

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ARTIZ DP COMPRIME

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

ARTIZ DP COMPRIME

Chaque comprimé contient

Artemether 80 mg

Lumefantrine 480 mg

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

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

Comprimés pour une administration par voie orale.

Afin d'améliorer l'absorption des principes actifs, Artiz DP Comprimé doit être pris au cours d'un repas ou avec une boisson lactée (voir rubrique 5.2). Artiz DP Comprimé 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 comprimés (soit 24 comprimés) réparties sur une durée totale de 60 heures selon le schéma suivant:

Première prise au moment du diagnostic: 4 comprimés.

Puis 5 prises de 4 comprimés 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 comprimés 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 comprimés.

Puis 5 prises de 2 comprimés 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 comprimés.

Puis 5 prises de 3 comprimés 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 DP Comprimen'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 DP Comprimés'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:
 - o antiarythmiques de classe IA et III;
 - o neuroleptiques, antidépresseurs;
 - o macrolides, fluoroquinolones, imidazolés et antifongiques triazolés;
 - o certains antihistaminiques non sédatifs (terfénadine, astémizole);
 - o cisapride.
- 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 DP Comprimé 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 DP Comprimen'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 DP

Comprimé 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 - DP, 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 - DP.

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

Si Artiz DP Comprimeest 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 - DP.

Artiz DP Comprimen'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 DP Comprimeest actif sur les formes sanguines de *Plasmodium vivax*, mais pas sur les hypnozoïtes intrahépatiques.

Artiz DP Comprimen'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 DP Comprimepeut entraîner un allongement de l'intervalle QT. Parmi les patients adultes/adolescents inclus dans les essais cliniques, 8 patients (0,8%) traités par Artiz DP Comprimeont 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 - DP, 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 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 DP Comprimeavec 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 DP Comprimeréparties sur 60 heures. La cure de Artiz DP Comprimeétait 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 DP Comprimen'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 DP Comprime 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 DP Comprime (de manière à atteindre simultanément les concentrations plasmatiques maximales de luméfántrine et de quinine). Les taux plasmatiques d'artéméthér et de dihydroartémisinine (DHA) retrouvés étaient diminués. Dans cette étude, l'administration de Artiz DP Comprime 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 DP Comprime 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 - DP.

+ Inhibiteurs du CYP450 3A4 (kétoconazole)

L'artéméthér 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 DP Comprime chez des volontaires sains adultes a entraîné une augmentation modérée (d'un facteur 2 ou moins) de l'exposition systémique à l'artéméthér, à la DHA et à la luméfántrine. 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 de Artiz DP Comprime 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 luméfántrine 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 DP Comprime 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 luméfántrine 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 DP Comprime 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 DP Comprime est contre-indiqué chez les patients recevant des médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QTc (voir aussi rubrique 4.3).

Artiz DP Comprime 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 DP Comprimeavec 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 DP Comprimeest 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'artéméther et de la luméfantrine chez la femme enceinte sont insuffisantes. Les études animales suggèrent un risque d'effets malformatifs sévères de Artiz DP Comprime 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'artéméther 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).

Artiz DP Comprime 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 DP Comprime 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 DP Comprime avant de reprendre l'allaitement, sauf si les bénéfices potentiels pour la mère et l'enfant sont supérieurs aux risques du traitement par Artiz - DP.

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 DP Comprime pouvant rendre dangereuse la conduite ou l'utilisation de machines.

4.8. Effets indésirables

La tolérance de Artiz DP Comprime 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 DP Comprime 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 effets indésirables



