

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Combiart® (Comprimés d'artéméter 80 mg et de luméfantrine 480 mg)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé non enrobé contient :

- **arthéméter : 80 mg ;**
- **luméfantrine : 480 mg.**

Excipients-q.s.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé non enrobé de couleur jaune, de forme oblongue légèrement biconvexe, sécable au milieu d'un côté.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Combiart® est indiqué pour le traitement chez l'adulte, le petit enfant et l'enfant (poids corporel ≥ 5 kg) de l'accès palustre non compliqué à *Plasmodium falciparum* ou des accès mixtes comportant le *P. falciparum*. Combiart® peut être utilisé comme médicament d'urgence («stand-by-emergency treatment») en automédication lors de présomption de malaria si dans les 24 heures aucun médecin n'est disponible ou aucun médicament n'est à portée de main.

Étant donné que Combiart® est actif sur les formes sensibles et résistantes de *P. falciparum*, il est aussi recommandé dans les infections paludiques contractées dans des régions où les parasites peuvent éventuellement être résistants à d'autres antipaludiques.

Il faut tenir compte des directives officielles et des recommandations locales concernant la prévalence des résistances aux traitements antipaludéens. Les directives officielles sont celles émises par l'OMS et les autorités sanitaires.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Bien que les patients qui souffrent d'un accès palustre aient fréquemment une aversion pour la nourriture, ils doivent prendre chaque dose de Combiart® avec un aliment ou une boisson contenant des lipides comme le lait. Un apport de 30-60 g de graisses par jour ou de lait maternel est adéquat.

Les patients doivent être également encouragés à reprendre une alimentation normale dès que possible. En effet, la reprise de l'alimentation améliore de façon cruciale l'absorption de l'artéméter et de la luméfantrine.

En cas de vomissement dans l'heure qui suit la prise du médicament, la dose doit être administrée à nouveau.

Le traitement doit être administré dès que le diagnostic est posé ou dès l'apparition des symptômes.

Posologie usuelle et posologie pour le traitement d'urgence chez l'adulte ou chez l'enfant de poids corporel ≥ 35 Kg ou de 12 ans

Un cycle thérapeutique de trois jours comportant en tout 6 doses est en principe recommandé comme suit :

Comprimés contenant 80 mg d'Artéméther et 480 mg de Luméfantrine (chez l'adulte et l'enfant avec un poids ≥ 35 kg)

1 comprimé correspondant à une dose au moment du diagnostic initial resp. immédiatement après la survenue de symptômes, puis à nouveau 1 comprimé 8 h après, puis 1 comprimé deux fois par jour (matin et soir) les deux jours suivants (le cycle complet de traitement comprend 6 comprimés).

Posologie pour des groupes de patients particuliers

Patients âgés

Bien qu'aucune étude n'ait été menée chez les patients âgés de 65 ans ou plus, aucune précaution particulière ni aucun ajustement posologique ne sont jugés nécessaires chez ces patients.

Insuffisance rénale

Aucune étude spéciale n'a été effectuée avec ce collectif de patients. L'excrétion rénale de la luméfantrine, de l'artéméther ou de leurs métabolites (p. ex. dihydroartémisinine (DHA)), constatée dans les études chez l'être humain, n'a cependant pas été significative; aucun ajustement posologique n'est donc recommandé lors de l'utilisation de Combiart® chez des patients insuffisants rénaux (pour les patients insuffisants rénaux sévères cf. « Contre-indications » et « Mises en garde et précautions »).

Insuffisance hépatique

Aucune étude spécifique n'a été réalisée dans cette population. Aucun ajustement posologique particulier ne peut être recommandé non plus chez les patients insuffisants hépatiques (pour les patients insuffisants hépatiques sévères cf. « Contre-indications » et « Mises en garde et précautions »).

La plupart des patients souffrant d'un accès palustre présentent un certain degré de limitation de la fonction hépatique. Dans les études cliniques, le profil de tolérance n'a pas présenté de différence entre les patients présentant une altération de la fonction hépatique ou non (cf. « Mises en garde et précautions »).

Par la suite, sous traitement de Combiart®, les modifications des valeurs initiales des tests hépatiques s'améliorent chez presque tous les patients.

Infections récidivantes et récurrentes

Les données obtenues auprès d'un nombre limité de patients montrent que les infections récidivantes et récurrentes peuvent être traitées par un second cycle de Combiart®.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à l'un des principes actifs ou à l'un des excipients conformément à la composition ;
- Insuffisance rénale ou hépatique sévère (cf. « Mises en garde et précautions »);
- Forme sévère de paludisme suivant la définition de l'OMS ;
- 1er trimestre de la grossesse si d'autres médicaments antipaludéens adaptés et efficaces sont disponibles (cf. « Grossesse/Allaitement ») ;
- Allongement congénital familial de l'intervalle QTc ou antécédents de mort subite dans l'anamnèse familiale ou autre cause clinique susceptible d'allonger l'intervalle QTc, comme trouble du rythme cardiaque symptomatique, bradycardie cliniquement significative ou cardiopathie sévère dans l'anamnèse ;
- Prise concomitante de médicaments qui allongent l'intervalle QTc, par ex. des antiarythmiques de la classe IA et III, des neuroleptiques, des antidépresseurs, certains antibiotiques y compris quelques principes actifs des classes suivantes: macrolides, fluoroquinolones, des antifongiques comme l'imidazole et le triazole, certains antihistaminiques non sédatifs (terfénadine, astémizole) et le cisapride ;
- Troubles connus de l'équilibre électrolytique comme par ex. hypokaliémie ou hypomagnésémie ;
- Prise concomitante de médicaments métabolisés par le cytochrome CYP2D6 (par ex. flécaïnide, métoprolol, imipramine, amitriptyline, clomipramine) ;
- Patients prenant des médicaments tels que rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, millepertuis (*Hypericum perforatum*), qui sont des inducteurs puissants du CYP3A4.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- Combiart® n'a pas été évalué en prophylaxie antipaludique et n'est donc pas indiqué dans ce cas ;
- Combiart® n'a pas été évalué dans le traitement du neuropaludisme ou dans le traitement des autres manifestations sévères du paludisme compliqué, y compris l'oedème pulmonaire et la défaillance rénale ;
- Paludisme sévère : outre le manque d'expérience clinique, la pharmacocinétique de Combiart® contredit son utilisation dans cette indication car la biodisponibilité de l'artéméter et en particulier celle de la luméfantrine est aléatoire lors d'une parasitémie élevée ainsi que lors d'une absence ou d'une insuffisance de prise de nourriture ;
- Combiart® n'a pas fait l'objet d'études et n'est pas indiqué pour le traitement du paludisme à *P. vivax*, *P. malariae* ou *P. ovale*, bien que quelques patients aient présenté une infection de base mixte à *P. falciparum* et *P. vivax* dans les études cliniques. Combiart® est actif sur les formes sanguines de *P. vivax*, mais il n'est pas actif sur ses hypnozoïtes (= forme/stade dormant[e] dans les hépatocytes) ;
- Comme d'autres médicaments antipaludéens (par ex. halofantrine, quinine, quinidine), Combiart® peut induire un allongement de l'intervalle QTc (cf. « Pharmacologie clinique » et « Allongement du QT/QTc ») ;
- Il n'existe aucune donnée sur l'efficacité et la sécurité de Combiart® chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique sévère. C'est pourquoi aucune recommandation ne peut être donnée pour ces groupes de patients. (cf. « Contre-indications ») ;
- Les patients qui conservent sous traitement une aversion pour la nourriture devront être étroitement surveillés, le risque de récurrence de la maladie pouvant être augmenté ;
- Si l'état d'un patient s'aggrave sous Combiart®, un autre traitement antipaludique doit immédiatement être instauré. Dans ce cas, une surveillance de l'électrocardiogramme est recommandée et des mesures doivent être entreprises pour corriger d'éventuels troubles électrolytiques ;
- Après le traitement d'infections mixtes comportant le *P. vivax*, un traitement ultérieur doit être mis en oeuvre afin d'éradiquer les formes exoérythrocytaires du *P. vivax* ;

- Aucune information n'est disponible concernant l'effet de Combiart® sur la fertilité humaine. En revanche, une réduction de la fertilité est survenue chez l'animal (cf. « Données précliniques »).

