

1. Dénomination du médicament

BIMALARIL SUSPENSION Nourrisson, 20/120mg, poudre pour suspension

3. Composition qualitative et quantitative

Artéméther.....20 mg
Luméfantrine.....120 mg

Pour une dose de 5 mL.

Excipients à effet notoire : ce médicament contient 0.54 g de saccharose (sucrose) par dose et 15 mg de sel de benzoate par dose.

La liste des excipients est mentionnée en rubrique 6.1

3. Forme pharmaceutique et présentation

1 flacon ambré de 30 ml avec cuillère dose.

4. Données cliniques

4.1. Indications thérapeutiques

Bimalaril suspension est indiqué dans le traitement de l'accès palustre non compliqué, dû à *Plasmodium falciparum* même multirésistant.

Il conviendra de prendre en considération les recommandations en vigueur pour une utilisation adaptée des traitements antipaludiques.

4.2. Posologie et mode d'administration

Reconstituer le flacon avec de l'eau bouillie refroidie ou de l'eau minérale jusqu'à la marque sur le flacon. Bien agiter pour remettre la poudre en suspension. Avant chaque utilisation, bien agiter le flacon avant de servir.

Mode d'administration

BIMALARIL SUSPENSION est à administrer par voie orale selon un schéma thérapeutique de 3 jours à raison de deux doses journalières d'une cuillère-dose chacune à savoir :

- J1 : une cuillère-dose puis une autre 8 heures plus tard
- J2 et J3 : un cuillère-dose le matin puis une autre le soir aux mêmes heures de préférence

Posologie

Nourrisson en dessous de 3 ans ou de poids corporel de 5 kg à 14 kg

Utiliser BIMALARIL SUSPENSION Nourrisson boîte rose

Enfant de 3 ans à 6 ans ou de poids corporel de 15 kg à 24 kg

Utiliser BIMALARIL SUSPENSION Enfant boîte bleue

Enfant de 7 ans à 13 ans ou de poids corporel de 25 kg à 34 kg

Utiliser BIMALARIL SUSPENSION Adolescent boîte jaune

Pour les enfants de plus de 13 ans ou de poids corporel supérieur à 35 kg, utiliser la forme comprimé ou une dose adulte (artéméther 80 mg / Luméfantrine 480 mg par prise).

4.3. Contre-indications

Bimalaril suspension est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à l'un des composés du médicament;
- Forme sévère de paludisme selon la définition de l'OMS* ;
- Association à d'autres antipaludiques. Tenir compte de la durée d'élimination de la luméfántrine si relais par un autre antipaludique
- Traitement concomitant par un médicament métabolisé par le cytochrome CYP2D6 (tel que le métoprolol, l'imipramine, l'amitriptyline, la clomipramine),
- Antécédents familiaux de mort subite ou antécédents de QTc long congénital, ou tout autre facteur de risque d'augmentation de l'intervalle QTc,;
- Traitement concomitant par d'autres médicaments susceptibles de favoriser l'allongement de l'intervalle QTc (proarythmiques) tels que : antiarythmiques de classe IA et III, neuroleptiques, antidépresseurs, macrolides, fluoroquinolones, imidazolés et antifongiques triazolés, certains antihistaminiques non sédatifs (terfénadine, astémizole), cisapride et flécaïnide.
- Antécédents de troubles du rythme cardiaque symptomatiques, de bradycardie cliniquement significative ou insuffisance cardiaque congestive avec diminution de la fraction d'éjection systolique du ventricule gauche.
- Anomalies du ionogramme sanguin, tels que hypokaliémie ou hypomagnésémie.
- Traitement concomitant par de puissants inducteurs du CYP3A4 tels que la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne, le millepertuis (*Hypericum perforatum*).
- Prise concomitante de médicaments inhibant l'isoenzyme CYP3A4 (érythromycine, kétoconazole, cimétidine, ARV inhibiteurs de la protéase).

*Présence d'un ou plusieurs signes clinique ou biologique suivant :

Manifestations cliniques : prostration ; troubles de la conscience ou coma profond ; difficultés d'alimentation ; respiration profonde, détresse respiratoire (respiration en état d'acidose) ; convulsions multiples ; collapsus circulatoire ou choc, œdème pulmonaire (signes radiologiques) ; saignements anormaux ; ictère ; hémoglobinurie.

Analyses biologiques : anémie normocytaire sévère ; hémoglobinurie ; hypoglycémie ; acidose métabolique ; insuffisance rénale ; hyperlactatémie ; hyperparasitémie.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Avertissements

Bimalaril suspension ne doit pas être utilisé pendant le premier trimestre de la grossesse dans les situations où d'autres antipaludiques adaptés et efficaces sont disponibles (voir rubrique 4.6).

L'allaitement n'est pas possible pendant le traitement par Bimalaril suspension. La reprise de l'allaitement se fait au moins une semaine après le traitement par Bimalaril suspension.

Ce médicament n'a pas été évalué dans le traitement du paludisme sévère, notamment neuropaludisme ou autres manifestations sévères tels qu'œdème pulmonaire ou insuffisance rénale.

Les données de tolérance et d'efficacité étant limitées, il convient de ne pas administrer BIMALARIL SUSPENSION en association à un autre médicament antipaludique (voir rubrique 4.5), sauf si la situation ne permet pas d'envisager une thérapeutique alternative. Cependant, si l'état d'un patient se dégrade sous BIMALARIL SUSPENSION, un autre traitement antipaludique doit être instauré sans délai. Dans ce cas, une surveillance

électrocardiographique est recommandée et des mesures devront être prises pour corriger d'éventuels troubles électrolytiques.

Il convient de prendre en considération la demi-vie d'élimination longue de la luméfantrine lors de l'administration de quinine à des patients traités préalablement par BIMALARIL SUSPENSION.

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

Si ce médicament est administré après la prise de méfloquine, les apports alimentaires devront être étroitement surveillés (voir rubrique 4.5).

Chez les patients traités préalablement par l'halofantrine, il est recommandé de respecter un délai d'au moins un mois après la dernière prise d'halofantrine avant l'administration de BIMALARIL SUSPENSION.

Ce médicament n'est pas indiqué, et n'a pas été évalué, pour la prophylaxie du paludisme.

Il doit être utilisé avec précaution chez les patients traités par des médicaments antirétroviraux (ARV) car la diminution des concentrations d'artéméther, de dihydroartémisinine (DHA) et/ou de luméfantrine peut aboutir à une diminution de l'efficacité antipaludique du BIMALARIL SUSPENSION (voir rubrique 4.5).

