

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. NOM DU MÉDICAMENT

Nom commercial ARTIZ SUSPENSION

Nom générique ARTEMETHER 180 MG ,LUMEFANTRINE 1080 MG SUSPENSION

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque suspension de 60 ml après reconstitution contient :

Artéméther.....180 mg

Luméfantrine..... 1080 mg

Pour une liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour suspension buvable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement de l'accès palustre non compliqué à *Plasmodium falciparum* chez l'adulte, l'enfant et le nourrisson de plus de 5 kg.

Il conviendra de prendre en considération les recommandations en vigueur pour une utilisation adaptée des traitements antipaludiques.

4.2. Posologie et mode d'administration

Suspension pour une administration par voie orale.

Afin d'améliorer l'absorption des principes actifs, Artiz Suspension doit être pris au cours d'un repas ou avec une boisson lactée (voir rubrique 5.2). Artiz Suspension pourra être utilisé en cas d'intolérance alimentaire, mais l'exposition systémique risque alors d'être diminuée. En cas de vomissements dans l'heure qui suit la prise, une dose complète sera réadministrée.

Pour l'administration chez les jeunes enfants et les nourrissons, le(s) comprimé(s) pourront être écrasés.

Adultes et enfants de 12 ans ou plus pesant 35 kg ou plus:

La dose totale sera administrée en 6 prises de 4 Suspension (soit 24 Suspension) réparties sur une durée totale de 60 heures selon le schéma suivant:

Première prise au moment du diagnostic: 4 Suspension.



ALICE PHARMAPVT.LTD.

ARTIZ SUSPENSION
(ARTEMETHER 180 MG ,LUMEFANTRINE 1080 MG SUSPENSION)

Puis 5 prises de 4 Suspension 8, 24, 36, 48 et 60 heures après la première prise.

Enfants et nourrissons pesant de 5 kg à moins de 35 kg:

La dose totale recommandée est de 6 prises de 1 à 3 Suspension en fonction du poids corporel:

Poids corporel de 5 kg à moins de 15 kg:

Première prise au moment du diagnostic: 1 comprimé.

Puis 5 prises de 1 comprimé 8, 24, 36, 48 et 60 heures après la première prise.

Poids corporel de 15 kg à moins de 25 kg:

Première prise au moment du diagnostic: 2 Suspension.

Puis 5 prises de 2 Suspension 8, 24, 36, 48 et 60 heures après la première prise.

Poids corporel de 25 kg à moins de 35 kg:

Première prise au moment du diagnostic: 3 Suspension.

Puis 5 prises de 3 Suspension 8, 24, 36, 48 et 60 heures après la première prise.

Sujets âgés:

Bien qu'aucune étude spécifique n'ait été menée chez les sujets âgés, il n'y a pas lieu de prévoir de précautions particulières ou une adaptation de la posologie dans cette population.

Insuffisants rénaux :

Il n'a pas été mené d'étude spécifique au sein de cette population. Cependant, la luméfantrine, l'artéméther et la dihydroartémisinine ne sont pas excrétés de façon significative par voie rénale chez l'homme ; aucun ajustement posologique lors de l'utilisation de Artiz Suspension n'est donc recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale.

La prudence est requise en cas d'insuffisance rénale sévère. Une surveillance électrocardiographique et une surveillance de la kaliémie sont recommandées.

Insuffisants hépatiques :

Il n'a pas été mené d'étude spécifique au sein de cette population. Aucune recommandation concernant un ajustement posologique spécifique ne peut donc être faite pour les patients présentant une insuffisance hépatique.

La prudence est requise en cas d'insuffisance hépatique sévère.

Réinfestations:

Chez un nombre limité de patients résidant en zone d'endémie, une seconde cure de Artiz Suspension s'est montrée efficace en traitement d'un nouvel accès par réinfestation. Néanmoins, en l'absence de donnée de cancérogénèse et de recul clinique suffisant, l'administration de plus de 2 cures consécutives ne peut être recommandée.

4.3. Contre-indications

- hypersensibilité connue aux substances actives ou à l'un des excipients,
- paludisme sévère selon la définition de l'OMS,
- traitement concomitant par un médicament métabolisé par le cytochrome CYP2D6 (tel que la flécaïnide, le métoprolol, l'imipramine, l'amitriptyline, la clomipramine),
- antécédents familiaux de mort subite ou antécédents de QT long congénital, ou tout autre facteur de risque d'augmentation de l'intervalle QTc,
- traitement concomitant par d'autres médicaments susceptibles de favoriser l'allongement de l'intervalle QTc tels que:





ALICE PHARMAPVT.LTD.