Mesure de prudence lors de traitement médicamenteux associé

Avec d'autres antipaludéens :

En raison des données limitées concernant la sécurité et l'efficacité, Combiart® ne doit pas être administré en même temps que d'autres médicaments antipaludiques, à moins qu'il n'existe aucune alternative thérapeutique. La demi-vie d'élimination prolongée de la luméfantrine doit être prise en compte lorsque des patients traités préalablement par Combiart® reçoivent de la quinine. Que Combiart® soit administré avant ou après un traitement par la quinine, une surveillance étroite de l'ECG s'impose en raison des allongements supplémentaires de l'intervalle QTc qui sont susceptibles de survenir et ont même été démontrés chez les volontaires sains.

Patients préalablement traités avec d'autres médicaments antipaludiques :

Lorsque Combiart® est administré à la suite d'un traitement de méfloquine, il est particulièrement important que la prise soit accompagnée de la nourriture et il faut s'en assurer, car les taux de luméfantrine pourraient être insuffisants dans le cas contraire.

Chez les patients préalablement traités par l'halofantrine, l'administration de Combiart® doit débiter au moins un mois après la dernière prise d'halofantrine (cf. « Interactions/Interactions avec les antipaludiques »).

Avec les autres médicaments :

Combiart® ne doit pas être utilisé avec des médicaments métabolisés par le CYP2D6 (cf. « Contre-indications »). De plus, la prudence est recommandée lors de l'utilisation de Combiart® en association avec des substrats ou des substances inhibitrices ou inductrices du CYP3A4, puisque l'effet thérapeutique de certains médicaments pourrait être modifié (cf. « Interactions » et « Pharmacocinétique »).

Avec des contraceptifs hormonaux :

Combiart® peut diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux. Il convient donc de recommander aux patientes utilisant des contraceptifs hormonaux oraux, transdermiques ou d'autres contraceptifs hormonaux systémiques d'utiliser une méthode contraceptive non hormonale supplémentaire (cf. « Interactions » et « Grossesse/Allaitement »).

En cas d'insuffisance rénale ou hépatique sévère :

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, une augmentation cliniquement significative de l'exposition à l'artéméther et à la luméfantrine et/ou à leurs métabolites ne peut pas être exclue. La prudence est donc recommandée lors de l'administration à des patients présentant une insuffisance hépatique sévère (cf. « Pharmacologie clinique »).

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

Tous les mécanismes des interactions pharmacologiques, resp. pharmacocinétiques, ne sont pas connus à ce jour.

Combiart® est contre-indiqué en cas d'administration concomitante de médicaments susceptibles de provoquer un allongement de l'intervalle QTc et des torsades de pointes, tels qu'antiarythmiques des classes IA et III, neuroleptiques et antidépresseurs, certains antibiotiques y compris certains principes actifs de la classe des macrolides, des fluoroquinolones, des imidazolés et des antimycosiques triazolés, certains antihistaminiques non sédatifs (terfénadine, astémizole) ainsi que le cisapride (cf. « Contre-indications »).

L'artéméther et la luméfántrine sont des substrats du CYP3A4. C'est pourquoi l'administration d'inducteurs, resp. d'inhibiteurs, du CYP3A4 peuvent conduire à une augmentation, resp. à une diminution de l'exposition à la luméfántrine et à l'artéméther.

Autre interaction avec les isoenzymes du CYP450

L'inhibition du CYP2D6 par la luméfántrine a été mise en évidence *in vitro*. Ceci pourrait avoir une importance clinique particulière pour des substances dont l'index thérapeutique est étroit.

L'administration simultanée de Combiart® et de médicaments connus comme étant métabolisés par cette isoenzyme (comme par ex. neuroleptiques et antidépresseurs tricycliques) est contre-indiquée (cf. « Contre-indications »).

Induction des enzymes du CYP450

Alors qu'au cours des études *in vitro* réalisées avec l'artéméther à des concentrations thérapeutiques, aucune inhibition des enzymes du CYP450 n'a été mise en évidence, l'artéméther et la dihydroartémisinine DHA ont montré un léger effet inducteur sur l'activité du CYP3A4. Bien que ces modifications soient en général insignifiantes et qu'elles ne devraient pas poser de problèmes dans la population générale, il est possible que l'induction du CYP3A4 puisse modifier l'effet thérapeutique des médicaments qui sont principalement métabolisés par cette classe d'enzymes.

Trois études spécifiques d'interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ont été réalisées chez des volontaires sains avec le kétoconazole (puissant inhibiteur du CYP3A4), la méfloquine et la quinine.

Interactions avec les antipaludiques

Les patients qui doivent prendre Combiart® ont éventuellement été traités préalablement par d'autres antipaludiques. C'est pourquoi des interactions avec la méfloquine et la quinine ont été explorées dans une étude réalisée chez des volontaires sains.

Lorsque Combiart® est pris après l'administration de méfloquine ou de quinine, une surveillance étroite des apports alimentaires (pour la méfloquine) et de l'ECG (pour la quinine) est recommandée. Il convient de prendre en considération la demi-vie d'élimination longue de la luméfántrine lors de l'administration de la quinine. Chez les patients traités auparavant par l'halofántrine, il faut respecter un délai d'au moins un mois après la dernière dose d'halofántrine avant d'administrer Combiart® (cf. « Mises en garde et précautions »).

La prise séquentielle par voie orale de méfloquine avant celle de Combiart® n'a eu aucun effet sur les concentrations plasmatiques d'artéméther ou sur le rapport artéméther/ DHA. En revanche, une diminution significative (environ de 30 à 40%) des taux plasmatiques de luméfántrine ($C_{\max}$ et AUC) en

raison d'une plus faible absorption, vraisemblablement la conséquence d'une baisse de la production de bile induite par la méfloquine, a été observée.

Une administration combinée de Combiart® et de méfloquine devrait par conséquent être généralement évitée.

Les patients doivent être particulièrement incités à manger un peu lors de la prise de Combiart®, car ceci améliore de façon décisive l'absorption de l'artéméther et de la luméfántrine et compense ainsi la baisse de la biodisponibilité.

