

Artéméther/Luméfantrine 40mg/240mg Comprimés Dispersibles
Guilin Pharmaceutical Co., Ltd.

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Artéméther/Luméfántrine 40mg/240mg Comprimés Dispersibles
Guilin Pharmaceutical Co., Ltd.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Artéméther/Luméfántrine 40mg/240mg Comprimés Dispersibles (Glumac® Dispersible)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé dispersible contient 40mg d'Artéméther et 240mg de Luméfántrine.

Ce produit contient du Sucralose.

Pour la liste complète des excipients, voir la section 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés Dispersibles. Comprimé rond de couleur jaune.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Glumac® Dispersible est préconisé uniquement dans le traitement des accès palustre non compliqués à *Plasmodium Falciparum*. Ce parasite est un organisme microscopique unicellulaire (constitué d'une seule cellule) qui s'introduit dans les globules rouges.

Glumac® Dispersible est utilisé dans le traitement du paludisme chez le nourrisson de plus de 5 kg et chez l'enfant et de moins de 35kg.

Glumac® Dispersible n'est pas destiné au traitement préventif du paludisme et au traitement des formes chroniques du paludisme (avec atteinte du cerveau, des poumons ou des reins).

Il convient de tenir compte des directives officielles et des recommandations locales basées sur le taux de prévalence de la résistance aux agents antipaludiques. Les directives officielles sont celles émises par l'OMS et par les autorités sanitaires compétentes.

4.2 Posologie et mode d'administration

Comprimés dispersibles. Voie orale.

Méthode d'administration

- Ajouter le(s) comprimé(s) dispersible(s) dans une petite quantité d'eau (environ 10 ml par comprimé pour 20mg/120mg, 20ml par comprimé pour 40mg/240mg, 30ml par comprimé pour 60mg/360mg).

- Remuer jusqu'à ce que le(s) comprimé(s) dispersible(s) soit complètement dissous.

- Boire immédiatement après la dissolution. Puis rincez le verre avec une petite quantité supplémentaire d'eau (environ 10 ml) et buvez aussi.

Il est recommandé de consommer de la nourriture ou des boissons riches en matières grasses (telles que le lait) après l'ingestion de la dose, même si les patients atteints de paludisme aigu

Artéméther/Luméfántrine 40mg/240mg Comprimés Dispersibles
Guilin Pharmaceutical Co., Ltd.

ont souvent une aversion pour la nourriture. Il est important d'encourager les patients à reprendre une alimentation normale le plus tôt possible, car cela améliore l'absorption de l'Artéméther et de la Luméfántrine

En cas de vomissements dans l'heure qui suit l'administration du médicament, il est recommandé de prendre une nouvelle dose. Le comprimé dispersible est indiqué uniquement pour les nourrissons et les enfants. Une autre forme de comprimés est disponible pour les adolescents et les adultes.

Le traitement doit être administré au moment du diagnostic initial ou après l'apparition des symptômes.

Posologie pour le traitement et le traitement d'urgence

- Glumac® Dispersible doit être administré deux fois par jour pendant 3 jours (6 doses au total). Les deux premières doses doivent, de préférence, être administrées à 8 h d'intervalle. Le nombre de comprimés dispersibles à administrer est fonction du poids de l'enfant.

Poids en (kg)	Dose à administrer	Heures					
		Jour 1		Jour 2		Jour 3	
		1 ^{ère} dose, immédiatement après le diagnostic	2 ^e dose +8 heures	3 ^e dose, Matin	4 ^e dose Soir	5 ^e dose Matin	6 ^e dose Soir
5 à <15	20mg/120mg	1 Comprimé	1 Comprimé	1 Comprimé	1 Comprimé	1 Comprimé	1 Comprimé
15 à <25	40mg/240mg	1 Comprimé	1 Comprimé	1 Comprimé	1 Comprimé	1 Comprimé	1 Comprimé
25 à <35	60mg/360mg	1 Comprimé	1 Comprimé	1 Comprimé	1 Comprimé	1 Comprimé	1 Comprimé

Posologie chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale

Aucune étude spécifique n'a été menée chez cette catégorie de patients. Par conséquent, aucune recommandation spécifique d'ajustement du dosage ne peut être faite pour ces patients (voir les sections 4.3 et 4.4).

