avant de commencer le traitement, il est conseillé de vérifier si les patients présentent des signes cliniques d'anémie grave ou de mesurer le taux d'hémoglobine. En cas d'anémie grave, le test G6PD et le traitement par la primaquine doivent être reportés jusqu'au rétablissement de l'anémie, afin d'éviter un mauvais diagnostic en raison d'une réticulocytose.

L'hématocrite et l'hémoglobine de référence doivent être vérifiés avant le traitement et une surveillance hématologique étroite (p. ex. aux jours 3 et 8) est requise. En raison des limites des tests G6PD, les médecins doivent être conscients du risque résiduel d'hémolyse et un soutien médical et un suivi adéquats pour la prise en charge du risque hémolytique doivent être disponibles. Soyez particulièrement prudent chez les personnes ayant des antécédents personnels ou familiaux d'anémie hémolytique.

En cas de déficit en G6PD d'intensité légère à modérée, la décision de prescrire la primaquine doit être fondée sur une évaluation des risques et des avantages de l'utilisation de la primaquine; si l'administration de la primaquine est envisagée, le schéma posologique doit être adapté en conséquence (voir [4 Posologie et administration](#)) et une surveillance hématologique étroite est nécessaire.

- **Méthémoglobinémie**

La primaquine peut causer une augmentation transitoire des taux de méthémoglobine jusqu'à 10 % chez les patients sans facteurs de risque (voir [8 Effets Effets indésirables](#)). La méthémoglobinémie peut être grave chez les patients qui présentent un déficit en nicotinamide adénine dinucléotide (NADH) méthémoglobine réductase ou qui sont traités par des médicaments inducteurs de la méthémoglobinémie (comme la dapsonne ou les sulfamides, voir [9 Interactions Interactions](#) médicamenteuses). Dans ces cas, une surveillance sanguine étroite est nécessaire.

Tous les patients doivent être avisés de consulter immédiatement un médecin en cas de signes de méthémoglobinémie (comme des lèvres ou des ongles bleus).

## **Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique**

- **Génotype du CYP2D6**

Selon des données non cliniques, l'activité de la primaquine dépend probablement de la formation de métabolite(s) du CYP2D6. Par conséquent, le polymorphisme du CYP2D6 peut être associé à une variabilité de la réponse clinique à la primaquine.

Des données cliniques limitées ont rapporté des taux d'échec du traitement plus élevés chez les patients ayant un statut de métaboliseur lent ou intermédiaire du CYP2D6 que chez les patients ayant un statut de métaboliseur normal/extensif ([10 Pharmacologie Pharmacologie](#) clinique).

En cas d'échec du traitement, après avoir vérifié l'observance du traitement par le patient, il peut être utile de reconsidérer l'utilisation concomitante potentielle d'inhibiteurs du CYP2D6 (voir [9 Interactions Interactions](#) médicamenteuses) et d'évaluer le statut du patient par rapport au CYP2D6 si possible. Pour les métaboliseurs lents du CYP2D6, un autre traitement doit être envisagé.

## Santé reproductive

- **Fertilité**

Il n'y a pas de données chez l'humain.

- **Contraception**

En raison du potentiel génotoxique de la primaquine, les hommes et les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant et après le traitement ([7.1.1 Grossesse](#) et [16 toxicités Toxicologie non clinique](#)). Les femmes en âge de procréer traitées par la primaquine doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant 6 mois après la fin du traitement. Les hommes traités dont la partenaire peut devenir enceinte doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant 3 mois après la fin du traitement.

## 7.1 Populations particulières

### 7.1.1 Grossesse

L'innocuité de la primaquine chez les femmes enceintes n'a pas été établie. L'utilisation de la primaquine est contre-indiquée pendant la grossesse ([2 Contre-indications](#)). Même si une femme enceinte présente une forme normale de la maladie de Gaucher de type G6PD, le fœtus peut ne pas l'être.

Les données précliniques montrent un risque potentiel de génotoxicité et une toxicité potentielle pour le développement embryo-fœtal ([16 Toxicologie Toxicologie non clinique](#)). Bien qu'aucune conséquence n'ait été repérée sur le plan clinique, les données chez l'humain sont limitées.

Il faut informer les patients d'un risque potentiel de génotoxicité. Les patientes doivent éviter toute grossesse et utiliser une méthode de contraception adéquate pendant le traitement et pendant la période suivante après la fin du traitement :

- chez les femmes traitées en âge de procréer, pendant 6 mois
- chez les hommes traités dont la partenaire peut devenir enceinte pendant 3 mois.

