

RÉSUMÉ DU CARACTÉRISTIQUE DU PRODUIT

1. Nom du Produit Médicinal

Artemether 20 mg et Lumefantrine 120 mg Comprimés

2. Composition Qualitative et Quantitative

Chaque comprimé non enrobé contient:

Arteméther	20mg
Luméfantrine	120mg

Pour les Excipients référez-vous au point 6.1

3. Forme Pharmaceutique

Comprimé

4. Renseignements Cliniques

4.1 Indications Thérapeutiques

Les comprimés d'artéméther/luméfantrine sont indiqués pour le traitement d'infections palustres non compliquées, aiguës dues à *Plasmodium falciparum* chez les malades avec un poids corporel de 5 kg et plus. Les comprimés d'artéméther/luméfantrine sont efficaces dans les régions géographiques où une résistance à la chloroquine a été observée.

4.2 Posologie et méthode d'administration

Instructions d'Administration

Prenez les comprimés d'artéméther/luméfantrine avec l'aliment. Les malades atteints du paludisme aigu ont souvent une aversion à la nourriture. Encouragez les malades à reprendre l'alimentation normale dès qu'ils peuvent tolérer la nourriture puisque ceci améliore l'absorption d'artéméther et de luméfantrine.

Pour les malades incapables d'avaler les comprimés tels que les bébés et les enfants, réduisez les comprimés d'artéméther/luméfantrine en poudre et mélangez-les avec une petite quantité d'eau (une à deux cuillérées à café) dans un récipient propre destiné à l'administration immédiatement avant l'emploi. Rincez le récipient avec plus d'eau et faites le malade avaler le contenu. La préparation pulvérisée du comprimé doit être suivie chaque fois que possible par la nourriture/les boissons (par exemple, du lait, du lait en poudre, du pouding, du bouillon et du porridge).

En cas de vomissement à l'intérieur d'1 à 2 heures d'une administration, prenez une deuxième dose. Si cette deuxième dose est vomie, administrez au malade, un médicament antipaludique alternatif pour le traitement.

Dose chez les malades adultes (> 16 ans):

Une posologie de 3 jours avec 6 doses en tout est recommandée pour les malades adultes avec un poids corporel de 35 kg et plus:

Quatre comprimés comme dose initiale unique, encore 4 comprimés après 8 heures et ensuite 4 comprimés deux fois par jour (matin et soir) pendant les deux prochains jours (série totale de 24 comprimés).

Pour les malades pesant moins de 35 kg,

Dose chez les malades pédiatriques:

Une posologie de 3 jours avec 6 doses en tout est recommandée comme suit:

5 kg à moins de 15 kg du poids corporel: Un comprimé comme dose initiale, encore 1 comprimé après 8 heures et ensuite 1 comprimé deux fois par jour (matin et soir) pendant les deux prochains jours (série totale de 6 comprimés).

15 kg à moins de 25 kg du poids corporel: Deux comprimés comme dose initiale, encore 2 comprimés après 8 heures et ensuite 2 comprimés deux fois par jour (matin et soir) pendant les deux prochains jours (série totale de 12 comprimés).

25 kg à moins de 35 kg du poids corporel: Trois comprimés comme dose initiale, encore 3 comprimés après 8 heures et ensuite 3 comprimés deux fois par jour (matin et soir) pendant les deux prochains jours (série totale de 18 comprimés).

35 kg du poids corporel et plus: Quatre comprimés comme dose initiale, encore 4 comprimés après 8 heures et ensuite 4 comprimés deux fois par jour (matin et soir) pendant les deux prochains jours (série totale de 24 comprimés).

Dose chez les malades atteints d'insuffisance hépatique et rénale

Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été effectuée chez les malades atteints d'insuffisance hépatique ou rénale. La plupart des malades avec un paludisme aigu avec un certain degré d'insuffisance hépatique et/ou rénale associée. Dans les études cliniques, le profil d'événement indésirable n'était pas différent chez les malades avec une insuffisance hépatique légère ou modérée par rapport aux malades avec une fonction hépatique normale. Aucune rectification posologique spécifique n'est nécessaire pour les malades atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée.

