

1. Dénomination du médicament

BIMALARIL SUSPENSION Adolescent, 60/360mg, poudre pour suspension

2. Composition qualitative et quantitative

Artéméther.....60 mg
Luméfantrine.....360 mg

Pour une dose de 5 mL.

Excipient à effet notoire : ce médicament contient 0.25 g de saccharose (sucrose) par dose et 17.5 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.

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.

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

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* ;

BIMALARIL SUSPENSION ADOLESCENT

- 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 luméfántrine lors de l'administration de quinine à des patients traités préalablement par BIMALARIL SUSPENSION.

BIMALARIL SUSPENSION ADOLESCENT

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'artéméter, 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'artéméter 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'artéméter 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 du BIMALARIL SUSPENSION 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'artéméter et la luméfántrine 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'artéméter, à la DHA et à la luméfántrine.

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 luméfántrine 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'artéméthér et/ou luméfántrine 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'artéméthér 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 luméfántrine n'ont pas été réduits par la névirapine. L'artéméthér et la luméfántrine 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'artéméthér, la DHA et la luméfántrine d'approximativement 50%, 45% et 20% respectivement. Les expositions à l'efavirenz ne sont pas significativement modifiées par l'utilisation concomitante de l'association artéméthér / luméfántrine.

Inhibiteurs de la protéase du VIH (IP)

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

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

Lopinavir / ritonavir : Les données d'études cliniques et de modèles de population suggèrent que l'administration concomitante de lopinavir / ritonavir et d'artéméthér diminue l'exposition à la dihydroartémisinine (le métabolite biologiquement actif) d'environ 40 à 60% mais l'AUC

de luméfantine a été significativement augmenté de 2,3 fois et il y avait une tendance à l'augmentation de la C_{max} (1,4 fois). La signification clinique de ces effets opposés sur l'artémether et la luméfantine ne sont pas clairs. La luméfantine et le lopinavir ont tous deux montré qu'ils prolongeaient l'Intervalle QT.

Ritonavir : La co-administration peut augmenter les concentrations plasmatiques d'artémisine et de luméfantine, 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'artémether et la luméfantine sont métabolisés par le CYP3A4. L'elvitégravir / cobicistat peut augmenter les concentrations d'artémisine et de luméfantine.

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'artémisine et de la luméfantine 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'artémisine 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'artémether, la DHA ou la luméfantine. Cependant, il a été rapporté que l'artémether 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'artémether et de la luméfantine (voir rubrique 4.2).

Le jus de pamplemousse doit être utilisé avec précaution pendant le traitement par BIMALARIL SUSPENSION. L'administration d'artémether 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'artéméther 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'artéméther-luméfantrine (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 luméfantrine (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 de la possible survenue de vertiges et de somnolence pouvant rendre dangereux la conduite de véhicules 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 hémozoïne 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 :

- 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

BIMALARIL SUSPENSION ADOLESCENT

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°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 luméfántrine 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	PCT¹ médian [25^e, 75^e percentile]	Taux de guérison à 28 jours² 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 25-35 kg	36 heures [24, 36] 35 heures [24, 36] 35 heures [24, 36] 26 heures [24, 36]	65/69 (94,2) 174/179 (97,2) 134/140 (95,7) 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'artémether/120 mg de luméfantine) 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'artéméter 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'artéméter/ 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'artéméter / 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'artéméter est très rapidement absorbé avec un pic de concentration plasmatique atteint en 2 heures après l'administration. Quant à la luméfantrine, composé lipophile, son absorption commence après un délai pouvant atteindre 2 heures avec un pic sérique 6 à 8 heures après l'administration. Il est conseillé de prendre le médicament avec un repas, car la présence de graisse accélère l'absorption de la luméfantrine.

Distribution

L'artéméthér et la luméfantrine sont tous deux fortement liés aux protéines plasmatiques, 95,4% et 99,9% respectivement. La dihydroartémisinine, produit de transformation de l'artéméthér, se lie également aux protéines plasmatiques à 47-76%.

