

1. Dénomination du médicament

ALM DS (artéméther 80mg 480mg comprimés et de luméfantrine)

2. Composition qualitative et quantitative

Un comprimé contient 80 mg d'artéméther et 480 mg de luméfantrine.

Pour une liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. Forme pharmaceutique

Comprimé.

4. Données cliniques

4.1 Indications thérapeutiques

ALM DS est indiqué pour le traitement des maladies aiguës paludisme simple à *Plasmodium falciparum* chez l'adulte, enfant et nourrisson de 5 kg et plus.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée d'antipaludéens .

4.2 Posologie et mode d'administration

Les comprimés pour administration orale.

Pour augmenter l'absorption, ALM DS doit être pris avec de la nourriture ou une boisson lactée (voir section 5.2). Si les patients sont incapables de tolérer la nourriture, ALM DS doit être administré, mais l'exposition systémique peut être réduit. Les patients qui vomit dans l'heure de la prise du médicament doit répéter la dose.

Pour l'administration à des enfants et des bébés, le comprimé peut être écrasé.

Les adultes et les enfants pesant 35 kg et plus

Pour les patients de 12 ans et plus et 35 kg de poids de corps et au-dessus, un cours de traitement comprend six doses de quatre comprimés c.-à-d. total de 24 comprimés, étant donné sur une période de 60 heures comme suit : la première dose de quatre comprimés, donné au moment du diagnostic initial, devrait être suivi de cinq autres doses de quatre comprimés administré 8, 24, 36, 48 et 60 heures par la suite.

Les enfants et les nourrissons pesant 5 kg à moins de 35 kg

Un six doses est recommandé avec 1 à 3 comprimés par dose, selon le poids corporel :
5 à moins de 15 kg de poids corporel : la première dose d'un comprimé, donné au moment du diagnostic initial, devrait être suivi de cinq autres doses de un comprimé donné à 8, 24, 36, 48 et 60 heures par la suite.

15 à moins de 25 kg de poids corporel : la première dose de deux comprimés, donné au moment du diagnostic initial, devrait être suivi de cinq autres doses de deux comprimés à 8, 24, 36, 48 et 60 heures par la suite.

25 à moins de 35 kg de poids corporel : la première dose de trois comprimés, donné au moment du diagnostic initial, devrait être suivi de cinq autres doses de trois comprimés administré 8, 24, 36, 48 et 60 heures par la suite.

4.3 Contre-indications

ALM DS est contre-indiqué pour :

- les patients présentant une hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients.
- les patients souffrant de paludisme sévère selon définition de l'OMS*.
- les patients qui prennent un médicament qui est métabolisé par le cytochrome CYP2D6 (p. ex. Le métoprolol, l'imipramine, la clomipramine, tryptizol).
Chez les patients ayant des antécédents familiaux de mort subite ou de prolongation congénitale de l' intervalle QTc sur les électrocardiogrammes, ou avec tout autre état clinique connus pour allonger l' intervalle QTc.
- les patients qui prennent des médicaments qui sont connus pour allonger l' intervalle QTc (proarrhythmique). Ces médicaments comprennent :
 - d'antiarythmiques classes IA et III,
 - neuroleptiques, antidépresseurs , les agents
 - Certains antibiotiques dont certains agents des catégories suivantes : macrolides, fluoroquinolones, l'imidazole et agents antifongiques triazolés,
 - Certains antihistaminiques non sédatifs (astémizole, terfénadine),
 - cisapride.
 - flecainide

Chez les patients ayant des antécédents d' arythmie cardiaque symptomatique ou avec bradycardie cliniquement significative ou avec insuffisance cardiaque congestive accompagnée d'une diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche.

- Les patients présentant des troubles de l'équilibre électrolytique par exemple ou d'une hypokaliémie hypomagnésémie.
- les patients qui prennent des médicaments qui sont des inducteurs du CYP3A4 tels que la rifampicine, la carbamazépine, phénytoïne, millepertuis (*Hypericum perforatum*).

(*Présence d'une ou plusieurs des caractéristiques cliniques ou biologiques :

Manifestation clinique : Prostration ; altération de la conscience ou unarousable coma ; défaut d'aliments ; la respiration profonde, la détresse respiratoire (respiration acidotique) ; de multiples convulsions ; un choc ou à un collapsus circulatoire ; œdème pulmonaire (radiologiques) ; saignements anormaux ; jaunisse clinique hémoglobininurie ; Test de laboratoire : anémie normochrome sévère ; hémoglobuninuria ; hypoglycémie ; acidose métabolique ; insuffisance rénale ; hyperparasitemia hyperlactatemia ;)

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

ALM DS ne doit pas être utilisé dans le premier trimestre de la grossesse dans les cas où d'autres antipaludéens appropriés et efficaces sont disponibles (voir la section 4.6).

ALM DS n' a pas été évalué pour le traitement du paludisme grave, y compris des cas de paludisme cérébral ou d'autres manifestations graves tels que l'œdème pulmonaire ou rénale.

En raison de données limitées sur l'innocuité et l'efficacité, ALM DS ne doit pas être administré simultanément avec tout autre agent antimalarique (voir section 4.5) à moins qu'il n'y a pas d'autre option de traitement.

Si un patient se détériore tout en tenant ALM DS, traitement alternatif pour le paludisme doit être débuté sans délai. Dans de tels cas, la surveillance de l'ECG est recommandée et des mesures devraient être prises pour corriger les troubles électrolytiques.

La longue demi-vie d'élimination de la luméfantrine doivent être pris en compte lors de l'administration de la quinine chez les patients précédemment traités par ALM DS.

Si la quinine est donné après DS ALM, une surveillance étroite de l'ECG est recommandée (voir rubrique 4.5).

Si ALM DS est donné après la méfloquine, une surveillance étroite de l'apport alimentaire est recommandée (voir rubrique 4.5).

Chez les patients précédemment traités par l'halofantrine, ALM DS ne doit pas être administré au plus tôt un mois après la dernière dose de l'halofantrine.

ALM DS n' est pas indiqué et n'a pas été évalué pour la prophylaxie.

ALM DS doivent être utilisés avec prudence chez les patients sur les ARTs car une réduction de l'artéméter, DHA, et/ou les concentrations de luméfantrine peut entraîner une diminution de l'efficacité des antipaludiques ALM DS, (voir rubrique 4.5).

Comme d'autres antipaludéens (p. ex. L'halofantrine, la quinine et la quinidine) ALM DS a le potentiel de causer de l'intervalle QT (voir section 5.1).