4.3 Contre-indications

Les comprimés d'artéméther/luméfantrine sont contre-indiqués chez les malades qui sont hypersensibles au médicament.

- Les malades avec paludisme sévère d'après la définition de l'OMS.
- Les malades qui prennent tout médicament qui est métabolisé par l'enzyme du cytochrome CYP2D6 (par exemple flécaïnide, métoprolol, imipramine, amitriptyline, clomipramine).
- Les malades avec des antécédents de mort subite ou de prolongation congénitale de l'intervalle QTc sur les électrocardiogrammes ou avec toute autre condition clinique connue à prolonger l'intervalle QTc.
- Les malades prenant des médicaments qui prolongent l'intervalle QTc. Ces médicaments incluent:
 - les anti-arythmiques des classes IA et III,
 - les antipsychotiques, les agents anti dépressifs,
 - certains antibiotiques y compris certains agents des classes suivantes: les macrolides, les fluoroquinolones, l'imidazole et les antifongiques triazole,
 - certains antihistaminiques non sédatifs (terfénadine, astémizole),
 - cisapride.
- Les malades avec une histoire d'arythmies cardiaques symptomatiques ou avec une bradycardie pertinente clinique ou avec l'insuffisance cardiaque globale accompagnées de la fraction d'éjection réduite du ventricule gauche.

RÉSUMÉ DU CARACTÉRISTIQUE DU PRODUIT

- Les malades avec les Affections de l'équilibre électrolytique par exemple hypokaliémie ou l'hypomagnésémie.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

1. Prolongement de l'Intervalle QT

Certains antipaludiques (par exemple halofantrine, quinine, quinidine) y compris les comprimés d'artéméther/luméfantrine ont été associés avec le prolongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme.

Évitez les comprimés d'artéméther/luméfantrine chez les malades:

- Avec un prolongement congénital de l'intervalle QT (par exemple syndrome QT long) ou toute autre condition clinique qui prolonge l'intervalle QTc telle que les malades avec une histoire d'arythmies cardiaques symptomatiques, avec une bradycardie pertinente clinique ou une maladie cardiaque sévère.
- Avec des antécédents du prolongement congénital de l'intervalle QT ou mort subite.
- Avec des Affections connus de l'équilibre électrolytique, par exemple hypokaliémie ou hypomagnésémie.
- Recevant d'autres médicaments qui prolongent l'intervalle QT tels que les médicaments de la classe IA (quinidine, procaïnamide, disopyramide) ou de la classe III (amiodarone, sotalol) les agents anti-arythmisants; les antipsychotiques (pimozide, ziprasidone); les anti dépressifs; certains antibiotiques (antibiotiques macrolides, antibiotiques fluoroquinolones, imidazole et les antifongiques triazole); certains antihistaminiques non sédatifs (terfénadine, astémizole) ou cisapride.
- Recevant des médicaments qui sont métabolisées par l'enzyme du cytochrome CYP2D6 qui possèdent également des effets cardiaques (par exemple flécaïnide, imipramine, amitriptyline, clomipramine).

2. L'emploi des médicaments du prolongement QT et d'autres antipaludiques

Administrez l'halofantrine et les comprimés d'artéméther/luméfantrine en moins d'un mois l'un de l'autre dû à la longue demi-vie d'élimination de luméfantrine (3 à 6 jours) et des effets additionnels possibles sur l'intervalle QT.

N'administrez pas les antipaludiques en même temps que les comprimés d'artéméther/luméfantrine, à moins qu'il n'y ait pas d'autre option de traitement, due aux données d'innocuité limitées.