Dans une étude d'interaction médicamenteuse réalisée chez des volontaires sains, l'administration de Combiart® seul à 14 volontaires n'a entraîné aucune modification de l'intervalle QTc, tandis que la perfusion i.v. de quinine seule à 14 autres volontaires a entraîné un allongement passager de l'intervalle QTc, cet effet étant compatible avec la cardiotoxicité connue de la quinine. Chez 14 autres volontaires, cet effet était légèrement mais significativement plus important lorsque la quinine était perfusée après Combiart®. Le risque d'allongement de l'intervalle QTc associé à l'administration i.v. de la quinine semble ainsi être augmenté par la prise préalable de Combiart®.

L'administration concomitante de quinine par voie i.v. (10 mg/kg/PC) et de Combiart® n'a eu aucun effet sur les taux plasmatiques de luméfántrine ou de quinine. Les taux plasmatiques d'artéméther et de dihydroartémisinine étaient apparemment plus faibles.

Dans une étude clinique (réalisée en Thaïlande), quelques patients adultes qui n'avaient répondu ni à la méfloquine ni à la quinine ont reçu Combiart®. 121 patients ont reçu Combiart® sans avoir reçu de traitement antipaludique préalable. Des taux sanguins de quinine étaient mesurables chez 34 patients et des taux sanguins de méfloquine chez 9 patients au début de l'étude. Ces patients ont présenté des profils de tolérance et de pharmacocinétique pour Combiart® similaires à ceux des patients qui n'avaient pas de taux mesurables pour d'autres antipaludiques.

Interaction avec des inhibiteurs du CYP3A4

L'artéméther et la luméfántrine sont principalement métabolisés par le CYP3A4 et n'inhibent pas cet enzyme à des concentrations thérapeutiques. L'administration orale simultanée de kétoconazole et de Combiart® entraîne chez des sujets adultes sains une augmentation maximale d'un facteur 2.4 de l'exposition : artéméther (augmentation d'un facteur 2.39 pour l'AUC et d'un facteur 2.24 pour la C_{max}), DHA (augmentation resp. d'un facteur 1.66 et 1.40) et luméfántrine (augmentation resp. d'un facteur 1.65 et 1.26). Cette augmentation de l'exposition à la combinaison d'antipaludiques n'était pas associée à des effets indésirables plus fréquents ou à des modifications des paramètres électrocardiographiques. Se basant sur cette étude, une adaptation posologique de Combiart® chez des patients impaludés par *P. falciparum* est considérée comme inutile en cas d'administration simultanée de kétoconazole ou d'autres puissants inhibiteurs du CYP3A4.

Étant donné l'augmentation possible de la concentration de luméfántrine, susceptible de provoquer un allongement du QT, la prudence est recommandée lors de l'administration concomitante de Combiart® et de médicaments inhibant le CYP3A4. L'administration concomitante d'artéméther et de jus de pamplemousse double concentré à des volontaires sains a entraîné une augmentation de l'exposition systémique à la substance de départ d'un facteur 2 environ. Il convient de renoncer à la consommation de jus de pamplemousse pendant le traitement par Combiart® (cf. « Mises en garde et précautions »).

Interaction avec des inducteurs puissants du CYP3A4 tels que la rifampicine

L'administration orale concomitante de rifampicine (600 mg par jour), un inducteur puissant du CYP3A4, et de comprimés de Combiart® (schéma thérapeutique comportant 6 doses en trois jours) chez six adultes co-infectés par le VIH-1 et la tuberculose sans paludisme a entraîné de fortes diminutions de l'exposition à l'artéméther (89%), au DHA (85%) et à la luméfantrine (68%) par rapport aux taux d'exposition après une prise isolée de Combiart®. L'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4 tels que rifampicine, carbamazépine, phénytoïne ou millepertuis et de Combiart® est contre-indiquée (cf. « Contre-indications »).

Interaction avec les médicaments antirétroviraux

L'artéméther et la luméfantrine sont tous deux métabolisés par le CYP3A4. Les médicaments antirétroviraux tels que les inhibiteurs de la protéase et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse sont connus pour présenter des modèles variables d'inhibition, d'induction du CYP3A4 ou de compétition vis-à-vis du CYP3A4. Dans une étude clinique chez des volontaires sains, le lopinavir/ritonavir a diminué l'exposition systémique à l'artéméther et au DHA d'environ 40%, mais a augmenté l'exposition à la luméfantrine d'un facteur environ 2.3, tandis que l'éfavirenz a diminué l'exposition à l'artéméther d'environ 50%, l'exposition au DHA d'environ 45% et l'exposition à la luméfantrine d'environ 20%. L'administration concomitante de Combiart® n'a pas modifié significativement l'exposition au lopinavir/ritonavir et à l'éfavirenz. La prudence est recommandée lors de l'administration de Combiart® à des patients traités par des médicaments antirétroviraux, car des concentrations réduites d'artéméther, de DHA et/ou de luméfantrine peuvent entraîner une diminution de l'efficacité antipaludique de Combiart® et des concentrations accrues de luméfantrine peuvent provoquer des allongements du QT. Voir aussi la rubrique « Mises en garde et précautions ».

Interaction avec des contraceptifs hormonaux

Le métabolisme de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel n'a pas été induit *in vitro* par l'artéméther, le DHA ou la luméfantrine. Il a cependant été rapporté que l'artéméther est un faible inducteur de l'activité du CYP2C19, du CYP2B6 et du CYP3A chez l'être humain. C'est pourquoi Combiart® peut éventuellement diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux. Il convient de recommander aux patientes utilisant des contraceptifs hormonaux oraux, transdermiques ou d'autres contraceptifs hormonaux systémiques, d'utiliser une méthode contraceptive non hormonale supplémentaire (cf. « Mises en garde et précautions » et « Grossesse/Allaitement »).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Aucune étude clinique contrôlée sur la sécurité d'utilisation de Combiart® pendant la grossesse n'est disponible.

Les données issues des expérimentations animales laissent supposer que l'administration de Combiart® pendant le 1er trimestre de la grossesse peut provoquer de graves malformations (cf. « Contre-indications » et « Données précliniques »).

Les études de toxicité sur la reproduction menées avec l'artéméther chez l'animal n'ont pas apporté de preuves de pertes post-implantatoires ni de tératogénicité.

D'autres dérivés de l'artémisinine ont montré en outre un potentiel tératogène, avec un risque croissant pendant la phase précoce de la gestation (cf. « Données précliniques »).

Les données de sécurité d'une étude observationnelle menée pendant la grossesse chez environ 500 femmes ayant reçu Combiart® (dont 150 femmes ayant reçu Combiart® pendant le premier trimestre de la grossesse) et les données publiées de plus de 500 autres femmes enceintes ayant reçu l'association artéméther/luméfantrine (dont 50 patientes ayant reçu l'association artéméther/luméfantrine pendant le premier trimestre de la grossesse) n'ont montré aucune augmentation des issues défavorables de la grossesse ou des effets tératogènes supérieurs aux taux de référence.

Néanmoins Combiart® ne doit pas être administré durant le 1er trimestre de la grossesse dans le cas où d'autres médicaments antipaludéens efficaces sont disponibles. Dans des situations vitales où aucun autre médicament efficace n'est à disposition il convient de ne pas interdire la prise de Combiart® (cf. « Contre-indications »).