Comme d'autres antipaludiques (tels que: l'halofantrine, la quinine et la quinidine), Ce médicament peut entraîner un allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 5.1).

La prudence est recommandée en cas d'association de BIMALARIL SUSPENSION avec des médicaments présentant un effet inhibiteur, inducteur modéré ou compétitif sur le CYP3A4 en raison de la possibilité d'une modification de l'effet thérapeutique des médicaments associés. Les médicaments ayant un effet combiné inhibiteur/inducteur sur le CYP3A4, en particulier les médicaments antirétroviraux tels que les inhibiteurs de la protéase du VIH et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse doivent être utilisés avec précaution chez les patients traités par BIMALARIL SUSPENSION (voir rubriques 4.5 et 5.2).

La prudence est recommandée lors de la prise concomitante de BIMALARIL SUSPENSION avec des contraceptifs hormonaux. Il peut diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux. Par conséquent, il doit être conseillé aux patientes prenant des contraceptifs hormonaux par voie orale, dispositif transdermique ou tout autre contraceptif hormonal systémique, d'utiliser une méthode contraceptive supplémentaire non hormonale pendant environ un mois (voir rubrique 4.5).

Si l'intolérance alimentaire persiste pendant le traitement, une surveillance étroite est recommandée en raison d'un risque plus élevé d'échec du traitement.

Insuffisants rénaux

Il n'a pas été mené d'étude spécifique au sein de cette population. La luméfantrine, l'artéméther et la dihydroartémisinine ne sont pas excrétés de façon significative par voie rénale dans les études conduites chez des volontaires sains et l'expérience clinique est limitée. Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale.

La prudence est recommandée en cas d'insuffisance rénale sévère. Une surveillance électrocardiographique (ECG) et une surveillance de la kaliémie sont recommandées.

Insuffisants hépatiques

Il n'a pas été mené d'étude spécifique au sein de cette population. Chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique sévère, une augmentation cliniquement significative de l'exposition à l'artéméther et à la luméfantrine et/ou à leurs métabolites ne peut être exclue. Par conséquent, la prudence est requise pour le choix de la dose chez les patients insuffisants hépatiques sévères (voir rubrique 5.2). Une surveillance électrocardiographique (ECG) et une surveillance de la kaliémie sont recommandées. Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée.

Sujets âgés

Aucune information ne suggère que la posologie chez les patients de plus de 65 ans doit être différente de celle chez les jeunes adultes.

Réinfestations

Chez un nombre limité de patients résidant en zone d'endémie, une seconde cure de BIMALARIL SUSPENSION s'est montrée efficace en traitement d'un nouvel accès par réinfestation. Néanmoins, en l'absence de donnée de cancérogénèse et de recul clinique suffisant, l'administration de plus de 2 cures consécutives ne peut être recommandée.

Ce médicament contient 6.51 mg de sodium par dose administrée, il est considéré comme étant essentiellement sans sodium

Ce médicament contient du saccharose (sucrose). Si votre médecin vous a informé d'une intolérance à certains sucres, contactez le avant de prendre ce médicament.

La présence de benzoate de sodium peut accroître le risque ictère (jaunissement de la peau et des yeux) chez les nouveaux nés (jusqu'à 4 semaines).

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

+ Associations contre-indiquées

Interactions avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc

BIMALARIL SUSPENSION est contre-indiqué avec l'administration concomitante de médicaments (ils peuvent causer des allongements de l'intervalle QTc et des torsades de pointes) tels que : les antiarythmiques de classe IA et III, les neuroleptiques et les antidépresseurs, certains antibiotiques appartenant aux classes suivantes : macrolides, fluoroquinolones, imidazolés, et agents antifongiques triazolés, certains antihistaminiques non sédatifs (terfénadine, astémizole), cisapride, flécaïnide (voir rubrique 4.3).

Interactions avec des médicaments métabolisés par le CYP2D6

Une inhibition du cytochrome CYP2D6 par la luméfántrine a été observée au cours des études menées *in vitro*. Cette observation peut être prédictive d'un éventuel retentissement clinique lors de l'administration de produits ayant une marge thérapeutique étroite. L'administration concomitante de BIMALARIL SUSPENSION avec des médicaments métabolisés par cette isoenzyme (par exemple les neuroleptiques, le métoprolol, et les antidépresseurs tricycliques tels que l'imipramine, l'amitriptyline et la clomipramine) est ainsi contre-indiquée (voir rubrique 4.3 et 5.2).

Interactions avec de puissants inducteurs du CYP3A4 tels que la rifampicine

L'administration par voie orale de rifampicine (dose de 600 mg par jour), un puissant inducteur du CYP3A4, avec des comprimés de BIMALARIL SUSPENSION (6 doses réparties sur 3 jours) chez six patients adultes co-infectés par le VIH-1 et la tuberculose sans être atteints par le paludisme a entraîné une diminution significative de l'exposition à l'artéméther (89%), à la DHA (85%) et à la luméfántrine (68%) par comparaison aux valeurs d'exposition après la prise de BIMALARIL SUSPENSION seul. L'utilisation concomitante de puissants inducteurs du CYP3A4 tels que la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne, le millepertuis est contre-indiquée avec la prise de BIMALARIL SUSPENSION (voir rubrique 4.3).

Les médicaments inducteurs ne doivent pas être administrés pendant au moins un mois après la prise de BIMALARIL SUSPENSION, à moins que le prescripteur ne juge que le traitement par BIMALARIL SUSPENSION soit indispensable.

+ Associations déconseillées

Interactions avec d'autres médicaments antipaludiques (voir rubrique 4.4)

Les données de sécurité d'emploi et d'efficacité étant limitées, BIMALARIL SUSPENSION ne doit pas être administré en association à un autre médicament antipaludique, sauf si la situation ne permet pas d'envisager une thérapeutique alternative (voir rubrique 4.4).

Si BIMALARIL SUSPENSION est administré après une administration de méfloquine ou de quinine, une étroite surveillance des apports alimentaires (pour la méfloquine) ou de l'ECG (pour la quinine) est recommandée. Il convient de prendre en considération la demi-vie d'élimination longue de la luméfántrine lors de l'administration de quinine chez les patients traités préalablement par BIMALARIL SUSPENSION. Chez les patients traités préalablement par l'halofántrine, un délai d'au moins un mois après la dernière prise d'halofántrine doit être respecté avant l'administration de BIMALARIL SUSPENSION (voir rubrique 4.4).