Employez avec soin les médicaments qui prolongent l'intervalle QT, y compris les antipaludiques tels que quinine et quinidine, après les comprimés d'artéméther/luméfantrine, dû à la longue demi-vie d'élimination de luméfantrine (3 à 6 jours) et des effets additionnels possibles sur l'intervalle QT.

Si la méfloquine est administrée immédiatement avant les comprimés d'artéméther/luméfantrine, il pourrait y avoir une exposition réduite au luméfantrine, possiblement due à une diminution induite par la méfloquine dans la production biliaire. D'où, surveillez les malades pour une efficacité réduite et encouragez la consommation de la nourriture tout en prenant les comprimés d'artéméther/luméfantrine.

3. Interactions médicamenteuses avec CYP3A4

Quand les comprimés d'artéméther/luméfantrine sont administrés en même temps que les substrats du CYP3A4, ceci produirait des concentrations diminuées du substrat et une perte possible de l'efficacité du substrat. Quand les comprimés d'artéméther/luméfantrine sont administrés en même temps qu'un inhibiteur du CYP3A4, y compris le jus de pamplemousse, ceci produirait des concentrations accrues d'artéméther et/ou de luméfantrine et potentialiserait le prolongement QT. Quand les comprimés d'artéméther/luméfantrine sont administrés en même temps que les inducteurs du CYP3A4, ceci produirait des concentrations diminuées d'artéméther et/ou de luméfantrine et une perte de l'efficacité antipaludique.

Employez avec soin les médicaments qui ont un effet mixte sur le CYP3A4, surtout les médicaments antirétroviraux et ceux qui ont un effet sur l'intervalle QT chez les malades prenant les comprimés d'artéméther/luméfantrine.

Les comprimés d'artéméther/luméfantrine réduiraient l'efficacité des anticonceptionnels hormonaux. D'où, avisez aux malades employant le timbre transdermique oral ou autres anticonceptionnels hormonaux systémiques d'utiliser une autre méthode anticonceptionnelle non hormonale.

4. Interactions médicamenteuses avec le CYP2D6

L'administration des comprimés d'artéméther/luméfantrine avec les médicaments qui sont métabolisés par le CYP2D6 augmenterait significativement les concentrations plasmatiques du médicament administré simultanément et augmenterait le risque d'effets indésirables. Plusieurs médicaments métabolisés par le CYP2D6 peuvent prolonger l'intervalle QT et il ne faut pas les administrer avec les comprimés d'artéméther/luméfantrine dû à l'effet additionnel possible sur l'intervalle QT (par exemple flécaïnide, imipramine, amitriptyline, clomipramine).

5. Recrudescence

La nourriture augmente l'absorption d'artéméther et de luméfantrine après l'administration des comprimés d'artéméther/luméfantrine. Surveillez de près les malades qui ont une aversion à la nourriture durant le traitement puisque le risque d'une recrudescence serait plus grand.

En cas d'une infection recrudescence à *P. falciparum* après le traitement avec les comprimés d'artéméther/luméfantrine, traitez les malades avec un différent médicament antipaludique.

6. Insuffisance hépatique et rénale

Les comprimés d'artéméther/luméfantrine n'ont pas été étudiés pour l'efficacité et l'innocuité chez les malades atteints d'insuffisance hépatique et/ou rénale sévère.

7. Infection à *Plasmodium vivax*

Dans les données limitées (43 malades), les comprimés d'artéméther/luméfantrine sont efficaces à traiter l'étape érythrocytaire de l'infection à *P. vivax*. Cependant, le paludisme récurrent produit par *P. vivax* nécessite un traitement additionnel avec d'autres agents antipaludiques pour atteindre une cure radicale à savoir l'élimination de toute forme hypnozoïte qui resterait latent dans le foie.