### 7.1.2 Allaitement

Après l'administration de primaquine chez les femmes qui allaitaient des nourrissons normaux atteints de la maladie de G6PD âgés de plus d'un mois, un faible taux de primaquine a été mesuré à la fois dans le lait et dans le plasma du nourrisson (la dose absorbée par le nourrisson est estimée à moins de 1 % d'une dose quotidienne de 0,5 mg/kg). Les données d'innocuité chez les nourrissons allaités sont très limitées.

Étant donné le potentiel de la primaquine ou de ses métabolites à produire des effets indésirables hématologiques graves chez les nourrissons allaités, en particulier ceux qui peuvent être déficients en G6PD, il faut décider d'interrompre l'allaitement ou de retarder le traitement maternel par PRIMAQUINE jusqu'à la fin de l'allaitement.

### **7.1.3 Enfants**

L'efficacité et l'innocuité de la primaquine ont été établies chez des patients pédiatriques sans déficit en G6PD ( $\geq 30$  kg de poids corporel et capables d'avaler des comprimés) et avec un déficit en G6PD léger à modéré ( $\geq 20$  kg de poids corporel et capables d'avaler des comprimés). Voir [1.1 Enfants](#).

### **7.1.4 Personnes âgées**

L'efficacité et l'innocuité de la primaquine n'ont pas été évaluées chez les patients âgés atteints de paludisme à *P. vivax* et à *P. ovale*. En raison de la plus grande fréquence de diminution de la fonction rénale, hépatique ou cardiaque et de la maladie concomitante ou d'un autre traitement médicamenteux chez les personnes âgées, une surveillance de l'efficacité et des effets indésirables est nécessaire.

## **8 Effets indésirables**

### **8.1 Aperçu des effets indésirables**

#### **Troubles sanguins et troubles du système lymphatique**

- Chez les patients présentant un déficit en G6PD, l'anémie hémolytique survient très fréquemment et peut être grave ou mortelle chez les patients présentant un déficit en G6PD grave (voir [2 Contre-indications](#) et [7 Mises en garde et précautions](#)).
- Chez les patients sans déficit en G6PD, une perte d'hémoglobine et une anémie hémolytique ont été signalées à une fréquence  $< 0,1$  %.

### **8.2 Effets indésirables de l'essai clinique**

#### **8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents**

Le profil d'innocuité chez les enfants  $> 4$  ans est similaire à celui des adultes, à l'exception d'une fréquence plus élevée de troubles gastro-intestinaux.

### **8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques**

#### **Troubles sanguins et troubles du système lymphatique**

- Méthémoglobinémie (voir [7 Mises en garde et précautions](#))

#### **Troubles cardiaques :**

- Prolongation de l'intervalle QT

#### **Troubles gastro-intestinaux :**

- Douleur abdominale

- Nausées
- Vomissements
- Détresse épigastrique

#### Peau et tissu sous-cutané :

- Prurit
- Éruption maculo-papuleuse

## 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

### Troubles sanguins et troubles du système lymphatique

- Les taux de méthémoglobinémie sont généralement < 10 %, mais la méthémoglobinémie peut être grave chez les personnes déficientes en méthémoglobine réductase NADH ou chez les patients présentant d'autres facteurs de [risque \(voir 7 Mises en garde et précautions primaquine \(voir 7 Mises en garde et précautions](#)
- Conjugaison directe de la primaquine, entraînant la formation de conjugués de glucuronide.

Les métabolites autres que la carboxyprimaquine n'ont pas été surveillés dans les études pharmacocinétiques.

- **Effet d'autres agents sur la primaquine :**

*In vitro*, la primaquine n'est pas considérée comme un substrat de la P-gp ni comme un substrat de la BCRP.

- **Effet de la primaquine sur d'autres médicaments :**

*In vitro*, la primaquine n'a pas ou peu le potentiel d'inhiber l'une des principales isoformes humaines de la MAO ou du CYP450 (2A6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4) impliquées dans la biotransformation du médicament, sauf le CYP1A2.

*In vitro*, la primaquine a le potentiel d'inhiber la P-gp. Il n'y a pas de données *in vivo*.

### Élimination

La primaquine est principalement métabolisée et minimalement excrétée sous forme inchangée dans l'urine (moins de 4 %).