Méfloquine

Une étude d'interaction médicamenteuse a été effectuée chez des volontaires sains avec l'administration de 6 doses de BIMALARIL SUSPENSION réparties sur 60 heures. La cure de BIMALARIL SUSPENSION était débutée 12 h après l'achèvement d'une cure de 3 doses de méfloquine ou de placebo. Les concentrations plasmatiques de méfloquine déterminées à partir de l'adjonction de BIMALARIL SUSPENSION n'étaient pas différentes de celles observées chez des patients ayant reçu un placebo après une cure de méfloquine.

Un traitement préalable par méfloquine n'a pas eu d'effet sur les concentrations plasmatiques d'artéméter ou sur le rapport des concentrations plasmatiques artéméter/dihydroartémisinine, mais une réduction significative des taux plasmatiques de luméfántrine a été observée, due probablement à une diminution de son absorption, elle-même secondaire à une diminution de la production biliaire induite par la méfloquine. Il doit être conseillé aux patients de prendre BIMALARIL SUSPENSION au cours d'un repas pour compenser la diminution de la biodisponibilité.

Quinine

Une étude d'interaction menée chez des hommes volontaires sains n'a pas révélé de modification des concentrations plasmatiques de luméfántrine et de quinine lorsque la quinine intraveineuse (10 mg/kg en 2 heures) était administrée de façon séquentielle 2 heures après la dernière dose (6ème dose) de BIMALARIL SUSPENSION (de manière à atteindre simultanément les concentrations plasmatiques maximales de luméfántrine et de quinine). Les taux plasmatiques d'artéméter et de dihydroartémisinine (DHA) retrouvés étaient diminués. Dans cette étude, l'administration de BIMALARIL SUSPENSION chez 14 sujets n'a pas entraîné d'effet sur l'intervalle QTc. La perfusion de quinine en monothérapie chez 14 autres sujets a induit un allongement transitoire de l'intervalle QTc, compatible avec les effets cardiotoxiques connus avec la quinine. Cet effet était retrouvé légèrement, mais significativement, supérieur lorsque la quinine intraveineuse a été administrée après BIMALARIL SUSPENSION à 14 autres sujets. Il semble donc que le risque inhérent d'allongement de l'intervalle QTc associé à la quinine intraveineuse ait été majoré par l'administration préalable de BIMALARIL SUSPENSION.

+ **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi**

Interactions affectant l'utilisation de BIMALARIL SUSPENSION

Interactions avec les inhibiteurs du CYP3A4

L'artéméther et la luméfantrine sont tous deux métabolisés essentiellement par le cytochrome CYP3A4, mais aux concentrations thérapeutiques, il n'a pas été mis en évidence d'effet inhibiteur sur cette enzyme.

Kétoconazole

L'administration concomitante de kétoconazole par voie orale et de BIMALARIL SUSPENSION chez des volontaires sains adultes a entraîné une augmentation modérée (d'un facteur 2 ou moins) de l'exposition systémique à l'artéméther, à la DHA et à la luméfantrine. Cette augmentation de l'exposition systémique à chacun des antipaludiques n'a pas été associée à une augmentation des effets indésirables ou des modifications des paramètres électrocardiographiques. Sur la base de cette étude, l'adaptation de la dose de BIMALARIL SUSPENSION n'apparaît pas utile lors de l'administration concomitante avec du kétoconazole ou avec d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 chez des patients impaludés par *P. falciparum*.

BIMALARIL SUSPENSION doit être utilisé avec précaution avec les médicaments qui inhibent le CYP3A4 et est contre-indiqué avec les médicaments qui sont également connus pour allonger l'intervalle QTc (voir rubrique 4.3 Contre-indications), en raison de la possibilité d'augmentation des concentrations de luméfantrine pouvant conduire à un allongement de l'intervalle QT.

Interactions avec les inducteurs de CYP3A4 faibles à modérés

L'administration concomitante de BIMALARIL SUSPENSION avec des inducteurs modérés du CYP3A4 peut entraîner une diminution des concentrations d'artéméther et/ou luméfantrine et la perte de l'efficacité antipaludique (voir rubrique 4.4).

Interactions avec les médicaments antirétroviraux pour le traitement du VIH

Les inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse du VIH (NTRI, par exemple l'abacavir, emtricitabine, lamivudine, ténofovir [TDF ou TAF], zidovudine.)

La co-administration n'a pas été étudiée, mais repose sur le métabolisme et la clairance, une interaction cliniquement significative est peu probable.

Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse du VIH (INNTI) :

Névirapine : Dans une étude clinique chez des adultes infectés par le VIH, la névirapine a significativement réduit le C_{max} médian et l'aire sous la courbe (ASC) de l'artéméther d'approximativement 61% et 72% respectivement, et réduit le C_{max} médian et l'ASC de la dihydroartémisinine d'approximativement 45% et 37% respectivement. Le C_{max} et l'ASC de la luméfantrine n'ont pas été réduits par la névirapine. L'artéméther et la luméfantrine ont réduit le C_{max} médian et l'ASC de la névirapine d'approximativement 43% et 46% respectivement.

Rilpivirine : La co-administration n'a pas été étudiée, mais sur la base du métabolisme et de la clairance, une interaction pharmacocinétique est peu probable. La rilpivirine doit être utilisée avec prudence en cas d'administration concomitante d'un médicament susceptible de prolonger l'intervalle QT.

Efavirenz : L'efavirenz diminue les expositions à l'artéméther, la DHA et la luméfantrine d'approximativement 50%, 45% et 20% respectivement. Les expositions à l'efavirenz ne sont

pas significativement modifiées par l'utilisation concomitante de l'association artéméther / luméfantrine.

Inhibiteurs de la protéase du VIH (IP)

Atazanavir : L'administration concomitante peut augmenter les concentrations plasmatiques d'artémisinine et de luméfantrine. Tous les deux la luméfantrine et l'atazanavir ont prolongé l'intervalle QT.

Darunavir : L'administration concomitante peut augmenter les concentrations plasmatiques d'artémisinine et de luméfantrine.

Lopinavir / ritonavir : Les données d'études cliniques et de modèles de population suggèrent que l'administration concomitante de lopinavir / ritonavir et d'artéméther diminue l'exposition à la dihydroartémisinine (le métabolite biologiquement actif) d'environ 40 à 60% mais l'AUC de luméfantrine a été significativement augmenté de 2,3 fois et il y avait une tendance à l'augmentation de la Cmax (1,4 fois). La signification clinique de ces effets opposés sur l'artéméther et la luméfantrine ne sont pas clairs. La luméfantrine et le lopinavir ont tous deux montré qu'ils prolongeaient l'Intervalle QT.

Ritonavir : La co-administration peut augmenter les concentrations plasmatiques d'artémisinine et de luméfantrine, métabolisé par le CYP3A4. La prudence est recommandée.