La plupart des patients atteints de paludisme aigu présentent un certain degré d'insuffisance hépatique. Pendant les essais cliniques, les effets indésirables ne différaient pas entre les patients atteints d'insuffisance hépatique et ceux qui ne l'étaient pas (voir également la section 4.4).

De plus, les valeurs initiales des tests de la fonction hépatique se sont améliorées chez la quasi-totalité des patients suite au traitement avec Glumac® Dispersible.

Formes nouvelles et recrudescence

Des données portant sur un nombre limité de patients montrent que les formes nouvelles et recrudescences du paludisme peuvent être traitées par une deuxième cure avec Glumac® Dispersible.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients.
- Insuffisance hépatique ou rénale sévère (voir la section 4.4).
- Patients atteints de paludisme sévère selon la définition de l'OMS.

Artéméther/Luméfántrine 40mg/240mg Comprimés Dispersibles
Guilin Pharmaceutical Co., Ltd.

-Premier trimestre de la grossesse dans les cas où d'autres antipaludéens adaptés et efficaces sont disponibles (voir section 4.6).

- Patients ayant des antécédents familiaux d'allongement congénital de l'intervalle QTc ou de mort subite, ou ayant toute autre affection clinique connue pour prolonger cet intervalle, comme des antécédents d'arythmies cardiaques symptomatiques, une bradycardie clinique ou une maladie cardiaque grave.

-Patients prenant des médicaments qui allongent l'intervalle QTc, tels que les antiarythmiques de classe IA et III, les neuroleptiques, les antidépresseurs, certains antibiotiques (dont certains agents des classes suivantes : Macrolides, Fluoroquinolones, Imidazoles et Triazoles), les antifongiques, certains antihistaminiques non sédatifs (Terfénadine, Astemizol et Cisapride).

-Patients présentant des troubles connus de l'équilibre électrolytique, tels que l'hypokaliémie ou l'hypomagnésémie.

-Patients prenant des médicaments métabolisés par le cytochrome CYP2D6 (ex : Flécaïnade, Métoprolol, Imipramine, Amitriptyline, Clomipramine).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Glumac® Dispersible n'a pas été testé pour la prophylaxie et n'est, de ce fait, pas indiqués à cet effet.

Glumac® Dispersible n'a pas été évalué pour le traitement du paludisme cérébral ou d'autres manifestations chroniques du paludisme sévère incluant un œdème pulmonaire ou une insuffisance rénale.

Paludisme sévère

Outre le manque de données cliniques, l'utilisation de Glumac® Dispersible dans ce cas est également déconseillée pour des raisons pharmacocinétiques (la biodisponibilité de l'Artéméther et en particulier de la Luméfántrine est incertaine chez les patients présentant une parasitémie élevée avec peu ou pas d'alimentation).

Glumac® Dispersible n'a pas été évalué dans le traitement du paludisme causé par le *P. vivax*, *P. malariae* ou *P. ovale* et n'est, de ce fait, pas indiqué pour leur traitement, bien que certains patients des études cliniques aient présenté une co-infection à *P. falciparum* et *P. vivax* au départ. Glumac® Dispersible est efficace contre les phases sanguines du *P. vivax*, mais pas contre les hypnozoïtes (= forme latente / stade dormant chez les hépatocytes).

Tout comme d'autres antipaludéens (ex : Halofantrine, Quinine, Quinidine), Glumac® Dispersible est susceptible causer un allongement de l'intervalle QTc ; toutefois aucun effet secondaire clinique attribuable à un allongement QTc (syncope, mort subite) n'a été signalé (voir section 5.1).

Glumac® Dispersible n'a pas fait l'objet d'études d'efficacité et d'innocuité chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale sévère, et aucune recommandation ne peut donc être faite pour cette catégorie de patients.