Le principal métabolite circulant, la carboxyprimaquine, est soumis à un métabolisme ultérieur et n'est pas éliminé par l'urine. Après l'administration de la [<sup>14</sup>C]-primaquine par voie orale, 64 % de la dose a été récupérée dans l'urine sur une période de 143 heures (aucune donnée dans les selles), suggérant ainsi que l'urine est la principale voie d'excrétion d'autres métabolites de la primaquine.

La demi-vie terminale est d'environ 6 heures pour la primaquine et de 22 heures pour la carboxyprimaquine.

Aucune accumulation de primaquine n'est observée après des doses quotidiennes répétées, tandis qu'un C<sub>max</sub> et une ASC<sub>0-24</sub> 1,7 fois plus élevés sont observés pour la carboxyprimaquine après 14 jours de traitement par rapport à une dose unique.

## Linéarité/non-linéarité

La pharmacocinétique de la primaquine et de la carboxyprimaquine est linéaire entre 15 et 45 mg.

## Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants et adolescents**

L'analyse pharmacocinétique de la population effectuée dans une population pédiatrique limitée indique que chez les enfants > 15 kg, aucun effet majeur sur l'âge ou le poids corporel n'a été démontré dans les paramètres pharmacocinétiques de la primaquine lorsque les doses ont été ajustées en fonction du poids corporel.

- **Personnes âgées**

Il n'y a pas d'étude pharmacocinétique chez les personnes âgées.

- **Sexe**

Aucun effet sur le sexe n'a été démontré.

- **Polymorphisme génétique**

### Déficit en G6PD

Les paramètres pharmacocinétiques chez les patients présentant G6PD-déficient n'étaient pas différents de ceux des patients non déficients.

### Polymorphisme du CYP2D6

Selon les expériences chez la souris, l'activité de la primaquine dépend probablement de la formation de métabolite(s) du CYP2D6. Le polymorphisme du CYP2D6 peut être associé à une variabilité de la réponse clinique à la primaquine ([10.2 Error! Reference source not found.](#), [10.3 Error! Reference source not found.](#)).

- **Origine ethnique**

Aucun effet sur l'origine ethnique n'a été démontré.

- **Insuffisance hépatique**

Aucune donnée n'est disponible chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. On ne sait pas si chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, l'accumulation de primaquine et de ses métabolites pourrait survenir ou s'il pourrait y avoir un impact sur la génération de métabolites contribuant à l'activité pharmacologique.

- **Insuffisance rénale :**

Les études pharmacocinétiques à dose unique effectuées chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique de stades IV et V indiquent un  $C_{max}$  de primaquine plus élevé (jusqu'à 1,7 fois plus élevé que chez les sujets en bonne santé), mais aucun signe de différence majeure dans l'ASC ou la  $t_{1/2}$ . On ne sait pas si, après une administration répétée, il pourrait y avoir une accumulation de métabolites qui sont principalement excrétés par voie rénale.

## **9 Conservation, stabilité et élimination**

Conserver entre 15 et 30 °C.

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

## Partie 2: Renseignements scientifiques

### 13 Renseignements pharmaceutiques

#### Substance pharmaceutique

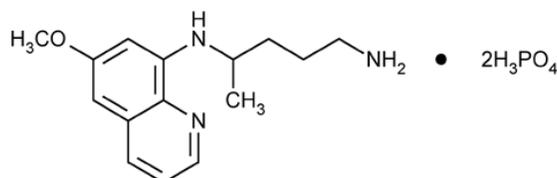
Nom propre : Phosphate de primaquine

Nom chimique : (RS)-8-(4-amino-1-méthylbutylamino)-6-méthoxyquinoline diphosphate

Formule moléculaire :  $C_{15}H_{21}N_3O \cdot 2H_3PO_4$

Masse moléculaire : 455,34

Formule développée :



Physicochimique propriétés :

Le phosphate de primaquine est un solide cristallin orange-rouge. Selon les normes de la pharmacopée, il est décrit comme « soluble » dans l'eau. La primaquine est un composé dibasique dont les valeurs de pKa sont de 3,2 et de 10,4. Le phosphate de primaquine possède un carbone chiral dans la chaîne latérale de la diamine et montre donc un stéréoisomérisme. Il existe à la fois sous forme d'énantiomères R(+) et S(-), mais seules les préparations contenant le mélange racémique sont disponibles sur le marché. Aucun polymorphisme n'a été signalé pour le phosphate de primaquine.