ARTIZ SUSPENSION (ARTEMETHER 180 MG ,LUMEFANTRINE 1080 MG SUSPENSION)

oantiarythmiques de classe IA et III;

oneuroleptiques, antidépresseurs;

omacrolides, fluoroquinolones, imidazolés et antifongiques triazolés;

ocertains antihistaminiques non sédatifs (terfénadine, astémizole);

ocisapride.

·antécédents de troubles du rythme cardiaque symptomatiques, de bradycardie cliniquement significative ou insuffisance cardiaque congestive avec diminution de la fraction d'éjection systolique du ventricule gauche,

·anomalies du ionogramme sanguin, tels que hypokaliémie ou hypomagnésémie.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Artiz Suspension ne doit pas être utilisé pendant le premier trimestre de la grossesse dans les situations où d'autres antipaludiques adaptés et efficaces sont disponibles (voir rubrique 4.6).

Artiz Suspension n'a pas été évalué dans le traitement du paludisme sévère, notamment neuropaludisme ou autres manifestations sévères tels que œdème pulmonaire ou insuffisance rénale.

Les données de tolérance et d'efficacité étant limitées, il convient de ne pas administrer Artiz Suspension en association à un autre médicament antipaludique (voir rubrique 4.5), sauf si la situation ne permet pas d'envisager une thérapeutique alternative. Cependant, si l'état d'un patient se dégrade sous Artiz Suspension, un autre traitement antipaludique doit être instauré sans délai. Dans ce cas, une surveillance

électrocardiographique est recommandée et des mesures devront être prises pour corriger d'éventuels troubles électrolytiques.

Il convient de prendre en considération la demi-vie d'élimination longue de la luméfántrine lors de l'administration de quinine à des patients traités préalablement par Artiz Suspension.

En cas d'administration de quinine après Artiz Suspension, une surveillance étroite de l'ECG est recommandée (voir rubrique 4.5).

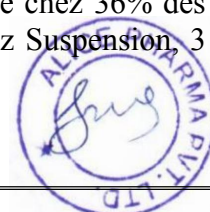
Si Artiz Suspension est administré après la prise de méfloquine, les apports alimentaires devront être étroitement surveillés (voir rubrique 4.5).

Chez les patients traités préalablement par l'halofantrine, il est recommandé de respecter un délai d'au moins un mois après la dernière prise d'halofantrine avant l'administration de Artiz Suspension.

Artiz Suspension n'est pas indiqué, et n'a pas été évalué, dans le traitement du paludisme à *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* ou *Plasmodium ovale*, bien qu'au cours des études cliniques, certains patients présentaient une co-infestation à *Plasmodium falciparum* et *Plasmodium vivax* avant la mise en route du traitement. Artiz Suspension est actif sur les formes sanguines de *Plasmodium vivax*, mais pas sur les hypnozoïtes intra hépatiques.

Artiz Suspension n'est pas indiqué, et n'a pas été évalué, pour la prophylaxie du paludisme.

Comme d'autres antipaludiques (tels que: l'halofantrine, la quinine et la quinidine), Artiz Suspension peut entraîner un allongement de l'intervalle QT. Parmi les patients adultes/adolescents inclus dans les essais cliniques, 8 patients (0,8%) traités par Artiz Suspension ont présenté un QTcB>500 msec et 3 patients (0,4%) un QTcF>500 msec. Un allongement de l'intervalle QTcF>30 msec a été observé chez 36% des patients. Parmi les enfants/nourrissons inclus dans les essais cliniques conduit avec Artiz Suspension, 3





ALICE PHARMAPVT.LTD.

ARTIZ SUSPENSION (ARTEMETHER 180 MG ,LUMEFANTRINE 1080 MG SUSPENSION)

patients (0,2%) ont présenté un QTcB>500 msec. Aucun n'a présenté un QTcF>500 msec. Un allongement de l'intervalle QTcF> 30 msec a été observé chez 34% des enfants dont le poids corporel était compris entre 5 et 10 kg, 31% des enfants dont le poids corporel était compris entre 10 et 15 kg, 24% des enfants dont le poids corporel était compris entre 15 et 25 kg et 32% des enfants dont le poids corporel était compris entre 25 et 35 kg.

