

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. Nom du médicament

Artéméthér 80 mg / Luméfantrine 480 mg comprimés

2. Composition qualitative et quantitative

Chaque comprimé non enrobé contient 80 mg d'artéméthér et 480 mg de luméfantrine

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. Forme pharmaceutique

Comprimé non enrobé.

Non enrobés de couleur jaune, de forme oblongue, avec une barre de cassure sur une face et unis sur l'autre face.

❖ FORME POSOLOGIQUE PHARMACEUTIQUE

Chaque comprimé **non enrobé** contient 80 mg d'artéméthér / 480 mg de luméfantrine

❖ PÉRIODE DE VALIDITÉ & CONDITIONS DE MAGASIN

24 Mois à compter de la date de fabrication. Conserver en dessous de 30°C, à l'abri de la lumière.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

L'artéméthér et la luméfantrine sont indiqués pour le traitement du paludisme aigu non compliqué à *Plasmodium falciparum* chez l'adulte, l'enfant et le nourrisson de 5 kg et plus.

Il convient de tenir compte des directives officielles concernant l'utilisation appropriée des agents antipaludiques.

4.2 Posologie et mode d'administration

Comprimés pour administration orale

Pour augmenter l'absorption, l'artéméthér et la luméfantrine doivent être pris avec de la nourriture ou une boisson lactée. Si les patients ne tolèrent pas la nourriture, l'artéméthér et la luméfantrine doivent être administrés, mais l'exposition systémique peut être réduite. Les patients qui vomissent dans l'heure qui suit la prise du médicament doivent répéter la dose.

Pour l'administration aux jeunes enfants et aux nourrissons, le ou les comprimés peuvent être écrasés.

Adultes et enfants pesant 35 kg et plus

Pour les patients âgés de 12 ans et plus et pesant 35 kg et plus, un traitement comprend six doses de quatre comprimés, soit un total de 24 comprimés, administrés sur une période de 60 heures comme suit : la première dose de quatre comprimés, administrée au moment du diagnostic initial,

LA DS

Doit être suivie de cinq autres doses de quatre comprimés administrées 8, 24, 36, 48 et 60 heures plus tard.

Enfants et nourrissons pesant de 5 kg à moins de 35 kg

Un schéma posologique en 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, administrée au moment du diagnostic initial, doit être suivie de cinq autres doses d'un comprimé administrées 8, 24, 36, 48 et 60 heures plus tard.

15 à moins de 25 kg de poids corporel : la première dose de deux comprimés, administrée au moment du diagnostic initial, doit être suivie de cinq autres doses de deux comprimés administrés à 8, 24, 36, 48 et 60 heures plus tard.

25 à moins de 35 kg de poids corporel : la première dose de trois comprimés, administrée au moment du diagnostic initial, doit être suivie de cinq autres doses de trois comprimés administrés à 8, 24, 36, 48 et 60 heures plus tard.

❖ Mode d'administration

Pour usage oral

4.3 Contre-indications

Artéméther et Luméfantrine sont contre-indiqués dans :

- Patients présentant une hypersensibilité connue aux substances actives ou à l'un des excipients.
- Patients atteints de paludisme grave selon la définition de l'OMS*.
- Patients prenant un médicament métabolisé par l'enzyme cytochrome CYP2D6 (par exemple métoprolol, imipramine, amitriptyline, clomipramine).
- Patients avec des antécédents familiaux de mort subite ou d'allongement congénital de l'intervalle QTc sur les électrocardiogrammes, ou avec toute autre condition clinique connue pour allonger l'intervalle QTc.
- Patients prenant des médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc (pro arythmiques). Ces médicaments comprennent :
 - Antiarythmiques des classes IA et III,
 - Neuroleptiques, antidépresseurs,
 - Certains antibiotiques dont certains agents des classes suivantes : macrolides, fluoroquinolones, antifongiques imidazolés et triazolés,

LA DS

- Certains antihistaminiques non sédatifs (terfénadine, astémizol),
- Cisapride.
- Flécaïnide

- Patients ayant des antécédents d'arythmies cardiaques symptomatiques ou de bradycardie cliniquement pertinente ou d'insuffisance cardiaque congestive accompagnée d'une réduction de la fraction d'éjection du ventricule gauche.
- Patients présentant des troubles de l'équilibre électrolytique, par exemple une hypokaliémie ou une hypomagnésémie.
- Patients prenant des médicaments qui sont de puissants inducteurs du CYP3A4 tels que la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne, le millepertuis (*Hypericum perforatum*).