Inhibiteurs du transfert de brins d'intégrase du VIH (INSTI)

Dolutégravir, raltégravir : La co-administration n'a pas été étudiée mais basée sur le métabolisme / élimination et profils de toxicité, le potentiel d'interaction est faible.

Elvitégravir / cobicistat : La co-administration n'a pas été étudiée. L'artéméther et la luméfantrine sont métabolisés par le CYP3A4. L'elvitégravir / cobicistat peut augmenter les concentrations d'artémisinine et de luméfantrine.

Cobicistat

Le cobicistat est un inhibiteur sélectif de la sous-famille du CYP3A des cytochromes P450. La co-administration n'a pas été étudiée. Cobicistat peut augmenter les concentrations d'artémisinine et de la luméfantrine par inhibition du CYP3A4.

Antiviraux contre l'hépatite B ou C

La co-administration n'a pas été étudiée. Dans de nombreux cas, une interaction cliniquement significative apparaît peu probable. Cependant, consultez le résumé des caractéristiques du produit désiré.

+ Associations à prendre en compte

Interactions avec des médicaments métabolisés par les enzymes du CYP450

L'administration concomitante de BIMALARIL SUSPENSION avec des substrats du CYP3A4 peut entraîner une diminution de la concentration des substrats et une potentielle perte de leur efficacité. Les études cliniques menées chez l'homme ont montré que l'artémisinine pouvait exercer un effet inducteur sur le CYP3A4 et le CYP2C19 et un effet inhibiteur sur le CYP2D6 et le CYP1A2. Même si les effets observés étaient de faible amplitude dans la majorité des cas, il est possible que ces effets entraînent une modification de l'effet thérapeutique des médicaments métabolisés essentiellement par l'action de ces enzymes (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Interactions avec les contraceptifs hormonaux

Des études menées in vitro n'ont pas montré d'induction du métabolisme de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel par l'artéméter, la DHA ou la luméfántrine. Cependant, il a été rapporté que l'artéméter induit faiblement l'activité du CYP2C19, CYP2B6 et CYP3A dans la population humaine. Par conséquent, BIMALARIL SUSPENSION peut potentiellement réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux. Les femmes utilisant des contraceptifs hormonaux par voie orale, dispositif transdermique ou autre contraceptif hormonal systémique doivent utiliser une méthode contraceptive supplémentaire non hormonale pendant environ un mois (voir rubriques 4.4 et 4.6).

Interactions médicament-aliments/boissons

BIMALARIL SUSPENSION doit être pris au cours des repas ou avec une boisson riche en graisses telle que le lait afin d'améliorer l'absorption de l'artéméter et de la luméfántrine (voir rubrique 4.2).

Le jus de pamplemousse doit être utilisé avec précaution pendant le traitement par BIMALARIL SUSPENSION. L'administration d'artéméter avec du jus de pamplemousse chez des adultes sains a entraîné un doublement de l'exposition systémique à la molécule mère.

4.6. Grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes utilisant des contraceptifs hormonaux par voie orale, dispositif transdermique ou autre contraceptif hormonal systémique doivent utiliser une méthode contraceptive supplémentaire non hormonale pendant environ un mois (voir rubrique 4.4).

Grossesse

Les études animales suggèrent un risque d'effets malformatifs sévères de Bimalaril suspension lorsqu'il est administré au cours du premier trimestre de la grossesse. Au cours des études de reproduction réalisées avec l'artéméter des pertes post-implantatoires et une tératogénicité ont été observés chez le rat et le lapin. Un effet tératogène a également été retrouvé avec les autres dérivés de l'artémisinine, avec un risque accru pendant les premiers mois de gestation.

Les données de sécurité d'emploi d'une étude observationnelle dédiée à la grossesse sur environ 500 femmes enceintes ayant été exposées à Bimalaril suspension (dont un tiers des patientes l'ayant été au cours du premier trimestre), et les données publiées sur plus de 500 autres patientes ayant été exposées à l'artéméter-luméfántrine (dont plus de 50 patientes l'ayant été au cours du premier trimestre), ainsi que des données publiées sur plus de 1000 femmes enceintes ayant été exposées à des dérivés de l'artémisinine, n'ont pas montré d'augmentation en termes de grossesse pathologique ou d'effet tératogène par rapport aux taux habituels.

Bimalaril suspension 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, le traitement ne doit pas être différé dans les situations où le pronostic vital est engagé si d'autres antipaludiques efficaces ne sont pas disponibles. Pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse, le traitement ne sera envisagé que si le bénéfice escompté pour la mère est supérieur au risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

Les données chez l'animal suggèrent un passage dans le lait maternel mais aucune donnée clinique humaine n'est disponible. Les femmes traitées par Bimalaril suspension ne doivent pas allaiter pendant leur traitement. Du fait de la longue demi-vie d'élimination de la luméfántrine (2 à 6 jours), il est recommandé de respecter un délai d'au moins une semaine après la dernière prise de Bimalaril suspension avant de reprendre l'allaitement, sauf si les

bénéfices potentiels pour la mère et l'enfant sont supérieurs aux risques du traitement par Bimalaril suspension .

Fertilité

Aucune information n'est disponible concernant les effets de Bimalaril suspension sur la fertilité humaine.

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

Il convient d'informer les patients du risque d'étourdissements ou d'asthénie lié à la prise de Bimalaril suspension pouvant rendre dangereuse la conduite ou l'utilisation de machines.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables rapportés au cours des études cliniques et depuis la commercialisation sont listés ci-dessous selon des classes de systèmes d'organes.

Les effets indésirables sont classés par fréquence dans chaque classe : Très fréquent ($\geq 1/10$ cas); fréquent ($\geq 1/100$ cas, $<1/10$ cas); peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ cas, $<1/100$ cas); rare ($\geq 1/10\ 000$ cas, $<1/1\ 000$ cas); très rare ($<1/10\ 000$ cas), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

+ Affections du système immunitaire

Fréquence indéterminée : Réactions d'hypersensibilité

+ Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très fréquent : Perte d'appétit

+ Affections psychiatriques

Très fréquent : Troubles du sommeil

Fréquent : Insomnie

+ Affections du système nerveux

Très fréquent : Céphalées, Etourdissements

Fréquent : Paresthésies, Mouvements cloniques

Peu fréquent : Ataxie, hypoesthésie , Somnolence

+ Affections cardiaques

Très fréquent: Palpitations

Fréquent : Allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme

+ Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquent : Toux

+ Affections gastro-intestinales

Très fréquent : Vomissements, Douleurs abdominales, Nausées

Fréquent : Diarrhées

+ Affections hépatobiliaires

Peu fréquent : Anomalies du bilan hépatique

+ Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : Rash, Prurit

Peu fréquent : Urticaire

Fréquence indéterminée : Angioedème*

+ Affections musculosquelettiques et systémiques

Très fréquent : Arthralgies Myalgies

+ Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent : Asthénie, Fatigue

Fréquent : Troubles de la marche

* : Ces effets indésirables ont été rapportés depuis la commercialisation. Ces effets rapportés spontanément étant issus d'une population de taille inconnue, il est difficile d'estimer leur fréquence.