Métabolisme

L'artéméthér subit un métabolisme rapide et important (fort métabolisme de premier passage). Les microsomes hépatiques métabolisent l'artéméthér en un dérivé biologiquement actif qui est la dihydroartémisinine par une déméthylation principalement par l'isoenzyme CYP3A4/5. Dans un deuxième temps, la dihydroartémisinine est transformée en un dérivé inactif. La luméfantrine est N-butylée par l'isoenzyme CYP3A4

Elimination

L'artéméthér et la dihydroartémisinine sont rapidement éliminés du plasma avec une demi-vie de 2 heures. La luméfantrine est éliminée très lentement et sa demi-vie est de 2-3 jours chez les volontaires sains et de 4-6 jours chez les patients impaludés à *P. falciparum*. On ne dispose pas de données concernant l'excrétion urinaire chez l'homme. La luméfantrine étant fortement et rapidement métabolisée comme dit plus haut, on ne retrouve pas de forme inchangée ni dans les urines, ni dans les fèces chez des animaux auxquels elle a été administrée. Cependant plusieurs métabolites non identifiés, ont été retrouvés dans les fèces et les urines chez ces animaux (rats et chiens). La luméfantrine est éliminée par voie biliaire chez ces mêmes animaux, son excrétion se faisant principalement par voie fécale sous forme inchangée.

5.3. Données de sécurité préclinique

La luméfantrine présente une toxicité aiguë faible chez les différents modèles animaux. A la dose de 2000mg/kg, on n'a observé aucune létalité. Artéméthér a une L50 de 263 mg/kg après une injection IM chez les rats. Les lapins tolèrent une dose de 160 mg/kg. Chez les chiens, on a observé une neurotoxicité après injection de 20 mg/kg en IM d'une solution huileuse pendant 8 à 28 jours. Les mêmes doses données par voie orale n'ont pas eu d'effet neurotoxique. La dose de 20 mg/kg pendant 8 jours représente une moyenne de 18 fois la dose d'un traitement normal.

L'administration de la combinaison artéméthér-luméfantrine n'a pas eu d'effet mutagène. Dans le test micronucleus, une myélotoxicité a été mise en évidence avec des doses de 500, 1000 et 2000 mg/kg, mais avec une récupération quasi totale au bout de 48 heures.

Dans les études sur la reproduction chez les rats, aucun effet tératogène n'a été observé, mais il est apparu une toxicité maternelle et une embryotoxicité à la dose de 60 mg/kg. Les mêmes observations ont été faites chez les lapins avec des doses de 175 mg/kg, mais pas avec des doses de 105 mg/kg. Avec la luméfantrine seule, à des doses atteignant 1000 mg/kg, aucune toxicité maternelle, embryologique ou fœtale n'a été observée chez les rats et les lapins. Les mêmes observations ont été faites chez les rats avec l'artéméthér à doses atteignant 25 mg/kg, mais à la dose de 30 mg/kg, on a observé une toxicité fœto-embryo-maternelle. Cette même toxicité a été observée chez les rats avec des doses de 10 mg/kg. Aucune tératogénicité n'a été observée quelque soit la dose. Il n'y a pas eu d'études sur la carcinogenèse, compte tenu de la courte durée du traitement.

Sur le plan cardiaque, l'ECG a été effectué chez plus de 700 patients qui avaient été traités par la combinaison artéméthér/luméfantrine, dont plus de 100 enfants et 190 patients qui ont reçu les 6 doses de traitement recommandées. Chez les enfants traités avec 4 doses (2 doses à J0 et une dose à J1 et J2), l'intervalle QTc était inférieur à celui occasionné par la quinine. Chez les adultes et les enfants traités avec les 6 doses (2 doses à J1, J2 et J3), la fréquence et l'intensité

de l'allongement de QTc étaient sensiblement les mêmes que celles observées avec le produit de référence (méfloquine + artesunate). Chez les adultes traités avec 4 doses, la fréquence et l'intensité de l'allongement de QTc étaient inférieures à celles avec la chloroquine ou la méfloquine prises comme les références. Comparativement à l'halonfantrine, l'incidence et l'intensité de l'allongement de QTc étaient plus faibles avec l'association Artéméther + luméfantrine. Il n'y avait pas de corrélation entre l'allongement de QTc et le pic de concentration plasmatique de luméfantrine.

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 PHARMACEUTICAL 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