(*Présence d'une ou plusieurs des caractéristiques cliniques ou de laboratoire suivantes :

Manifestation clinique : Prostration ; altération de la conscience ou coma non réveillé ; incapacité à se nourrir ; respiration profonde, détresse respiratoire (respiration acidotique) ; convulsions multiples ; collapsus ou choc circulatoire ; œdème pulmonaire (radiologique) ; saignement anormal ; ictère clinique ; hémoglobinurie

Test de laboratoire : anémie normocytaire sévère ; hémoglobinurie ; hypoglycémie ; acidose métabolique ; insuffisance rénale ; hyper lactatémie ; hyper parasitémie)

4.4 Grossesse et allaitement

- Grossesse

L'artéméter et de la luméfántrine chez la femme enceinte sont insuffisantes. Sur la base de données animales, le LA DS est suspecté de provoquer de graves malformations congénitales lorsqu'il est administré au cours du premier trimestre de la grossesse. Des études de reproduction avec l'artéméter ont montré des preuves de pertes post-implantation et de tératogénicité chez le rat et le lapin. D'autres dérivés de l'artémisinine ont également démontré un potentiel tératogène avec un risque accru en début de gestation les données publiées de plus de 500 autres femmes enceintes qui ont été exposées à l'artéméter - luméfántrine (dont plus de 50 patientes qui ont été exposées au cours du premier trimestre), ainsi que les données publiées de plus de 1 000 femmes enceintes qui ont été exposées aux dérivés de l'artémisinine, n'ont pas montré de augmentation des issues de grossesse indésirables ou des effets tératogènes par rapport aux taux de base.

Le traitement LA DS ne doit pas être utilisé pendant le premier trimestre de la grossesse dans les situations où d'autres antipaludiques adaptés et efficaces sont disponibles. Cependant, il ne doit pas être refusé dans des situations mettant la vie en danger, lorsqu'aucun autre antipaludéen efficace n'est disponible. Au cours des deuxième et troisième trimestres, le traitement ne doit être envisagé que si le bénéfice attendu pour la mère l'emporte sur le risque pour le fœtus.

Femmes en âge de procréer

LA DS

Aux femmes qui utilisent des timbres transdermiques oraux ou d'autres contraceptifs hormonaux systémiques d'utiliser une méthode de contraception non hormonale supplémentaire pendant environ un mois.

- Lactation

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

- La fertilité

Il n'y a aucune information sur les effets de LA DS sur la fertilité humaine

4.5 SURDOSAGE :

L'expérience de surdosage avec l'artéméter et la luméfántrine est limitée. En cas de suspicion de surdosage, un traitement symptomatique et de soutien doit être administré selon les besoins, qui doit inclure la surveillance de l'ECG et des électrolytes sériques.

4.6 EFFETS SUR LA CAPACITÉ DE CONDUIRE ET D'UTILISER DES MACHINES

Les patients recevant du LA DS doivent être avertis que des étourdissements ou de la fatigue/asthénie peuvent survenir, auquel cas ils ne doivent pas conduire ni utiliser de machines.

4.7 EFFETS INDÉSIRABLES

La sécurité du LA DS a été évaluée dans 20 essais cliniques avec plus de 3500 patients. Au total, 1810 adultes et adolescents de plus de 12 ans ainsi que 1788 nourrissons et enfants de 12 ans et moins ont reçu LA DS dans des essais cliniques.

Les effets indésirables signalés dans les études cliniques et l'expérience après commercialisation sont énumérés ci-dessous en fonction de la classe de systèmes d'organes.

Les effets indésirables sont classés sous des rubriques de fréquence en utilisant la convention de fréquence MedDRA :

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)

LA DS

Rares ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$)

Très rare ($< 1/10\ 000$)

Indéterminé (ne peut être estimé à partir des données disponibles).