La préparation ne doit être utilisée pendant les 2e et 3e trimestres qu'en cas de nécessité absolue.

Femmes en âge de procréer

Combiart® étant contre-indiqué durant le 1er trimestre de la grossesse, une femme ne devrait pas tomber enceinte durant un traitement antipaludéen avec Combiart®. Ceci inclut également les femmes qui ont reçu Combiart® prescrit comme traitement antipaludéen d'urgence dans le cas où elles auraient besoin d'un traitement.

Les femmes en âge de procréer devraient être informées sur la nécessité de prendre des mesures contraceptives lors d'un traitement d'urgence pendant un voyage, lors d'une thérapie et jusqu'aux prochaines menstruations qui suivent la fin du traitement par Combiart®.

Allaitement

Les données issues d'expérimentation animale montrent que Combiart® passe dans le lait maternel. Des données dans l'espèce humaine ne sont pas disponibles. Les femmes qui allaitent ne devraient pas prendre Combiart®. En raison de la longue demi-vie d'élimination de la luméfantrine (4 à 6 jours), il est recommandé aux femmes de ne pas reprendre l'allaitement avant le 28e jour, sauf si le bénéfice escompté pour la mère et l'enfant est supérieur au risque lié au traitement par Combiart®.

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

Les patients qui reçoivent Combiart® doivent être avertis de la survenue possible de vertiges, fatigue/asthénie qui pourraient limiter leur capacité de conduire ou d'utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

La plupart des événements rapportés étaient légers à moyens et d'une durée courte à moyenne. Ils semblaient vraisemblablement en rapport avec le paludisme sous-jacent et/ou avec une réponse thérapeutique insuffisante qu'avec le traitement par Combiart®, bien que dans quelques cas annoncés, une relation causale avec l'utilisation de Combiart® ne soit pas exclue.

Dans d'autres rapports, on a suspecté que d'autres facteurs (par ex. un traitement médicamenteux associé, des infections concomitantes) étaient la cause vraisemblable de ces événements. Dans d'autres cas, les informations disponibles étaient insuffisantes pour tirer des conclusions.

Définition de la fréquence :

- Très fréquent ($\geq 1/10$) ;
- fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ;
- peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) ;
- rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) ;
- très rare ($< 1/10\ 000$) y compris quelques cas isolés.

Liste 1 : résultats d'un regroupement des analyses de sécurité de 4 études chez les petits enfants et les enfants de ≤ 12 ans et de ≥ 5 kg à < 35 kg de poids corporel, qui avaient reçu 6 doses de Combiart®.

Liste 1

Système immunitaire

Rare : réactions d'hypersensibilité.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très fréquent : anorexie, diminution de l'appétit.

Troubles psychiatriques

Occasionnel : troubles du sommeil.

Système nerveux

- Fréquent : céphalées, vertiges ;
- Occasionnel : somnolence, clonus.

Troubles cardiaques

- Rare : allongement de QT à l'électrocardiogramme (y compris allongement du QTc > 60 msec et/ou valeur absolue du QTc > 500 msec) ;
- Occasionnel : palpitations.

Organes respiratoires

Très fréquent : toux (23,5%).

Troubles gastro-intestinaux

- Très fréquent : vomissement (17,5%) ;
- Fréquent : douleurs abdominales, diarrhées, nausées.

Troubles hépato-biliaires

Fréquent : élévation des tests hépatiques.

Troubles cutanés

- Fréquent : éruption ;
- Occasionnel : prurit, urticaire.

Troubles musculo-squelettiques

Fréquent : arthralgies, myalgies.

Troubles généraux

Fréquent : faiblesse, fatigue.

Lors de ce regroupement d'analyses de sécurité, moins de 1,2% des patients d'âge pédiatrique traités par Combiart® a présenté des variations d'humeur, ce qui, de l'avis des médecins des études, n'était pas en rapport avec les médicaments.

Les effets indésirables observés lors de l'utilisation de Combiart® selon un schéma thérapeutique non recommandé, qui ne sont pas inclus dans ce regroupement d'analyses, sont : paresthésies (1,2% des adolescents et des adultes, aucun cas chez les enfants); contractions musculaires involontaires (1,3% des enfants); troubles non spécifiques de la personnalité observés dans des études cliniques chez 1,1% des enfants âgés de moins de 5 ans traités par Combiart®. Cette fréquence est 2 à 3 fois plus faible que chez les enfants du même âge qui ont été traités par les antipaludiques de référence utilisés dans ces études (méfloquine/artésunate, quinine ou sulfadoxine/pyriméthamine).

Enumération des effets indésirables à partir des déclarations post-marketing spontanées

Les effets indésirables supplémentaires suivants ont été déterminés à partir des déclarations spontanées faites dans la phase post-marketing. Ces effets étant rapportés volontairement à partir d'une population de taille inconnue, leur fréquence ne peut pas toujours être estimée avec fiabilité : rares cas de réactions d'hypersensibilité, incluant une urticaire et un angio-œdème.

Déclaration des effets indésirables suspectés

Vous pouvez signaler les effets secondaires en vous rendant sur le site www.strides.com/contact_DS.aspx ou en nous envoyant un courriel à drugsafety@strides.com. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

4.9. Surdosage

En cas de suspicion d'un surdosage, un traitement symptomatique et de soutien sera mis en oeuvre en fonction du tableau clinique. Une surveillance de l'ECG et des électrolytes (par ex. le potassium) doit être effectuée.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antipaludiques, schizontocide sanguin.

Code ATC : P01BF01.

Combiart® est une association fixe d'artéméther et de luméfántrine dans un rapport 1/6, qui agit contre le paludisme sur les schizontes. L'artéméther est un dérivé acétyl chirale semi-synthétique de l'artémisine, qui est isolée d'une plante nommée *Artemisia annua*. La luméfántrine est un mélange

racémique de dérivés synthétiques du fluorène. A l'instar d'autres médicaments antipaludiques (quinine, méfloquine, halofantrine), la luméfantrine appartient à la famille des aryle-alcools aminés.

Le site d'action antiparasite des deux composants est la vacuole alimentaire du parasite palustre.

On suppose que la luméfantrine y interfère avec le processus de polymérisation qui convertit la hémine, un intermédiaire toxique de la dégradation de l'hémoglobine, en hémozoïne, un pigment malarique non toxique. L'artéméthér de son côté pourrait générer des métabolites réactifs toxiques par une interaction entre son pont endoperoxyde et le fer de l'hème.

L'artéméthér comme la luméfantrine ont une action secondaire inhibitrice sur la synthèse des acides nucléiques et des protéines.

Efficacité clinique

Les données issues des études *in vitro* et *in vivo* ont montré que jusqu'à présent Combiart® n'induisait pas de résistance.

Traitement du paludisme aigu non compliqué à *P. falciparum*

L'efficacité des comprimés de Combiart® a été évaluée dans le traitement du paludisme à *P. falciparum* aigu non compliqué. Le paludisme non compliqué est défini comme un paludisme symptomatique à *P. falciparum* sans signes ni symptômes de paludisme grave, ni manifestations de dysfonctionnement d'organes vitaux. Chez la plupart des patients, la densité parasitaire était au début de l'étude comprise entre 500/µl et 200'000/µl (parasitémie de 0.01% à 0.4%). Les études ont été réalisées en Thaïlande, en Afrique sub-saharienne, en Europe et en Amérique du Sud chez des adultes et des enfants (d'un poids corporel ≥ 5 kg) partiellement ou non immunisés, atteints de paludisme non compliqué. Les patients présentant des signes cliniques d'un paludisme grave ou d'une insuffisance cardiaque, rénale ou hépatique ont été exclus.