4.9. Surdosage

En cas de suspicion d'un surdosage, un traitement symptomatique et de soutien doit être mis en œuvre en fonction du tableau clinique. Une surveillance de l'ECG et de la kaliémie doit être effectuée.

5. Propriétés pharmacologiques

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: **Antipaludique. Schizonticide sanguin**,
Code ATC: **P01BF01**

Effets pharmacodynamiques

Bimalaril-20/120 est une association fixe d'artéméther et de luméfantrine en proportion respective de 1 pour 6. Chacun des principes actifs exerce une activité au niveau de la vacuole digestive du parasite où ils semblent altérer la transformation de l'hème, produit de dégradation de l'hémoglobine toxique pour le parasite, en hémazoïne non toxique, pigment du Plasmodium. La luméfantrine semble interférer avec la polymérisation intraparasitaire. L'artéméther agit par l'intermédiaire des radicaux libres toxiques produits à la suite du clivage de la liaison endoperoxyde catalysé par le fer intraparasitaire de l'hème. L'artéméther et la luméfantrine bloquent ensuite la synthèse d'acides nucléiques et de protéines intraparasitaires. Il a été reporté que cette association a une activité puissante dans l'élimination des gamétocytes.

En 2015, la résistance aux artémisinines a émergé en Asie du Sud-Est. Les études avec une association fixe d'artéméther et de luméfantrine dans cette région ont montré un délai dans l'élimination des parasites (se manifestant par une proportion plus élevée de patients atteints de parasitémie au Jour 3 après l'initiation du traitement), bien que l'efficacité globale mesurée par les taux de guérison après 28 jours reste élevée (OMS 2014). En Afrique, seuls des rapports isolés sur le délai d'élimination des parasites sont disponibles et aucune tendance claire de développement de résistance n'a été observée.

Traitement de l'accès palustre non compliqué à Plasmodium falciparum

L'efficacité d'une spécialité à base d'association fixe d'artéméther et de luméfantrine a été évaluée dans le traitement de l'accès palustre non compliqué (défini comme un paludisme symptomatique à Plasmodium falciparum sans signe ni symptôme traduisant un paludisme sévère ou sans mise en évidence d'un dysfonctionnement d'un organe vital) dans cinq études avec administration en 6 prises et dans une étude comparant une administration en 6 prises avec une administration en 4 prises. La densité parasitaire initiale variait entre 500/µl – 200 000/ µl (parasitémie comprise entre 0,01% et 4%) chez la majorité des patients. Les études ont été menées chez des adultes et des enfants (poids corporel ≥ 5 kg), sains (hormis l'accès palustre) partiellement immunisés ou non immunisés présentant un paludisme non compliqué en Thaïlande, Afrique Sub-saharienne, Europe et Amérique du Sud.

Les critères d'efficacité étaient :

BIMALARIL SUSPENSION NOURRISSON

· taux de guérison à 28 jours, proportion de patients présentant une élimination des parasites asexués en 7 jours sans recrudescence au jour 28

· délai d'élimination du parasite (PCT), défini comme le temps entre la première prise et la première disparition totale et continue du parasite asexué se prolongeant pendant au moins 48 heures

· délai d'élimination de la fièvre (FCT), défini comme le temps entre la première prise et le moment où la température corporelle descend en dessous de 37,5°C et reste en dessous de 37,5°C pendant au moins 48h (seulement pour les patients ayant une température > à 37,5°C initialement).

Dans la population en intention de traiter modifiée (mITT) ont été inclus tous les patients présentant un diagnostic confirmé de paludisme et ayant reçu au moins une dose du médicament étudié. Les patients évaluable sont généralement tous les patients qui ont eu une évaluation parasitologique au jour 7 et au jour 28 ou étant en échec thérapeutique au jour 28. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 2 : Résultats de l'efficacité clinique

Etude N° :	Âge	Taux de guérison à 28 jours ¹ n/N (%) chez les patients évaluable corrigé par PCR	FCT ² médian [25 ^e , 75 ^e percentile]	PCT ² médian [25 ^e , 75 ^e percentile]	Année/ Lieu d'étude
A025 ⁴	3-62 ans	93/96 (96,9)	n ³ =59 35 heures [20, 46]	n=118 44 heures [22, 47]	1996-97 Thaïlande
A026	2-63 ans	130/133 (97,7)	n ³ =87 22 heures [19, 44]	NA	1997-98 Thaïlande
A028	12-71 ans	148/154 (96,1)	n ³ =76 29 heures [8, 51]	n=164 29 heures [18, 40]	1998-99 Thaïlande
A2401	16-66 ans	119/124 (96,0)	n ³ =100 37 heures [18, 44]	n=162 42 heures [34, 63]	2001-05 Europe, Colombie
A2403	2 mois-9 ans	289/299 (96,7)	n ³ =309 8 heures [8, 24]	n=310 24 heures [24, 36]	2002-03 3 pays en Afrique
B2303 ^{CT}	3 mois-12 ans	403/419 (96,2)	n ³ =323 8 heures [8, 23]	n=452 35 heures [24, 36]	2006-07 5 pays en Afrique
B2303 ^{DT}	3 mois-12 ans	394/416 (94,7)	n ³ =311 8 heures [8, 24]	n=446 34 heures [24, 36]	2006-07 5 pays en Afrique

¹ Taux d'efficacité et de guérison basé sur l'examen microscopique d'un frottis sanguin

² Population mITT

³ Seulement pour les patients ayant une température corporelle $>37,5^{\circ}\text{C}$

⁴ Seulement les données du groupe ayant reçu 6 prises sur 60 heures sont présentées

^{CT} –Comprimés administrés sous forme écrasée

^{DT} –Comprimés dispersibles

Le produit utilisé dans cette étude n'est pas indiqué, et n'a pas été évalué, dans le traitement du paludisme à *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* ou *Plasmodium ovale*, bien qu'au cours des études cliniques, certains patients présentaient une co-infestation à *Plasmodium falciparum* et *Plasmodium vivax* avant la mise en route du traitement. Chez 319 patients adultes pour lesquels des gamétocytes étaient présents, le délai médian d'élimination des gamétocytes avec l'association fixe d'artéméther et de luméfantrine était de 96 heures. Le produit utilisé est actif sur les schizontes sanguins de *Plasmodium vivax* mais pas sur les hypnozoïtes intrahépatiques.

