



1.3 Informations sur le produit

1.3.1 Résumé des caractéristiques du produit

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Artémether+Luméfantrine TM

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Principes actifs : Artémether 20mg+ Luméfantrine 120mg

Excipients : polysorbate 80, hypromellose, cellulose microcristalline, silice colloïdale, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium.

3. FORME PHARMACEUTIQUE ET PRESENTATION

Comprimés

Classe Pharmaco —Thérapeutique

Antipaludique, schizonticide sanguin

4. DONNEES CLINIQUES

4.1.INDICATIONS THERAPEUTIQUES

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

4.2 POSOLOGIE et MODE D'ADMINISTRATION

Poids (kg)	Total du nombre de cp	Mode d'administration					
Kg	comprimés	1 ^{er} jour		2 ^e jour		3 ^e jour	
		0h	8h	24h	36h	48h	60h
5-14 (<3 ans)	6	1	1	1	1	1	1
15-24 (3 à 8 ans)	12	2	2	2	2	2	2
25-34 (9 à 14 ans)	18	3	3	3	3	3	3
35 - et plus (>15 ans)	24	4	4	4	4	4	4



NB : Au premier jour du traitement, la seconde dose devra être prise nécessairement 8 heures après la première.

4.3.MECANISME D'ACTION

- L'artéméther agit comme un schizonticide sanguin (destruction des plasmodiums falciparum à l'intérieur des globules rouges).
- La luméfantine interfère dans le processus de polymérisation de l'hème.

4.4 CONTRE - INDICATIONS

- 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.
- 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 de l'ionogramme sanguin, tels que hypokaliémie ou hypomagnésémie.
- Traitement concomitant par d'autres médicaments susceptibles de favoriser l'allongement de l'intervalle QTc tels que:
 - * Antiarythmiques de classe IA et III ;
 - * Neuroleptiques, antidépresseurs ;
 - * Macrolides, fluoroquinolones, imidazolés et antifongiques triazolés ;
 - * Certains antihistaminiques non sédatifs (terfénadine, astémizole) ;
 - * Cisapride.

4.5. EFFETS INDESIRABLES

La combinaison Artéméther + luméfantine est généralement bien tolérée par les enfants et les adultes. Les effets indésirables rapportés très fréquemment sont :

Affections cardiaques:

Palpitations.

Affections du système nerveux:

Céphalées, étourdissements.

Affections gastro intestinales:

Vomissements, Douleurs abdominales, nausées.

Affections musculo squelettiques et systémiques:

Arthralgies, myalgies.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:

Toux surtout chez les enfants.

Troubles du métabolisme et de la nutrition:

Anorexie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration:

Asthénie, fatigue.

Affections psychiatriques:



Troubles du sommeil.

A la persistance de ces effets une consultation médicale s'avère nécessaire.

4.6. PRECAUTION D'EMPLOI

Ce médicament ne doit pas être utilisé pendant le premier trimestre de la grossesse dans les situations où d'autres antipaludiques adaptés et efficaces sont disponibles.

4.7. SURDOSAGE

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

4.8. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Interaction avec les inhibiteurs du CYP450 3A4 (kétoconazole):

L'artémether et la luméfantrine 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 ce médicament chez des volontaires sains adultes a entraîné une augmentation modérée (d'un facteur 2 ou moins) de l'exposition systémique à l'artémether, à la DHA et à la luméfantrine.

Cette augmentation de l'exposition systémique à chacun des 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 d'Artémether + luméfantrine 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*.

Interaction avec les 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. 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 ce médicament avec des médicaments métabolisés par cette isoenzyme est ainsi contre-indiquée. 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 Artémether + luméfantrine 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:

Artémether + luméfantrine est contre-indiqué chez les patients recevant des médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QTc. Ce médicament 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 Artémether + luméfantrine 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 ce médicament est administré chez



TONGMEI LABORATOIRE

ARTEMETHER+LUMEFANTRINE TM B/24

des patients ayant des concentrations plasmatiques détectables de ces médicaments suite à des traitements antérieurs.

