



1.3 Informations sur le produit

1.3.1 Résumé des caractéristiques du produit

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Artome®

SUSPENSION GRANULEE BUvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Principes actifs :

Artéméther.....	180 mg
Luméfantrine.....	1080 mg

Excipients :

Sucre en	
poudre.....	14072mg
Dioxyde de	
Silice.....	600mg
Aspartame.....	200mg
Benzoate de sodium.....	11mg
Vanille.....	57mg
CMC –	
Na.....	800mg

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension Granulée Buvable

3.1. CLASSE PHARMACO – THERAPEUTIQUE

Antiparasitaires systémiques : Antipaludiques

4. DONNÉES CLINIQUES

Antipaludique.

Mécanisme d'action : la suspension buvable du complexe Artéméther / Luméfantrine est un puissant schizonticide. Il tue le plasmodium des globules rouges en empêchant leur reconstitution cellulaire.

**4.1. INDICATIONS THERAPEUTIQUES**

- Paludisme impliquant le plasmodium falciparum et autres accès palustres résistants aux autres antipaludéens, ou chloroquino-résistants.
- Traitement d'urgence : En cas de suspicion d'infection par les plasmodiums due à une exposition dans la région de multirésistance, le complexe Artéméther / Luméfantrine en suspension buvable peut être prescrit afin de remédier immédiatement à l'infection palustre.
- Le complexe Artéméther / Luméfantrine fait partie des médicaments actuellement recommandés par l'OMS dans les thérapies du paludisme.

4.2. POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

- La posologie est fonction du poids du malade. La dose usuelle est de 4 mg d'artéméther/kg et 24 mg de luméfantrine/kg/j en une prise unique. Trois jours consécutifs de traitement sont nécessaires pour surmonter la crise palustre.
- Cependant, après la prise d'une dose du médicament, si un vomissement s'en suit, la dose est à reprendre immédiatement afin d'assurer la continuité du traitement. Le médicament étant en suspension, une secousse est nécessaire au flacon avant la prise.

Tableau à titre indicatif dans le traitement

Poids de l'enfant	1 ^{er} jour	2 ^e jour	3 ^e jour
2 kg	3 ml	3 ml	3ml
3 kg	4 ml	4 ml	4 ml
4 kg	6 ml	6 ml	6 ml
5 kg	7 ml	7 ml	7 ml
7 kg	10 ml	10 ml	10 ml
10 kg	14 ml	14 ml	14 ml
15 kg	20 ml	20 ml	20 ml

Mode d'administration: voie orale

4.3. CONTRE - INDICATIONS

Le produit est contre-indiqué pour tout patient allergique à l'artéméther, à la luméfantrine, ou aux excipients entrant dans la composition du complexe.

4.4. MISES EN GARDE PARTICULIERES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

En raison de l'interaction médicamenteuse, il est nécessaire d'informer le médecin traitant ou le pharmacien de toute autre prise de médicament afin de parer à une éventuelle interaction néfaste au patient ou de procéder à une modification de la thérapie.

**4.5. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES****Associations contre-indiquées**

Interactions avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc

Artome 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 *Contre-indications*).

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 Artome 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 *Contre-indications* et *Propriétés pharmacocinétiques*).

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 Artome (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'artéméthér (89%), à la DHA (85%) et à la luméfántrine (68%) par comparaison aux valeurs d'exposition après la prise de Artome seul. L'utilisation concomitante de puissants inducteurs du CYP3A4 tels que la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne, le millepertuis est contre-indiqué avec la prise de Artome (voir rubrique *Contre-indications*).

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

Associations déconseillées

Interactions avec d'autres médicaments antipaludiques (voir rubrique *Mises en garde et précautions d'emploi*)

Les données de sécurité d'emploi et d'efficacité étant limitées, Artome 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 *Mises en garde et précautions d'emploi*).

Si Artome 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



TONG MEI LABORATOIRE

Artome®

d'élimination longue de la luméfántrine lors de l'administration de quinine chez les patients traités préalablement par Artome. Chez les patients traités préalablement par l'halofantrine, un délai d'au moins un mois après la dernière prise d'halofantrine doit être respecté avant l'administration d'Artome (voir rubrique *Mises en garde et précautions d'emploi*).

Méfloquine

Une étude d'interaction médicamenteuse a été effectuée chez des volontaires sains avec l'administration de 6 doses d'Artome réparties sur 60 heures. La cure d'Artome 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 Artome 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 Artome 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) d'Artome (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 d'Artome 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 Artome 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 d'Artome.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

Interactions affectant l'utilisation d'Artome

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 Artome 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 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 Artome 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*.

Artome 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 *Contre-indications* 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 d'Artome avec des inducteurs modérés du CYP3A4 peut entraîner une diminution des concentrations d'artéméter et/ou luméfantrine et la perte de l'efficacité antipaludique (voir rubrique *Mises en garde et précautions d'emploi*).