La prudence est recommandée lors de l'association ALM DS avec médicaments présentant une variable de l'inhibition, l'induction modérée ou concurrence pour le CYP3A4 comme les effets thérapeutiques de certains médicaments pourraient être modifiées. Les médicaments qui ont un effet inhibiteur mixte induction/sur le CYP3A4, en particulier les antirétroviraux, tels que les inhibiteurs de la protéase du VIH et non-nucléosidiques de la transcriptase inverse doit être utilisé avec prudence chez les patients prenant de l'ALM DS (voir rubriques 4.5 et 5.2).

La prudence est recommandée lors de l'association ALM DS avec des contraceptifs hormonaux. ALM DS peut réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux. Par conséquent, les patients traités par voie orale, dispositif transdermique, ou d'autres contraceptifs hormonaux systémiques devraient être avisés d'utiliser une autre méthode non hormonales de contraception pendant environ un mois (voir sections 4.5).

Les patients qui restent opposés à l'alimentation pendant le traitement doit être suivi de près car le risque de recrudescence peut être plus grande.

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, une augmentation cliniquement significative de l'exposition à l'artéméter et de luméfantrine et/ou leurs

métabolites ne peut être exclue. En conséquence, la prudence devrait être exercée dans les patients avec une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale sévère

Pas d'études spécifiques ont été menées dans ce groupe de patients. Il n'y a pas d'excrétion rénale de la luméfantrine, l'artéméther et la dihydroartémisinine dans des études menées chez des volontaires sains et de l'expérience clinique est limitée. Aucun ajustement posologique de l'utilisation d' ALM DS chez les patients avec insuffisance rénale est recommandée. La prudence est conseillée lors de l'administration ALM DS pour les patients présentant une insuffisance rénale sévère. Chez ces patients, l'ECG et la surveillance de la kaliémie est recommandée.

Insuffisance hépatique sévère

Pas d'études spécifiques ont été menées dans ce groupe de patients. Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. La prudence est conseillée lors de l'administration ALM DS pour les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Chez ces patients, l'ECG et la surveillance de la kaliémie est recommandée.

Personnes âgées

Il n'y a pas d'informations suggérant que la posologie chez les patients âgés de plus de 65 ans devrait être différente de celle des adultes plus jeunes.

De nouvelles infections

Les données d'un nombre limité de patients dans une zone d'endémie montrent que de nouvelles infections peuvent être traitées avec un deuxième cours d' ALM DS. En l'absence de données de l'étude de cancérogénicité, et en raison de l'absence d'expérience clinique, plus de deux cours d'ALM DS ne peut pas être recommandé.

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

Contre-indications de l'utilisation concomitante

Interaction avec les médicaments connus pour allonger l' intervalle QTc

ALM DS est contre-indiqué avec l'utilisation concomitante de médicaments (ils peuvent causer du QTc et de torsades de pointes) tels que : des antiarythmiques classes IA et III, les neuroleptiques et les agents d'antidépresseur, certains antibiotiques dont certains agents des catégories suivantes : macrolides, fluoroquinolones, l'imidazole et agents antifongiques triazolés, certains antihistaminiques non sédatifs (terfénadine, astémizole, cisapride, flécaïnide) (voir la section 4.3)

Interaction avec les médicaments métabolisés par le CYP2D6

La luméfantrine inhibe le CYP2D6 in vitro. Cela peut être particulièrement pertinence clinique pour les composés avec un faible index thérapeutique. La co-administration d' ALM DS avec les médicaments qui sont métabolisés par cette norme iso-enzyme est contre-indiqué (par exemple, les neuroleptiques et les antidépresseurs tricycliques,

métoprolol, tels que l'imipramine, Amitriptyline, clomipramine) est contre-indiquée (voir rubriques 4.3 et 5.2).

Interaction avec les puissants inducteurs du CYP3A4 tels que la rifampicine

L'administration orale de la rifampicine (600 mg par jour), un inducteur du CYP3A4, avec ALM DS comprimés (6 doses sur 3 jours) dans six co-infectés par le VIH-1 et la tuberculose le paludisme sans adultes a abouti à une diminution significative de l'exposition à l'artéméther (89 %), le DHA (85 %) et de luméfántrine (68 %) par rapport aux valeurs d'exposition après l'ALM DS seulement. L'utilisation concomitante de puissants inducteurs du CYP3A4 tels que la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne, le millepertuis est contre-indiqué avec l'ALM DS (voir rubrique 4.3).

Inducteurs ne doit pas être administré au moins un mois après l'administration, à moins qu'ALM DS d'utiliser comme jugé critique par le prescripteur.

Associations déconseillées

L'interaction avec d'autres antipaludiques (voir section 4.4)

Données sur l'innocuité et l'efficacité sont limitées, et l'ALM DS ne doit donc pas être administré en même temps que d'autres antipaludéens à moins qu'il n'y a pas d'autre option de traitement (voir rubrique 4.4).

Si ALM DS est donné à la suite de l'administration de méfloquine ou de la quinine, une surveillance étroite de l'ingestion de nourriture (méfloquine) ou de l'ECG (quinine) est conseillée. La longue demi-vie d'élimination de la luméfántrine doivent être pris en compte lors de l'administration de la quinine chez les patients précédemment traités par ALM DS. Chez les patients précédemment traités par l'halofantrine, ALM DS ne doit pas être administré au plus tôt un mois après la dernière dose de l'halofantrine (voir section 4.4).

La méfloquine

Une étude sur les interactions médicamenteuses avec ALM DS dans l'homme impliqué l'administration d'une dose de 6 à 60 heures chez des volontaires en bonne santé qui a commencé à 12 heures après la fin d'un 3 doses de méfloquine méfloquine Plasma ou placebo. à partir du moment où les concentrations d'addition d'ALM DS n'ont pas été touchées par rapport à un groupe qui a reçu de la méfloquine suivi d'un placebo.

Le pré-traitement avec la méfloquine n'a eu aucun effet sur les concentrations plasmatiques de l'artéméther ou l'artéméther/dihydroartémisinine 21/9, mais il y a eu une diminution considérable des taux plasmatiques de la luméfántrine, probablement en raison d'absorption inférieure secondaire à une diminution de la méfloquine-induit la production de bile. Les patients devraient être encouragés à manger au temps de dosage afin de compenser la diminution de la biodisponibilité.