Etant donné la possibilité d'interaction avec d'autres médicaments, il est conseillé de demander l'avis de votre médecin traitant ou d'informer le médecin des cas de médicaments en cours de traitement afin d'éviter tout désagrément.

4.9. 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 ce médicament lorsqu'il est administré au cours du premier trimestre de la grossesse. 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. Artémether + Luméfantrine 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 Artémether + Luméfantrine 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 du médicament avant de reprendre l'allaitement, sauf si les bénéfices potentiels pour la mère et l'enfant sont supérieurs aux risques du traitement par Artémether + Luméfantrine.

En cas de récurrence des symptômes palustres ou en cas de survenue d'une nouvelle infection par le plasmodium une cure supplémentaire s'avère nécessaire.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Pharmacodynamie

Effets pharmacodynamiques :

Artémether + Luméfantrine 20/120 mg TM est une association fixe d'artémether et de luméfantrine en proportion respective de 1 pour 6. Chacun des principes actifs exerce une



TONGMEI LABORATOIRE

ARTEMETHER+LUMEFANTRINE TM B/24

activité au niveau de la vacuole digestive du parasite où ils semblent altérer la transformation de l'hème, produit de dégradation de l'hémoglobine toxique pour le parasite, en hémozoïne non toxique, pigment du plasmodium. La luméfantrine semble interférer avec la polymérisation intraparasitaire. L'artémether agit par l'intermédiaire des radicaux libres toxiques produits à la suite du clivage de la liaison endoperoxyde catalysé par le fer intraparasitaire de l'hème. L'artémether et la luméfantrine bloquent ensuite la synthèse d'acides nucléiques et de protéines intraparasitaires.

Traitement de l'accès palustre non compliqué à *Plasmodium falciparum* :

L'efficacité de l'association Artémether + Luméfantrine a été évaluée dans le traitement de l'accès palustre non compliqué (défini comme un paludisme symptomatique à *Plasmodium falciparum* sans signe ni symptôme traduisant un paludisme sévère ou sans mise en évidence d'un dysfonctionnement d'un organe vital) dans cinq études avec administration en 6 prises et dans une étude comparant une administration en 6 prises avec une administration en 4 prises. La densité parasitaire initiale variait entre 500/µl-200 000/µl (parasitémie comprise entre 0,01 % et 4 %) chez la majorité des patients. Les études ont été menées chez des adultes et des enfants (poids corporel ≥ 5 kg), sains (hormis l'accès palustre) partiellement immunisés ou non immunisés présentant un paludisme non compliqué en Thaïlande, Afrique sub-saharienne, Europe et Amérique du Sud.

Les critères d'efficacité étaient :

-taux de guérison à 28 jours, proportion de patients présentant une élimination des parasites asexués en 7 jours sans recrudescence au jour 28 ;

-délai d'élimination du parasite (PCT), défini comme le temps entre la première prise et la première disparition totale et continue du parasite asexué se prolongeant pendant au moins 48 heures ;

-délai d'élimination de la fièvre (FCT), défini comme le temps entre la première prise et le moment où la température corporelle descend en dessous de 37,5 °C et reste en dessous de 37,5 °C pendant au moins 48 heures (seulement pour les patients ayant une température $>$ à 37,5 °C initialement).

Dans la population en intention de traiter modifiée (mITT) ont été inclus tous les patients présentant un diagnostic confirmé de paludisme et ayant reçu au moins une dose du médicament étudié. Les patients évaluable sont généralement tous les patients qui ont eu une évaluation parasitologique au jour 7 et au jour 28 ou étant en échec thérapeutique au jour 28. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 2 : Résultats de l'efficacité clinique

Étude N° :	Âge	Taux de guérison à 28 jours ⁽¹⁾ n/N (%)	FCT ⁽²⁾ médian [25 ^e ,	PCT ⁽²⁾ médian [25 ^e ,	Année/Lieu d'étude
------------	-----	--	--	--	--------------------