Cinq études avec le schéma de six doses ainsi qu'une étude ayant comparé le schéma de six doses à un schéma de quatre doses ont été réalisées.

Les comprimés de Combiart® ont été administrés aux heures 0, 8, 24, 36, 48 et 60 lors du schéma de six doses et aux heures 0, 8, 24 et 48 lors du schéma de quatre doses. Les critères d'efficacité étaient :

- Taux de guérison à 28 jours, défini comme la proportion de patients présentant une disparition des parasites asexués (stade érythrocytaire) en l'espace de 7 jours sans nouvelle apparition jusqu'au 28e jour ;
- Le délai de disparition des parasites (parasite clearance time ou PCT), défini comme le temps entre la prise de la première dose et la disparition totale des parasites asexués qui s'est maintenue pendant les 48 heures suivantes ;
- Le délai de disparition de la fièvre (fever clearance time ou FCT), défini comme le temps entre la prise de la première dose et la première fois où la température corporelle a chuté au-dessous de 37.5°C et est restée inférieure à 37.5°C pendant au moins 48 heures (seulement chez les patients dont la température initiale était $> 37.5^{\circ}\text{C}$).

La population en intention de traiter modifiée (mITT) comprend tous les patients porteurs d'un diagnostic confirmé de paludisme, ayant reçu au moins une dose du médicament de l'étude. Les patients évaluable sont par principe tous les patients chez lesquels un examen parasitologique a été réalisé au jour 7 et au jour 28 ou qui présentaient un échec thérapeutique au jour 28.

Résumé des études cliniques d'efficacité

Numéro d'étude	Design de l'étude	Nombre de patients		Population	Année/ Lieu d'étude
		Combiart®	Comparaison		
A025	Double-blind, randomized (1:1:1), parallel group comparative efficacy/safety of two 6-dose regimens vs a 4-dose regimen	6 doses sur 60 h : 118 6 doses sur 96 h : 121 4 doses sur 48 h: 120	-	Adultes/ enfants (≤ 12 yrs, n = 43)	1996-97 Thaïlande
A026	Open-label, randomized (3:1), parallel group confirmatory efficacy/safety of 6-dose regimen, in comparison with mefloquine-artesunate (MAS)	150	Méfloquine-artésunate : 50	Adultes/ enfants (2-12 yrs, n = 34)	1997-98 Thaïlande
A028	Open-label, randomized (3:1), parallel group, confirmatory efficacy/safety of 6-dose regimen, in comparison with MAS	164	Méfloquine-artésunate : 55	Adultes	1998-99 Thaïlande
A2401	Open-label, non-comparative efficacy/safety of 6-dose regimen in non-immune patients	165	-	Adultes	2001-05 Europe, Colombie
A2403	Open-label, non-comparative efficacy/safety of 6-dose regimen	310	-	Petits enfants/ enfants (5-25 kg)	2002-03 3 pays d'Afrique

B2303	Investigator-blind, randomized (1:1), parallel group efficacy/safety of 6-dose regimen	Combiart® crushed tablet : 452 Combiart® tablet : 447	-	enfants/ enfants (5-35 kg)	2006-07 5 pays d'Afrique
-------	--	--	---	----------------------------	---------------------------------

Résultats d'efficacité Clinique

Numéro d'étude	Âge	Taux de guérison à 28 jours corrigé par réaction en chaîne par polymérase (PCR) ¹ n/N (%) chez les patients évaluable	Median FCT ² [25th, 75th percentile]	Median PCT ² [25th, 75th percentile]
A025 ⁴	3-62 ans	93/96 (96.9)	n ³ = 59 35 hours [20, 46]	n=118 44 hours [22, 47]
A026	2-63 ans	130/133 (97.7)	n ³ = 87 22 hours [19, 44]	NA
A028	12-71 ans	148/154 (96.1)	n ³ = 76 29 hours [8, 51]	n = 164 29 hours [18, 40]
A2401	16-66 ans	119/124 (96.0)	n ³ = 100 37 hours [18, 44]	n=162 42 hours [34, 63]
A2403	2 mois-9 ans	289/299 (96.7)	n ³ = 309 8 hours [8, 24]	n=310 24 hours [24, 36]
B2303 ⁵	3 mois-12 ans	403/419 (96.2)	n ³ = 323 8 hours [8, 23]	n=452 35 hours [24, 36]
B2303 ⁶	3 mois-12 ans	394/416 (94.7)	n ³ = 311 8 hours [8, 24]	n=446 34 hours [24, 36]

1. Efficacy cure rate based on blood smear microscopy
2. mITT population
3. For patients who had a body temperature >37.5°C at baseline only
4. Only the 6-dose regimen over 60 hours group data is presented
5. CT – Combiart® tablets administered as crushed tablets
6. DT – Combiart® Dispersible tablets

Études d'efficacité clinique en fonction du poids corporel chez des patients pédiatriques

Numéro d'étude et Catégorie de poids	Median PCT ¹ [25th, 75th percentile]	Taux de guérison à 28 jours corrigé par PCR ² n/N (%) chez les patients évaluable
A2403		
5 - < 10 kg	24 [24, 36]	145/149 (97.3)

10 - < 15 kg	35 [24, 36]	103/107 (96.3)
15 -25 kg	24 [24, 36]	41/43 (95.3)
B2303³		
5 - < 10 kg	36 [24, 36]	65/69 (94.2)
10 - < 15 kg	35 [24, 36]	174/179 (97.2)
15 -< 25 kg	35 [24, 36]	134/140 (95.7)
25-35 kg	26 [24, 36]	30/31 (96.8)
B2303⁴		
5 - < 10 kg	36 [24, 43]	74/78 (94.9)
10 - < 15 kg	35 [24, 36]	156/168 (92.9)
15 -< 25 kg	25 [24, 36]	137/142 (96.5)
25-35 kg	26 [24, 36]	27/28 (96.4)

1. mITT population
2. Efficacy cure rate based on blood smear microscopy
3. CT – Combiart® tablets administered as crushed tablets
4. DT – Combiart® Dispersible tablets

L'étude A025 était une étude randomisée, en double aveugle, menée en Thaïlande dans deux centres chez des adultes et des enfants (≥ 2 ans), et ayant comparé le schéma de quatre doses de comprimés de Combiart® (administrés sur une période de 48 heures) avec un schéma de six doses (administrés sur une période de 60 heures). Le taux de guérison à 28 jours corrigé par PCR des patients évaluable a été de 96.9% (93/96) dans le bras traité par les comprimés de Combiart® d'après le schéma de six doses, et de 83.3% (85/102) dans le bras traité d'après le schéma de quatre doses.

Études A026, A028, A2401, A2403 et B2303 : dans ces études, les comprimés de Combiart® ont été administrés d'après le schéma de six doses.

Dans l'étude A026, au total 150 adultes et enfants d'un âge ≥ 2 ans ont reçu des comprimés de Combiart®.