### 14 Études cliniques

#### 14.1 Études cliniques par indication

##### Guérison radicale (prévention de la rechute) du *Plasmodium vivax* et du *Plasmodium ovale* Malaria

D'après une vaste expérience clinique, examinée dans plusieurs méta-analyses pour *P. vivax*, la primaquine fournit un remède radical efficace pour les infections à *P. vivax* et à *P. ovale* (taux de guérison des rechutes > 60 à 100 %) chez les patients recevant des schémas posologiques de 15 à 30 mg par jour pendant 14 jours après un traitement schizonticide approprié. Les facteurs affectant l'efficacité sont : la dose totale sur une durée de traitement suffisante, le poids corporel du patient, l'observance du traitement et le type de souche *P. vivax*. Une dose totale minimale de 3,5 mg/kg de poids corporel, c.-à-d. 0,25 mg/kg/jour pendant 14 jours de traitement est nécessaire pour les souches tempérées. Cela correspond à 15 mg de primaquine par jour pendant 14 jours pour les patients ayant un poids corporel moyen de 60 kg.

Pour les souches tropicales de *P. vivax* récurrentes fréquentes prévalent en Asie de l'Est et en Océanie : une dose totale minimale de 7 mg/kg de poids corporel, c.-à-d. 0,5 mg/kg/jour pendant 14 jours de traitement est nécessaire. Cela correspond à 30 mg de primaquine par jour pendant 14 jours pour les patients ayant un poids corporel moyen de 60 kg. Les patients dont le poids corporel est supérieur à 70 kg peuvent être exposés à un risque plus élevé d'échec thérapeutique s'ils sont traités avec de faibles doses; un nombre limité d'études publiées ont utilisé des doses quotidiennes de primaquine plus élevées (30 ou 45 mg par jour) chez ces patients pour atteindre les doses totales de primaquine recommandées.

- **Données chez les enfants**

Dans les études d'efficacité contrôlées randomisées pédiatriques avec un suivi d'au moins 8 semaines, sur plus de 600 patients, la plupart des enfants étaient âgés de > 5 ans et la plupart (> 80 %) ont reçu la dose élevée quotidienne de 0,50 mg/kg dans divers schémas thérapeutiques. Chez les patients recevant la dose de 0,5 mg/kg pendant 14 jours (environ 140 patients), l'efficacité était similaire à celle observée chez les patients adultes.

- **Patients déficients en G6PD**

La dose totale de primaquine prévaut sur son rythme d'administration (« effet de la dose totale »). Par conséquent, une administration hebdomadaire (c.-à-d. un schéma posologique hebdomadaire de 0,75 mg/kg pendant 8 semaines) permet d'atténuer le risque d'hémolyse chez les patients présentant un déficit en G6PD léger à modéré/intermédiaire, tout en maintenant l'efficacité de la primaquine.

## 16 Toxicologie non clinique

### Toxicité générale

Les effets indésirables non observés dans les études cliniques, mais observés chez les animaux à des niveaux d'exposition proches des niveaux d'exposition cliniques (estimés à 9 fois l'exposition à la dose humaine de 30 mg chez les singes cynomolgus et à 1,9 fois l'exposition humaine chez les rats) et avec une pertinence possible pour l'utilisation clinique étaient les suivants : Dans les études de toxicité sous-chronique de 28 jours, des changements inflammatoires et dégénératifs dans le foie et les reins, des taux élevés d'ASAT et d'ALAT (moins de 10 fois), de phosphatase alcaline, de créatine phosphokinase et de lactate déshydrogénase et des taux plus faibles de glycémie à jeun ont été signalés. Des observations histopathologiques comprenant des changements inflammatoires et dégénératifs du muscle strié, impliquant le myocarde, le diaphragme, la langue et le muscle squelettique, sont survenues chez le rat. L'involution du thymus, l'œdème et la gliose dans le cortex cérébral sont également survenus chez les singes.

De plus, une légère réduction du nombre de plaquettes a été observée chez le rat à une exposition inférieure à l'exposition humaine.