TONGMEI LABORATOIRE
ARTEMETHER+LUMEFANTRINE TM B/24

		chez les patients évaluables corrigé par PCR	75^epercentile]	75^epercentile]	
A025 ⁽⁴⁾	3-62 ans	93/96 (96,9)	n ⁽³⁾ = 59 35 heures [20, 46]	n = 118 44 heures [22, 47]	1996-97 Thaïlande
A026	2-63 ans	130/133 (97,7)	n ⁽³⁾ = 87 22 heures [19, 44]	NA	1997-98 Thaïlande
A028	12-71 ans	148/154 (96,1)	n ⁽³⁾ = 76 29 heures [8, 51]	n = 164 29 heures [18, 40]	1998-99 Thaïlande
A2401	16-66 ans	119/124 (96,0)	n ⁽³⁾ = 100 37 heures [18, 44]	n = 162 42 heures [34, 63]	2001-05 Europe, Colombie
A2403	2 mois- 9 ans	289/299 (96,7)	n ⁽³⁾ = 309 8 heures [8, 24]	n = 310 24 heures [24, 36]	2002-03 3 pays en Afrique
B2303 ^{CT}	3 mois- 12 ans	403/419 (96,2)	n ⁽³⁾ = 323 8 heures [8, 23]	n = 452 35 heures [24, 36]	2006-07 5 pays en Afrique
B2303 ^{DT}	3 mois- 12 ans	394/416 (94,7)	n ⁽³⁾ = 311 8 heures [8, 24]	n = 446 34 heures [24, 36]	2006-07 5 pays en Afrique

- (1) Taux d'efficacité et de guérison basé sur l'examen microscopique d'un frottis sanguin.
 (2) Population mITT.
 (3) Seulement pour les patients ayant une température corporelle > 37,5 °C.
 (4) Seulement les données du groupe ayant reçu 6 prises sur 60 heures sont présentées.

CT-Arétémether + Lumefantrine, comprimés administrés sous forme écrasée.

DT- Arétémether + Lumefantrine comprimés dispersibles.

Arétémether + Lumefantrine 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. Arétémether + Lumefantrine est actif sur les schizontes sanguins de *Plasmodium vivax* mais pas sur les hypnozoïtes intrahépatiques.

Population pédiatrique :



Deux études ont été conduites.

L'étude A2403 a été conduite en Afrique chez 310 nourrissons et enfants âgés de 2 mois à 9 ans, pesant entre 5 et 25 kg, ayant une température axillaire $\geq 37,5$ °C. Les résultats des taux de guérison à 28 jours (corrigés par PCR), le temps médian d'élimination du parasite (PCT) et le temps médian d'élimination de la fièvre (FCT) sont rapportés dans le tableau 3 ci-dessous.

L'étude B2303 a été menée en Afrique chez 452 nourrissons et enfants, âgés entre 3 mois et 12 ans, pesant entre 5 et 35 kg, avec une fièvre ($\geq 37,5$ °C au niveau axillaire ou ≥ 38 °C au niveau rectal) ou un antécédent de fièvre dans les précédentes 24 heures. Cette étude a comparé les comprimés après écrasement avec les comprimés dispersibles. Les résultats du taux de guérison à 28 jours (corrigé par PCR), le temps médian d'élimination du parasite (PCT) et le temps médian d'élimination de la fièvre (FCT) sont rapportés dans le tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3 : Efficacité clinique en fonction du poids dans les études pédiatriques

Étude N : Catégorie de poids	PCT⁽¹⁾ médian [25^e, 75^e percentile]	Taux de guérison à 28 jours⁽²⁾ n/N (%) chez les patients évaluable corrigé par PCR
Étude A2403:		
5-< 10 kg	24 heures [24, 36]	145/149 (97,3)
10-< 15 kg	35 heures [24, 36]	103/107 (96,3)
15-25 kg	24 heures [24, 36]	41/43 (95,3)
Étude B2303 ^{CT} :		
5-< 10 kg	36 heures [24, 36]	65/69 (94,2)
10-< 15 kg	35 heures [24, 36]	174/179 (97,2)
15-< 25 kg	35 heures [24, 36]	134/140 (95,7)
25-35 kg	26 heures [24, 36]	30/31 (96,8)

(1) Population mlTT.