Population pédiatrique

Trois études ont été conduites.

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

L'étude B2303 a été menée en Afrique chez 452 nourrissons et enfants, âgés entre 3 mois et 12 ans, pesant entre 5 et 35 kg, avec une fièvre ($\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ au niveau axillaire ou $\geq 38^{\circ}\text{C}$ au niveau rectal) ou un antécédent de fièvre dans les précédentes 24 heures. Cette étude a comparé les comprimés après écrasement avec les comprimés dispersibles. Les résultats du taux de guérison à 28 jours (corrigé par PCR), le temps médian d'élimination du parasite (PCT) et le temps médian d'élimination de la fièvre (FCT) sont rapportés dans le tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3 Efficacité clinique en fonction du poids dans les études pédiatriques

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

BIMALARIL SUSPENSION NOURRISSON

25-35 kg	26 heures [24, 36]	30/31 (96,8)
----------	--------------------	--------------

¹ Population mITT

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

^{CT} Comprimés administrés sous forme écrasée

L'étude B2306 était une étude multicentrique, en ouvert, avec un seul bras, menée en Afrique, au Bénin et au Burkina Faso auprès de 20 nourrissons afin d'évaluer l'efficacité, la sécurité et la pharmacocinétique des comprimés dispersibles chez les nourrissons avec un âge >28 jours et un poids corporel <5 kg, traités avec un comprimé dispersible (20 mg d'artéméther/120 mg de luméfantrine) administré deux fois par jour pendant trois jours et suivis pendant six semaines (suivi principal) et jusqu'à l'âge de 12 mois (suivi à long terme).

Les comprimés dispersibles ont été bien tolérés avec des effets indésirables rapportés de sévérité légère à modérée. Dans la population per protocole, les taux de guérison corrigés par PCR à 28 et 42 jours étaient de 100% (IC à 95% : 79,4 ; 100). Pour les résultats relatifs aux expositions importantes, voir rubrique 5.2. Bien qu'aucune neurotoxicité n'ait été observée chez les patients de l'étude B2306, l'artéméther a été associé à une neurotoxicité dans des études chez le rat et le chien, voir rubrique 5.3.

Allongement de l'intervalle QT/QTc

Adultes et enfants présentant un paludisme : voir rubrique 4.4. Mises en garde et précautions d'emploi relatives au risque d'augmentation de QT/QTc.

Adultes sains

Dans une étude clinique menée en groupes parallèles, contrôlée versus placebo et moxifloxacine chez des adultes volontaires sains (n=42 dans chaque groupe), l'administration d'une association d'artéméther/ luméfantrine en 6 prises était associée à un allongement de l'intervalle QTcF.

L'allongement moyen par rapport à l'état initial, observé 68, 72, 96 et 108 heures après l'administration de la première dose était respectivement de 7,45 ; 7,29 ; 6,12 et 6,84 msec. L'allongement moyen de QTcF 156 et 168 heures après l'administration de la première dose était proche de zéro par rapport à l'état initial. Aucun patient n'a présenté d'augmentation > 30 msec par rapport à l'état initial, ni d'allongement > 500 msec en valeur absolue. Par rapport au placebo, le traitement par moxifloxacine (contrôle), était associé à une augmentation de l'intervalle QTcF jusqu'à 12 heures après l'administration d'une dose unique avec une augmentation maximale de 14,1 msec observée 1 heure après la prise.

Parmi les patients adultes/adolescents inclus dans les essais cliniques, 8 patients (0,8%) traités par cette association ont présenté un QTcB >500 msec et 3 patients (0,4%) un QTcF >500 msec. Un allongement de l'intervalle QTcF >30 msec a été observé chez 36% des patients.

Dans les essais cliniques conduits chez les enfants avec l'administration de 6 doses, aucun patient n'a présenté un QTcF post-baseline >500 msec tandis que 29,4% avaient un QTcF augmenté >30% par rapport à l'état initial, et 5,1% > 60 msec. Dans les essais cliniques conduits chez les adultes et les adolescents avec l'administration de 6 doses, un allongement du QTcF post-baseline >500 msec a été rapporté chez 0,2% des patients, tandis qu'une augmentation du QTcF post baseline >30 msec a été rapportée chez 33,9% et >60 msec chez 6,2% des patients.

Parmi les enfants/nourrissons inclus dans les essais cliniques conduits avec l'association d'artéméther / luméfantrine, 3 patients (0,2%) ont présenté un QTcB >500 msec. Aucun n'a présenté un QTcF >500 msec. Un allongement de l'intervalle QTcF > 30 msec a été observé chez 34% des enfants dont le poids corporel était compris entre 5 et 10 kg, 31% des enfants dont le poids était compris entre 10 et 15 kg, 24% des enfants dont le poids était compris entre 15 et 25 kg et 32% des enfants dont le poids était compris entre 25 et 35 kg..

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'artéméther est absorbé assez rapidement et la dihydroartémisinine, le métabolite actif de l'artéméther apparaît rapidement dans la circulation systémique avec, pour chacun d'eux, un pic de concentration plasmatique atteint environ 2 heures après l'administration orale. Chez l'adulte sain après administration orale de Riamet 80 mg artéméther/480 mg luméfantrine en une prise, les valeurs moyennes de la C_{max} et de l'aire sous la courbe (ASC) de l'artéméther se situent respectivement entre 60,0-104 ng/mL et 146-338 ng h/mL. Les valeurs de la C_{max} et de l'ASC de la dihydroartémisinine se situent respectivement entre 49,7-104 ng/mL et 169-308 ng h/mL.

L'absorption de la luméfantrine, composé hautement lipophile, débute dans les 2 heures suivant l'administration orale, le pic de concentration plasmatique étant atteint environ 6 à 8 heures après la prise (valeur moyenne entre 5,10-9,80 µg/mL). Les valeurs moyennes de l'ASC de la luméfantrine se situent entre 108 et 243 µg·h/mL.

La prise alimentaire augmente l'absorption de l'artéméther et de la luméfantrine. Chez des volontaires sains, lorsque Riamet était pris après un repas à haute teneur lipidique, les biodisponibilités relatives de l'artéméther et de la luméfantrine ont augmenté respectivement d'un facteur 2 et d'un facteur 16 comparativement à une prise à jeun.