Tableau 1 Fréquence des effets indésirables

	Adultes et adolescents de plus de 12 ans	Nourrissons et enfants de 12 ans et moins (estimations de l'incidence)
Troubles du système immunitaire		
Hypersensibilité	Pas connu	Rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Diminution de l'appétit	Très commun	Très fréquent (16,8 %)
Troubles psychiatriques		
Les troubles du sommeil	Très commun	Commun (6,4 %)
Insomnie	Commun	Rare
Troubles du système nerveux		
Mal de tête	Très commun	Très fréquent (17,1 %)
Vertiges	Très commun	Commun (5,5 %)
Paresthésie	Commun	--
Ataxie, hypoesthésie	Rare	--
Somnolence	Rare	Rare
Clonus	Commun	Rare
Troubles cardiaques		

LA DS

Palpitations	Très commun	Commun (1,8 %)
QT prolongé à l'électrocardiogramme	Commun	Commun (5,3 %)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux	Commun	Très fréquent (22,7 %)
Problèmes gastro-intestinaux		
Vomissement	Très commun	Très fréquent (20,2 %)
Douleur abdominale	Très commun	Très fréquent (12,1 %)
Nausée	Très commun	Commun (6,5 %)
Diarrhée	Commun	Commun (8,4 %)
Affections hépatobiliaires		
Augmentation des tests de la fonction hépatique	Rare	Commun (4,1 %)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Éruption	Commun	Commun (2,7 %)
Prurit	Commun	Rare
Urticaire	Rare	Rare
Angioœdème *	Pas connu	Pas connu
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Arthralgie	Très commun	Commun (2,1 %)
Myalgie	Très commun	Commun (2,2 %)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Asthénie	Très commun	Commun (5,2 %)
Fatigue	Très commun	Commun (9,2 %)

Troubles de la marche	Commun	--
-----------------------	--------	----

* : Ces effets indésirables ont été rapportés au cours de l'expérience post-commercialisation. Étant donné que ces événements signalés spontanément proviennent d'une population de taille incertaine, il est difficile d'estimer leur fréquence.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

- *Pharmacothérapeutique* : antipaludéens, schizontocide sanguin, code ATC : P01

BF01. Effets pharmacodynamiques

LA DS comprend un rapport fixe de 1 :6 parties d'artéméther et de luméfantrine, respectivement. Le site d'action antiparasitaire des deux composants est la vacuole alimentaire du parasite du paludisme, où on pense qu'ils interfèrent avec la conversion de l'hème, un intermédiaire toxique produit lors de la dégradation de l'hémoglobine, en hémosoïne non toxique, pigment du paludisme. On pense que la luméfantrine interfère avec le processus de polymérisation, tandis que l'artéméther génère des métabolites réactifs en raison de l'interaction entre son pont peroxyde et le fer héminique. L'artéméther et la luméfantrine ont tous deux une action secondaire impliquant l'inhibition de la synthèse des acides nucléiques et des protéines dans le parasite du paludisme.

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

L'efficacité des comprimés LA DS a été évaluée pour le traitement du paludisme aigu non compliqué (défini comme un paludisme à *P. falciparum* symptomatique sans signes et symptômes de paludisme grave ni signe de dysfonctionnement d'organes vitaux) dans cinq études de schéma posologique à 6 doses et une étude comparant le Régime à 6 doses avec le régime à 4 doses. La densité parasitaire initiale variait de 500/ μ L à 200 000/ μ L (parasitémie de 0,01 % à 4 %) chez la majorité des patients. Des études ont été menées chez des adultes et des enfants par ailleurs en bonne santé, partiellement immuns ou non immuns (poids corporel $\geq$ 5 kg) atteints de paludisme simple en Thaïlande, en Afrique subsaharienne, en Europe et en Amérique du Sud.

-  Les paramètres d'efficacité comprenaient :

- Taux de guérison à 28 jours, proportion de patients avec élimination des parasites asexués dans les 7 jours sans recrudescence au jour 28

LA DS

- Temps de clairance parasitaire (PCT), défini comme le temps écoulé entre la première dose et la première disparition totale et continue du parasite asexué qui se poursuit pendant 48 heures supplémentaires
- Temps de clairance de la fièvre (FCT), défini comme le temps écoulé entre la première dose et la première fois où la température corporelle est tombée en dessous de 37,5 °C et est restée inférieure à 37,5 °C pendant au moins 48 heures supplémentaires (uniquement pour les patients dont la température était > 37,5 °C au départ)

La population en intention de traiter modifiée (mITT) comprend tous les patients dont le diagnostic de paludisme a été confirmé et qui ont reçu au moins une dose du médicament à l'étude. Les patients évaluable sont généralement tous les patients qui ont eu une évaluation parasitologique au jour 7 et au jour 28 ou qui ont connu un échec thérapeutique au jour 28. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 2 Résultats d'efficacité clinique