(2) Taux d'efficacité et de guérison basé sur l'examen microscopique d'un frottis sanguin.

CT- Aretémether + Lumefantrine comprimés administrés sous forme écrasée.

Allongement de l'intervalle QT/QTc :

Adultes et enfants présentant un paludisme :

cf Mises en garde et Précautions d'emploi relatives au risque d'augmentation de QT/QTc.

Adultes sains :

Dans une étude clinique menée en groupes parallèles, contrôlée versus placebo et moxifloxacine chez des adultes volontaires sains (n = 42 dans chaque groupe), l'administration de Aretémether + Luméfantrine en 6 prises était associée à un allongement de l'intervalle QTcF. L'allongement moyen par rapport à l'état initial, observé 68, 72, 96 et 108 heures après l'administration de la première dose était respectivement de 7,45 ; 7,29 ; 6,12 et 6,84 msec. L'allongement moyen de QTcF 156 et 168 heures après l'administration de la première dose était proche de zéro par rapport à l'état initial. Aucun patient n'a présenté d'augmentation > 30 msec par rapport à l'état initial, ni d'allongement > 500 msec en valeur absolue. Par rapport au placebo, le traitement par moxifloxacine (contrôle) était associé à une augmentation de l'intervalle QTcF jusqu'à 12 heures après l'administration d'une dose unique avec une augmentation maximale de 14,1 msec observée 1 heure après la prise.

Parmi les patients adultes/adolescents inclus dans les essais cliniques, 8 patients (0,8 %) traités par Aretémether + Lumefantrine 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.

Dans les essais cliniques conduits chez les enfants avec l'administration de 6 doses, aucun patient n'a présenté un QTcF postbaseline > 500 msec tandis que 29,4 % avaient un QTcF augmenté > 30 % par rapport à l'état initial, et 5,1 % > 60 msec. Dans les essais cliniques conduits chez les adultes et les adolescents avec l'administration de 6 doses, un allongement du QTcF postbaseline > 500 msec a été rapporté chez 0,2 % des patients, tandis qu'une augmentation du QTcF postbaseline > 30 msec a été rapportée chez 33,9 % et > 60 msec chez 6,2 % des patients.

Parmi les enfants/nourrissons inclus dans les essais cliniques conduits avec Artemether+Lumefantrine, 3 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 était compris entre 10 et 15 kg, 24 % des enfants dont le poids était compris entre 15 et 25 kg et 32 % des enfants dont le poids était compris entre 25 et 35 kg.

**5.2. Pharmacocinétique**

Les paramètres pharmacocinétiques de Aretémether + Lumefantrine sont mal définis du fait, d'une part de l'absence de formulation intraveineuse disponible, et d'autre part de l'importante variabilité inter et intra-individuelle des paramètres pharmacocinétiques de l'artémether et de la luméfantrine (ASC, Cmax).

Absorption :

L'artémether est absorbé assez rapidement et la dihydroartémisinine, le métabolite actif de l'artémether, apparaît rapidement dans la circulation systémique avec, pour chacun d'eux, un pic de concentration plasmatique atteint environ 2 heures après l'administration orale. Chez l'adulte sain après administration orale de Riamet 80 mg artémether/480 mg luméfantrine en une prise, les valeurs moyennes de la Cmax et de l'aire sous la courbe (ASC) de l'artémether se situent respectivement entre 60,0-104 ng/ml et 166-338 ng.h/ml. Les valeurs de la Cmax et de l'ASC de la dihydroartémisinine se situent respectivement entre 49,7-104 ng/ml et 169-308 ng.h/ml.

L'absorption de la luméfantrine, composé hautement lipophile, débute dans les 2 heures suivant l'administration orale, le pic de concentration plasmatique étant atteint environ 6 à 8 heures après la prise (valeur moyenne entre 5,10-9,80 µg/ml). Les valeurs moyennes de l'ASC de la luméfantrine se situent entre 108 et 243 µg.h/ml.

La prise alimentaire augmente l'absorption de l'artémether et de la luméfantrine. Chez des volontaires sains, lorsque Aretémether + Lumefantrine était pris après un repas à haute teneur lipidique, les biodisponibilités relatives de l'artémether et de la luméfantrine ont augmenté respectivement d'un facteur 2 et d'un facteur 16 comparativement à une prise à jeun.