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

L'artéméter et la luméfantrine sont tous deux métabolisés par le CYP3A4. Les ARV tels que les inhibiteurs de la protéase et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse sont connus pour avoir des profils d'activité variables d'inhibition, d'induction ou de compétition sur le CYP3A4. Artome doit être utilisé avec précaution chez les patients sous antirétroviraux car une diminution des concentrations d'artéméter, de DHA, et/ou de luméfantrine peut entraîner une diminution de l'efficacité antipaludique d'Artome, et une augmentation des concentrations de luméfantrine peut entraîner un allongement de l'intervalle QT (voir rubrique *Mises en garde et précautions d'emploi*).

Lopinavir/ritonavir

Dans une étude clinique chez des volontaires sains, le lopinavir et le ritonavir ont diminué d'approximativement 40% les expositions systémiques à l'artéméter et au DHA, mais ont augmenté d'approximativement 2 à 3 fois l'exposition à la luméfantrine. Les expositions au lopinavir et au ritonavir n'ont pas été significativement affectées par l'utilisation concomitante d'Artome.

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'artéméter 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'artéméter et la



TONG MEI LABORATOIRE

Artome®

luméfantrine ont réduit le C_{max} médian et l'ASC de la névirapine d'approximativement 43% et 46% respectivement.

Efavirenz

L'efavirenz diminue les expositions à l'artéméthér, 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 d'Artome.

Associations à prendre en compte

Interactions avec des médicaments métabolisés par les enzymes du CYP450

L'administration concomitante d'Artome 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 *Mises en garde et précautions d'emploi* et *Propriétés pharmacocinétiques*).

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'artéméthér, la DHA ou la luméfantrine. Cependant, il a été rapporté que l'artéméthér induit faiblement l'activité du CYP2C19, CYP2B6 et CYP3A dans la population humaine. Par conséquent, Artome 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 *Mises en garde et précautions d'emploi* et *Grossesse et allaitement*).

Interactions médicament-aliments/boissons

Artome 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'artéméthér et de la luméfantrine (voir rubrique *Posologie et mode d'administration*).

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

4.6. GROSSESSE, ALLAITEMENT ET FERTILITE

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 *Mises en garde et précautions d'emploi*).



Grossesse

Les études animales suggèrent un risque d'effets malformatifs sévères de Artome lorsqu'il est administré au cours du premier trimestre de la grossesse (voir rubriques *Mises en garde et précautions d'emploi* et *Données de sécurité précliniques*). 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 (voir rubrique *Données de sécurité précliniques*).

Les données de sécurité d'emploi d'une étude observationnelle dédiée à la grossesse sur environ 500 femmes enceintes ayant été exposées à Artome (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.

Artome 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 *Mises en garde et précautions d'emploi*). 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 deuxièmes et troisièmes 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 Artome 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 Artome avant de reprendre l'allaitement, sauf si les bénéfices potentiels pour la mère et l'enfant sont supérieurs aux risques du traitement par Artome.

Fertilité

Aucune information n'est disponible concernant les effets d'Artome sur la fertilité humaine

4.7. CONDUITE ET UTILISATION DE MACHINES

Il conviendra d'informer les patients du risque d'étourdissements ou d'asthénie lié à la prise de Artome® pouvant rendre dangereuses la conduite ou l'utilisation de machines

**4.8. EFFETS INDESIRABLES**

Aux doses thérapeutiques recommandées, aucun effet indésirable n'est observé sauf dans quelques rares cas où il a été observé une légère baisse des réticulocytes et une légère augmentation des transaminases. Une légère diminution de la fréquence cardiaque est à noter.

Aux doses élevées, des crampes abdominales, et des diarrhées légères, vomissements, nausées, insomnie ont été rapportés. En cas de persistance de ces différents maux, il est recommandé de consulter le médecin traitant.

4.9. SURDOSAGE

En cas de suspicion de surdosage : traitement symptomatique, surveillance électrocardiographique et surveillance de la kaliémie.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES***5.1. Propriétés pharmacodynamiques***

Classe pharmacothérapeutique : Antipaludique. Schizonticide sanguin, code ATC : P01BF01.

Effets pharmacodynamiques :

Artome est une association fixe d'artéméther et de luméfántrine 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 luméfántrine 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 luméfántrine bloquent ensuite la synthèse d'acides nucléiques et de protéines intraparasitaires.

Traitement de l'accès palustre non compliqué à Plasmodium falciparum :

L'efficacité de Artome 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 48 heures (seulement pour les patients ayant une température > à 37,5 °C initialement).

Dans la population en intention de traiter modifiée (mlTT) 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

Étude 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	n = 310 24 heures	2002-03 3 pays



TONG MEI LABORATOIRE

Artome®

			[8, 24]	[24, 36]	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 mlTT.

(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}-Artome, comprimés administrés sous forme écrasée.

^{DT}-Artome, comprimés dispersibles.

Artome 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. Artome est actif sur les schizontes sanguins de *Plasmodium vivax* mais pas sur les hypnozoïtes intrahépatiques.