Les patients qui sont peu enclins à s'alimenter pendant le traitement doivent faire l'objet d'une surveillance étroite, le risque de récurrence de la maladie étant plus élevé dans ces cas.

Artéméther/Luméfantrine 40mg/240mg Comprimés Dispersibles
Guilin Pharmaceutical Co., Ltd.

Si l'état du patient s'aggrave pendant le traitement avec Glumac® Dispersible, un autre traitement antipaludique doit être entrepris sans délai. Dans de tels cas, une surveillance ECG est recommandée et des mesures doivent être prises pour corriger toute perturbation électrolytique.

Après le traitement des infections mixtes, incluant une infection à *P. vivax*, un traitement de suivi doit être administré afin d'éradiquer les formes exo-érythrocytaires de *P. vivax*.

La prudence est requise si d'autres médicaments sont administrés concomitamment.

Patients traités concomitamment avec d'autres antipaludéens

En raison des données limitées sur l'innocuité et l'efficacité du produit, Glumac® Dispersible ne doit pas être administré en concomitance avec d'autres antipaludéens, sauf s'il n'existe aucune autre option thérapeutique. La demi-vie d'élimination prolongée de la Luméfantrine doit être prise en compte lors de l'administration de quinine à des patients traités préalablement à l'Artéméther/Luméfantrine. Dans le dernier cas de figure, une surveillance étroite de l'ECG est recommandée, de même que pour l'administration de Glumac® Dispersible après un traitement à la quinine, en raison d'une possibilité d'allongement additif de l'intervalle QTc observée chez des sujets sains.

Patients traités préalablement avec d'autres antipaludéens

Si Glumac® Dispersible est administré après la prise de méfloquine, les apports alimentaires devront être étroitement surveillés, autrement les niveaux de Luméfantrine pourraient être insuffisants.

Chez les patients traités préalablement à l'halofantrine, il est recommandé de respecter un délai d'au moins un mois après la dernière prise d'halofantrine avant l'administration de Glumac® Dispersible (Voir section 4.5).

Patients traités concomitamment avec d'autres médicaments

Glumac® Dispersible ne doit pas être utilisés en concomitance avec des médicaments métabolisés par le CYP2D6 (voir section 4.3). En outre, la prudence est recommandée en cas d'association de Glumac® Dispersible avec des médicaments présentant un effet inhibiteur, inducteur ou compétitif sur le CYP3A4 en raison d'une possibilité de modification de l'effet thérapeutique des médicaments associés (Voir les section 4.5 et 5.2).

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

Les mécanismes des interactions pharmacologiques et pharmacocinétiques ne sont pas tous connus. L'Artéméther et la Luméfantrine sont des substrats du CYP3A4. L'administration d'inducteurs ou d'inhibiteurs du CYP3A4 peut donc entraîner une augmentation ou une diminution de l'exposition à la Luméfantrine et à l'Artéméther.

Autres interactions avec les isoenzymes CYP450

Les études ont montré que la Luméfantrine inhibait le CYP2D6 in vitro. Cela pourrait s'avérer

Artéméther/Luméfántrine 40mg/240mg Comprimés Dispersibles
Guilin Pharmaceutical Co., Ltd.

particulièrement important sur le plan clinique pour les substances ayant un index thérapeutique étroit. L'administration concomitante de Glumac® Dispersible avec des médicaments connus pour être métabolisés par cette isoenzyme (ex : les neuroleptiques et les antidépresseurs tricycliques) est contre-indiquée (voir section 4.3).

Induction des enzymes CYP450

Alors que les études in vitro sur l'Artéméther aux concentrations thérapeutiques n'ont révélé aucune inhibition significative avec les enzymes CYP450, l'association d'Artéméther et de Dihydroartémisinine (DHA) a eu un léger effet inducteur sur l'activité du cytochrome CYP3A4. Même si les effets observés étaient de faible amplitude dans la majorité des cas, il est possible que ces effets entraînent une induction du cytochrome CYP3A4 susceptible de modifier l'effet thérapeutique des médicaments métabolisés essentiellement par l'action de ces enzymes.