Chez les sujets impaludés, une augmentation de l'absorption de la luméfantrine a également été observée avec la prise alimentaire. Cette augmentation n'était que d'un facteur 2, probablement du fait de la plus faible teneur en lipides des aliments ingérés par les patients lors de l'accès palustre. Les études d'interaction avec l'alimentation ont mis en évidence une très faible absorption de la luméfantrine administrée chez des sujets à jeun (en supposant une absorption de 100 % après un repas riche en lipide ; à jeun, le taux d'absorption serait inférieur à 10 % de la dose administrée). Par conséquent, il conviendra de recommander au patient de prendre le traitement avec un repas normal dès que les aliments peuvent être tolérés.

Distribution :

In vitro, la liaison de l'artémether et de la luméfantrine aux protéines plasmatiques humaines est importante (respectivement 95,4 % et 99,7 %). La dihydroartémisinine se lie également aux protéines humaines sériques (47-76 %).

Métabolisme :



Le métabolisme de l'artéméther est rapide (important effet de premier passage hépatique) aussi bien d'après les travaux *in vitro* que chez l'homme. Dans les études réalisées sur microsomes hépatiques humains, l'artéméther est principalement métabolisé en dihydroartémisinine active (déméthylation) par l'isoenzyme CYP3A4/5. Ce métabolite a également été mis en évidence *in vivo* chez l'homme.

La dihydroartémisinine est ensuite métabolisée en composés inactifs.

La pharmacocinétique de l'artéméther chez l'adulte est temps-dépendante. Au cours de l'administration en doses répétées de Aretémether + Lumefantrine, il est observé une décroissance des concentrations de l'artéméther au cours du temps alors que les concentrations du métabolite actif (dihydroartémisinine) augmentent nettement, sans toutefois atteindre le seuil de significativité statistique. Le rapport des valeurs des aires sous courbe à J3 et J1 était compris entre 0,19 et 0,44 pour l'artéméther et entre 1,06 et 2,50 pour la dihydroartémisinine. Ces observations suggèrent l'existence d'un phénomène d'induction au niveau de l'enzyme impliquée dans le métabolisme de l'artéméther. Un faible effet inducteur de l'artéméther et de la dihydroartémisinine sur le CYP3A4 a été décrit. Les observations *in vivo* relatives au mécanisme d'induction sont cohérentes avec les résultats expérimentaux *in vitro* tels que décrits à la rubrique Interactions.

Dans les études réalisées sur microsomes hépatiques humains, la luméfántrine est N-débutylée principalement par l'isoenzyme CYP3A4. Dans les études réalisées *in vivo* chez l'animal (le chien et le rat), la luméfántrine est glucuroconjuguée directement et après biotransformation oxydative. Chez l'homme, l'exposition systémique à la luméfántrine augmente après une administration répétée de Aretémether + Lumefantrine sur une période de traitement de 3 jours, ce qui est cohérent avec l'élimination lente du composé (cf supra Élimination). L'exposition systémique observée pour le métabolite desbutyl-luméfántrine, dont l'effet antiparasitaire *in vitro* est 5 à 8 fois supérieur à celui de la luméfántrine, représentait moins de 1 % de l'exposition systémique retrouvée pour la molécule mère. La pharmacocinétique de la desbutyl-luméfántrine n'a pas été documentée dans la population de sujets africains. *In vitro*, la luméfántrine inhibe de manière significative l'activité du cytochrome CYP2D6 aux concentrations plasmatiques thérapeutiques (cf Contre-indications, Interactions).

Élimination :

L'artéméther et la dihydroartémisinine ont une demi-vie d'élimination plasmatique rapide d'environ 2 heures. La luméfántrine est, quant à elle, éliminée très lentement, avec une demi-vie d'élimination de 2 à 6 jours. Le sexe et le poids semblent n'avoir aucun effet



Des données limitées concernant l'excrétion urinaire chez l'homme sont disponibles. Chez 16 volontaires sains, il n'a pas été retrouvé de luméfantrine ni d'artémether dans les urines après administration de Aretémether + Lumefantrine, et seules des traces de dihydroartémisinine ont été détectées (l'excrétion urinaire de dihydroartémisinine s'élevait à moins de 0,01 % de la dose d'artémether).