Chez les sujets impaludés, une augmentation de l'absorption de la luméfantrine a également été observée avec la prise alimentaire. Cette augmentation n'était que d'un facteur 2, probablement du fait de la plus faible teneur en lipides des aliments ingérés par les patients lors de l'accès palustre. Les études d'interaction avec l'alimentation, ont mis en évidence une très faible absorption de la luméfantrine administrée chez des sujets à jeun (en supposant une absorption de 100 % après un repas riche en lipide, à jeun, le taux d'absorption serait inférieur à 10 % de la dose administrée). Par conséquent, il conviendra de recommander au patient de prendre le traitement avec un repas normal dès que les aliments peuvent être tolérés.

Distribution

In vitro, la liaison de l'artéméther et de la luméfantrine aux protéines plasmatiques humaines est importante, 95,4% et 99,9% respectivement. La dihydroartémisinine, produit de transformation de l'artéméther, se lie également aux protéines plasmatiques à 47-76%.

Métabolisme

Le métabolisme de l'artéméther est rapide (important effet de premier passage hépatique) aussi bien d'après les travaux in vitro que chez l'homme. Dans les études réalisées sur microsomes hépatiques humains, l'artéméther est principalement métabolisé en dihydroartémisinine active (déméthylation) par l'iso-enzyme CYP3A4/5. Ce métabolite a également été mis en évidence in vivo chez l'homme.

La dihydroartémisinine est ensuite métabolisée en composés inactifs.

La pharmacocinétique de l'artéméther chez l'adulte est temps-dépendante. Au cours de l'administration en doses répétées de Bimalaril suspension, il est observé une décroissance des concentrations de l'artéméther au cours du temps alors que les concentrations du

métabolite actif (dihydroartémisinine) augmentent nettement, sans toutefois atteindre le seuil de significativité statistique. Le rapport des valeurs des aires sous courbe à J3 et J1 était compris entre 0,19 et 0,44 pour l'artéméter et entre 1,06 et 2,50 pour la dihydroartémisinine. Ces observations suggèrent l'existence d'un phénomène d'induction au niveau de l'enzyme impliquée dans le métabolisme de l'artéméter. Un faible effet inducteur de l'artéméter et de la dihydroartémisinine sur le CYP3A4 a été décrit. Les observations in vivo relatives au mécanisme d'induction sont cohérentes avec les résultats expérimentaux in vitro.

Dans les études réalisées sur microsomes hépatiques humains, la luméfantrine est N-débutylée principalement par l'isoenzyme CYP3A4. Dans les études réalisées in vivo chez l'animal (le chien et le rat), la luméfantrine est glucuroconjuguée directement et après biotransformation oxydative. Chez l'homme, l'exposition systémique à la luméfantrine augmente après une administration répétée de Bimalaril suspension sur une période de traitement de 3 jours, ce qui est cohérent avec l'élimination lente du composé. L'exposition systémique observée pour le métabolite desbutyl-luméfantrine, dont l'effet antiparasitaire in vitro est 5 à 8 fois supérieur à celui de la luméfantrine, représentait moins de 1% de l'exposition systémique retrouvée par la molécule mère. La pharmacocinétique de la desbutyl-luméfantrine n'a pas été documentée dans la population de sujets africains. In vitro, la luméfantrine inhibe de manière significative l'activité du cytochrome CYP2D6 aux concentrations plasmatiques thérapeutiques.

Elimination

L'artéméter et la dihydroartémisinine ont une demi-vie d'élimination plasmatique rapide d'environ 2 heures. La luméfantrine est quant à elle éliminée très lentement, avec une demi-vie d'élimination de 2 à 6 jours. Le sexe et le poids semblent n'avoir aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de Bimalaril suspension.

Des données limitées concernant l'excrétion urinaire chez l'homme sont disponibles. Chez 16 volontaires sains, il n'a pas été retrouvé de luméfantrine ni d'artéméter dans les urines après administration de Bimalaril suspension, et seules des traces de dihydroartémisinine ont été détectées (l'excrétion urinaire de dihydroartémisinine s'élevait à moins de 0,01% de la dose d'artéméter).

Chez l'animal (rat et chien), aucune quantité d'artéméter sous forme inchangée n'a été détectée ni dans les fèces ni dans les urines, en raison de l'effet de premier passage hépatique rapide et extensif, mais certains métabolites (partiellement identifiés) ont été décelés dans les fèces, la bile et les urines. La luméfantrine a été excrétée sous forme inchangée dans les fèces et seulement sous forme de traces dans les urines. Des métabolites de la luméfantrine ont été éliminés dans la bile/les fèces.

Relation effet-dose

Il n'a pas été mené d'études effet-dose spécifiques. Des données limitées suggèrent une augmentation de l'exposition systémique à la luméfantrine proportionnelle à la dose lors du doublement de la dose de Bimalaril suspension. Aucune donnée n'est disponible pour l'artéméter.

Sujets âgés

Aucune étude spécifique de pharmacocinétique n'a été menée chez les sujets âgés. Cependant, aucune information ne suggère que la posologie utilisée chez les patients de plus de 65 ans doit être différente de celle utilisée chez les jeunes adultes.

Population pédiatrique

Chez les patients enfants atteints de paludisme, la moyenne de la C_{max} (CV%) de l'artéméter (observée après la première prise de Bimalaril suspension) était de 223 (139%), 198 (90%) et 174 ng/mL (83%) respectivement pour les groupes de poids corporel 5-<15, 15-

<25 et 25-<35 kg par rapport à 186 ng/mL (67%) chez les patients adultes. La moyenne de la C_{max} de la DHA associée était respectivement de 54,7 (108%), 79,8 (101%) et 65,3 ng/mL (36%) par rapport à 101 ng/mL (57%) chez les patients adultes. L'aire sous la courbe (ASC) des concentrations plasmatiques de la luméfantrine (moyenne de la population recevant 6 doses de Bimalaril suspension) était de 577, 699 et 1150 µg h/mL pour les patients enfants respectivement pour les groupes de poids corporel 5-<15, 15-<25 et 25-<35 kg par rapport à la moyenne de l'ASC de 758 µg h/mL chez les patients adultes. Les demi-vies d'élimination de l'artéméther et de la luméfantrine chez les enfants ne sont pas connues.