8. Emploi durant la grossesse — Grossesse Catégorie C

Les données d'innocuité à partir d'une étude de grossesse par observation d'environ 500 femmes enceintes qui ont été exposées aux comprimés d'artéméther/luméfantrine (y compris un tiers des malades qui étaient exposés durant le premier quart) et les données publiées de plus de 1000 malades enceintes exposées aux dérivés d'artémisinine, n'ont pas montré d'augmentation dans les résultats indésirables de la grossesse ou les effets tératogènes sur le taux de base.

L'efficacité des comprimés d'artéméther/luméfantrine dans le traitement du paludisme non compliqué aigu chez les femmes enceintes n'a pas été établie.

N'employez les comprimés d'artéméther/luméfantrine durant la grossesse que si l'avantage éventuel justifie le risque possible au fœtus.

9. Mères Allaitantes

Il n'est pas connu si l'artéméther ou le luméfantrine sont excrétés dans le lait humain. Parce que plusieurs médicaments sont excrétés dans le lait humain, exercez un soin quand les comprimés d'artéméther/luméfantrine sont administrés à une femme qui allaite. Les données animales suggèrent que tant l'artéméther et le luméfantrine sont excrétés dans le lait maternel. Pesez les avantages de l'allaitement pour une mère et le bébé contre le risque possible de l'exposition du bébé à l'artéméther et au luméfantrine à travers le lait maternel.

10. Emploi pédiatrique

L'innocuité et l'efficacité des comprimés d'artéméther/luméfantrine ont été établies pour le traitement du paludisme non compliqué aigu dans les études qui impliquent les malades pédiatriques pesant 5 kg ou plus. L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les malades pédiatriques qui pèsent moins que 5 kg. Les enfants des pays non endémiques n'ont pas été compris dans les essais cliniques.

11. Emploi Gériatrique

Les études cliniques des comprimés d'artéméther/luméfantrine n'ont pas compris les nombres suffisants de sujets de 65 ans et plus pour déterminer s'ils répondaient différemment des individus plus jeunes. En général, considérez la plus grande fréquence de la dysfonction hépatique, rénale ou cardiaque et de la maladie concomitante ou autre traitement médicamenteux chez les malades âgés quand on prescrit les comprimés d'artéméther/luméfantrine.

12. Insuffisance hépatique et rénale

Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été effectuée chez les malades avec insuffisance hépatique ou rénale. Les comprimés d'artéméther/luméfantrine n'ont pas été étudiés pour l'efficacité et l'innocuité chez les malades atteints d'insuffisance hépatique et/ou rénale sévère. Aucune rectification posologique n'est nécessaire chez les malades avec insuffisance hépatique et/ou rénale légère à modérée.

4.5 Interaction avec d'autres produits médicaux et d'autres formes d'interaction

Kétoconazole:

L'administration orale concomitante de kétoconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4, avec une dose unique des comprimés d'artéméther/luméfantrine a produit une augmentation modérée dans l'exposition à l'artéméther, à dihydroartémisinine (DHA, métabolite d'artéméther) et au luméfantrine dans une étude effectuée chez 15 individus sains. Aucune rectification posologique des comprimés d'artéméther/luméfantrine n'est nécessaire quand ils sont administrés avec le kétoconazole ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4. Cependant, due à la possibilité pour les concentrations accrues de luméfantrine qui pourrait mener au prolongement QT, employez les comprimés d'artéméther/luméfantrine avec soin quand ils sont administrés avec les médicaments qui inhibent le.

Emploi Antérieur de Méfloquine:

L'administration de trois doses de méfloquine suivie après 12 heures par une posologie à 6 doses des comprimés d'artéméther/luméfantrine chez 14 volontaires sains n'a montré aucun effet de la méfloquine sur les concentrations plasmatiques de la proportion de l'artéméther ou de l'artéméther/DHA. Cependant, l'exposition au luméfantrine était réduite, possiblement due à l'absorption plus basse secondaire à une diminution induite par la méfloquine dans la production biliaire. Surveillez les malades pour l'efficacité diminuée et encouragez la consommation de la nourriture avec l'administration des comprimés d'artéméther/luméfantrine.