La quinine

Une étude sur les interactions médicamenteuses chez des volontaires sains de sexe masculin ont montré que les concentrations plasmatiques de luméfántrine et la quinine n'ont pas été touchés lorsque la quinine intraveineuse (10 mg/kg p.c. de plus de 2

heures) a été donné l'ordre de 2 heures après la dernière (sixième) dose d'ALM DS (afin de produire des niveaux de pointe de plasma et d'amodiaquine quinine). Les concentrations plasmatiques de l'artéméter et la dihydroartémisinine (DHA) semble inférieure. Dans cette étude, l'administration d'ALM DS pour 14 sujets n'a eu aucun effet sur l'intervalle QTc. La perfusion de quinine seule dans 14 autres sujets a entraîné une prolongation de l'espace QT transitoire, ce qui était conforme à la cardiotoxicité connus de la quinine. Cet effet est légèrement, mais significativement, plus grande lorsque la quinine a été perfusée après DS ALM dans 14 matières supplémentaires. Il semble donc que le risque inhérent de l'intervalle QTc associé à la quinine i.v. a été améliorée par l'administration préalable d'ALM DS.

Associations nécessitant des précautions

Concernant l'utilisation des interactions DS ALM

Interaction avec les inhibiteurs du CYP3A4

Les deux l'artéméter et de luméfantrine sont principalement métabolisé par le cytochrome CYP3A4, mais n'entravent pas cette enzyme aux concentrations thérapeutiques.

Le kétoconazole

L'administration orale concomitante de kétoconazole et de ALM DS conduit à une augmentation modeste (≤ 2 fois) à l'artéméter, DHA, et de luméfantrine dans l'exposition des sujets adultes sains. Cette augmentation de l'exposition à l'antimalarique n'était pas associée à une augmentation des effets secondaires ou des changements de paramètres électrocardiographiques. Sur la base de cette étude, un ajustement de la dose d'ALM DS est considérée comme inutile dans le paludisme à *P. falciparum* les patients lorsqu'il est administré en association avec le kétoconazole ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4.

ALM DS doit être utilisé avec prudence avec les médicaments qui inhibent le CYP3A4 et sont contre-indiqués avec des médicaments qui sont en outre connus pour allonger l'intervalle QTc (voir Section 4.3 Contre-indications), en raison d'un risque potentiel pour l'augmentation des concentrations de luméfantrine qui pourrait mener à la prolongation de l'intervalle QT.

Le jus de pamplemousse

Administration de l'artéméter avec du jus de pamplemousse sur des adultes en bonne santé ont donné lieu à une augmentation d'un facteur deux environ l'exposition systémique à la substance mère. Le jus de pamplemousse devrait être utilisé avec prudence pendant le traitement. DS ALM

L'interaction faible à modéré avec des inducteurs du CYP3A4

Lorsqu'ALM DS est co-administré avec des inducteurs du CYP3A4, il peut entraîner une diminution des concentrations de l'artéméter / luméfantrine et ou et la perte d'efficacité (voir rubrique 4.4).

Interaction avec les médicaments antirétroviraux, tels que les inhibiteurs de protéase et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

Les deux l'artéméther et de luméfantrine sont métabolisés par le CYP3A4. Médicaments anti-rétroviraux (ARTS), tels que les inhibiteurs de protéase et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, sont connus pour avoir des modèles de variables, d'inhibition ou d'induction de la concurrence pour le CYP3A4. ALM DS doivent être utilisés avec prudence chez les patients sur les ARTs car une réduction de l'artéméther, DHA, et/ou les concentrations de luméfantrine peut entraîner une diminution de l'efficacité des antipaludiques ALM DS, et augmenté la luméfantrine concentrations peut entraîner un allongement du QT (voir Section 4.4).

L'association lopinavir/ritonavir

Dans une étude clinique chez des volontaires sains, le lopinavir/ritonavir a diminué l'exposition systémique à l'artéméther et DHA d'environ 40 %, mais a augmenté l'exposition à la luméfantrine par environ 2,3 fois. L'exposition à l'association lopinavir/ritonavir n'ont pas été significativement affectés par l'utilisation concomitante d'ALM DS.

La névirapine

Dans une étude clinique chez des adultes infectés par le VIH, la névirapine réduit significativement la médiane de la C_{max} et l'ASC de l'artéméther par environ 61 % et 72 %, respectivement, et a réduit le délai médian de la C_{max} et l'ASC de la dihydroartémisinine par environ 45 % et 37 %, respectivement. La C_{max} et de l'amodiaquine étaient non significativement réduite par la névirapine. L'artéméther/luméfantrine réduit le délai médian de la C_{max} et l'ASC de la névirapine par environ 43 % et 46 % respectivement.

L'éfavirenz

L'éfavirenz a diminué l'exposition à l'artéméther, DHA, et de luméfantrine par environ 50 %, 45 % et 20 %, respectivement. L'exposition à l'éfavirenz n'ont pas été significativement affectés par l'utilisation concomitante d'ALM DS.

Dans les interactions résultant des effets sur d'autres médicaments DS ALM

Interaction avec les médicaments métabolisés par les enzymes du cytochrome P450

Lorsqu'ALM DS est co-administré avec des substrats du CYP3A4 il peut entraîner une diminution des concentrations de substrat et la perte potentielle de l'efficacité du substrat. Des études chez l'homme ont démontré que l'artémisinine ont une certaine capacité d'inducteurs du CYP3A4 et CYP2C19 et inhiber le CYP2D6 et CYP1A2. Bien que l'ampleur des changements a été généralement faible, il est possible que ces effets pourraient altérer la réponse thérapeutique des médicaments principalement métabolisés par ces enzymes (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Interaction avec les contraceptifs hormonaux

In vitro, le métabolisme de l'éthinyl estradiol et lévonorgestrel n'a pas été induite par l'artéméther, DHA, ou la luméfantrine. Cependant, l'artéméther a été rapporté à

faiblement provoquer, chez les humains, l'activité du CYP2C19, CYP2B6 et CYP3A. Par conséquent, ALM DS peut potentiellement réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux. Les patients utilisant, par voie orale, transdermique ou d'autres contraceptifs hormonaux systémiques devraient être avisés d'utiliser une autre méthode de contraception non hormonale pendant environ un mois (voir rubriques 4.4 et 4.6).

Les interactions aliment/boisson

ALM DS doit être pris avec de la nourriture ou des boissons riches en matières grasses comme le lait que l'absorption de l'artéméther et de luméfantrine est augmentée (voir Section 4.2).

Le jus de pamplemousse devrait être utilisé avec prudence pendant le traitement. DS ALM

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

La Grossesse

Il n'y a pas suffisamment de données sur l'utilisation de l'artéméther et de luméfantrine chez les femmes enceintes. Basé sur des données animales, ALM DS est suspecté d'entraîner des malformations lorsqu'il est administré pendant le premier trimestre de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 5.3) des études sur la reproduction avec l'artéméther ont montré des signes de pertes post-implantation et la tératogénicité chez les rats et les lapins. D'autres dérivés de l'artémisinine ont également démontré le potentiel tératogénique à une augmentation du risque au cours du début de la gestation (voir section 5.3).