### Génotoxicité

La primaquine est un agent génotoxique faible qui provoque à la fois des mutations génétiques et des cassures chromosomiques/ADN. Les publications ont rapporté des résultats positifs dans les tests *in*

*in vitro* de mutation du gène inverse utilisant des bactéries (test d'Ames) et dans les études *in vivo* utilisant des rongeurs (échange de chromatides de cellules sœurs de moelle osseuse de souris, anomalie des chromosomes de cellules de moelle osseuse de souris et ruptures de brin d'ADN de rat dans plusieurs organes). Les données de génotoxicité obtenues *in vitro* ou dans des modèles de rongeurs suggèrent un risque humain potentiel.

### **Pouvoir carcinogène**

Aucune étude de carcinogénicité n'a été menée avec la primaquine.

### **Toxicologie reproductive et développementale**

Les données de la littérature sur la toxicologie reproductive ont permis d'identifier une toxicité potentielle pour le développement embryo-fœtal. Dans les études chez le rat, des effets indésirables sur le fœtus (anomalie viscérale, variation squelettique, etc.) ont été observés à des niveaux de dose toxiques pour les mères.

Aucune étude sur la fertilité n'a été menée avec la primaquine; cependant, aucun effet sur les gonades n'a été observé dans les études portant sur des doses répétées.

## Renseignements destinés aux patient·e·s

### POUR UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DE TON MÉDICAMENT.

Pr **PRIMAQUINE** |

#### Comprimés de phosphate de primaquine

Ces renseignements sur le médicament à l'intention du patient sont rédigés pour la personne qui prendra **PRIMAQUINE**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces renseignements sur le médicament à l'intention du patient sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez d'autres questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir plus d'informations sur **PRIMAQUINE**, parlez-en à un professionnel de la santé.

#### À quoi sert **PRIMAQUINE** :

**PRIMAQUINE** est utilisé pour :

- traiter certaines formes de paludisme, et
- l'empêcher de revenir.

#### Fonctionnement de **PRIMAQUINE** :

**PRIMAQUINE** est un type de médicament appelé antipaludéen.

- Il est utilisé pour traiter le paludisme en tuant le parasite dans le foie qui cause le paludisme.
- Cela empêche l'infection de se poursuivre.

#### Les ingrédients de **PRIMAQUINE** sont :

Ingrédients médicinaux : phosphate de primaquine

Ingrédients non médicinaux : cire de carnauba, cellulose (microcristalline), lactose, stéarate de magnésium, encre noire Opacode S-1-177003 (contient gomme laque, propylène glycol, alcool N-butyle, oxyde de fer noir, éthanol et méthanol), Opadry blanc YS-1-7443 (contient de l'hypromellose, polyéthylène glycol 400, dioxyde de titane et polysorbate 80), polyéthylène glycol 400, oxyde de fer rouge, amidon et talc. *Sans gluten ni tartrazine.*

#### **PRIMAQUINE se présente sous les formes posologiques suivantes :**

Comprimés : 26,3 mg de phosphate de primaquine (équivalent à 15 mg de primaquine base)

#### **N'utilisez pas **PRIMAQUINE** si :**

- Vous êtes allergique à :
  - phosphate de primaquine, ou
  - tout ingrédient du produit (voir **la section Les ingrédients de **PRIMAQUINE****).
- Vous êtes atteint d'une maladie caractérisée par une absence de globules blancs. Par exemple, la polyarthrite rhumatoïde ou le lupus érythémateux. Vous ne devez pas prendre **PRIMAQUINE** si vous êtes très malade avec une maladie systémique.
- Vous prenez ou avez pris récemment de la quinacrine. La quinacrine est un autre médicament utilisé pour traiter le paludisme.

- Vous prenez des médicaments qui peuvent :
  - endommager vos cellules sanguines, ou
  - d'altérer la formation de nouvelles cellules sanguines.
- Vous êtes atteint d'une maladie appelée déficit sévère en G6PD (glucose-6-phosphate déshydrogénase). Il s'agit d'une maladie héréditaire des globules rouges, aussi appelée favisme.
- Vous êtes enceinte, pourriez l'être ou prévoyez le devenir. Vous ne devez PAS devenir enceinte pendant que vous prenez PRIMAQUINE et pendant **6 mois** après l'arrêt.
  - Vous devez utiliser une méthode de contraception fiable pour vous assurer de ne pas tomber enceinte pendant que vous prenez PRIMAQUINE et pendant 6 mois après l'arrêt.
- Vous êtes un homme et vous prévoyez concevoir un enfant. Vous ne devez PAS concevoir d'enfant pendant que vous prenez PRIMAQUINE et pendant **3 mois** après l'arrêt.
  - Vous devez utiliser une méthode de contraception fiable pour vous assurer de ne pas concevoir d'enfant pendant que vous prenez PRIMAQUINE et pendant 3 mois après l'arrêt.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre PRIMAQUINE afin d'éviter les effets secondaires et d'assurer une utilisation appropriée. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :**