Dans l'étude A028, au total 164 adultes et enfants d'un âge ≥ 12 ans ont reçu des comprimés de Combiart®. Les deux études ont été réalisées en Thaïlande.

L'étude A2401 a été menée chez 165 adultes non immunisés vivant dans des régions où le paludisme n'est pas endémique (Europe et Colombie) et qui avaient contracté le paludisme à *P. falciparum* aigu non compliqué lors d'un voyage dans des régions d'endémie.

L'étude A2403 a été réalisée en Afrique chez 310 nourrissons et enfants âgés de 2 mois à 9 ans, pesant de 5 à 25 kg et ayant une température corporelle axillaire $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$.

L'étude B2303 a été réalisée en Afrique chez 899 nourrissons et enfants âgés de 3 mois à 12 ans, pesant de 5 à < 35 kg, ayant de la fièvre ($\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ par voie axillaire ou $\geq 38^{\circ}\text{C}$ par voie rectale) ou ayant eu de la fièvre dans les 24 dernières heures. L'objectif principal était de démontrer la non-infériorité des comprimés dispersibles par rapport aux comprimés (administrés écrasés) en ce qui concerne le taux de guérison parasitologique à 28 jours corrigé par PCR.

Les résultats du taux de guérison à 28 jours corrigé par PCR, du délai médian de disparition des parasites (PCT) et du délai de disparition de la fièvre (FCT) figurent dans le tableau 12-2.

Combiart® est actif contre les formes sanguines de *P. vivax* mais pas contre les hypnozoïtes.

Allongement du QT/QTc :

Dans une étude parallèle effectuée sur des adultes sains répartis en un groupe placebo et un groupe contrôle recevant de la moxifloxacine (n= 42 par groupe), l'administration de Combiart® sur un schéma de 6 doses a été mise en relation avec un allongement de l'intervalle QTcF. La déviation moyenne de la valeur initiale se situait 67, 72, 96 et 108 h après la première dose à 7,45, 7,29, 6,12 et 6,84 msec respectivement. A 156 et 168 h de la première dose, la déviation de la valeur initiale du QTcF était quasiment nulle. Aucun sujet n'a montré d'élévation de la valeur initiale >30 msec, ni de valeur absolue > 500 msec. Comparé au groupe placebo, le groupe contrôle moxifloxacine était corrélé à un allongement de l'intervalle QTcF avec un délai de 12 h après une dose unique, alors que la modification maximale 1 h après la prise était de 14,1 msec.

Dans les études cliniques réalisées chez les enfants avec un schéma de 6 doses, aucun patient n'a présenté d'allongement de l'intervalle QTcF > 500 msec après le début de l'étude, alors que 29.4% des patients ont présenté un allongement du QTcF > 30 msec et 5.1% un allongement > 60 msec par rapport à l'état initial. Dans les études cliniques chez les adultes et les adolescents avec un schéma à 6 doses, 0.2% des patients ont présenté un allongement du QTcF > 500 msec, alors que 33.9% des patients ont présenté un allongement du QTcF > 30 msec et 6.2% des patients un allongement > 60 msec par rapport à l'état initial.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La caractérisation pharmacocinétique de Combiart® est limitée par l'absence d'une forme d'administration intraveineuse et par la variabilité inter- et intra-individuelle très élevée des concentrations plasmatiques de l'artéméthér et de la luméfantrine et donc des paramètres pharmacocinétiques qui en sont dérivés (AUC, C_{max}).

Absorption

L'artéméthér est assez rapidement absorbé, la concentration plasmatique maximale est atteinte environ 2 h après l'administration. L'absorption de la luméfantrine, un composant hautement lipophile, commence après un temps de latence allant jusqu'à 2 h et le pic de concentration plasmatique n'est atteint que 6-8 h après administration. La prise d'aliments augmente l'absorption de l'artéméthér comme celle de la luméfantrine. Chez des volontaires sains, la biodisponibilité relative de l'artéméthér après un repas riche en graisses était plus de deux fois supérieure et celle de la luméfantrine pratiquement 16 fois plus importante que la biodisponibilité en l'absence d'aliments. On a pu également montrer que la prise d'aliments augmente l'absorption de la luméfantrine chez les patients impaludés, quoiqu'à un moindre degré (environ 2x). L'explication la plus plausible est une concentration en graisses plus faible de la nourriture des patients présentant la forme aiguë de la maladie. Des données sur les interactions avec les aliments indiquent que l'absorption de luméfantrine à jeun est très faible, vraisemblablement inférieure à 10% de la dose administrée. C'est pourquoi les patients devraient être vivement incités à prendre le médicament avec un repas normal dès qu'ils peuvent supporter la nourriture.

Chez des volontaires sains (adultes), les comprimés dispersibles et les comprimés pilés ont amenés à une exposition systémique semblable à l'artéméthér, à ses métabolites dihydroartémisinine (DHA) et à la luméfantrine (cf. tableau 1).

Tableau 1 : Paramètres pharmacocinétiques après une dose unique (4 comprimés) de 80 mg d'artéméther/480 mg de luméfantrine, administrée sous forme de comprimés dispersibles ou pilés

	Comprimés dispersibles	Comprimés pilés
Artéméther	(n= 54)	(n= 50)
C _{max} (ng/ml)	73,3 ± 39,5	67,4 ± 35,5
t _{max} (h)	2,02 [0,50–4,02]	2,05 [0,52–4,07]
AUC _{last} (ngxh/ml)	263 ± 142	229 ± 136
DHA	(n= 54)	(n= 50)
C _{max} (ng/ml)	48,6 ± 23,2	48,8 ± 26,0
t _{max} (h)	2,98 [0,75–5,98]	2,54 [0,75–4,07]
AUC _{last} (ng•h/ml)	171 ± 59,5	160 ± 68,0
Luméfantrine	(n= 55)	(n= 52)
C _{max} (µg/ml)	10,2 ± 3,08	10,0 ± 2,57
t _{max} (h)	8,00 [4,98–24,02]	8,00 [4,98–24,02]
AUC _{last} (µg•h/ml)	295 ± 107	280 ± 93,2
Les valeurs moyennes sont rapportées ± déviation standard pour le C _{max} et AUC _{last} et les valeurs médianes et écarts-type [min-max] pour le t _{max} .		

Distribution

L'artéméther et la luméfantrine *in vitro* sont fortement liés aux protéines sériques (respectivement 95,4% et 99,7%).

La DHA est également liée aux protéines sériques humaines (47% à 76%). La liaison protéique aux protéines plasmatiques humaines est linéaire..

Métabolisme

L'artéméther est rapidement et largement métabolisé (métabolisme par effet de premier passage hépatique substantiel). Les données *in vitro* montrent que les microsomes hépatiques humains métabolisent l'artéméther, essentiellement avec la participation des CYP3A4/5, en métabolites principaux biologiquement actifs de la DHA (déméthylation).

La pharmacocinétique de ce métabolite a été également décrite chez l'homme *in vivo*.

Le rapport AUC artéméther/DHA est de 1,2 après une dose unique et de 0,3 après la dernière des 6 doses prises pendant 3 jours. Pour l'artéméther et le DHA, un discret effet inducteur du CYP 3A4 a été observé, qui ne devrait générer aucun problème dans la population générale.