La prudence est recommandée en cas d'association de Artiz Suspension avec des médicaments présentant un effet inhibiteur, inducteur ou compétitif sur le CYP3A4 en raison de la possibilité d'une modification de l'effet thérapeutique des médicaments associés (voir rubriques 4.5 et 5.2).

Si l'intolérance alimentaire persiste pendant le traitement, une surveillance étroite est recommandée en raison d'un risque plus élevé d'échec du traitement.

La prudence est requise en cas d'insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque sévère (voir rubrique 4.2).

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

+ Autres antipaludiques (voir rubrique 4.4)

Une étude d'interaction médicamenteuse a été effectuée chez des volontaires sains avec l'administration de 6 doses de Artiz Suspension réparties sur 60 heures. La cure de Artiz Suspension était débutée 12 h après l'achèvement d'une cure de 3 doses de méfloquine ou de placebo. Les concentrations plasmatiques de méfloquine déterminées à partir de l'adjonction de Artiz Suspension n'étaient pas différentes de celles observées chez des patients ayant reçu un placebo après une cure de méfloquine.

Un traitement préalable par méfloquine n'a pas eu d'effet sur les concentrations plasmatiques d'artéméter ou sur le rapport des concentrations plasmatiques artéméter/dihydroartémisinine, mais une réduction significative des taux plasmatiques de luméfántrine a été observée, due probablement à une diminution de son absorption, elle même secondaire à une diminution de la production biliaire induite par la méfloquine. Il doit être conseillé aux patients de prendre Artiz Suspension au cours d'un repas pour compenser la

diminution de la biodisponibilité.

Une étude d'interaction menée chez des hommes volontaires sains n'a pas révélé de modification des concentrations plasmatiques de luméfántrine et de quinine lorsque la quinine intraveineuse (10 mg/kg en 2 heures) était administrée de façon séquentielle 2 heures après la dernière dose (6^{ème} dose) de Artiz Suspension (de manière à atteindre simultanément les concentrations plasmatiques maximales de luméfántrine et de quinine). Les taux plasmatiques d'artéméter et de dihydroartémisinine (DHA) retrouvés étaient diminués. Dans cette étude, l'administration de Artiz Suspension chez 14 sujets n'a pas entraîné d'effet sur l'intervalle QTc. La perfusion de quinine en monothérapie chez 14 autres sujets a induit un allongement transitoire de l'intervalle QTc, compatible avec les effets cardiotoxiques connus avec la quinine. Cet effet était retrouvé légèrement, mais significativement, supérieur lorsque la quinine intraveineuse a été administrée après Artiz Suspension à 14 autres sujets. Il semble donc que le risque inhérent d'allongement de l'intervalle QTc associé à la quinine intraveineuse ait été majoré par l'administration préalable de Artiz Suspension.

+ Inhibiteurs du CYP450 3A4 (kétoconazole)
L'artéméter et la luméfántrine sont tous deux métabolisés essentiellement par le cytochrome CYP3A4, mais aux concentrations thérapeutiques, il n'a pas été mis en évidence d'effet inhibiteur sur cette enzyme.

L'administration concomitante de kétoconazole par voie orale et de Artiz Suspension chez des volontaires sains adultes a entraîné une augmentation modérée (d'un facteur 2 ou moins) de l'exposition systémique à l'artéméter, à la DHA et à la luméfántrine. Cette augmentation de l'exposition systémique à chacun des





ALICE PHARMAPVT.LTD.

ARTIZ SUSPENSION (ARTEMETHER 180 MG ,LUMEFANTRINE 1080 MG SUSPENSION)

antipaludiques n'a pas été associée à une augmentation des effets indésirables ou des modifications des paramètres électrocardiographiques. Sur la base de cette étude, l'adaptation de la dose de Artiz Suspension n'apparaît pas utile lors de l'administration concomitante avec du kétoconazole ou avec d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 chez des patients impaludés par *P. falciparum*.

+ Enzymes du CYP450

Les études cliniques menées chez l'homme ont montré que l'artémisinine pouvait exercer un effet inducteur sur le CYP3A4 et le CYP2C19 et un effet inhibiteur sur le CYP2D6 et le CYP1A2. Même si les effets observés étaient de faible amplitude dans la majorité des cas, il est possible que ces effets entraînent une modification de l'effet thérapeutique des médicaments métabolisés essentiellement par l'action de ces enzymes (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Une inhibition du cytochrome CYP2D6 par la luméfantrine a été observée au cours des études menées in vitro. Cette observation peut être prédictive d'un éventuel retentissement clinique lors de l'administration de produits ayant une marge thérapeutique étroite. L'administration concomitante de Artiz Suspension avec des médicaments métabolisés par cette isoenzyme est ainsi contre-indiquée (voir rubriques 4.3. et 5.2.).