Étude n°	Âge	Taux de guérison à 28 jours corrigé par réaction en chaîne de la polymérase (PCR) ¹ n/N (%) chez les patients évaluable	FCT médian ² [25 ^e , 75 ^e Centile]	PCT médian ² [25 ^e , 75 ^e Centile]	Année/ Lieu d'étude
A025 ⁴	3-62 ans	93/96 (96,9)	n ³ =59 35 heures [20, 46]	n=118 44 heures [22, 47]	1996-97 Thaïlande
A026	2-63 ans	130/133 (97,7)	n ³ =87 22 heures [19, 44]	N / A	1997-98 Thaïlande
A028	12-71 ans	148/154 (96,1)	n ³ =76 29 heures [8, 51]	n=164 29 heures [18, 40]	1998-99 Thaïlande
A2401	16-66 ans	119/124 (96,0)	n ³ = 100 37 heures [18, 44]	n=162 42 heures [34, 63]	2001-05 L'Europe □,

LA DS

					Colombie
A2403	2 mois-9 ans	289/299 (96,7)	n ³ =309 8 heures [8, 24]	n=310 24 heures [24, 36]	2002-03 3 pays D'Afrique
B2303 ^{CT}	3 mois-12 ans	403/419 (96,2)	n ³ = 323 8 heures [8, 23]	n=452 35 heures [24, 36]	2006-07 5 pays en Afrique
B2303DT	3 mois-12 ans	394/416 (94,7)	n ³ =311 8 heures [8, 24]	n=446 34 heures [24, 36]	2006-07 5 pays en Afrique

¹ Taux de guérison efficace basé sur l'examen microscopique des frottis sanguins

² Population mITT

³ Pour les patients qui avaient une température corporelle > 37,5 °C au départ uniquement

⁴ Seuls les données du groupe schéma posologique à 6 doses sur 60 heures sont présentées

^{CT} –LA DS administrés sous forme de comprimés écrasés

^{DT} –LA DS Comprimés dispersibles

Le LA DS n'est pas indiqué et n'a pas été évalué dans le traitement du paludisme dû à *P. vivax*, *P. malariae* ou *P. ovale*, bien que certains patients dans les études cliniques aient été coinfectés par *P. falciparum* et *P. vivax* à la ligne de base. LA DS est active contre les stades sanguins de *Plasmodium vivax*, mais n'est pas actif contre les hypoazotites.

• Population pédiatrique

Deux études ont été menées

L'étude A2403 a été menée en Afrique chez 310 nourrissons et enfants âgés de 2 mois à 9 ans, pesant de 5 kg à 25 kg, avec une température axillaire $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$. Les résultats du taux de guérison à 28 jours (corrigé par PCR), du temps médian de clairance parasitaire (PCT) et du temps de clairance de la fièvre (FCT) sont rapportés dans le tableau 3 ci-dessous.

L'étude B2303 a été menée en Afrique chez 452 nourrissons et enfants, âgés de 3 mois à 12 ans, pesant de 5 kg à < 35 kg, présentant de la fièvre ($\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ axillaire ou $\geq 38^{\circ}\text{C}$ rectalement) ou des antécédents de fièvre dans les 24 mois précédents. Heures. Cette étude a comparé des comprimés broyés et des comprimés dispersibles. Les résultats du taux de guérison à 28 jours (corrigé par PCR), du temps de clairance parasitaire médian (PCT) et du temps de clairance de la fièvre (FCT) pour les comprimés écrasés sont rapportés dans le tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3 Efficacité clinique selon le poids pour les études pédiatriques

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

¹ population mITT

² Taux de guérison efficace basé sur l'examen microscopique des frottis sanguins

^{CT} LA DS administrés sous forme de comprimés écrasés

- **Allongement QT/ QTc :**

Adultes et enfants atteints de paludisme

Pour des informations sur le risque d'allongement de l'intervalle QT/ QTc chez les patients.