Chez l'animal (rat et chien), aucune quantité d'artémether sous forme inchangée n'a été détectée ni dans les fèces ni dans les urines, en raison de l'effet de premier passage hépatique rapide et extensif, mais certains métabolites (partiellement identifiés) ont été décelés dans les fèces, la bile et les urines. La luméfantrine a été excrétée sous forme inchangée dans les fèces et seulement sous forme de traces dans les urines. Des métabolites de la luméfantrine ont été éliminés dans la bile/les fèces.

Relation effet-dose :

Il n'a pas été mené d'études effet-dose spécifiques. Des données limitées suggèrent une augmentation de l'exposition systémique à la luméfantrine proportionnelle à la dose lorsque la dose de Aretémether + Lumefantrine est double. Aucune donnée n'est disponible pour l'artémether.

Populations particulières :

Aucune étude spécifique de pharmacocinétique n'a été menée chez les sujets âgés. Cependant, aucune information ne suggère que la posologie utilisée chez les patients de plus de 65 ans doit être différente de celle utilisée chez les jeunes adultes.

Chez les patients enfants atteints de paludisme, la moyenne de la C_{max} (CV %) de l'artémether (observée après la première prise de Aretémether + Lumefantrine) était de 223 (139 %), 198 (90 %) et 174 ng/ml (83 %) respectivement pour les groupes de poids corporel 5 - < 15, 15 - < 25 et 25 - < 35 kg par rapport à 186 ng/ml (67 %) chez les patients adultes. La moyenne de la C_{max} de la DHA associée était respectivement de 54,7 (108 %) ; 79,8 (101 %) et 65,3 ng/ml (36 %) par rapport à 101 ng/ml (57 %) chez les patients adultes. L'aire sous la courbe (ASC) des concentrations plasmatiques de la luméfantrine (moyenne de la population recevant 6 doses de Aretémether + Lumefantrine) était de 577, 699 et



1150 µg.h/ml pour les patients enfants respectivement pour les groupes de poids corporel 5 - < 15, 15 - < 25 et 25 - < 35 kg par rapport à la moyenne de l'ASC de 758 µg.h/ml chez les patients adultes. Les demi-vies d'élimination de l'artémether et de la luméfantrine chez les enfants ne sont pas connues.

Il n'a pas été mené d'étude spécifique de pharmacocinétique chez les patients présentant une insuffisance hépatique et rénale ou chez les patients âgés. Le mécanisme principal de clairance de l'artémether et de la luméfantrine peut être affecté chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère, une augmentation cliniquement significative de l'exposition à l'artémether et à la luméfantrine et/ou à leurs métabolites ne peut être exclue. Par conséquent, la prudence est requise dans le choix de la dose chez les patients insuffisants hépatiques sévères. Des données de pharmacocinétique obtenues chez 16 volontaires sains n'ont pas montré d'excrétion rénale de luméfantrine, d'artémether et de dihydroartémisinine, ou seulement une excrétion rénale négligeable. Ainsi, aucun ajustement posologique lors de l'utilisation de Aretémether + Lumefantrine n'est recommandé chez des patients présentant une insuffisance rénale.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité générale :

Les principaux effets observés dans les études en administration répétée sont liés à l'action pharmacologique au niveau des érythrocytes et à l'hématopoïèse réactionnelle.

Génotoxicité

Les tests in vivo et in vitro n'ont pas mis en évidence d'effet mutagène de l'association artémether/luméfantrine (au ratio 1/6 pour l'artémether et la luméfantrine respectivement). Le test du micronucleus, a mis en évidence une toxicité au niveau de la moelle osseuse aux doses de 500, 1000, et 2000 mg/kg régressant pratiquement en totalité 48 heures après l'administration.