Les études menées *in vitro* font présager une inhibition du métabolisme de la luméfantrine par l'halofantrine et la quinine.

+ Interaction avec les antirétroviraux inhibiteurs de la protéase

Compte tenu des profils d'activité variable d'inhibition, d'induction ou de compétition observés avec les antirétroviraux inhibiteurs de la protéase sur le CYP3A4, l'utilisation concomitante de Artiz Suspension avec ces médicaments, notamment lorsqu'ils sont utilisés en association, nécessite une surveillance clinique et un suivi en termes de réponse clinique et d'apparition d'effets indésirables.

Autres interactions

Artiz Suspension est contre-indiqué chez les patients recevant des médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QTc (voir aussi rubrique 4.3).

Artiz Suspension doit être administré au moins un mois après la dernière prise si le patient a reçu un traitement préalable par halofantrine.

En l'absence de donnée de tolérance et d'efficacité, il convient de ne pas associer Artiz Suspension avec d'autres antipaludiques.

De plus, en raison du risque d'allongement de l'intervalle QTc lié à l'administration de certains antipaludiques, des précautions sont requises lorsque Artiz Suspension est administré chez des patients ayant des concentrations plasmatiques détectables de ces médicaments suite à des traitements antérieurs.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Les données relatives à l'administration de l'artémether et de la luméfantrine chez la femme enceinte sont insuffisantes. Les études animales suggèrent un risque d'effets malformatifs sévères de Artiz Suspension lorsqu'il est administré au cours du premier trimestre de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 5.3). Au cours des études de reproduction réalisées avec l'artémether des pertes post-implantatoires et une tératogénicité ont été observés chez le rat et le lapin.

Un effet tératogène a également été retrouvé avec les autres dérivés de l'artémisinine, avec un risque accru pendant les premiers mois de gestation (voir rubrique 5.3).





ALICE PHARMAPVT.LTD.

ARTIZ SUSPENSION

(ARTEMETHER 180 MG ,LUMEFANTRINE 1080 MG SUSPENSION)

Artiz Suspension ne doit pas être utilisé pendant le premier trimestre de la grossesse dans les situations où d'autres antipaludiques adaptés et efficaces sont disponibles (voir rubrique 4.4). Cependant, le traitement ne doit pas être différé dans les situations où le pronostic vital est engagé si d'autres antipaludiques efficaces ne sont pas disponibles. Pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse, le traitement ne sera envisagé que si le bénéfice escompté pour la mère est supérieur au risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

Les données chez l'animal suggèrent un passage dans le lait maternel mais aucune donnée clinique humaine n'est disponible. Les femmes traitées par Artiz Suspension ne doivent pas allaiter pendant leur traitement. Du fait de la longue demi-vie d'élimination de la luméfantrine (4 à 6 jours), il est recommandé de respecter un délai d'au moins une semaine après la dernière prise de Artiz Suspension avant de reprendre l'allaitement, sauf si les bénéfices potentiels pour la mère et l'enfant sont supérieurs aux risques du traitement par Artiz Suspension.

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

Il conviendra d'informer les patients du risque d'étourdissements ou d'asthénie lié à la prise de Artiz Suspension pouvant rendre dangereuse la conduite ou l'utilisation de machines.

4.8. Effets indésirables

La tolérance de Artiz Suspension a été évaluée au cours de 20 études cliniques incluant plus de 3500 patients. Un total de 1810 adultes et adolescents de plus de 12 ans ainsi que 1788 nourrissons et enfants âgés de 12 ans ou moins ont été traités par Artiz Suspension au cours des essais cliniques.

Les effets indésirables rapportés au cours des études cliniques et depuis la commercialisation sont listés ci-dessous selon des classes de systèmes d'organes.

Les effets indésirables sont classés par fréquence dans chaque classe (selon la classification MedDRA) : Très fréquent ($\geq 1/10$ cas); fréquent ($\geq 1/100$ cas, $< 1/10$ cas); peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ cas, $< 1/100$ cas); rare ($\geq 1/10\ 000$ cas, $< 1/1\ 000$ cas); très rare ($< 1/10\ 000$ cas), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 :Fréquence des effetsindésirables

	Adultes et adolescents de plus de 12 ans	Nourrissons et enfants âgés de 12 ans ou moins (estimation de l'incidence)
Affections cardiaques		
Palpitations	Trèsfréquent	Fréquent (1,8 %)
Allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme	Fréquent	Fréquent (5,3 %)
Affections du systèmenerveux		





ALICE PHARMAPVT.LTD.