Les données de sécurité à partir d'une étude par observation de la grossesse d'environ 500 femmes enceintes qui ont été exposées à l'ALM DS (y compris d'un tiers des patients qui ont été exposés dans le premier trimestre), et publié les données d'une autre plus de 500 femmes enceintes qui ont été exposées à l'artéméther-luméfantrine (y compris plus de 50 patients qui ont été exposés dans le premier trimestre), ainsi que sur des données publiées de plus de 1 000 femmes enceintes qui ont été exposées à l'artémisinine et ses dérivés, n'ont pas montré d'augmentation de résultats défavorables de la grossesse ou des effets tératogènes sur les taux d'arrière-plan.

Traitement DS ALM ne doit pas être utilisé pendant le premier trimestre de grossesse dans les cas où d'autres antipaludéens appropriés et efficaces sont disponibles (voir la section 4.4). Cependant, il ne devrait pas être refusé en cas de danger de mort, lorsqu'il n'y a pas d'autres antipaludéens efficaces sont disponibles. Pendant les deuxième et troisième trimestres, le traitement ne doit être envisagée que si le bénéfice attendu pour la mère est supérieur au risque pour le fœtus.

Les femmes en âge de procréer

Les femmes utilisant, par voie orale, transdermique ou d'autres contraceptifs hormonaux systémiques devraient être avisés d'utiliser une autre méthode non hormonale de contraception pendant environ un mois (voir section 4.4).

La lactation

Les données animales suggèrent excrétion dans le lait maternel, mais aucune donnée n'est disponible chez l'homme. Les femmes prenant DS ALM ne doit pas allaiter pendant leur traitement. En raison de la longue demi-vie d'élimination de la luméfántrine (2 à 6 jours), il est recommandé que l'allaitement ne devrait pas reprendre avant au moins une semaine après la dernière dose d'ALM DS à moins que les avantages potentiels pour la mère et l'enfant l'emportent sur les risques d'ALM DS le traitement.

La fécondité

Il n'y a aucune information sur les effets de l'ALM DS sur la fertilité humaine (voir section 5.3).

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

Les patients recevant l'ALM DS devraient être avertis que des vertiges ou de la fatigue et l'asthénie peuvent survenir dans ce cas, ils ne doivent pas conduire ou utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

La sécurité de l'ALM DS a été évaluée dans 20 essais cliniques avec plus de 3500 patients. Un total de 1810 adultes et adolescents de plus de 12 ans ainsi que les nourrissons et les enfants de 1788 de 12 ans et moins ont reçu ALM DS dans les essais cliniques.

Les effets indésirables rapportés dans les études cliniques et la commercialisation sont présentés ci-dessous conformément au système classe-organe.

Les effets indésirables sont classés en fonction de la fréquence à l'aide de la fréquence MedDRA convention :

Très fréquent ($>1/10$)

Fréquent ($>1/100$, $<1/10$)

Peu fréquent ($>1/1000$ à $<1/100$)

Rare ($>1/10\,000$, $<1/1\,000$)

Très rare ($<1/10\,000$)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Tableau 1 Fréquence des effets indésirables

	Adultes et adolescents de plus de 12 ans	Les nourrissons et les enfants de 12 ans et au-dessous (incidence des
--	---	--

		dépenses)
Troubles du système immunitaire		
Hypersensibilité	Ne sait pas	De rares
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Diminution de l'appétit	Très fréquent	Très fréquent (16,8 %)
Les troubles psychiatriques		
Les troubles du sommeil	Très fréquent	(6,4 %) commune
L'insomnie	Politique	Rare
Troubles du système nerveux central		
Maux de tête	Très fréquent	Très fréquent (17,1 %)
Étourdissements	Très fréquent	(5,5 %) commune
Paresthésies	Politique	--
L'ataxie, l' hypoesthésie	Rare	--
La somnolence	Rare	Rare
Placard	Politique	Rare
Les troubles cardiaques		
Palpitations	Très fréquent	(1,8 %) commune
Prolongée QT de l'électrocardiogramme	Politique	(5,3 %) commune
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Toux	Politique	Très fréquent (22,7 %)
Troubles gastro-intestinaux		
Vomissements	Très fréquent	Très fréquent (20,2 %)
Douleur abdominale	Très fréquent	Très fréquent (12,1 %)
La Nausée	Très fréquent	(6,5 %) commune
La diarrhée	Politique	(8,4 %) commune
Troubles hépatobiliaires		
Les tests de la fonction hépatique a augmenté	Rare	Fréquent (4,1 %)
La peau et du tissu sous-cutané		
Rash	Politique	Fréquent (2,7 %)
Prurit	Politique	Rare
De l'urticaire	Rare	Rare

Quincke*	Ne sait pas	Ne sait pas
L'appareil locomoteur et du tissu conjonctif		
Les arthralgies	Très fréquent	(2,1 %) commune
Myalgies	Très fréquent	Fréquent (2,2 %)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
L'asthénie	Très fréquent	(5,2 %) commune
La fatigue	Très fréquent	(9,2 %) commune
Troubles de la démarche	Politique	--

* : ces effets indésirables ont été rapportés après la commercialisation. Parce que ces événements sont signalés spontanément à partir d'une population de taille incertaine, il est difficile d'estimer leur fréquence.

Déclaration des effets indésirables présumés

Pour signaler des effets indésirables après autorisation du médicament est importante. Il permet la surveillance continue du bilan bénéfices/risques du médicament. Les professionnels de la santé sont priés de signaler tout effet indésirable soupçonné par Yellow Card Scheme (www.mhra.gov.uk/yellowcard).

4.9 Surdosage

Dans les cas de surdosage symptômes et thérapie de soutien devrait être accordée le cas échéant, qui devrait inclure la surveillance de l'ECG et de potassium dans le sang.

5. Propriétés pharmacologiques

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : antipaludéens, schizontocide sanguin, code ATC : P01 BF01.

Effets pharmacodynamiques

ALM DS comprend un rapport fixe de 1:6 parties de l'artéméther et de luméfantrine, respectivement. Le site de l'action antiparasitaire des deux composants est la vacuole digestive du parasite du paludisme, où ils sont considérés d'interférer avec la conversion de l'hème, un intermédiaire toxiques produites au cours de la ventilation de l'hémoglobine, haemozoin non toxique, le paludisme pigment. La luméfantrine est pensée pour interférer avec le processus de polymérisation, tandis que l'artéméther génère des métabolites réactifs en raison de l'interaction entre son pont peroxyde et fer héminique. Les deux l'artéméther et de luméfantrine ont une action secondaire portant sur l'inhibition de l'acide nucléique- et de la synthèse des protéines dans le parasite du paludisme.