- **Adultes en bonne santé**

Dans une étude en groupes parallèles sur des volontaires adultes en bonne santé comprenant un groupe témoin placebo et moxifloxacine (n = 42 par groupe), l'administration du schéma posologique à six doses de LA DS a été associée à un allongement de l'intervalle QTcF. Les changements moyens par rapport au départ à 68, 72, 96 et 108 heures après la première dose étaient de 7,45, 7,29, 6,12 et 6,84 msec, respectivement. À 156 et 168 heures après la première dose, les changements par rapport à la ligne de base pour QTcF n'avaient aucune différence par rapport à zéro. Aucun sujet n'a eu une augmentation > 30 msec par rapport au départ ni une augmentation absolue à > 500 msec. Le contrôle de la moxifloxacine a été associé à une augmentation de QTcF par rapport au placebo pendant 12 heures après la dose unique avec un changement maximal à 1 heure après la dose de 14,1 msec.

LA DS

Dans la population adulte/adolescente incluse dans les essais cliniques, 8 patients (0,8 %) recevant du LA DS ont présenté un QTcB > 500 msec et 3 patients (0,4 %) un QTcF > 500 msec. Un allongement de l'intervalle QTcF > 30 msec ont été observé chez 36 % des patients.

Un QTcF post-inclusion > 500 msec alors que 29,4 % avaient une augmentation du QTcF par rapport à l'inclusion > 30 msec et 5,1 % > 60 msec. Dans les essais cliniques menés chez des adultes et des adolescents avec le schéma posologique à 6 doses, un allongement de l'intervalle QTcF > 500 msec après l'inclusion ont été signalé chez 0,2 % des patients, alors qu'une augmentation de l'intervalle QTcF par rapport à l'inclusion > 30 msec ont été signalée chez 33,9 % et >60 msec chez 6,2 % des patients.

Dans la population nourrisson/enfant incluse dans les essais cliniques, 3 patients (0,2 %) ont présenté un QTcB > 500 msec. Aucun patient n'avait un QTcF > 500 msec. Un allongement des intervalles QTcF > 30 msec a été observé chez 34 % des enfants pesant 5-10 kg, 31 % des enfants pesant 10-15 kg et 24 % des enfants pesant 15-25 kg, et 32 % des enfants pesant 25-35 kg.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques :

La caractérisation pharmacocinétique du LA DS est limitée par l'absence de formulation intraveineuse et la très grande variabilité inter et intra-sujet des concentrations plasmatiques d'artéméter et de luméfantrine et des paramètres pharmacocinétiques dérivés (AUC, Cmax).

Absorption

L'artéméter est absorbé assez rapidement et la dihydroartémisinine, le métabolite actif de l'artéméter, apparaît rapidement dans la circulation systémique avec des concentrations plasmatiques maximales des deux composés atteints environ 2 heures après l'administration. Les valeurs moyennes de la Cmax et de l'ASC de l'artéméter variaient entre 60,0-104 ng / mL et 146-338 ng·h / mL, respectivement, chez des adultes nourris en bonne santé après une dose unique de LA DS, 80 mg d'artéméter /480 mg de luméfantrine. Les valeurs moyennes de la Cmax et de l'ASC de la dihydroartémisinine variaient entre 49,7-104 ng / mL et 169-308 ng·h / mL, respectivement. L'absorption de la luméfantrine, un composé hautement lipophile, commence après un laps de temps allant jusqu'à 2 heures, avec une concentration plasmatique maximale (moyenne entre 5,10 et 9,80 µg/ mL) environ 6 à 8 heures après l'administration. Les valeurs moyennes de l'ASC de la luméfantrine variaient entre 108 et 243 µg·h / mL. La nourriture améliore l'absorption de l'artéméter et de la luméfantrine : chez des volontaires sains, la biodisponibilité relative de l'artéméter a été multipliée par plus de deux, et celle de la luméfantrine par seize fois par rapport aux conditions de jeûne lorsque le LA DS a été pris après un repas riche en graisses.

Il a également été démontré que les aliments augmentent l'absorption de la luméfantrine chez les patients atteints de paludisme, bien que dans une moindre mesure (environ deux fois), très probablement en raison de la faible teneur en matières grasses des aliments ingérés par les patients gravement malades. Les données sur les interactions alimentaires indiquent que l'absorption de la luméfantrine à jeun est très faible (en supposant une absorption de 100 % après un repas riche en graisses, la quantité absorbée à jeun serait inférieure à 10 % de la dose). Les

LA DS

Patients doivent donc être encouragés à prendre le médicament avec un régime alimentaire normal dès que la nourriture peut être tolérée.