ARTIZ SUSPENSION
(ARTEMETHER 180 MG ,LUMEFANTRINE 1080 MG SUSPENSION)

Céphalées	Trèsfréquent	Trèsfréquent (17,1 %)
Etourdissements	Trèsfréquent	Fréquent (5,5 %)
Paresthésies	Fréquent	-
Ataxie, hypoesthésie	Peufréquent	-
Mouvementscloniques, sommolence	Peufréquent	Peufréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Toux	Fréquent	Trèsfréquent (22,7 %)
Affections gastro-intestinales		
Vomissements	Trèsfréquent	Trèsfréquent (20,2 %)
Douleursabdominales	Trèsfréquent	Trèsfréquent (12,1 %)
Nausées	Trèsfréquent	Fréquent (6,5 %)
Diarrhées	Fréquent	Fréquent (8,4 %)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Rash	Fréquent	Fréquent (2,7 %)
Prurit	Fréquent	Peufréquent
Urticaire, angioedème*	Fréquenceindéterminée	Fréquenceindéterminée
Affections musculo-squelettiques et systémiques		
Arthralgies	Trèsfréquent	Fréquent (2,1 %)
Myalgies	Trèsfréquent	Fréquent (2,2 %)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Anorexie	Trèsfréquent	Trèsfréquent (16,8 %)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Asthénie	Trèsfréquent	Fréquent (5,2 %)
Fatigue	Trèsfréquent	Fréquent (9,2 %)
Troubles de la marche	Fréquent	-
Affections du systèmeimmunitaire		
Réactionsd'hypersensibilité	Fréquenceindéterminée	Rare
Affections hépatobiliaires		
Anomalies du bilanhépatique	Peufréquent	Fréquent (4,1 %)
Affections psychiatriques		
Troubles du sommeil	Trèsfréquent	Fréquent (6,4 %)
Insomnie	Fréquent	Peufréquent



*: Ces effets indésirables ont été rapportés depuis la commercialisation. Ces effets rapportés spontanément étant issus d'une population de taille inconnue, il est difficile d'estimer leur fréquence.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de



ALICE PHARMAPVT.LTD.

ARTIZ SUSPENSION (ARTEMETHER 180 MG ,LUMEFANTRINE 1080 MG SUSPENSION)

sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: <http://www.ansm.sante.fr>

4.9. Surdosage

En cas de suspicion de surdosage: traitement symptomatique, surveillance électrocardiographique et surveillance de la kaliémie.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique : Antipaludique. Schizonticide sanguin

Artiz suspension est une thérapie combinée à base d'artéméther (ACT) qui contient deux substances actives contre les parasites du paludisme. Artiz suspension comprend un ratio fixe de 1:6 parties d'artéméther et de luméfantine, respectivement.

Dans cette combinaison, le médicament Artemether tue les parasites très rapidement et potentialise les effets du deuxième médicament, la Luméfantine. Cette thérapie combinée permet une durée de traitement plus courte, améliorant ainsi l'observance. Le risque théorique

La résistance aux médicaments est considérablement réduite grâce à l'utilisation d'une thérapie combinée. Le site d'action antiparasitaire des deux composants est la vacuole alimentaire du parasite du paludisme, où on pense qu'ils interfèrent avec la conversion de l'hème, un intermédiaire toxique produit lors de la dégradation de l'hémoglobine, en non toxique hémozoïne, pigment du paludisme.

On pense que la luméfantine interfère avec le processus de polymérisation, tandis que l'artéméther génère des métabolites réactifs suite à l'interaction entre ses pont peroxyde et fer héminique.

L'artéméther et la luméfantine ont une action secondaire impliquant l'inhibition de synthèse d'acide nucléique et de protéines au sein du parasite du paludisme.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'artéméther est absorbé assez rapidement et la dihydroartémisinine (DHA), l'actif métabolite de l'artéméther, apparaît rapidement dans la circulation systémique avec un pic les concentrations plasmatiques des deux composés ont atteint environ 2 heures après l'administration.

L'absorption de la luméfantine, un composé hautement lipophile, commence après un délai de jusqu'à 2 heures, avec une concentration plasmatique maximale environ 6 à 8 heures après l'administration.