Trois études des interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques spécifiques avec le Kétoconazole (un puissant inhibiteur du CYP3A4), la Méfloquine et la Quinine ont été menées chez des volontaires sains.

Interactions avec les antipaludéens

Les patients devant être traités par Glumac® Dispersible peuvent avoir déjà été traités avec d'autres antipaludéens. Les interactions avec la méfloquine et la quinine ont donc été étudiées chez des volontaires sains.

Un traitement préalable par méfloquine n'a pas eu d'effet sur les concentrations plasmatiques d'Artéméther ou sur le rapport des concentrations plasmatiques Artéméther /Dihydroartémisinine (DHA), mais une réduction significative des concentrations plasmatiques de la Luméfántrine (C_{max} et ASC) a été observée (environ 30-40%), probablement due à une diminution de son absorption, elle-même secondaire à une diminution de la production biliaire induite par la méfloquine.

Il doit être recommandé aux patients de prendre Glumac® Dispersible au cours d'un repas pour compenser la diminution de la biodisponibilité. En règle générale, l'administration combinée de Glumac® Dispersible et de Méfloquine est déconseillée.

Une étude des interactions médicamenteuses menée chez des volontaires sains a révélé que l'administration unique d'Artéméther et de Luméfántrine à 14 sujets n'a eu aucun effet sur l'intervalle QTc, tandis que la perfusion intraveineuse de quinine seule chez 14 autres sujets a entraîné un allongement transitoire de l'intervalle QTc, reflétant ainsi la cardiotoxicité connue de la Quinine. Cet effet était léger, mais significatif, s'est révélé plus important lorsque la Quinine était perfusée après Glumac® Dispersible chez 14 sujets supplémentaires. L'administration antérieure de Glumac® Dispersible semble donc augmenter le risque d'allongement de l'intervalle QTc couramment associé à l'administration intraveineuse de quinine.

L'administration intraveineuse concomitante de quinine (10 mg/kg) et de Glumac® Dispersible n'a eu aucun effet sur les concentrations plasmatiques de Luméfántrine ou de Quinine. Les concentrations plasmatiques d'Artéméther et de DHA relevés semblaient plus faibles.

Artéméther/Luméfantrine 40mg/240mg Comprimés Dispersibles
Guilin Pharmaceutical Co., Ltd.

Dans une étude clinique (menée en Thaïlande), de l'Artéméther et de la Luméfantrine ont été administrés à des patients adultes qui n'avaient pas répondu à la méfloquine ou à la quinine. Glumac® Dispersible a été administré à 121 patients sans traitement antipaludique préalable, tandis que chez 34 et 9 patients, les taux sanguins de quinine et de méfloquine étaient mesurables au début de l'étude. Ces patients présentaient des signes d'innocuité et d'interaction pharmacocinétiques à Glumac® Dispersible similaires à ceux des patients n'ayant pas utilisé d'autres antipaludéens en concentrations détectables.

Interaction avec un inhibiteur du CYP450 3A4 (le Kétoconazole)

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. L'administration concomitante de Kétoconazole et de Glumac® Dispersible par voie orale chez des adultes sains a entraîné une augmentation modérée (≤ 2 fois) de l'exposition systémique à l'Artéméther (+130% en ASC et +116% en C_{max}), de la DHA (+51% et +37%, respectivement) et de la Luméfantrine (+61% et +28%, respectivement). Cette augmentation de l'exposition systémique à chacun des antipaludéens 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 Glumac® Dispersible n'apparaît pas utile chez les patients souffrant de paludisme à *Plasmodium falciparum* lors de l'administration concomitante avec du Kétoconazole ou avec d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4.

Interaction avec les antirétroviraux

Il n'y a pas eu d'études formelles sur les interactions entre Glumac® Dispersible et les médicaments antirétroviraux.

Compte tenu des profils d'activité variable d'inhibition, d'induction ou de compétition observés avec les antirétroviraux inhibiteurs de la protéase sur le CYP3A4, l'utilisation concomitante de Glumac® Dispersible avec ces médicaments, notamment lorsqu'ils sont utilisés en association, requiert de la prudence (voir sections 4.4 et 5.2).