- vous avez ou avez des antécédents familiaux de déficit en G6PD (également connu sous le nom de favisme); PRIMAQUINE ne doit pas être utilisé si vous présentez un déficit sévère en G6PD.
- vous souffrez d'une maladie sanguine rare appelée déficit en nicotinamide adénine dinucléotide (NADH) méthémoglobine réductase;
- vous souffrez d'anémie; Il s'agit d'un taux de globules rouges inférieur à la normale.
- vous souffrez d'anémie hémolytique; Il s'agit d'une affection caractérisée par la destruction de vos globules rouges avant la fin de leur durée de vie normale.
- vous avez une maladie du foie ou des reins;
- On vous a dit que vous avez des enzymes qui ne fonctionnent pas bien (comme « le métaboliseur lent CYP2D6 »).
- vous avez plus de 65 ans;
- Vous allaitez ou prévoyez allaiter. Vous devez cesser d'allaiter pendant que vous prenez PRIMAQUINE, ou retarder le traitement par PRIMAQUINE jusqu'à la fin de l'allaitement. Vous ne devez PAS allaiter pendant que vous prenez PRIMAQUINE.
- Avoir ou avoir eu :
  - Maladie cardiaque
  - battements de cœur irréguliers
  - faible taux de magnésium ou de potassium dans votre sang
  - une fréquence cardiaque au repos inférieure à 50 battements par minute

**Autres mises en garde à connaître :**

Avant de commencer à prendre PRIMAQUINE, votre professionnel de la santé effectuera une analyse de sang pour vérifier si vous présentez un déficit en G6PD. En effet, PRIMAQUINE peut entraîner la destruction des globules rouges (hémolyse) chez les personnes présentant un déficit en G6PD. Selon les résultats de ce test, votre professionnel de la santé pourrait devoir modifier votre traitement.

Avant et pendant votre traitement, votre professionnel de la santé pourrait demander des analyses de sang pour s'assurer qu'il n'y a aucun problème avec vos globules rouges.

Arrêtez immédiatement de prendre PRIMAQUINE et communiquez avec votre professionnel de la santé si vous avez : assombrissement de l'urine, pâleur de la peau, étourdissements, confusion, fatigue, étourdissements, essoufflement. Ce sont des signes d'anémie hémolytique.

Communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé si vous avez des lèvres ou des ongles bleus. Ce sont des signes de dommages à vos globules rouges (méthémoglobinémie).

**Conduire ou utiliser des machines** : PRIMAQUINE peut causer des étourdissements. Ne conduisez pas de véhicules et n'utilisez pas de machines avant de savoir comment PRIMAQUINE vous affecte.

**Mentionnez à votre professionnel de santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.**

**Les produits suivants peuvent interagir avec PRIMAQUINE :**

- quinacrine. PRIMAQUINE ne doit pas être utilisé avec la quinacrine.
- les médicaments qui peuvent détruire ou endommager les globules rouges ou altérer la formation de globules rouges ou blancs comme : certains anti-infectieux (sulfonamides, dapson, cotrimoxazole, quinolones), les médicaments utilisés pour traiter le cancer, la colchicine, le bleu de méthylène, la pénicillamine, les sels d'or. PRIMAQUINE ne doit pas être utilisé avec ces médicaments.
- médicaments connus pour affecter la façon dont votre cœur bat :
  - ce qui comprend les médicaments utilisés pour un rythme cardiaque anormal :
    - antiarythmiques comme :
      - quinidine
      - hydroquinidine
      - disopyramide
      - sotalol
      - dofétilide
      - ibutilide
      - amiodarone
    - médicaments utilisés pour traiter la dépression :
      - antidépresseurs tricycliques tels que :
        - amitriptyline
        - imipramine
      - médicaments utilisés pour traiter les problèmes de santé mentale : antipsychotiques
      - médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes :
        - antibiotiques macrolides tels que :
          - érythromycine
        - les antibiotiques à base de fluoroquinolone tels que :
          - moxifloxacine
      - les médicaments utilisés pour traiter le paludisme (en particulier l'halofantrine),
      - médicaments utilisés pour traiter d'autres infections : la pentamidine.
  - médicaments utilisés pour traiter la dépression, appelés inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), comme la fluoxétine ou la paroxétine.
  - digoxine (pour les maladies cardiaques), dabigatran (pour prévenir les caillots sanguins), duloxétine (pour les troubles dépressifs majeurs), théophylline (pour les troubles respiratoires), alosétron (pour

les vomissements) et tizanidine (pour les troubles nerveux).