La nourriture améliore l'absorption de l'artéméther et de la luméfantine : chez les personnes en bonne santé chez des volontaires, la biodisponibilité relative de l'artéméther était augmentée de plus de deux

fois, et celui de la luméfantine seize fois par rapport aux conditions à jeun lorsque





ALICE PHARMAPVT.LTD.

ARTIZ SUSPENSION (ARTEMETHER 180 MG ,LUMEFANTRINE 1080 MG SUSPENSION)

L'artéméther/luméfantrine a été pris après un repas riche en graisses. Il a également été démontré que les aliments augmentent l'absorption de la luméfantrine chez les patients avec le paludisme, bien que dans une moindre mesure (environ le double), très probablement en raison de la faible teneur en matières grasses des aliments ingérés par les patients gravement malades. Les données sur les interactions alimentaires indiquent que l'absorption de la luméfantrine à jeun les conditions sont très mauvaises (en supposant une absorption de 100 % après un repas riche en graisses, la quantité absorbée à jeun serait <10 % de la dose). Les patients devraient il faut donc être encouragé à prendre le médicament avec un régime alimentaire normal dès que la nourriture peut être toléré.

Distribution

L'artéméther et la luméfantrine sont tous deux fortement liés aux protéines sériques humaines dans vitro. La dihydroartémisinine est également liée aux protéines sériques humaines.

Biotransformation

L'artéméther est rapidement et largement métabolisé (métabolisme de premier passage important) à la fois in vitro et chez l'homme. Les microsomes hépatiques humains métabolisent l'artéméther en dihydroartémisinine, principal métabolite biologiquement actif (déméthylation), principalement via l'isoenzyme CYP3A4/5. Ce métabolite a également été détecté chez l'homme in vivo.

La dihydroartémisinine est ensuite convertie en métabolites inactifs.

La pharmacocinétique de l'artéméther chez l'adulte dépend du temps. Lors de répétitions administration d'artéméther/luméfantrine, les taux plasmatiques d'artéméther ont diminué de manière significative, tandis que les niveaux du métabolite actif (dihydroartémisinine) ont augmenté, mais pas à un degré statistiquement significatif. Cela suggère qu'il y avait induction de l'enzyme responsable du métabolisme de l'artéméther. Artéméther et la dihydroartémisinine auraient un léger effet inducteur sur le CYP3A4. activité.

La luméfantrine est N-débutylée, principalement par le CYP3A4, dans les microsomes hépatiques humains. Dans

vivo chez les animaux (chiens et rats), la glucuronidation de la luméfantrine s'effectue directement et après biotransformation oxydative. Chez l'homme, l'exposition à la luméfantrine augmente avec l'administration répétée d'artéméther/luméfantrine au cours des 3 jours période de traitement, compatible avec la lente élimination du composé.

Exposition systémique au métabolite desbutyl-luméfantrine, pour lequel les études l'effet antiparasitaire est 5 à 8 fois supérieur à celui de la luméfantrine, était inférieur à 1 % de l'exposition au médicament parent. Les données sur la desbutyl-luméfantrine ne sont pas disponibles spécifiquement pour une population africaine. In vitro, la luméfantrine inhibe significativement la activité du CYP2D6 à des concentrations plasmatiques thérapeutiques.

Élimination

L'artéméther et la dihydroartémisinine sont rapidement éliminés du plasma avec un terminal demi-vie d'environ 2 heures.

La luméfantrine est éliminée très lentement avec une demi-vie d'élimination de 2 à 6 jours.





ALICE PHARMAPVT.LTD.

ARTIZ SUSPENSION (ARTEMETHER 180 MG ,LUMEFANTRINE 1080 MG SUSPENSION)

Les caractéristiques démographiques telles que le sexe et le poids ne semblent avoir aucun effet clinique. effets pertinents sur la pharmacocinétique de l'artéméther/luméfantrine.

Des données limitées sur l'excrétion urinaire sont disponibles pour les humains. Chez 16 volontaires sains, ni la luméfantrine ni l'artéméther n'ont été trouvés dans l'urine après l'administration de artéméther/luméfantrine, et seules des traces de dihydroartémisinine ont été détectées (l'excrétion urinaire de la dihydroartémisinine représentait moins de 0,01 % de la dose d'artéméther).

Chez les animaux (rats et chiens), aucun artéméther inchangé n'a été détecté dans les fèces et l'urine en raison de son métabolisme de premier passage rapide et étendu, mais de ses nombreux métabolites (partiellement identifiés) ont été détectés dans les fèces, la bile et l'urine. La luméfantrine était excrétée sous forme inchangée dans les selles et avec des traces uniquement dans l'urine. Métabolites de

la luméfantrine a été éliminée dans la bile/les selles.