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Aucune étude clinique formelle n'a été menée sur l'innocuité de Glumac® Dispersible pendant la grossesse.

Les données provenant des études chez l'animal suggèrent que Glumac® Dispersible est susceptible de causer de graves malformations congénitales lorsqu'il est administré pendant le premier trimestre de la grossesse (voir les sections 4.3 et 5.3).

Chez l'animal, des études de toxicité pour la reproduction avec l'Artéméther ont montré des signes de pertes post-implantatoire et de tératogénicité.

Un effet tératogène a également été constaté avec les autres dérivés de l'Artemisinine, avec un risque accru pendant les premiers mois de gestation (voir section 5.3).

Glumac® Dispersible est contre-indiqué pendant le premier trimestre de la grossesse dans la mesure où d'autres antipaludéens efficaces et adaptés sont disponibles. Cependant, le traitement

Artéméther/Luméfántrine 40mg/240mg Comprimés Dispersibles
Guilin Pharmaceutical Co., Ltd.

ne doit pas être retenu dans les situations où le pronostic vital est engagé même si d'autres antipaludéens efficaces ne sont pas disponibles. (Voir section 4.3).

Pendant le deuxième et le troisième trimestre de la grossesse, le traitement ne sera envisagé qu'en cas d'absolue nécessité.

Femmes en âge de procréer

Glumac® Dispersible étant contre-indiqué pendant le premier trimestre de la grossesse, les femmes ne devraient donc pas concevoir pendant le traitement. Cela inclut les femmes voyageuses, à qui Glumac® Comprimés dispersibles est prescrit comme traitement d'urgence de réserve du paludisme, en cas de besoin.

Il est conseillé aux femmes en âge de procréer suivant un traitement avec Glumac® Comprimés dispersibles ou un traitement d'urgence de réserve au cours d'un voyage, de pratiquer la contraception jusqu'au début de la prochaine menstruation suivant la fin du traitement.

Allaitement

Les données chez l'animal suggèrent un passage dans le lait maternel de Glumac® Dispersible ; cependant aucune donnée clinique humaine n'est disponible. Glumac® Dispersible est déconseillé aux femmes qui allaitent. En raison de la longue demi-vie d'élimination de la Luméfántrine (4 à 6 jours), il est recommandé de respecter un délai d'au moins 28 jours après la dernière prise de Glumac® Dispersible avant de reprendre l'allaitement, sauf si les bénéfices potentiels pour la mère et l'enfant sont supérieurs aux risques du traitement par Glumac® Dispersible.

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

Glumac® Dispersible a une influence modérée sur la capacité à conduire et à utiliser des machines.

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

4.8 Effets indésirables

La plupart des effets signalés sont d'intensité légère à modérée s'étendant sur des durées courtes à moyennes. Les effets indésirables sont probablement davantage liés au paludisme sous-jacent et/ou à une réponse inadéquate au traitement plutôt qu'à l'administration de Glumac® Dispersible, en dépit du fait qu'une relation de cause à effet en rapport avec la prise d'Artéméther et de Luméfántrine n'est pas à exclure dans certains des cas déclarés. Selon d'autres études, certains facteurs (tels que la pharmacothérapie concomitante et les infections concomitantes) sont présumés être la cause la plus probable de ces effets indésirables, dans d'autres cas les études concluent que les renseignements disponibles étaient trop insuffisants pour pouvoir tirer des conclusions.