Métabolisme du CYP3A4: Anticonceptionnels hormonaux et médicaments antirétroviraux:

L'artéméther induit le CYP3A4 et tant l'artéméther et le luméfantrine sont principalement métabolisés par le CYP3A4.

Les comprimés d'artéméther/luméfantrine peuvent réduire l'efficacité des anticonceptionnels hormonaux. D'où, avisez aux malades employant le timbre transdermique oral ou autres anticonceptionnels hormonaux systémiques d'utiliser une méthode anticonceptionnelle non hormonale additionnelle.

RÉSUMÉ DU CARACTÉRISTIQUE DU PRODUIT

Les médicaments antirétroviraux (ART), tels que les inhibiteurs de protéase et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, ont des compositions variables d'inhibition, d'induction ou de compétition pour le CYP3A4. Aucune étude formelle d'interaction de médicament à médicament entre les comprimés d'artéméther/luméfantrine et les ART n'a été effectuée. Cependant, employez les comprimés d'artéméther/luméfantrine avec soin chez les malades qui prennent les ART puisque le résultat serait une augmentation dans les concentrations de luméfantrine produisant un prolongement QT ou une diminution dans les concentrations des ART apportant une perte de l'efficacité ou une diminution dans les concentrations de l'artéméther et/ou de luméfantrine produisant une perte dans l'efficacité antipaludique des comprimés d'artéméther/luméfantrine.

Substrats du CYP2D6:

Le luméfantrine inhibe le CYP2D6 *in vitro*. L'administration des comprimés d'artéméther/luméfantrine avec les médicaments qui sont métabolisés par le CYP2D6 augmenterait significativement les concentrations plasmatiques du médicament administré en même temps et augmenterait le risque d'effets indésirables. Beaucoup de médicaments métabolisés par le CYP2D6 peuvent prolonger l'intervalle QT et ne les administrez pas avec les comprimés d'artéméther/luméfantrine dû à l'effet additionnel possible sur l'intervalle QT (par exemple, flécaïnide, imipramine, amitriptyline, clomipramine).

Emploi séquentiel de Quinine:

Une dose unique de quinine intraveineuse (10 mg/kg poids corporel) en même temps que la dose finale d'une posologie à 6 doses des comprimés d'artéméther/luméfantrine n'a montré aucun effet de la quinine intraveineuse sur l'exposition systémique de DHA ou de luméfantrine. L'exposition de la quinine n'a pas été modifiée non plus. L'exposition à l'artéméther a été diminuée. Cette réduction dans l'exposition de l'artéméther n'est pas cliniquement significative. Cependant, employez la quinine et les autres médicaments qui prolongent l'intervalle QT avec soin après un traitement avec les comprimés d'artéméther/luméfantrine dû à la longue demi-vie d'élimination de luméfantrine et la possibilité d'effets additionnels QT.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse: Catégorie C

Les données d'innocuité d'une étude de grossesse par observation d'environ 500 femmes enceintes qui étaient exposées aux comprimés d'artéméther/luméfantrine (y compris un tiers des malades qui étaient exposés dans le premier quart) et les données publiées de plus de 1000 malades enceintes qui étaient exposées aux dérivés de l'artémisinine, n'ont pas montré d'augmentation dans les résultats indésirables de la grossesse ni d'effets tératogènes sur le taux de base.

L'efficacité des comprimés d'artéméther/luméfantrine dans le traitement du paludisme non compliqué aigu chez les femmes enceintes n'a pas été établie.

N'employez les comprimés d'artéméther/luméfantrine durant la grossesse que si l'avantage éventuel justifie le risque possible au fœtus.

Allaitement

Il n'est pas connu si l'artéméther ou le luméfantrine sont excrétés dans le lait humain. Parce que plusieurs médicaments sont excrétés dans le lait humain, exercez un soin quand les comprimés d'artéméther/luméfantrine sont administrés à une femme qui allaite. Les données animales suggèrent que l'artéméther et le luméfantrine sont excrétés dans le lait maternel. Pesez les avantages de l'allaitement à la mère et au bébé contre le risque possible de l'exposition du bébé à l'artéméther et au luméfantrine à travers le lait maternel.