Proportionnalité de la dose Aucune étude spécifique sur la proportionnalité de la dose n'a été réalisée. Des données limitées suggèrent une augmentation proportionnelle à la dose de l'exposition systémique à la luméfantrine lors du doublement de la dose d'artéméther/luméfantrine. Aucune donnée concluante n'est disponible pour l'artéméther.

Population pédiatrique

Chez les patients pédiatriques atteints de paludisme, la Cmax moyenne (CV%) de l'artéméther (observée après dose d'artéméther/luméfantrine) étaient de 223 (139 %), 198 (90 %) et 174 ng/ml (83 %)

pour les groupes de poids corporel 5-<15, 15-<25 et 25-<35 kg, respectivement, contre 186 ng/ml (67 %) chez les patients adultes atteints de paludisme. La Cmax moyenne associée du DHA était de 54,7(108 %), 79,8 (101 %) et 65,3 ng/ml (36 %), respectivement, contre 101 ng/ml

(57 %) chez les patients adultes atteints de paludisme. ASC de la luméfantrine (moyenne de la population couvrant la six doses d'artéméther/luméfantrine) étaient de 577, 699 et 1 150 µg·h/ml pour patients pédiatriques atteints de paludisme dans les groupes de poids corporel 5-<15, 15-<25 et 25-<35 kg, respectivement, comparé à une ASC moyenne de 758 µg·h/ml (87 %) chez les adultes atteints de paludisme les patients. Les demi-vies d'élimination de l'artéméther et de la luméfantrine chez les enfants sont inconnu.

Insuffisance hépatique et rénale Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été réalisée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale ou patients âgés. Le mécanisme de dédouanement principal de l'artéméther et de la luméfantrine peuvent être affectés chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

déficience. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, un effet cliniquement significatif augmentation de l'exposition à l'artéméther et à la luméfantrine et/ou à leurs métabolites

Ne peut être exclu. Il convient donc d'être prudent lors de l'administration de insuffisance hépatique sévère. Basé sur les données pharmacocinétiques de 16 sujets sains sujets présentant une excrétion rénale nulle ou insignifiante de luméfantrine, d'artéméther et dihydroartémisinine, aucun ajustement posologique pour l'utilisation de Co-Artesiane chez les patients atteints d'une insuffisance rénale est conseillée.

5.3. Données de sécurité préclinique



Toxicité générale

Les principaux changements observés dans les études de toxicité à doses répétées étaient associés à la action pharmacologique attendue sur les érythrocytes, accompagnée d'une réponse hématopoïèse secondaire.

Neurotoxicité

Des études chez le chien et le rat ont montré que les injections intramusculaires d'artéméther entraîné des lésions cérébrales. Les changements observés principalement dans les noyaux du tronc cérébral comprenaient

chromatolyse, granulation cytoplasmique éosinophile, sphéroïdes, apoptose et obscurité neurones. Des lésions ont été observées chez les rats ayant reçu une dose pendant au moins 7 jours et chez les chiens pendant au moins

8 jours, mais aucune lésion n'a été observée après des traitements intramusculaires plus courts ou après administration orale. L'ASC estimée de l'artéméther sur 24 h après 7 jours d'administration au le niveau sans effet observé est environ 7 fois supérieur ou supérieur au niveau estimé artéméther 24 h ASC chez l'homme. Le seuil d'audition a été affecté à 20 dB par la parole

administration d'artéméther à des chiens à une dose d'environ 29 fois la plus élevée

Dose clinique d'artéméther (160 mg/jour) basée sur des comparaisons de la surface corporelle.

La plupart des effets indésirables liés aux troubles du système nerveux dans les études portant sur le schéma thérapeutique à 6 doses étaient d'intensité légère et résolus à la fin de l'étude.

Mutagénicité

L'artéméther et la luméfantrine ne se sont révélés ni génotoxiques ni clastogènes d'après des études in vitro et tests in vivo.

Cancérogénicité

Aucune étude de cancérogénicité n'a été menée.

Études de toxicité pour la reproduction

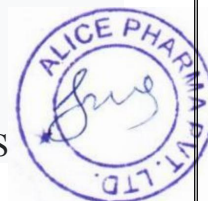
Une Embryotoxicité a été observée dans des études de toxicité sur la reproduction chez le rat et le lapin. réalisée avec de l'artéméther. Les artémisinines sont connues pour être embryotoxiques.