Traitement du paludisme simple à P. falciparum aigu

L'efficacité des comprimés DS ALM a été évalué pour le traitement des maladies aiguës, de paludisme non compliqué (défini comme le paludisme à *P. falciparum* symptomatique sans signes et symptômes du paludisme grave ou preuve de dysfonctionnement d'un organe vital) dans cinq études et une étude comparant les 6 doses avec les 4 doses. La densité parasitaire de référence variait de 500/μL - 200 000/μL (0,01 % à 4 % la parasitémie) chez la majorité des patients. Des études ont été menées en bonne santé, ou partiellement à l'abri des adultes et des enfants non immuns (≥ 5 kg de poids de corps) avec un paludisme en Thaïlande, l'Afrique subsaharienne, d'Europe et d'Amérique du Sud.

Critères d'efficacité était composé de :

- 28 jours taux de guérison, proportion de patients avec un jeu de formes asexuées dans les 7 jours sans recrudescence par jour 28
- délais de dédouanement du parasite (PCT), défini comme le temps à partir de la première dose jusqu'à ce que le premier et total a continué la disparition des parasites asexués qui continue pendant encore 48 heures
- délais de dédouanement de la fièvre (FCT), défini comme le temps à partir de la première dose jusqu'à ce que la première fois la température du corps est tombé au-dessous de 37,5°C et est resté en dessous de 37,5°C pendant au moins 48 heures (uniquement pour les patients atteints de température supérieure à 37,5°C à l'inclusion)

L'intention de traiter modifiée (mITT) population inclut tous les patients atteints de paludisme confirmé qui ont reçu au moins une dose du médicament à l'étude. Patients évaluable sont généralement tous les patients qui avaient un jour 7 et jour 28 évaluation parasitologique ou vécu l'échec du traitement par jour 28. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 2 Résultats d'efficacité clinique

Étude n°	Age	La réaction en chaîne par polymérase (PCR), corrigée en fonction de taux de guérison de 28 jours ¹ n/N (%) dans la région de patients évaluable	FCT médian ² [25, 75] th percentile	Median PCT ² [25, 75] th percentile	Situation de l'étude de l'année/ de
A0254	3-62 ans	93/96 (96,9)	N3 =59 35 heures [20, 46]	N =118 44 heures [22, 47]	La Thaïlande 1996-1997

A026	2-63 ans	130/133 (97,7)	N3 =87 22 heures [19, 44]	NA	1997-1998 Thaïlande
A028	12-71 ans	148/154 (96,1)	N3 =76 29 heures [8, 51]	N =164 29 heures [18, 40]	1998-99 Thaïlande
A2401	16 à 66 ans	119/124 (96,0)	N3 =100 37 heures [18, 44]	N =162 42 heures [34, 63]	2001-05 L'Europe, Colombie- britannique
A2403	2 mois-9 ans	289/299 (96,7)	N3 =309 8 heures [8, 24]	N =310 24 heures [24, 36]	2002-03 3 pays en Afrique
B2303CT	3 mois-12 ans	403/419 (96,2)	N3 =323 8 heures [8, 23]	N =452 35 heures [24, 36]	2006-07 5 pays en Afrique
B2303DT	3 mois-12 ans	394/416 (94,7)	N3 =311 8 heures [8, 24]	N =446 34 heures [24, 36]	2006-07 5 pays en Afrique

¹ Le taux de guérison de l'efficacité fondée sur le sang microscopique

² population mITT

³ Pour les patients qui avaient une température corporelle supérieure à 37,5°C au début de l'étude seulement

⁴ Seules les 6 doses à administrer plus de 60 heures de données de groupe est présentée

-CT DS ALM administré en comprimés Les comprimés écrasés

^{DT} -ALM DS comprimés dispersibles

ALM DS n' est pas indiqué pour, et n'a pas été évalué dans le traitement, de paludisme à *P. vivax*, *P. Ou P. malariae* *Ovale*, bien que certains patients dans les études cliniques ont la co-infection par *P. Et P. falciparum* *Vivax* au départ. ALM DS est actif contre les stades sanguins de *Plasmodium vivax*, mais n'est pas actif contre les hypnozoïtes.

Population pédiatrique

Deux études ont été menées

Une étude a été menée en Afrique 2403 à 310 nourrissons et enfants âgés de 2 mois à 9 ans, pesant 5 kg à 25 kg, avec une température axillaire $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$. Résultats des taux de guérison de 28 jours (PCR-corrigé), parasite médian délais de dédouanement (PCT), et la fièvre délais de dédouanement (FCT) sont présentés dans le tableau 3 ci-dessous.

Étude B2303 a été menée en Afrique en 452 nourrissons et enfants, âgés de 3 mois à 12 ans, pesant 5 kg à <35 kg, avec de la fièvre ($>37,5^{\circ}\text{C}$ axillaires ou $\geq 38^{\circ}\text{C}$ par voie rectale) ou des antécédents de fièvre dans les 24 heures précédentes. Cette étude a comparé les comprimés écrasés et comprimés dispersibles. Résultats des taux de guérison de 28 jours (PCR-corrigé), parasite médian délais de dédouanement (PCT), et la fièvre délais de dédouanement (FCT) pour écraser les comprimés sont présentés dans le tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3 Efficacité clinique en poids pour les études pédiatriques

Étude n° Catégorie de poids	Median PCT ¹ [25e, 75 e]	Corrigé par PCR à 28 jours taux de guérison ² n/N (%) dans la région de patients évaluables
Une étude ² 403		
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 B2303CT		
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 Le taux de guérison de l'efficacité fondée sur le sang microscopique

ALM CT DS comprimés administrés sous forme de comprimés écrasés

De l'intervalle QT/QTc :

Adultes et enfants atteints de paludisme

Pour plus d'informations sur le risque de l'intervalle QT/QTc chez les patients voir section 4.4

Les adultes en bonne santé

Chez un adulte en bonne santé du bénévolat en groupes parallèles, y compris un placebo et la moxifloxacine groupe de contrôle (n =42 par groupe), l'administration de la six doses de ALM DS a été associée à l'allongement de l'intervalle QTcF. Les variations moyennes du départ à 68, 72, 96 et 108 heures après la première dose ont été 7,45, 7,29, 6,12 et 6,84 ms, respectivement. À 156 et 168 heures après la première dose, les changements de base de l'intervalle QTcF n' avait aucune différence à partir de zéro. Aucun objet n'avait un >30 ms , ni de référence une augmentation absolue de >500 ms. Contrôle de la moxifloxacine était associée à une augmentation de l'intervalle QTcF par rapport au placebo pendant 12 heures après la dose unique maximale avec un changement à 1 heure après la dose de 14,1 ms.