Lors d'administration répétée de Combiart®, les concentrations plasmatiques d'artéméther ont considérablement diminué, tandis que les concentrations plasmatiques de son métabolite actif (DHA) ont augmenté, quoique de manière statistiquement non significative. Ceci démontre la présence d'une induction enzymatique, responsable du métabolisme de l'artéméther. L'évidence clinique d'une induction coïncide avec les données *in vitro* de la rubrique « Interactions ».

La luméfantrine subit *in vitro* une N-débutylation dans les microsomes hépatiques humains, en particulier par le CYP3A4. In vivo chez l'animal (chien et rat), la glucuronisation de la luméfantrine a lieu directement et après biotransformation oxydative. Chez l'humain, l'exposition systémique au

métabolite desbutyl-luméfantrine, dont l'efficacité antiparasitaire *in vitro* est 5 à 8 fois plus élevée que celle de la luméfantrine, se trouvait à moins de 1% de l'exposition à la substance d'origine.

In vitro, la luméfantrine inhibe significativement l'activité du CYP2D6 à des concentrations plasmatiques thérapeutiques (cf. aussi « Mises en garde et précautions », « Interactions » et « Contre-indications »).

Élimination

L'artéméther et la DHA sont rapidement éliminés du plasma avec une demi-vie d'élimination de 2 h environ. La luméfantrine s'élimine très lentement avec une demi-vie terminale de 2 à 3 jours chez les volontaires sains et de 4 à 6 jours chez les patients atteints de malaria à *P. falciparum* confirmée. Les caractéristiques démographiques comme le sexe et le poids ne semblent pas avoir d'influence cliniquement significative sur la pharmacocinétique de Combiart®.

Après l'administration de Combiart® à des volontaires sains, ni la luméfantrine ni l'artéméther n'ont été mis en évidence dans les urines et l'excrétion urinaire de la DHA a été inférieure à 0,01% de la dose d'artéméther.

Chez l'animal (rat et chien), l'artéméther n'a pas été mis en évidence dans les fèces et dans les urines sous forme inchangée, en raison de son effet métabolique de premier passage hépatique rapide et important. La luméfantrine a été excrétée sous forme inchangée dans les fèces et seulement à l'état de traces dans les urines. Les métabolites des deux composants du médicament ont été éliminés dans la bile/fèces et dans les urines.

Proportionnalité à la dose

Aucune étude spécifique de proportionnalité à la dose n'a été réalisée. Des données limitées indiquent que l'exposition systémique à la luméfantrine augmente de manière proportionnelle à la dose après doublement de la dose de Combiart®. Aucune donnée probante n'est disponible pour l'artéméther.

Études de biodisponibilité/bioéquivalence

Chez l'adulte sain, l'exposition systémique à la luméfantrine, à l'artéméther et à la dihydroartémisinine après l'administration de Combiart® sous forme de comprimés dispersibles a été comparable à celle après l'administration de Combiart® sous forme de comprimés écrasés.

Chez l'adulte sain, l'exposition systémique à la luméfantrine après l'administration de Combiart® sous forme de comprimés dispersibles a été comparable à celle après l'administration de Combiart® sous forme de comprimés intacts. L'exposition à l'artéméther et à la dihydroartémisinine a cependant été significativement plus faible (de 20-35%) après l'administration des comprimés dispersibles qu'après l'administration des comprimés intacts. Ces observations ne sont pas considérées comme cliniquement significatives pour l'utilisation des comprimés dispersibles chez l'enfant et l'adolescent, car il a été démontré que les comprimés dispersibles de Combiart® ont une efficacité suffisante dans cette population. L'utilisation du comprimé dispersible n'est pas recommandée chez l'adulte.

Un comprimé de 80 mg d'artéméther et de 480 mg de luméfantrine présente chez des adultes sains la même bioéquivalence que 4 comprimés d'un dosage de 20 mg d'Arthéméther et 120 mg de Luméfantrine.

Cinétique pour certains groupes de patients

Aucune étude cinétique particulière n'a été réalisée chez les patients insuffisants hépatiques, insuffisants rénaux, les enfants et les personnes âgées.

Insuffisance rénale

Sur la base des données pharmacocinétiques chez les volontaires sains qui indiquent que l'excrétion rénale de la luméfantrine, de l'artéméther et du DHA est inexistante ou seulement insignifiante, aucune adaptation posologique n'est recommandée lors de l'utilisation de Combiart® chez des patients insuffisants rénaux ou chez les patients âgés (> 65 ans).

Insuffisance hépatique

Le métabolisme représente le principal mécanisme d'élimination non seulement de l'artéméther mais aussi de la luméfantrine et peut être diminué chez les patients insuffisants hépatiques. Une augmentation cliniquement significative de l'exposition à l'artéméther et à la luméfantrine et/ou à leurs métabolites ne peut pas être exclue chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. C'est pourquoi la prudence est recommandée lors de l'administration à des patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (cf. « Mises en garde et précautions »).

Enfants

L'exposition systémique à l'artéméther, DHA et luméfantrine sur la base d'une posologie de mg/kg de poids corporel (≥ 5 kg jusqu'à < 35 kg poids corporel) est comparable à celle des patients adultes atteints de paludisme traités selon le schéma recommandé.

5.3. Données de sécurité préclinique

Neurotoxicité

Des études chez le chien et le rat ont montré que des injections intramusculaires d'artéméther peuvent provoquer des lésions cérébrales. Les lésions observées principalement dans les noyaux du tronc cérébral ont compris chromatolyse, granulation cytoplasmique éosinophile, sphéroïdes, apoptose et neurones foncés. Des lésions ont été observées chez des rats ayant reçu 25 mg/kg d'artéméther pendant 7 ou 14 jours, ainsi que des chiens ayant reçu 20 mg/kg pendant 8 jours ou plus. Aucune lésion n'a cependant été observée après une administration plus courte du médicament ainsi qu'après une prise orale. L'AUC 24 heures estimée de l'artéméther après l'administration pendant sept jours de la dose sans effet observable (No-Observed-Effect-Level) (10 mg/kg/jour administrés par voie intramusculaire) est environ sept fois supérieure à l'AUC 24 heures estimée de l'artéméther chez l'être humain au 1er jour du schéma thérapeutique oral standard de trois jours; l'exposition orale diminue chez l'être humain dans les jours suivants, ce qui augmente la marge de sécurité (Margin of Exposure). Des chiens ayant reçu 143 mg/kg p.o. d'artéméther ont présenté un effet statistiquement mesurable sur le seuil d'audition à 20 dB.

Les expositions (AUC_{0-24h}) de l'artéméther et du dihydroartéméther, un métabolite actif de même structure, ont été respectivement de 1294 et 2253 ng/ml le 1er jour, ce qui correspond globalement au double de l'exposition chez l'adulte (AUC_{0-24h} = respectivement 1070 et 422 ng.h/ml). Les expositions des substances respectives ont baissé chez le chien à 52 et 363 ng/ml le 3e jour, tandis que les expositions chez l'être humain ont certes baissé, mais étaient au 3e jour supérieures à celles chez le chien (respectivement de 640 et 1208 ng.h/ml pour l'artéméther et le dihydroartéméther). Les expositions chez les animaux ont été comparables (1er jour) ou inférieures (3e jour) aux expositions cliniques.