Population pédiatrique :

Deux 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 $\geq 37,5$ °C. Les résultats des taux de guérison à 28 jours (corrigés 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 ($\geq 37,5$ °C au niveau axillaire ou ≥ 38 °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
Étude A2403:		
5-< 10 kg	24 heures [24, 36]	145/149 (97,3)
10-< 15 kg	35 heures [24, 36]	103/107 (96,3)
15-25 kg	24 heures [24, 36]	41/43 (95,3)
Étude B2303 ^{CT} :		
5-< 10 kg	36 heures [24, 36]	65/69 (94,2)
10-< 15 kg	35 heures [24, 36]	174/179 (97,2)
15-< 25 kg	35 heures [24, 36]	134/140 (95,7)
25-35 kg	26 heures [24, 36]	30/31 (96,8)

⁽¹⁾ Population mlTT.

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

^{CT}-Artome comprimés administrés sous forme écrasée.

Allongement de l'intervalle QT/QTc :

Adultes et enfants présentant un paludisme :

cf 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'Artome 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 Artome 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 postbaseline > 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 postbaseline > 500 msec a été rapporté chez 0,2 % des patients, tandis qu'une augmentation du QTcF postbaseline > 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 Artome, 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

Les paramètres pharmacocinétiques de Artome sont mal définis du fait, d'une part de l'absence de formulation intraveineuse disponible, et d'autre part de l'importante variabilité inter et intra-individuelle des paramètres pharmacocinétiques de l'artéméter et de la luméfantrine (ASC, Cmax).

Absorption :

L'artéméter est absorbé assez rapidement et la dihydroartémisinine, le métabolite actif de l'artéméter, 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 Artome 80 mg artéméter/480 mg luméfantrine en une prise, les valeurs moyennes de la Cmax et de l'aire sous la courbe (ASC) de l'artéméter se situent respectivement entre 60,0-104 ng/ml et 146-338 ng.h/ml. Les valeurs de la Cmax 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'artéméthér et de la luméfantrine. Chez des volontaires sains, lorsque Artome était pris après un repas à haute teneur lipidique, les biodisponibilités relatives de l'artéméthér 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'artéméthér et de la luméfantrine aux protéines plasmatiques humaines est importante (respectivement 95,4 % et 99,7 %). La dihydroartémisinine se lie également aux protéines humaines sériques (47-76 %).

Biotransformation :

Le métabolisme de l'artéméthér 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'artéméthér est principalement métabolisé en dihydroartémisinine active (déméthylation) par l'isoenzyme 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'artéméthér chez l'adulte est temps-dépendante. Au cours de l'administration en doses répétées de Artome, il est observé une décroissance des concentrations de l'artéméthér 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'artéméthér 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'artéméthér. Un faible effet inducteur de l'artéméthér 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* tels que décrits à la rubrique Interactions. 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 glucuroconjugée directement et après biotransformation oxydative. Chez l'homme, l'exposition systémique à la luméfantrine augmente après une administration répétée de Artome sur une période de traitement de 3 jours, ce qui est cohérent avec l'élimination lente du composé (cf supra Élimination). 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 pour 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 (cf Contre-indications, Interactions).

Élimination :

L'artéméther 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 d'Artome.

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'artéméther dans les urines après administration de Artome, 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'artéméther).

Chez l'animal (rat et chien), aucune quantité d'artéméther 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 lors du doublement de la dose d'Artome. Aucune donnée n'est disponible pour l'artéméther.

***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'artéméthér (observée après la première prise de Artome) 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 d'Artome) 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'artéméthér 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'artéméthér 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'artéméthér 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'artéméthér et de dihydroartémisinine, ou seulement une excrétion rénale négligeable. Ainsi, aucun ajustement posologique lors de l'utilisation de Artome n'est recommandé chez des patients présentant une insuffisance rénale.

5.3. Données de sécurité précliniques***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) 24 h 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 24 h 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 :

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

Cancérogenèse :

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

Étude des fonctions de reproduction :

Un effet embryotoxique a été mis en évidence dans les études de toxicité sur la reproduction menée 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 1000 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 menée 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.

Étude 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 5 kg 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. Pour les effets chez l'homme, cf Contre-indications, Mises en garde et Précautions d'emploi, Pharmacodynamie.



6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Sucre en poudre, Dioxide de Silice, Aspartame, Benzoate de sodium, Vanille, CMC – Na.

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3. Durée de conservation

La durée de conservation du produit est de 3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

La température de conservation ne devra pas dépasser les 30°C.

Il est préférable de conserver la suspension au réfrigérateur dans un délai ne dépassant pas 7 jours après ouverture du flacon et préparation du produit.

Ne pas utiliser le produit en dehors des dates fixées sur l'emballage.

Tenir hors de vue et de portée des enfants.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Papier carton poli.

6.6. Nature du conditionnement primaire ;

SUSPENSION GRANULEE BUvable Artémether 180 mg + Luméfantrine 1080 mg

Boîte de 1, Flacon (PP) .

6.7. Inscription à une liste des substances vénéneuses

Sans objet

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

Tong Mei Laboratoire, Immeuble SODEVZF BP 3076 : Lomé TOGO

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

186/2022/MSHPAUS/CAB/SG/DGAS/DPML/DMPS

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Sans objet



TONG MEI LABORATOIRE

Artome®

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Avril 2021

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

**12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES
RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.