Distribution

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

Métabolisme

L'artéméther est rapidement et largement métabolisé (métabolisme de premier passage substantiel) à la fois *in vitro* et chez l'homme. Les microsomes hépatiques humains métabolisent l'artéméther en dihydroartémisinine (déméthylation), métabolite principal biologiquement actif, principalement par l'intermédiaire de l'isoenzyme CYP3A4/5. Ce métabolite a également été détecté chez l'homme *in vivo*.

La dihydroartémisinine est ensuite convertie en métabolites inactifs.

La pharmacocinétique de l'artéméther chez l'adulte est dépendante du temps. Au cours de l'administration répétée de LA DS, les taux plasmatiques d'artéméther ont diminué de manière significative, tandis que les taux du métabolite actif (dihydroartémisinine) ont augmenté, mais pas à un degré statistiquement significatif. Le rapport ASC jour 3/jour 1 pour l'artéméther était compris entre 0,19 et 0,44, et entre 1,06 et 2,50 pour la dihydroartémisinine. Ceci suggère qu'il y a eu induction de l'enzyme responsable du métabolisme de l'artéméther. L'artéméther et la dihydroartémisinine auraient un léger effet inducteur sur l'activité du CYP3A4. Les preuves cliniques de l'induction sont cohérentes avec les données *in vitro* décrites dans la rubrique 4.5.

La luméfantrine est N- débutylée, principalement par le CYP3A4, dans les microsomes hépatiques humains. *In vivo* chez l'animal (chien et rat), la glucuronidation de la luméfantrine a lieu directement et après biotransformation oxydative. Chez l'homme, l'exposition à la luméfantrine augmente avec l'administration répétée de LA DS sur la période de traitement de 3 jours, ce qui est cohérent avec la lente élimination du composé. L'exposition systémique au métabolite desbutyl-luméfantrine, dont l'analyse *in vitro* L'effet antiparasitaire est de 5 à 8 fois supérieur à celui de la luméfantrine, était inférieur à 1 % de l'exposition à la molécule mère. Les données sur la desbutyl-luméfantrine ne sont pas disponibles spécifiquement pour une population africaine. *In vitro*, la luméfantrine inhibe significativement l'activité du CYP2D6 aux concentrations plasmatiques thérapeutiques.

Élimination

L'artéméther et la dihydroartémisinine sont rapidement éliminés 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. Les caractéristiques démographiques telles que le sexe et le poids semblent n'avoir aucun effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique du LA DS.

LA DS

Des données limitées sur l'excrétion urinaire sont disponibles pour l'homme. Chez 16 volontaires sains, ni luméfantrine ni artéméther n'ont été retrouvés dans les urines après administration de LA DS, et seules des traces de dihydroartémisinine ont été détectées (l'excrétion urinaire de dihydroartémisinine représentait moins de 0,01% de la dose d'artéméther).

Artéméther inchangé n'a été détecté dans les fèces et les urines en raison de son métabolisme de premier passage rapide et important, mais de nombreux métabolites (en partie identifiés) ont été détectés dans les fèces, la bile et les urines. La luméfantrine a été excrétée sous forme inchangée dans les fèces et à l'état de traces seulement dans l'urine. Les métabolites de la luméfantrine ont été éliminés dans la bile/ les fèces.

Proportionnalité des doses

Aucune étude spécifique de proportionnalité de la dose n'a été réalisée. Des données limitées suggèrent une augmentation proportionnelle à la dose de l'exposition systémique à la luméfantrine lors du doublement de la dose de LA DS. Aucune donnée concluante n'est disponible pour l'artéméther.

Études de biodisponibilité/bioéquivalence

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

L'exposition systémique à la luméfantrine était similaire après l'administration de comprimés dispersibles LA DS et de comprimés intacts chez des adultes en bonne santé. Cependant, l'exposition à l'artéméther et à la dihydroartémisinine était significativement plus faible (de 20 à 35 %) pour le comprimé dispersible que pour le comprimé intact. Ces résultats ne sont pas considérés comme cliniquement pertinents pour l'utilisation des comprimés dispersibles dans la population pédiatrique puisque l'efficacité adéquate des comprimés dispersibles LA DS a été démontrée dans cette population. Le comprimé dispersible est déconseillé chez l'adulte.