Dans la population des adultes et des adolescents inclus dans les essais cliniques, 8 patients (0,8 %) recevant une expérience DS ALM > 500 msec QTcB et 3 patients (0,4 %) à l'intervalle QTcF > 500 msec. Prolongation de l'intervalle QTcF > 30 msec a été observée chez 36 % des patients.

Dans des études cliniques menées chez les enfants avec les 6 doses, aucun patient n'avait après la ligne de base l'intervalle QTcF > 500 ms alors que 29,4 % avaient augmentation de l'intervalle QTcF > 30 ms et 5,1 % > 60 msec. Dans des études cliniques menées chez les adultes et adolescents les 6 doses, après la ligne de base de l'allongement de l'intervalle QTcF > 500 msec a été signalé chez 0,2 % des patients, alors que l'augmentation de l'intervalle QTcF > 30 msec a été signalée dans 33,9 % et > 60 msec dans 6,2 % des patients.

Chez l'enfant/enfants population incluse dans les essais cliniques, 3 patients (0,2 %) ont subi une >QTcB 500 msec. Aucun patient n'avait l'intervalle QTcF > 500 msec. Prolongation de l'intervalle QTcF > 30 msec a été observée chez 34 % des enfants de 5 à 10 kg, 31 % d'enfants pesant de 10 à 15 kg et 24 % d'enfants pesant de 15 à 25 kg, et 32 % d'enfants pesant 35 kg.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La caractérisation pharmacocinétique d'ALM DS est limitée par l'absence d'une formulation intraveineuse, et le très haut-inter et intra-individuelle des concentrations plasmatiques et de luméfantrine artéméter et dérivées (paramètres pharmacocinétiques AUC, Cmax).

Absorption

L'artéméter est absorbée rapidement et la dihydroartémisinine, le métabolite actif de l'artéméter, apparaît rapidement dans la circulation systémique avec les concentrations plasmatiques des deux composés atteint environ 2 heures après administration. Valeur moyenne de la Cmax et l'ASC de l'artéméter variait entre 60.0-104 ng/mL et de 146-338 ng·h/mL, respectivement, à la fed des adultes en bonne santé après une dose unique de 80 mg d'ALM DS, l'artéméter/luméfantrine 480 mg. Valeur moyenne de la Cmax et l'ASC de la dihydroartémisinine variait entre 49.7-104 ng/mL et de 169-308 ng·h/mL, respectivement. L'absorption de la luméfantrine, un composé très lipophile, commence après un délai de jusqu'à 2 heures, avec le pic de concentration plasmatique (moyenne entre 5.10-9.80 µg/mL) d'environ 6-8 heures après l'administration. Valeurs moyennes de l'ASC de la luméfantrine variait entre 108 et 243 µg·h/mL. Des aliments améliore l'absorption des deux et l'artéméter luméfantrine : chez des volontaires sains la biodisponibilité relative de l'artéméter était ont plus que doublé, et celle de luméfantrine seize fois comparé avec à jeun quand DS ALM a été prise après un repas riche en lipides.

L'alimentation a également été montré pour augmenter l'absorption de luméfantrine chez les patients atteints de paludisme, bien que dans une moindre

mesure (environ deux fois), probablement en raison de la plus faible teneur en gras de l'aliment ingéré par chez les patients gravement malades. L'interaction des aliments données indiquent que l'absorption de luméfantrine chez des sujets à jeun est très pauvre (en supposant que 100 % d'absorption après un repas riche en lipides, la quantité absorbée chez des sujets à jeun serait <10 % de la dose). Les patients doivent donc être encouragés à prendre le médicament avec une alimentation normale dès que la nourriture peut être tolérée.

La distribution

L'artéméthér et de luméfantrine sont tous deux fortement liés aux protéines sériques humaines *in vitro* (95,4 % et 99,7 %, respectivement). La dihydroartémisinine est aussi liée à la sérum protéines (47-76 %).

Métabolisme

L'artéméthér est rapidement et largement métabolisé (effet de premier passage) à la fois *in vitro* et chez l'homme. Les microsomes de foie métabolisent l'artéméthér pour le principal métabolite biologiquement actif dihydroartémisinine (déméthylation), principalement par l'isoenzyme CYP3A4/5. Ce métabolite a également été détecté chez l'homme *in vivo*.

La dihydroartémisinine est également converti en métabolites inactifs.

La pharmacocinétique de l'artéméthér dans les adultes est dépendant du temps. Au cours de l'administration répétée d'ALM DS, l'artéméthér plasma ont diminué de façon significative, tandis que le taux du métabolite actif (dihydroartémisinine) a augmenté, mais pas à un degré statistiquement significatif. Le rapport du jour 3/jour 1 de l'AUC de l'artéméthér était entre 0,19 et 0,44, et a été entre 1,06 et 2,50 pour la dihydroartémisinine. Cela suggère qu'il y a induction de l'enzyme responsable du métabolisme de l'artéméthér. L'artéméthér et la dihydroartémisinine auraient un léger effet inducteur sur le CYP3A4. Les preuves cliniques de l'induction est compatible avec les données *in vitro* décrites à la section 4.5

La luméfantrine est N-débutylée, principalement par le CYP3A4, dans les microsomes hépatiques. *In vivo* chez les animaux (chiens et rats), de la glucuronidation de luméfantrine a lieu directement après et la biotransformation oxydante. Chez les humains, l'exposition à la luméfantrine augmente avec l'administration répétée d'ALM DS au cours de la période de traitement de 3 jours, en accord avec la lente élimination de la substance (voir la section 5.2 l'élimination). L'exposition systémique au métabolite desbutyl-luméfantrine, pour lequel l'effet antiparasitaire *in vitro* est 5 à 8 fois plus élevée que celle pour la luméfantrine, était de moins de 1 % de l'exposition à la substance mère. Desbutyl-luméfantrine les données ne sont pas disponibles spécifiquement pour une population africaine. *In vitro*, la luméfantrine nuit considérablement l'activité du CYP2D6 à des concentrations plasmatiques thérapeutiques (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Élimination

L'artéméther et la dihydroartémisinine sont rapidement éliminée du plasma avec une demi-vie terminale d'environ 2 heures. La luméfantrine est éliminée très lentement avec une demi-vie d'élimination de 2 à 6 jours. Caractéristiques démographiques telles que le sexe et le poids semblent avoir aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l' ALM DS.