4.7 Effets sur la capacité de conduire et l'opérer les machines

Avisez les malades recevant l'artéméther et le luméfantrine qu'il peut y avoir vertige ou fatigue/asthénie et en ce cas là ils sont déconseillés de conduire ou d'opérer les machines

4.8 Effets indésirables

Affections du système lymphatique et sanguin: éosinophilie

Affections de l'oreille et du labyrinthe: acouphène

Affections oculaires: conjonctivite

Affections gastro-intestinales: constipation, dyspepsie, dysphagie, ulcère gastro duodénal

Affections généraux: trouble de la démarche

Infections et infestations: abcès, acrodermatite, bronchite, infection de l'oreille, gastroentérite, infection helminthique, infection de l'ankylostome, impétigo, grippe, infection des voies respiratoires inférieures, paludisme, naso-pharyngite, herpes oral, pneumonie, infection des voies respiratoires, abcès sous-cutané, infection des voies respiratoires supérieures, infections des voies urinaires.

RÉSUMÉ DU CARACTÉRISTIQUE DU PRODUIT

Investigations: aminotransférase alanine augmenté, aminotransférase aspartate augmenté, diminution d'hématocrite, morphologie lymphocyte anormale, compte plaquettaire diminué, compte plaquettaire augmenté, leucocytémie diminuée, leucocytémie augmentée

Affections du métabolisme et nutritifs: hypokaliémie

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif: douleur dorsale

Affections du système nerveux: ataxie, clonus, retard de la motricité fine, hyperréflexivité, hypoesthésie, nystagmus, tremblement

Affections psychiatriques: agitation, changements d'humeur

Affections rénales et urinaires: hématurie, protéinurie

Affections respiratoires, thoraciques et du médiastin: asthme, douleur du pharyngo-larynx

Affections de la peau et du tissu sous-cutané: urticaire.

Expérience après la mise en marché

Les réactions indésirables suivantes ont été identifiées durant l'emploi après l'approbation des comprimés d'artéméther/luméfantrine. Parce que ces épisodes sont observés volontairement d'une démographie de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'évaluer correctement leur fréquence ou d'établir un rapport de cause à effet à l'exposition du médicament.

L'hypersensibilité y compris urticaire et œdème de Quincke. Des réactions cutanées sérieuses (éruption bulleuse) ont été rarement observées.

4.9 Surdosage:

Il n'existe pas d'information sur les surdosages des comprimés d'artéméther/luméfantrine supérieurs que les doses recommandées pour le traitement.

En cas de surdosage soupçonné, administrez de manière appropriée un traitement symptomatique et d'appui, qui pourrait inclure l'électrocardiographie et la surveillance de l'électrolyte sanguin.

5. Propriétés pharmacologiques

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmaco thérapeutique : Antipaludique

Les comprimés d'artéméther/luméfantrine, une proportion fixe de 1:6 parties d'artéméther et de luméfantrine, respectivement, sont un agent antipaludique. L'artéméther est rapidement métabolisé dans un métabolite actif dihydroartémisinine (DHA). L'activité antipaludique de l'artéméther et DHA a été attribuée au groupe caractéristique endo peroxyde. Le mécanisme exact par lequel le luméfantrine exerce son effet antipaludique n'est pas bien défini. Les données disponibles suggèrent que luméfantrine inhibe la formation de [3-hématine par la formation d'un complexe avec hémène. Tant l'artéméther et le luméfantrine inhibent l'acide nucléique et la synthèse des protéines.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après l'administration des comprimés d'artéméther/luméfantrine aux volontaires sains et aux malades atteints du paludisme, l'artéméther est absorbé avec des concentrations plasmatiques maximales réalisées environ 2 heures après la posologie. L'absorption de luméfantrine, un composé hautement lipophile, commence après un temps de réponse de jusqu'à 2 heures, avec des concentrations plasmatiques maximales d'environ 6 à 8 heures après l'administration.