	Adultes et adolescents de plus de 12 ans	Nourrissons et enfants âgés de 12 ans ou moins (estimation de l'incidence)
Affections cardiaques		
Palpitations	Très fréquent	Fréquent (1,8 %)
Allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme	Fréquent	Fréquent (5,3 %)
Affections du système nerveux		
Céphalées	Très fréquent	Très fréquent (17,1 %)
Étourdissements	Très fréquent	Fréquent (5,5 %)
Paresthésies	Fréquent	-
Ataxie, hypoesthésie	Peu fréquent	-
Mouvements cloniques, somnolence	Peu fréquent	Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Toux	Fréquent	Très fréquent (22,7 %)
Affections gastro-intestinales		
Vomissements	Très fréquent	Très fréquent (20,2 %)
Douleurs abdominales	Très fréquent	Très fréquent (12,1 %)
Nausées	Très fréquent	Fréquent (6,5 %)
Diarrhées	Fréquent	Fréquent (8,4 %)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Rash	Fréquent	Fréquent (2,7 %)
Prurit	Fréquent	Peu fréquent
Urticaire, angioedème*	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
Affections musculo-squelettiques et systémiques		
Arthralgies	Très fréquent	Fréquent (2,1 %)
Myalgies	Très fréquent	Fréquent (2,2 %)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Anorexie	Très fréquent	Très fréquent (16,8 %)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Asthénie	Très fréquent	Fréquent (5,2 %)
Fatigue	Très fréquent	Fréquent (9,2 %)
Troubles de la marche	Fréquent	-
Affections du système immunitaire		
Réactions d'hypersensibilité	Fréquence indéterminée	Rare
Affections hépatobiliaires		
Anomalies du bilan hépatique	Peu fréquent	Fréquent (4,1 %)
Affections psychiatriques		
Troubles du sommeil	Très fréquent	Fréquent (6,4 %)
Insomnie	Fréquent	Peu fréquent

*: 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



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

Effets pharmacodynamiques

Artiz DP Comprimeest une association fixe d'artéméther et de luméfantrine en proportion respective de 1 pour 6. Chacun des principes actifs exerce une 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'artéméther 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'artéméther 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 Artiz DP Comprimea 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/ μ L - 200 000/ μ L (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 $\geq$ 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 48h (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



Etude N° :	Âge	Taux de guérison à 28 jours ¹ n/N (%) chez les patients évaluable corrigé par PCR	FCT ² médian [25 ^e , 75 ^e percentile]	PCT ² médian [25 ^e , 75 ^e percentile]	Année/ Lieu d'étude
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} -Artiz - DP, comprimés administrés sous forme écrasée

^{DT} -Artiz - DP, comprimés dispersibles

Artiz DP Comprimeest actif sur les schizontes sanguins de *Plasmodium vivax* mais pas sur les hypnozoïtes intrahépatiques (voir rubrique 4.4).

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 $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$. Les résultats des 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.

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 ($\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ au niveau axillaire ou $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 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 mITT

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

^{CT} Artiz DP Comprimecomprimés administrés sous forme écrasée

Allongement de l'intervalle QT/QTc

Adultes et enfants présentant un paludisme : voir rubrique 4.4. 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 Artiz DP Comprimeen 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.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques de Artiz DP Comprimesont 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'artéméter et de la luméfantrine (ASC, C_{max}).

Absorption

L'artéméter est absorbé assez rapidement et la dihydroartémisinine, le métabolite actif de l'artéméter 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 Artiz DP Comprime 80 mg artéméther/480 mg luméfantrine en une prise, les valeurs moyennes de la C_{max} et de l'aire sous la courbe (ASC) de l'artéméther se situent respectivement entre 60,0-104 ng/mL et 166-338 ng h/mL. Les valeurs de la C_{max} 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'artéméther et de la luméfantrine. Chez des volontaires sains, lorsque Artiz DP Comprime était pris après un repas à haute teneur lipidique, les biodisponibilités relatives de l'artéméther 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'artéméther 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'iso-enzyme 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 Artiz - DP il est observé une décroissance des concentrations plasmatiques de l'artéméther au cours du temps alors que les concentrations plasmatiques 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 4.5.