Mutagénicité

Aucun effet mutagène n'a été observé dans les tests *in vitro* et *in vivo* réalisés avec une association d'artéméther/luméfantrine (1/6). Dans le test du micronucleus, une myélotoxicité a été observée pour toutes les doses étudiées (500, 1000 et de 2000 mg/kg), avec toutefois un rétablissement quasi-complet 48 h après l'administration de la dose.

Carcinogénicité

En raison de la brièveté du traitement, aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée avec l'association artéméther/luméfantrine.

Toxicité de reproduction

Les études de toxicité sur la reproduction, menées avec une administration orale de l'association artéméther/luméfantrine chez le rat, ont montré une maternotoxicité et une perte post-implantatoire croissante à des doses ≥ 50 mg/kg (correspondant à environ 7 mg/kg d'artéméther). Chez le rat, l'association artéméther/luméfantrine n'a pas été embryotoxique à une dose de 25 mg/kg (correspondant à environ 3,6 mg/kg d'artéméther). Après une prise orale de l'association artéméther/luméfantrine chez le lapin, une maternotoxicité et une perte post-implantatoire accrue ont été observées à une dose de 175 mg/kg (correspondant à 25 mg/kg d'artéméther), tandis que la dose immédiatement inférieure de 105 mg/kg (correspondant à 15 mg/kg d'artéméther) n'a pas entraîné d'effets imputables au traitement.

On sait que l'artémisinine est embryotoxique chez l'animal. Des études de toxicité sur la reproduction, réalisées chez le rat avec des dérivés de l'artémisinine, ont montré une perte post-implantatoire accrue et une tératogénicité (une faible incidence de malformations cardiovasculaires et squelettiques) à une dose de 6 mg/kg d'artésunate et de 19,4 mg d'artéméther. La dose de 3 mg/kg d'artéméther a été établie comme la dose non toxique chez le rat.

Chez le lapin, l'artéméther a provoqué une maternotoxicité et des pertes post-implantatoires accrues à une dose de 30 mg/kg, mais aucune maternotoxicité, embryotoxicité ou foetotoxicité à des doses allant jusqu'à 25 mg/kg. L'artésunate, un dérivé de l'artémisinine, a provoqué une faible incidence de malformations cardiovasculaires et squelettiques chez le lapin, à la dose de 5 mg/kg qui était la plus faible dose utilisée.

La dose d'artéméther embryotoxique, de 20 mg/kg/jour chez le rat, correspond à une exposition similaire d'artéméther et de dihydroartémisinine chez l'homme.

Fertilité

À des doses de 1000 mg/kg/jour de l'association artéméther/luméfantrine, une réduction de la fertilité est apparue et une modification de la motilité des spermatozoïdes, une diminution du nombre de spermatozoïdes épидидymaires, une augmentation du poids des testicules ainsi qu'une embryotoxicité et d'autres effets sur la reproduction (diminution du nombre d'implantations et d'embryons viables, augmentation des pertes préimplantatoires) ont par ailleurs été observés. Une toxicité générale a été observée chez les animaux mâles et femelles à des doses ≥ 300 mg/kg/jour. La dose sans effet observable (No-Adverse-Effect-Level) sur la fertilité a été de 300 mg/kg/jour. La signification de cette observation pour l'être humain est inconnue.

Études de toxicité chez des animaux juvéniles

Une étude spécifique d'évaluation de la neurotoxicité de l'artéméther chez des rats juvéniles a comporté l'administration orale de l'artéméther pendant quatre intervalles posologiques différents à des doses de 30 ou 80 mg/kg/jour aux jours 7 à 13 du post-partum, ainsi qu'à des doses de 30 ou 120 mg/kg/jour aux jours 14 à 21, 22 à 28 ou 29 à 36 du post-partum. La mortalité, les signes cliniques et les modifications des paramètres du poids corporel ont été les effets plus marquants pendant les deux premiers intervalles posologiques. Malgré la toxicité systémique observée, aucun effet de l'artéméther sur les tests fonctionnels réalisés n'a été observé et il n'y a eu aucun indice d'un effet neurotoxique direct de l'artéméther administré par voie orale sur le cerveau des rats juvéniles.

Des études chez des rats juvéniles indiquent que les animaux très jeunes (âgés de 7 à 21 jours) sont plus sensibles à l'artéméther que les animaux adultes. Chez les animaux légèrement plus âgés (âgés de 3 à 5 semaines), il n'y a aucune différence de sensibilité après une administration pendant 13 semaines d'artéméther/luméfantrine.

Pharmacologie cardiovasculaire

Les études de toxicité menées chez le chien ont montré un allongement de l'intervalle QTc seulement à partir de doses correspondant à des expositions n'étant pas beaucoup plus élevées que celles observées lors de l'utilisation thérapeutique chez l'homme (≥ 600 mg/kg/j d'artéméther) (intervalle de sécurité de 1.3-2.2 fois pour l'artéméther lorsque la C_{max} a été calculée de manière indépendante).

Lors d'un examen *in vitro* de canaux hERG qui étaient exprimés en permanence par une ligne de cellules HEK293, la luméfantrine et son métabolite principal la désbutyl-luméfantrine ont montré une certaine inhibition d'un canal ionique responsable de la repolarisation cardiaque. Cette inhibition était pourtant moins forte que celle analysée en présence d'autres substances pharmaceutiques antipaludéennes.

En comparant les valeurs IC50 estimées, on obtient l'ordre de la puissance de blocage des canaux hERG qui suit : halofantrine (IC50 = 0,04 micromolaire) > chloroquine (2,5 micromolaire) > méfloquine (2,6 micromolaire) > désbutyl-luméfantrine (5,5 micromolaire) > luméfantrine (8,1 micromolaire). Des études supplémentaires ont été réalisées afin d'évaluer les effets de l'artéméther et de son métabolite actif, la dihydroartémisinine, sur le courant hERG. Aux concentrations provoquant une inhibition significative, les marges de sécurité de l'artéméther et de la dihydroartémisinine ont été supérieures à 100 lors d'une estimation à l'aide de la concentration thérapeutique globale pour la C_{max} , ou supérieures à 1000 lors d'une estimation à l'aide de la C_{max} libre calculée. Sur la base des données non cliniques disponibles, il convient de ne pas négliger le potentiel d'allongements du QTc chez l'être humain.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

- Cellulose microcristalline ;
- Croscarmellose sodique ;
- Silice colloïdale anhydre ;
- Sulfate de sodium et de lauryle ;
- Hypromellose ;
- 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 à l'abri de la lumière et de l'humidité dans son emballage original.

Conserver les médicaments hors de portée des enfants.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Comprimé non enrobé de couleur jaune, de forme oblongue légèrement biconvexe, sécable au milieu d'un côté.

Configuration de l'emballage : boîte de 6.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. NOM DU FABRICANT

The Madras Pharmaceuticals

No 137-B Old Mahabalipuram Road, Karapakkam,
Chennai – 600 096. India.

8. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Strides Pharma Science Limited,

Bilekahalli, Bannerghatta Road, Bangalore-560076. India.

Tel : 91-80-66580600 : Fax : 91-80-66580606 : www.strides.com

9. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

03/04/2023

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I