Insuffisants rénaux et hépatiques

Il n'a pas été mené d'étude spécifique de pharmacocinétique chez les patients présentant une insuffisance hépatique et rénale ou chez les patients âgés. Le mécanisme principal de clairance de l'artéméther et de la luméfantrine peut être affecté chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère, une augmentation cliniquement significative de l'exposition à l'artéméther et à la luméfantrine et/ou à leurs métabolites ne peut être exclue. Par conséquent, la prudence est requise dans le choix de la dose chez les patients insuffisants hépatiques sévères. Des données de pharmacocinétique obtenues chez 16 volontaires sains, n'ont pas montré d'excrétion rénale de luméfantrine, d'artéméther et de dihydroartémisinine, ou seulement une excrétion rénale négligeable. Ainsi, aucun ajustement posologique lors de l'utilisation de Bimalaril suspension n'est recommandé chez des patients présentant une insuffisance rénale.

5.3. Données de sécurité préclinique

Toxicité générale

Les principaux effets observés dans les études en administration répétée sont liés à l'action pharmacologique au niveau des érythrocytes et à l'hématopoïèse réactionnelle.

Neurotoxicité

Des études menées chez le chien et le rat ont montré que des injections intramusculaires d'artéméther sont à l'origine de lésions cérébrales. Celles-ci ont principalement été observées au niveau des noyaux du tronc cérébral incluant chromatolyse, granulation cytoplasmique éosinophile, sphéroïdes, apoptose et neurones assombris.

Ces lésions ont été observées chez des rats ayant reçu ces doses pendant au moins 7 jours et chez des chiens pendant au moins 8 jours, mais pas après des durées d'administrations intramusculaires plus courtes ni après une administration orale. L'aire sous la courbe (ASC) 24h estimée de l'artéméther après 7 jours d'administration à la dose sans effet observé est approximativement 7 fois supérieure ou plus à l'ASC 24h estimée de l'artéméther chez l'homme. Le seuil d'audition était affecté dès 20 Db par l'administration d'artéméther par voie orale à des chiens dont la dose administrée équivaut à environ 29 fois la plus forte dose clinique d'artéméther (160 mg/jour), en se basant sur la comparaison des surfaces corporelles. La plupart des événements indésirables mis en évidence au niveau du système nerveux dans les études avec une administration en 6 prises étaient d'intensité faible et résolus à la fin de l'étude.

Génotoxicité et cancérogénèse

Des tests *in vitro* et *in vivo* n'ont pas mis en évidence d'effet génotoxique/clastogénique de l'association artéméther/luméfantrine.

Il n'a pas été mené d'étude de cancérogénèse.

Etude des fonctions de reproduction

Un effet embryotoxique a été mis en évidence dans les études de toxicité sur la reproduction menées chez le rat et le lapin avec l'artéméther, un dérivé de l'artémisinine. Les dérivés de l'artémisinine sont connus pour être embryotoxiques. Avec la luméfantrine administrée seule, il n'a pas été observé de signes de toxicité sur la reproduction ou le développement chez les rats et les lapins à des doses allant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour, soit, des doses au moins 10 fois supérieures à la dose journalière chez l'homme en se basant sur la comparaison des surfaces corporelles.

Les études de toxicité sur la reproduction menées chez les rats et les lapins avec l'association artéméther/luméfantrine ont mis en évidence une toxicité maternelle et une augmentation des pertes post-implantatoires.

L'artéméther a induit des augmentations de pertes post-implantatoires et une tératogénicité (caractérisée par une faible incidence de malformations cardiovasculaires et squelettiques) chez les rats et chez les lapins. La dose embryotoxique d'artéméther chez le rat a induit des expositions à l'artéméther et à la dihydroartémisinine comparables à celles obtenues chez l'homme en se basant sur l'ASC

Fertilité

L'administration d'artéméther-luméfantrine a entraîné une altération de la mobilité des spermatozoïdes, des spermatozoïdes anormaux, une diminution du nombre de spermatozoïdes épидидymaires, une augmentation du poids des testicules et une embryotoxicité ; d'autres effets sur la reproduction (diminution du nombre d'embryons implantés et d'embryons viables, augmentation des pertes préimplantatoires) ont également été observés.

La dose sans effet sur la fertilité était de 300 mg/kg/jour. La pertinence de ces résultats chez l'homme est inconnue.

Etude de toxicité chez les jeunes animaux

Une étude a évalué la neurotoxicité de l'artéméther par voie orale chez des jeunes rats. La mortalité, les signes cliniques et la réduction des paramètres du poids corporel sont survenus plus particulièrement chez les plus jeunes rats. Malgré la toxicité systémique observée, il n'y avait pas d'effets de l'artéméther sur aucun des tests fonctionnels réalisés et il n'y avait aucune preuve d'un effet neurotoxique chez les jeunes rats.

Les très jeunes animaux sont plus sensibles aux effets toxiques de l'artéméther que les animaux adultes. Il n'y a aucune différence de sensibilité chez les rats légèrement plus âgés comparé aux rats adultes. Les études cliniques ont établi la sécurité d'emploi de l'artéméther et de la luméfantrine chez les patients pesant 5kg et plus.

Pharmacologie de sécurité cardiaque :

Dans les études de toxicité menées chez le chien à des doses supérieures ou égales à 600 mg/kg/jour, doses plus élevées que les doses thérapeutiques recommandées chez l'homme, des allongements de l'intervalle QTc (marge de sécurité pour l'artéméther de 1,3 à 2,2 fois estimée en utilisant la C_{max} libre calculée) ont été observés. Des essais in vitro hERG ont montré une marge de sécurité >100 pour l'artéméther et la dihydroartémisinine. L'IC₅₀ hERG était de 8,1 µM pour la luméfantrine et 5,5 µM pour son métabolite desbutyl.

Sur la base des données non cliniques disponibles, le risque d'allongement de l'intervalle QTc ne peut pas être écarté chez l'homme.

6. Données pharmaceutiques

6.1. Liste des excipients

Sucrose, Saccharine Sodique, Citrate de Sodium, Benzoate de sodium, Gomme de xanthane, Cellulose microcristalline et Vanilline.

6.2. Incompatibilités

Sans objets.

6.3. Durée de conservation

36 mois

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver en dessous de 30°C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.
Ne pas conserver plus de 4 jours après reconstitution de la suspension.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en PET ambré de 30 ml avec cuillère dose

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Sans objets.

7. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

MEDICALE PHARMACEUTIQUE:

20 rue de Lamirault – 77090 Collégien – FRANCE

Fabricant

BENGBU TUSHAN PHARMA CO. LTD
Bengbu, Anhui Province, P.R. of CHINA

8. Numéro(s) d'autorisation de mise sur le marché

NA

9. Date de première autorisation/renouvellement de l'autorisation

NA

10. Date de mise à jour du texte

15/02/2022

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I: A délivrer sur ordonnance