Distribution

L'artéméther et le luméfantrine ont tous les deux une haute liaison aux protéines sériques humaines *in vitro* (95,4% et 99,7%, respectivement). Dihydroartémisinine est également liée aux protéines sériques humaines (47% à 76%). La liaison des protéines aux protéines plasmatiques humaines est linéaire.

Biotransformation

Dans les microsomes hépatiques humains et les enzymes recombinantes du CYP450, le métabolisme de l'artéméther était principalement catalysé par le CYP3A4/5. Dihydroartémisinine (DHA) est un métabolite actif de l'artéméther. Le métabolisme de l'artéméther était également catalysé jusqu'à un moindre degré par CYP2B6, CYP2C9 et CYP2C19.

Dans les microsomes hépatiques humains et les enzymes recombinants du CYP450, le luméfantrine était principalement métabolisé par le CYP3A4 au desbutyle-luméfantrine. L'exposition systémique au métabolite desbutyle-luméfantrine était moins qu'1% de l'exposition au composé mère.

L'artéméther et DHA sont éliminés du plasma avec une demi-vie d'élimination d'environ 2 heures. Le luméfantrine est éliminé plus lentement, avec une demi-vie d'élimination terminale de 3 à 6 jours chez les volontaires sains et chez les malades atteints du paludisme à falciparum. Les caractéristiques démographiques telles que le sexe et le poids ne semblent avoir aucun effet pertinent clinique sur les pharmacocinétiques de l'artéméther et le luméfantrine.

Aucunes données sur l'excrétion urinaire ne sont disponibles pour les humains.

5.3 Données d'innocuité précliniques

Toxicité générale

Les changements principaux observés dans les études de toxicité de dose répétée étaient associés à l'action pharmacologique espérée sur les érythrocytes, accompagnés par l'hématopoïèse secondaire réceptive.

Cancérogenèse

Les études de cancérogénicité n'étaient pas effectuées.

Mutagenèse

Aucune évidence de mutagénicité n'a été observée. L'association d'artéméther/luméfantrine a été évaluée à l'aide du test de mutagénicité sur *Salmonella* et *iisc/zen'cAza/microsome* mammélien, le test de mutation de gènes avec la cellule CHO V79, le test cytogénétique *in vitro* sur les cellules CHO et le test *in vivo* du micronoyau sur le rat.

Études de Reproduction/Déficiences de Fertilité

Les taux de grossesse étaient réduits par environ une moitié dans les rats femelles bourrées des doses de 1000 mg/kg (environ 9 fois la dose clinique d'après les comparaisons d'étendue de surface corporelle) pendant 2 à semaines avec l'association d'artéméther et luméfantrine. Les rats mâles bourrés des doses de 30 mg/kg (environ un tiers la dose clinique) pendant 70 jours ont montré des augmentations dans le sperme anormal (87 % anormal) et les poids testiculaires accrus. Des doses plus élevées (environ 9 fois la dose clinique) ont produit une motilité de sperme réduite et des cellules spermatiques anormales à 100 %.

Les études de reproduction sur la toxicité effectuées avec l'association d'artéméther et de luméfantrine ont produit la toxicité maternelle et une perte accrue post-implantation dans les rats et les lapins aux doses ≥ 50 mg/kg/jour (correspondant à environ 7 mg/kg/jour d'artéméther) et 175 mg/kg/jour (correspondant à 25 mg/kg/jour d'artéméther) respectivement. Ces effets n'étaient pas observés aux doses plus basses.

RÉSUMÉ DU CARACTÉRISTIQUE DU PRODUIT

Le luméfantrine tout seul n'a produit aucun signe de toxicité reproductive ou de développement aux doses jusqu'à 1,000 mg/kg/jour dans les rats et les lapins.