L'excrétion urinaire limitée des données sont disponibles pour l'homme. Dans 16 volontaires en bonne santé, ni l'un ni l' artéméther luméfantrine a été trouvé dans l'urine après l'administration de l' ALM DS, et seulement des traces de dihydroartémisinine ont été détectés (excrétion urinaire de la dihydroartémisinine est élevé à moins de 0,01 % de l' artéméther dose).

Chez les animaux (rats et chiens), pas même l' artéméther a été détectée dans les fèces et l'urine en raison de sa rapide et d'un métabolisme de premier passage, mais de nombreux métabolites (en partie identifiés) ont été détectés dans les selles, la bile et l'urine. La luméfantrine a été excrétée sous forme inchangée dans les fèces et avec des traces que dans l'urine. Métabolites de luméfantrine ont été éliminés en voie biliaire.

La proportionnalité

Pas de proportionnalité à la dose n'a été effectuée. Des données limitées suggèrent une augmentation proportionnelle à la dose de l'exposition systémique à la luméfantrine quand doubler la dose DS ALM. Aucune donnée n'est disponible pour l' artéméther.

Études de biodisponibilité/bioéquivalence

L'exposition systémique à la luméfantrine, l'artéméther et la dihydroartémisinine était similaire après l'administration d' ALM DS sous forme de comprimés et à des adultes en bonne santé.

L'exposition systémique à la luméfantrine est similaire à la suite de l'administration de comprimés dispersibles DS ALM et comprimés intacts chez les adultes en bonne santé. Cependant, l'exposition à l' artéméther et la dihydroartémisinine est significativement inférieur (de 20 à 35 %) pour la forme que pour le comprimé intact. Ces résultats ne sont pas considérés comme cliniquement pertinents pour l'utilisation de la forme de comprimés dans la population pédiatrique depuis l'efficacité adéquate d' ALM DS comprimés dispersibles a été démontré dans cette population. Le comprimé dispersible n'est pas recommandé pour une utilisation chez les adultes.

Populations particulières

Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été réalisée chez les patients âgés. Cependant, il n'y a pas d'informations suggérant que la posologie chez les patients âgés de plus de 65 ans devrait être différente de celle des adultes plus jeunes.

Chez les patients atteints de paludisme, de la C_{max} (CV %) de l'artéméther (observés après la première dose d' ALM DS) ont été 223 (139 %), 198 (90 %) et 174 ng/mL (83 %) en fonction du poids corporel des groupes 5- <15, 15- <25 et 25- <35 kg, respectivement, comparativement à 186 ng/mL (67 %) dans la lutte contre le paludisme

adultes patients. La Cmax moyenne de DHA ont été 54,7 (108 %), 79,8 % (101) et 65,3 ng/mL (36 %), respectivement, par rapport à 101 ng/mL (57 %) dans la lutte contre le paludisme adultes patients. L'ASC de luméfantrine (moyenne de population, couvrant les six doses d' ALM DS) étaient 577, 699 et 1150 µg.h/mL pour les patients atteints de paludisme pédiatrique dans le poids corporel des groupes 5- <15, 15- <25 et 25- <35 kg, respectivement, comparativement à une moyenne de l'AUC de 758 µg.h/mL (87 %) dans la lutte contre le paludisme adultes patients. La demi-vie de l' artéméther et de luméfantrine chez les enfants ne sont pas connus.

Aucune des études pharmacocinétiques ont été effectuées soit en cas d'insuffisance hépatique ou rénale ou chez les personnes âgées. Le principal mécanisme d'approbation des deux et l'artéméther luméfantrine peut être affectée chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, une augmentation cliniquement significative de l'exposition à l' artéméther et de luméfantrine et/ou leurs métabolites ne peut être exclue. En conséquence, la prudence devrait être exercée dans les patients avec une insuffisance hépatique sévère. Basé sur les données pharmacocinétiques dans 16 sujets sains ne présentant pas ou peu l'excrétion rénale de la luméfantrine, l'artéméther et la dihydroartémisinine, aucun ajustement de la dose pour l'utilisation d'ALM DS chez les patients avec insuffisance rénale est conseillée.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité générale

Les principaux changements observés dans les études de toxicité à doses répétées ont été associés à l'action pharmacologique attendue sur les érythrocytes, accompagnée par l' hématoopoïèse secondaire adapté.

Neurotoxicité

Études chez le chien et le rat ont montré que l'injection intramusculaire de l' artéméther a entraîné des lésions cérébrales. Changements observés principalement dans les noyaux du tronc cérébral chromatolysis cytoplasmique éosinophile inclus, granulation, sphéroïdes, apoptose et les neurones. Lésions ont été observées chez des rats ayant reçu des doses de l' artéméther à 25 mg/kg pendant 7 ou 14 jours et les chiens à la dose de 20 mg/kg pendant 8 jours ou plus, mais les lésions n'ont pas été observés après de plus courte durée de médicament ou après l'administration par voie orale. L'estimation de l' artéméther 24 h AUC après 7 jours de traitement à la dose sans effet observé (10 mg/kg/jour administrées par voie intramusculaire) est environ 7 fois supérieure à l'estimation de l' artéméther 24 h ASC dans les humains le jour 1 de la norme 3 jours de traitement par voie orale ; l'exposition par voie orale chez l'homme diminue les jours suivants, donc la marge d'exposition augmente. Les chiens ayant reçu le médicament par voie orale à 143 mg/kg de l' artéméther a montré un effet mesurable statistiquement sur le seuil d'audition à 20 dB. Cette dose est équivalent à environ 29

fois la dose clinique de l'artéméther plus élevé (160 mg/jour) en fonction de la surface corporelle). La plupart des troubles du système nerveux les événements indésirables dans les études des 6 doses ont été d'intensité légère et résolues à la fin de l'étude.

Mutagénicité

Aucune preuve de mutagénicité n'a été détectée dans des études *in vitro* ou *in vivo* tests avec une combinaison artéméther:luméfantrine (composé de 1 pièce:6 partie de l'artéméther luméfantrine). Dans le test du micronoyau myélotoxicité a été observée à toutes les doses (500, 1 000 et 2 000 mg/kg), mais la récupération a été presque terminée 48 heures après administration.

Cancérogénicité

Les études de carcinogénicité l'artéméther luméfantrine: combinaison n'ont pas été effectuées.