Populations particulières

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

Chez les patients pédiatriques atteints de paludisme, la C_{max} moyenne (CV%) de l'artéméther (observée après la première dose de LA DS) était de 223 (139%), 198 (90%) et 174 ng / mL (83%) pour les groupes de poids corporel 5-< 15, 15-<25 et 25-<35 kg, respectivement, contre 186 ng / mL (67 %) chez les patients adultes atteints de paludisme. Les C_{max} moyennes associées de DHA étaient respectivement de 54,7 (108%), 79,8 (101%) et 65,3 ng / mL (36%), contre 101 ng / mL (57%) chez les patients adultes impaludés. L'ASC de la luméfantrine (moyenne de la population, couvrant les six doses de LA DS) était de 577, 699 et 1150 µg • h / mL pour les patients pédiatriques atteints de paludisme dans les groupes de poids corporel 5-<15, 15-<25 et 25-<35 kg, respectivement, par rapport à une ASC moyenne de 758 µg • h / mL (87 %) chez les patients adultes atteints de paludisme. Les demi-vies d'élimination de l'artéméther et de la luméfantrine chez les enfants sont inconnues.

LA DS

Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été réalisée ni chez les patients insuffisants hépatiques ou rénaux ni chez les patients âgés. Le mécanisme de clairance primaire de l'artéméther et de la luméfantrine peut être affecté chez les patients insuffisants hépatiques. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, une augmentation cliniquement significative de l'exposition à l'artéméther et à la luméfantrine et/ou à leurs métabolites ne peut être exclue. Par conséquent, la prudence s'impose lors de l'administration aux patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Sur la base des données pharmacocinétiques chez 16 sujets sains présentant une excrétion rénale nulle ou insignifiante de la luméfantrine, de l'artéméther et de la dihydroartémisinine, aucun ajustement posologique pour l'utilisation de LA DS chez les patients insuffisants rénaux n'est conseillé.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les principaux changements observés dans les études de toxicité à doses répétées étaient associés à l'action pharmacologique attendue sur les érythrocytes, accompagnée d'une hématopoïèse secondaire réactive.

6.DONNÉES PHARMACEUTIQUES

Neurotoxicité

Des études chez le chien et le rat ont montré que les injections intramusculaires d'artéméther provoquaient des lésions cérébrales. Les changements observés principalement dans les noyaux du tronc cérébral comprenaient la chromatolyse, les éosinophiles granulation cytoplasmique, sphéroïdes, apoptose et neurones noirs. Des lésions ont été observées chez des rats ayant reçu 25 mg/kg d'artéméther pendant 7 ou 14 jours et chez des chiens ayant reçu 20 mg/kg pendant 8 jours ou plus, mais aucune lésion n'a été observée après des traitements plus courts ou après administration orale. L'ASC estimée de l'artéméther sur 24 h après 7 jours d'administration à la dose sans effet observé (10 mg/kg/jour administrés par voie intramusculaire) est environ 7 fois supérieure à l'ASC estimée de l'artéméther sur 24 h chez l'homme au jour 1 de la dose standard de 3- régime de traitement oral de jour ; l'exposition orale chez l'homme diminue les jours suivants, donc la marge d'exposition augmente. Des chiens ayant reçu par voie orale 143 mg/kg d'artéméther ont montré un effet statistiquement mesurable sur le seuil d'audition à 20 dB. Cette dose équivaut à environ 29 fois la dose clinique d'artéméther la plus élevée (160 mg/jour) basée sur des comparaisons de surface corporelle. La plupart des événements indésirables liés aux troubles du système nerveux dans les études du schéma posologique à 6 doses étaient d'intensité légère et résolus à la fin de l'étude.

Mutagénicité

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

Cancérogénicité

N'a été menée avec l'association artéméther /luméfantrine.

Études de toxicité pour la reproduction

Les études de toxicité pour la reproduction réalisées avec l'association artéméther /luméfantrine ont entraîné une toxicité maternelle et une augmentation des pertes post-implantation chez le rat et le lapin à des 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'ont pas été observés à des doses plus faibles.

La luméfantrine seule n'a 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.

Une embryotoxicité a été observée dans des études de toxicité pour la reproduction chez le rat et le lapin menées avec l'artéméther, un dérivé de l'artémisinine. Les artémisinines (par exemple l'artésunate) sont connues pour être embryotoxiques.

L'artéméther a provoqué une augmentation de la perte post-implantation et de la tératogénicité (caractérisée par une faible incidence de malformations cardiovasculaires et squelettiques) chez le rat à 19,4 mg/kg et chez le lapin à 30 mg/kg. Une toxicité maternelle a également été observée chez les lapins à 30 mg/kg/jour. Aucun autre effet indésirable n'a été observé à des doses plus faibles chez le lapin. La dose sans effet observé était de 3 mg/kg/jour chez le rat et de 25 mg/kg/jour chez le lapin.