**Comment prendre PRIMAQUINE :**

Prendre PRIMAQUINE après un repas peut aider à réduire les douleurs ou les crampes à l'estomac.

**Dose habituelle :**

Prenez PRIMAQUINE exactement comme prescrit par votre professionnel de la santé. Vous devez vérifier auprès de votre professionnel de la santé si vous n'êtes pas sûr. Pour s'assurer que votre traitement fonctionne, vous devez prendre votre médicament aussi longtemps que votre professionnel de la santé vous le demande.

**Surdosage :**

Les symptômes que vous avez pris trop de PRIMAQUINE comprennent : crampes à l'estomac, vomissements, jaunissement de la peau et du blanc des yeux, brûlures d'estomac, problèmes cardiaques, y compris des problèmes de rythme cardiaque, décoloration bleutée de la peau, fatigue, difficulté à respirer, essoufflement, confusion, étourdissements, difficulté à dormir, peau pâle.

Si vous croyez avoir pris trop de PRIMAQUINE, ou qu'une personne dont vous vous occupez, communiquez avec un professionnel de la santé, un service d'urgence d'un hôpital ou un centre antipoison régional. Ou composez immédiatement le numéro sans frais de Santé Canada, 1 844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de signes ou de symptômes.

**Dose oubliée :**

Si vous oubliez une dose de PRIMAQUINE, prenez-la dès que possible. Cependant, si le moment est venu de prendre votre prochaine dose, ne prenez pas une dose double. Continuez avec votre horaire habituel, jusqu'à ce que vous ayez terminé de prendre tous vos comprimés.

**Effets secondaires possibles de l'utilisation de PRIMAQUINE :**

Ce ne sont pas tous les effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez PRIMAQUINE. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé. Veuillez également consulter la section **Autres mises en garde que vous devriez connaître**.

Les effets secondaires suivants peuvent se manifester :

- Nausées
- Vomissements
- démangeaisons
- crampes abdominales
- brûlures d'estomac
- Éruption cutanée
- Étourdissements

**Effets secondaires graves et mesures à prendre**

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Communiquer avec votre professionnel de la santé.		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>Très fréquent</b>			
<b>Anémie hémolytique chez les patients présentant un déficit en G6PD</b> (faible nombre de globules rouges en raison de leur destruction) : assombrissement de l'urine, pâleur de la peau, essoufflement, étourdissements et fatigue			x
<b>Peu fréquent</b>			
<b>Rythme cardiaque anormal :</b> Rythme cardiaque rapide, lent ou irrégulier; palpitations, essoufflement, étourdissements		x	
<b>Rare</b>			
<b>Anémie hémolytique chez les patients sans déficit en G6PD</b> (faible nombre de globules rouges en raison de leur destruction) : assombrissement de l'urine, peau pâle, essoufflement, étourdissements et fatigue			x
<b>Méthémoglobinémie</b> (dommages aux globules rouges) : lèvres ou ongles bleus		x	
<b>Inconnu</b>			
<b>Anémie</b> (diminution du nombre de globules rouges) : fatigue, perte d'énergie, pâleur, essoufflement, faiblesse		x	
<b>Leucopénie</b> (diminution du nombre de globules blancs) : infections, fatigue, fièvre, douleurs, douleur et symptômes pseudogrippaux		x	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez à votre professionnel de la santé.

### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- en téléphonant sans frais 1 866 234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

### **Entreposage :**

Conserver entre 15 et 30 °C.

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

### **Si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements sur PRIMAQUINE :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Vous trouverez la monographie complète du produit préparée pour les professionnels de la santé et qui comprend les renseignements sur les médicaments à l'intention du patient en visitant le site Web de la base de données des médicaments de Santé Canada (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/drug-product-database.html>); le site Web du fabricant [www.sanofi.ca](http://www.sanofi.ca), ou en appelant au 1-800-265-7927.

Le présent feuillet a été rédigé par sanofi-aventis Canada Inc.

Date d'approbation : 2025-06-25