Les études de toxicité de la reproduction

Les études de toxicité de la reproduction effectuée avec l'artéméther luméfantrine: combinaison causé la toxicité maternelle et d'une hausse des pertes post-implantation chez le rat et le lapin à des doses de 50 mg/kg/jour (correspondant à environ 7 mg/kg/jour de l'artéméther) et 175 mg/kg/jour (correspondant à 25 mg/kg/jour de l'artéméther) respectivement. Ces effets n'ont pas été observés à des doses plus faibles.

La luméfantrine seul causé aucun signe de toxicité pour la reproduction ou le développement à des doses allant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour chez le rat et le lapin.

L'embryotoxicité a été observée chez le rat et le lapin, les études de toxicité de la reproduction réalisée avec l'artéméther, un dérivé de l'artémisinine. L'artémisinine (p. ex. L'artésunate) sont connus pour être embryotoxique.

L'artéméther a provoqué des augmentations dans la perte post-implantation et la tératogénicité (caractérisée comme une faible incidence de malformations cardiaques et du squelette) chez des rats à 19,4 mg/kg, et des lapins à 30 mg/kg. La toxicité maternelle a été observée chez le lapin à 30 mg/kg/jour. Pas d'autres effets indésirables ont été observés à des doses plus faibles chez les lapins. La dose sans effet observé était de 3 mg/kg/jour chez le rat et de 25 mg/kg/jour chez le lapin.

L'artéméther embryotoxique, dose 20 mg/kg/jour chez le rat, les rendements de l'artéméther et la dihydroartémisinine expositions similaires à ceux obtenus chez l'homme.

L'artésunate, un composé ayant une structure, a également causé une augmentation de la perte post-implantation et la tératogénicité (faible incidence de malformations cardiaques et du squelette) chez les rats à 6 mg/kg et dans la dose minimale chez les lapins, 5 mg/kg/jour.

La fécondité

Après l'administration de l'artéméther-luméfantrine pendant 10 semaines chez les mâles et 2 semaines chez les femelles, une diminution de la fertilité est intervenu à

1000 mg/kg/jour où modifié la motilité des spermatozoïdes, spermatozoïdes anormaux, réduit le nombre de spermatozoïdes épидидymaires, augmentation du poids des testicules, et l'embryotoxicité et autres effets sur la reproduction (diminution des implants et des embryons viables, l'augmentation de la perte de la préimplantation) ont également été observées. Toxicité générale a été observée chez les mâles et femelles, à des doses > 300 mg/kg/jour. Pas de l'effet indésirable sur la fertilité était 300 mg/kg/jour. La pertinence de cette conclusion dans l'homme est inconnue.

Les études de toxicité juvénile

Une étude sur la neurotoxicité de l'artéméther chez de jeunes rats impliqués l'administration orale de l'artéméther pendant quatre différents intervalles entre les doses, à des doses de 30 ou 80 mg/kg/jour sur 7 jours post-partum à 13, et à des doses de 30 ou 120 mg/kg/jour sur 14 jours post-partum à 21, 22 à 28, ou 29 à 36. La mortalité, les signes cliniques et les réductions de poids de corps a eu lieu la plupart des paramètres notamment durant les deux intervalles entre les doses. En dépit de la toxicité systémique n'a noté, il n'y avait pas d'effets de l'artéméther sur n'importe quel des tests réalisés et il n'y avait aucune preuve d'un effet neurotoxique de l'artéméther administré par voie orale sur le cerveau des jeunes rats.

Des études chez le rat juvénile indiquent que les très jeunes animaux (âgés de 7-21 jours) sont plus sensibles à l'artéméther que les animaux adultes. Il n'y a pas de différence de sensibilité légèrement plus âgés (de 3 à 5 semaines d'âge) les animaux après 13 semaines de l'artéméther/luméfantrine l'administration. Compatible avec les données plus tard, des études cliniques ont établi la sécurité de l'artéméther et de luméfantrine administration dans les patients pesant 5 kg et plus.

La pharmacologie cardiovasculaire

Dans les études de toxicité chez le chien à des doses ≥ 600 mg/kg/jour seulement, il y avait des éléments de preuve de l'allongement de l'intervalle QTc (marge de sécurité de 1,3 fois à 2,2 fois pour l'artéméther à l'aide calculée de Cmax), à doses plus élevées que prévu pour l'usage dans l'homme. Dans un test in vitro de canaux HERG exprimés de manière stable dans les cellules HEK293, luméfantrine desbutyl et le métabolite principal-luméfantrine ont montré certains potentiel inhibiteur dans l'un des courants responsables de la repolarisation cardiaque. L'activité a été plus faible que les autres antipaludéens à l'essai. À partir de l'estimation des valeurs de IC50, l'ordre de puissance des canaux HERG bloc en cours était l'halofantrine (IC50 = 0,04 μ M) > la chloroquine (2,5 μ M) > 2,6 μ M de méfloquine) > desbutyl-luméfantrine (5,5 μ M) > luméfantrine (8,1 μ M).

Des études complémentaires ont été réalisées pour évaluer les effets in vitro de l'artéméther et de son métabolite actif, la dihydroartémisinine, sur l'actuelle HERG. À des concentrations qui a produit une inhibition significative, les marges de sécurité pour l'artéméther et la dihydroartémisinine sont supérieures à 100 s'ils sont estimés à l'aide de la concentration thérapeutique total à la Cmax ou supérieur à 1000 s'ils sont estimés

à l'aide de la libre calculé la Cmax. D'après les données non cliniques, un potentiel de QTc chez l'humain ne peut être écartée. Pour les effets sur l'humain voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1.

6. Données pharmaceutiques

6.1 Liste des excipients

amidon sodique, la cellulose microcristalline, alcool isopropylique, le talc purifié, acide stearique, silice colloïdale, anhydre, croscopidone, WT-0115 Wincoat Jaune, dichlorométhane

6.2 Incompatibilités

6.3 Durée de conservation

36 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver à une température inférieure à 30°C.

à l'abri de la lumière

6.5 Nature et contenu de l'emballage

6 Comprimés

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pour le traitement des enfants et des nourrissons, les comprimés de 24-pack doit être prescrit. Le prescripteur et le pharmacien doit demander au parent ou à la personne responsable sur la posologie de leur enfant et qu'un nombre variable de comprimés (en fonction du corps de l'enfant poids) sera demandé pour le traitement complet. Par conséquent, l'ensemble de l'emballage ne peut pas être utilisé. Après un traitement réussi les autres comprimés doit être jeté ou retourné au pharmacien.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE:

Liste I

MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Indoco Remedies LTD.

Regd. Off.: 166, C.S.T.Road, Mumbai 400098, India.