La dose embryotoxique d'artéméther, 20 mg/kg/jour chez le rat, entraîne des expositions à l'artéméther et à la dihydroartémisinine similaires à celles obtenues chez l'homme.

L'artésunate, un composé structurellement apparenté, a également provoqué une augmentation de la perte post-implantation et de la tératogénicité (faible incidence de malformations cardiovasculaires et squelettiques) chez le rat à 6 mg/kg et à la dose la plus faible testée chez le lapin, 5 mg/kg/jour.

La fertilité

Après l'administration d'artéméther-luméfantrine pendant 10 semaines chez les mâles et 2 semaines chez les femelles, une diminution de la fertilité s'est produite à 1 000 mg/kg/jour, entraînant une altération de la motilité des spermatozoïdes, des spermatozoïdes anormaux, 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'implants et d'embryons viables, augmentation des pertes préimplantatoires) ont également été observés. Une toxicité générale a été observée chez les mâles et les femelles à des doses ≥ 300 mg/kg/jour. La dose sans effet indésirable pour la fertilité était de 300 mg/kg/jour. La pertinence de cette découverte chez l'homme est inconnue.

Études de toxicité juvénile

Une étude spécifique visant à étudier la neurotoxicité de l'artéméther chez des rats juvéniles a impliqué l'administration orale d'artéméther pendant quatre intervalles de dosage différents, à

LA DS

des doses de 30 ou 80 mg/kg/jour les jours post-partum 7 à 13, et à des doses de 30 ou 120 mg/kg/jour les jours post-partum 14 à 21, 22 à 28 ou 29 à 36. La mortalité, les signes cliniques et les réductions des paramètres de poids corporel sont survenus plus particulièrement au cours des deux premiers intervalles de dosage. Malgré la toxicité systémique notée, il n'y avait aucun effet de l'artéméther sur aucun des tests fonctionnels effectués et il n'y avait aucune preuve d'un effet neurotoxique direct de l'artéméther administré par voie orale sur le cerveau des rats juvéniles.

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

Pharmacologie de la sécurité cardiovasculaire

Dans les études de toxicité chez le chien à des doses ≥ 600 mg/kg/jour uniquement, il y avait des preuves d'allongement de l'intervalle QTc (marge de sécurité de 1,3 à 2,2 fois pour l'artéméther en utilisant la C_{max} libre calculée), à des doses plus élevées que prévu à utiliser chez l'homme. Dans un essai *in vitro* des canaux HERG exprimés de manière stable dans les cellules HEK293, la luméfantrine et le principal métabolite desbutyl-luméfantrine ont montré un certain potentiel inhibiteur dans l'un des courants responsables de la repolarisation cardiaque. La puissance était inférieure à celle des autres médicaments antipaludiques testés. À partir des valeurs estimées de CI₅₀, l'ordre de puissance du bloc de courant HERG était halofantrine (CI₅₀ = 0,04 μ M) > chloroquine (2,5 μ M) > méfloquine 2,6 μ M) > desbutyl-luméfantrine (5,5 μ M) > luméfantrine (8,1 μ M).

Des études supplémentaires ont été réalisées pour évaluer les effets *in vitro* de l'artéméther et de son métabolite actif, la dihydroartémisinine, sur le courant HERG. Aux concentrations produisant une inhibition significative, les marges de sécurité pour l'artéméther et la dihydroartémisinine sont supérieures à 100 si elles sont estimées à partir de la concentration thérapeutique totale à C_{max} ou supérieures à 1000 si elles sont estimées à partir de la C_{max} libre calculée. Sur la base des données non cliniques disponibles, un potentiel d'allongement de l'intervalle QTc chez l'homme ne peut être écarté. Pour les effets chez l'humain.

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

Global Pharma Healthcare Pvt. Ltd.,
A-9 Complexe pharmaceutique Sidco,
Alathur, Thiruporur, district de Kanchipuram,
Chennai-603 110

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : NUL

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION : NÉANT

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE : NUL

11. NOM ET ADRESSE DU FABRICANT :

Global Pharma Healthcare Pvt. Ltd.,
A-9 Complexe pharmaceutique Sidco,
Alathur, Thiruporur, district de Kanchipuram,
Chennai-603 110