Dans les études réalisées sur microsomes hépatiques humains, la luméfantrine est N-débutylée principalement par l'isoenzyme CYP3A4. Dans les études réalisées *in vivo* chez l'animal (le chien et le rat), la luméfantrine est glucuroconjugée directement et après biotransformation oxydative. Chez l'homme, l'exposition systémique à la luméfantrine augmente après une administration répétée de Artiz DP Comprimés sur une période de traitement de 3 jours, ce qui est cohérent avec l'élimination lente du composé (voir rubrique 5.2. Elimination). L'exposition systémique observée pour le métabolite desbutyl-luméfantrine, dont l'effet antiparasitaire *in vitro* est 5 à 8 fois supérieur à celui de la luméfantrine,



représentait moins de 1% de l'exposition systémique retrouvée pour la molécule mère. La pharmacocinétique de la desbutyl-luméfantrine n'a pas été documentée dans la population de sujets africains. *In vitro*, la luméfantrine inhibe de manière significative l'activité du cytochrome CYP2D6 aux concentrations plasmatiques thérapeutiques (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Elimination

L'artéméther et la dihydroartémisinine ont une demi-vie d'élimination plasmatique rapide d'environ 2 heures. La luméfantrine est quant à elle éliminée très lentement, avec une demi-vie terminale de 2 à 3 jours chez le volontaire sain, et de 4 à 6 jours chez le patient impaludé à *Plasmodium falciparum*. Le sexe et le poids semblent n'avoir aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de Artiz - DP. 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'artéméther dans les urines après administration de Artiz - DP, 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'artéméther).

Chez l'animal (rat et chien), aucune quantité d'artéméther 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.

Pharmacocinétique dans les populations particulières

Chez les patients enfants atteints de paludisme, la moyenne de la C_{max} (CV%) de l'artéméther (observée après la première prise de Artiz - DP) 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 Artiz - DP) était de 577, 699 et 1150 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 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 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ chez les patients adultes. Les demi-vies d'élimination de l'artéméther 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. Des données de pharmacocinétique obtenues chez 16 volontaires sains, n'ont pas montré d'excrétion rénale de luméfantrine, d'artéméther et de dihydroartémisinine, ou seulement une excrétion rénale négligeable. Ainsi, aucun ajustement posologique lors de l'utilisation de Artiz DP Comprimen'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 artéméther/luméfantrine (au ratio 1/6 pour l'artéméther 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 artéméther/luméfantrine.

Etude des fonctions de reproduction

Les études de toxicité sur la reproduction menées chez les rats et les lapins avec l'association artéméther/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 structurellement 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 6 mg/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 suivante: halofantrine (IC₅₀=0.04 μ M) > chloroquine (IC₅₀=2.5 μ M) > méfloquine (IC₅₀=2.6 μ M) > desbutyl-luméfantrine (IC₅₀=5.5 μ M) > luméfantrine (IC₅₀=8.1 μ M). Les études cliniques ont mis en évidence un risque d'allongement de l'intervalle QTcF avec Artiz DP Comprimeaux doses thérapeutiques (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Incompatibilités

Sans objet.

6.2. Durée de conservation

3 ans.

6.3. Précautions particulières de conservation

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



6.4. Nature et contenu de l'emballage extérieur

6 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium).

Aucun conditionnement spécifique pour le traitement des enfants et des nourrissons n'est disponible. Le conditionnement de 24 comprimés doit être utilisé pour cette population de patients et le parent ou le soignant doit prendre en compte les instructions nécessaires (voir rubrique 6.6).

6.5. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pour le traitement des enfants et des nourrissons, le conditionnement de 24 comprimés doit être prescrit. Le prescripteur et le pharmacien doivent informer le parent ou le soignant de la posologie destinée à l'enfant et qu'un nombre variable de comprimés (en fonction du poids de l'enfant) est requis pour un traitement complet. Une fois le traitement terminé, les comprimés restants devront être jetés ou rapportés au pharmacien.

**7. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION
ALICE PHARMA PVT.LTD.**

Unit No. A – 302 3rd Floor Everest Nivara Infotech Park Turbhe, Plot No D3 Ttc Industrial Area M.I.D.C.
Turbhe, Navi Mumbai – 400705

8. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter par le titulaire]

9. DOSIMETRIE

Sans objet.

10. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

11. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