L'embryotoxicité a été observée dans les études de reproduction sur la toxicité effectuées sur le rat et le lapin avec l'artéméther, un dérivé de l'artémisinine. Les artémisinines (par exemple l'artésunate) sont embryotoxiques.

L'artéméther a produit des augmentations dans la perte post-implantation et la tératogénicité (caractérisées comme une basse incidence de malformations cardiovasculaire et squelettique) dans les rats à 19,4 mg/kg et les lapins à 30 mg/kg. La toxicité maternelle a également été observée dans les lapins à 30 mg/kg/jour. Aucun autre effet indésirable n'a été observé aux doses plus basses dans les lapins. La dose d'effet non observée était 3 mg/kg/jour dans les rats et 25 mg/kg/jour dans les lapins.

La dose embryotoxique de l'artéméther, 20 mg/kg/jour dans le rat, produit les expositions d'artéméther et de dihydroartémisinine analogues à celles atteintes chez les humains.

L'artésunate, un composé d'associations structurelle, a également produit des augmentations dans la perte post-implantation et la tératogénicité (basse incidence de malformations cardiovasculaire et squelettique) dans les rats à 6 mg/kg et à la plus basse dose testée dans les lapins, à savoir 5 mg/kg/jour.

Pharmacologie Cardiovasculaire

Dans les études de toxicité effectuées dans les chiens aux doses ≥ 600 mg/kg/jour seulement, il y avait quelque évidence du prolongement de l'intervalle QTc, aux doses plus élevées que celles destinées pour emploi chez l'homme. Dans un essai *in vitro* des canaux d'HERG exprimés de manière stable dans les cellules HEK293, le luméfantrine et le métabolite principal desbutyle-luméfantrine ont montré une certaine possibilité inhibitrice dans un des courants responsable pour la repolarisation cardiaque. La puissance était plus basse que les autres médicaments antipaludiques testés. À partir des valeurs estimées IC_{50} , l'ordre de puissance du blocage du courant HERG était halofantrine ($IC_{50} = 0,04$ μM) > chloroquine (2,5 μM) > méfloquine 2,6 μM) > desbutyle-Luméfantrine (5,5 μM) > Luméfantrine (8,1 μM). Les études cliniques montrent que le prolongement du QTcF peut avoir lieu avec une posologie standard d'artéméther et de luméfantrine

6. Renseignements Pharmaceutiques

6.1 Liste d'Excipients

Amidon de maïs, dioxyde de silicium colloïdal, glycolate d'amidon sodique, Hypromellose E 15, Chlorure de méthylène, cellulose microcristalline RQ102, faiblement substitué Hydroxypropylcellulose et stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Aucune

6.3 Durée de vie

3 ans

6.4 Précautions spéciales de conservation

Ne pas stocker au-dessus de 30°C. Conserver les comprimés dans des blisters en fourni carton afin d'protéger de la lumière.

6.5 Nature et contenue du récipient

Plaquette alvéolaire de 18 comprimés; 30 plaquettes pareilles emballées dans une boîte avec notice.

6.6 Précaution spéciale pour l'élimination

Aucune exigence spéciale.

Débarrassez-vous de tout produit ou déchet non utilisé d'après les exigences locales.

RÉSUMÉ DU CARACTÉRISTIQUE DU PRODUIT

7. Fournisseur

Macleods Pharmaceuticals Ltd.

304, Atlanta Arcade, Marol Church Road,

Andheri (East), Mumbai- 400 059,

Inde

Téléphone: +91-22-66762800

Fax: +91-22-2821 6599

E-mail: exports@macleodsphara.com

8. Numéro de Référence de l'OMS (Programme de Pré qualification)

9. Date de la première Pré qualification/du dernier renouvellement

10. Date de Révision du Texte:

Conditions de prescription et de délivrance :

Liste I