Cancérogénèse

Il n'a pas été mené d'étude de cancérogénèse avec l'association artémether/luméfantrine.

Etude des fonctions de reproduction

Les études de toxicité sur la reproduction menées chez les rats et les lapins avec l'association artémether/luméfantrine ont mis en évidence une toxicité maternelle et une augmentation des pertes post-implantatoires à des doses ≥ 50 mg/kg/jour (correspondant à environ 7



mg/kg/jour d'artéméther) et de 175 mg/kg/jour (correspondant à 25 mg/kg/jour d'artéméther) respectivement. Ces effets n'ont pas été observés avec des doses plus faibles.

Avec la luméfantrine administrée seule, il n'a pas été observé chez les rats et les lapins de signes de toxicité sur la reproduction ou le développement à des doses allant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour.

Un effet embryotoxique a été mis en évidence dans les études de toxicité sur la reproduction menées chez le rat et le lapin avec l'artéméther, un dérivé de l'artémisinine. Les dérivés de l'artémisinine (par exemple l'artésunate) sont connus pour être embryotoxiques.

L'artéméther a induit des augmentations de pertes post-implantatoires et une tératogénicité (caractérisée par une faible incidence de malformations cardiovasculaires et squelettiques) à la dose de 19,4 mg/kg chez les rats et de 30 mg/kg chez les lapins. Une toxicité maternelle a également été mise en évidence chez les lapins à la dose de 30 mg/kg/jour. Aucun autre événement indésirable n'a été observé à des doses plus faibles chez les lapins. La dose sans effet observé (DSEO) a été de 3mg/kg/jour chez les rats et de 25 mg/kg/jour chez les lapins.

La dose embryotoxique d'artéméther, à savoir 20 mg/kg/jour chez le rat, a induit des expositions à l'artéméther et à la dihydroartémésinine comparables à celles obtenues chez l'homme.

L'artésunate, un composé structuellement apparenté, a également entraîné des augmentations de pertes post-implantatoires et de la tératogénicité (faible incidence de malformations cardiovasculaires et squelettiques) chez les rats à la dose de 6mg/kg et chez les lapins à la dose la plus faible testée, soit 5 mg/kg/jour.

Pharmacologie cardiaque :

Dans les études de toxicité menées chez le chien à des doses supérieures ou égales à 600 mg/kg/jour, doses plus élevées que les doses thérapeutiques recommandées chez l'homme, des allongements de l'intervalle QTc ont été observés. Au cours d'un essai in vitro sur ces cellules HEK293 exprimant les canaux HERG de façon constante, la luméfantrine et son principal métabolite, la desbutyl-luméfantrine ont montré un effet inhibiteur sur un des courants de repolarisation. L'effet inhibiteur était inférieur à celui des autres médicaments antipaludiques testés. L'effet inhibiteur estimé par la valeur des IC50 se classe de la façon



TONGMEI LABORATOIRE

ARTEMETHER+LUMEFANTRINE TM B/24

suivante : halofantrine ($IC_{50}=0.04 \geq M$) > chloroquine ($IC_{50}=2.5 \geq M$) > méfloquine ($IC_{50}=2.6 \geq M$) > desbutyl-luméfantrine ($IC_{50}=5.5 \geq M$) > luméfantrine ($IC_{50}=8.1 \geq M$). Les études cliniques ont mis en évidence un risque d'allongement de l'intervalle QTcF avec Artémether + Lumefantrine aux doses thérapeutiques (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Polysorbate 80 ; Hypromellose ; Cellulose microcristalline ; Silice colloïdale ;
Croscarmellose sodique ; Stéarate de magnésium.

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C et hors de portée des enfants. Ne pas dépasser la date limite indiquée sur le conditionnement extérieur.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Papier carton poli

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

TONGMEI LABORATOIRE, Immeuble SODEVZF BP 3076 : Lomé TOGO

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

N° 007/2022/MSHPAUS/CAB/SG/DGAS/DPML/DMPS du 23/MARS/2022

SP.TG 4870

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Sans objet

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Août 2023

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES



TONGMEI LABORATOIRE

ARTEMETHER+LUMEFANTRINE TM B/24

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.