La luméfantrine seule n'a provoqué aucun signe de toxicité sur la reproduction ou le développement aux doses jusqu'à 1 000 mg/kg/jour chez le rat et le lapin, doses au moins 10 fois supérieures que la dose quotidienne humaine basée sur des comparaisons de la surface corporelle.

Études de toxicité sur la reproduction réalisées avec l'artéméther/luméfantrine

la combinaison a provoqué une toxicité maternelle et une augmentation des pertes post-implantation chez le rat et les lapins.

L'artéméther a entraîné une augmentation des pertes post-implantatoires et de la tératogénicité (caractérisé par une faible incidence de malformations cardiovasculaires et squelettiques) rats et lapins. La dose d'artéméther embryotoxique chez le rat produit de l'artéméther et expositions à la dihydroartémisinine similaires à celles atteintes chez l'homme sur la base de l'AS



La fertilité

L'administration d'artéméther-luméfantrine a entraîné une altération de la motilité des spermatozoïdes, anormale spermatozoïdes, diminution du nombre de spermatozoïdes dans l'épididyme, augmentation du poids des testicules et l'embryotoxicité; d'autres effets sur la reproduction (diminution du nombre d'implants et d'embryons viables, augmentation des pertes préimplantatoires) ont également été observées. Le niveau sans effet nocif pour la fertilité était de 300 mg/kg/jour. La pertinence de cette découverte chez l'homme est inconnue.

Études de toxicité juvénile

Une étude a examiné la neurotoxicité de l'artéméther oral chez des rats juvéniles. Mortalité, les signes cliniques et les réductions des paramètres de poids corporel se sont produits plus

particulièrement chez

des rats plus jeunes. Malgré la toxicité systémique constatée, aucun effet n'a été observé. artéméther sur aucun des tests fonctionnels effectués et il n'y avait aucune preuve d'un effet neurotoxique direct chez les rats juvéniles.

Les très jeunes animaux sont plus sensibles à l'effet toxique de l'artéméther que les adultes animaux. Il n'y a pas de différence de sensibilité chez les animaux légèrement plus âgés par rapport aux animaux adultes. Des études cliniques ont établi l'innocuité de l'artéméther et administration de luméfantrine chez les patients pesant 5 kg et plus.

Pharmacologie de sécurité cardiovasculaire

Dans les études de toxicité chez le chien à des doses ≥ 600 mg/kg/jour, des preuves de allongement de l'intervalle QTc (marge de sécurité de 1,3 à 2,2 fois pour l'artéméther) en utilisant la Cmax libre calculée), à des doses plus élevées que celles prévues pour une utilisation chez l'homme. In vitro

Les tests hERG ont montré une marge de sécurité > 100 pour l'artéméther et la dihydroartémisinine.

La CI50 hERG était de 8,1 μ M pour la luméfantrine et de 5,5 μ M pour son métabolite desbutyle.

Sur la base des données non cliniques disponibles, un potentiel d'allongement de l'intervalle QTc dans le l'humain ne peut être écarté. Pour les effets chez l'humain, voir les sections 4.3, 4.4 et 5.1.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 List of Excipients

Lactose,Carboxymethyl Cellulose Sodium ,Sucrose ,Magnesium stearate ,Purified talc,Aerosil Aspartame ,Sunset yellow FCF,Raspberry dry flavor,Strawberry dry flavor

6.2. Incompatibilités

Aucun connu.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Une bouteille Pet de 60 ml chacune est emballée dans un carton avec la notice d'emballage.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

ALICE PHARMA PVT. LTD.

Nom du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché : **ALICE PHARMA PVT. LTD.**

Autorisation de marketing
Adresse du titulaire :

BOUTIQUE N°1, TOUR YASHWANT
SANPADA, SECTEUR - 1
NAVI MUMBAI,
DIST-THANE - 400704
Taluka : SANPADA.
Quartier : THANE

Nom de l'entreprise du fabricant :

ALICE PHARMA PVT. LTD.

Adresse de l'entreprise du fabricant :

201, Navneet Darshan, 16/2 Old Palasia,
Indore – 452 001 (MP)
Chez -275 Secteur « F »
Route de Sanwar, Indore (MP)





ARTIZ SUSPENSION
(ARTEMETHER 180 MG ,LUMEFANTRINE 1080 MG SUSPENSION)

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

AMM N° 7168 / 08

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

30/09/2018

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Dec 2023