Le tableau ci-dessous regroupe les effets indésirables rapportés. Ceux-ci sont classés par fréquence. Les effets indésirables sont regroupés dans les catégories suivantes :

Très fréquents : touchant au moins 1 cas sur 10 ($\geq 1/10$), **fréquents** ($\geq 1/100$, $< 1/10$), **peu**

Artéméter/Luméfantrine 40mg/240mg Comprimés Dispersibles
Guilin Pharmaceutical Co., Ltd.

fréquents ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), *rares* ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), *très rares* ($< 1/10\ 000$), *inconnus* (ne peuvent être estimées à partir des données disponibles). Dans chaque groupe, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 Effets indésirables observés chez les patients

Troubles du système immunitaire	
Rare	Hypersensibilité
Troubles métaboliques et nutritionnels	
Très fréquent	Perte d'appétit (10.8%)
Troubles psychiatriques	
Peu fréquent	Troubles du sommeil
Troubles du système nerveux	
Fréquent	Céphalée
Fréquent	Vertige
Peu fréquent	Somnolence
Troubles cardiaques	
Fréquent	Allongement de l'intervalle QT dans l'électrocardiogramme (avec des allongements QTc > 60 msec et/ou des intervalles QTc absolus > 500 msec)
Peu fréquent	Palpitations
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Toux (23.5%)
Troubles gastro-intestinaux	
Très fréquent	Vomissements (17.5%)
Fréquent	Douleurs abdominales
Fréquent	Diarrhée
Fréquent	Nausée
Troubles hépatobiliaires	
Fréquent	Anomalies du bilan hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Rash
Peu fréquent	Prurit
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Arthralgies, Myalgies
Troubles généraux et anomalies sur le site d'administration	
Fréquent	Asthénie, fatigue

Dans cette analyse groupée de l'innocuité, des sautes d'humeur ont été signalées chez moins de 1,2 % des patients pédiatriques traités par Glumac® Dispersible. Cependant, les chercheurs ne les ont pas jugés attribuable au médicament.

Les effets indésirables observés dans les schémas thérapeutiques non recommandés et non inclus dans cette analyse d'innocuité globale se présentent comme suit : paresthésie (1,2 % des adolescents et des adultes, aucun cas chez les enfants) ; contractions musculaires involontaires

Artéméther/Luméfantine 40mg/240mg Comprimés Dispersibles
Guilin Pharmaceutical Co., Ltd.

(1,3 % des enfants) ; troubles non spécifiques de la personnalité signalés chez 1,1 % des enfants de moins de 5 ans traités avec Glumac® Dispersible lors des études cliniques. Cette incidence est 2 à 3 fois moins élevée que celle observée chez les enfants du même âge traités avec d'autres antipaludéens de référence utilisés dans ces études (Méfloquine/Artésunate, Quinine ou Sulfadoxine/Pyriméthamine).

Les effets indésirables suivants ont été rarement signalés chez les adultes, et pas du tout chez les nourrissons ou les enfants : hypoesthésie, ataxie et démarche anormale.

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été signalé.

En cas de surdosage soupçonné, un traitement symptomatique et de soutien doit être amorcé en fonction du tableau clinique. L'ECG et les électrolytes (ex : potassium) doivent être également surveillés.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Artémisinine et dérivés, code ATC : P01BE52.

Glumac® Dispersible est une association fixe d'Artéméther et de Luméfantine en proportion respective de 1 pour 6, agissant comme un agent antipaludique contre les Schizontes de *Plasmodium Falciparum*. L'Artéméther est un dérivé semi-synthétique de l'Acétal Chiral d'Artémisinine extrait de la plante *Artemisia Annuua*. La Luméfantine est quant à elle un mélange racémique d'un dérivé synthétique du Fluor. Comme les autres antipaludiques (Quinine, Méfloquine, Halofantrine), la Luméfantine appartient à la famille des Aryl-Amino-Alcools.

Le site d'action antiparasitaire des deux composants est la vacuole alimentaire du parasite du paludisme.

La Luméfantine semble interférer avec le processus de polymérisation entraînant ainsi la conversion de l'hème (intermédiaire toxique produit pendant la dégradation de l'hémoglobine) en Hémozoïne non toxique, pigment du paludisme. L'Artéméther, quant à lui, est susceptible de générer des métabolites toxiques et réactifs grâce à l'interaction entre son pont endoperoxyde et le fer héminique. L'Artéméther et la Luméfantine ont tous deux une action secondaire entraînant l'inhibition de la synthèse des acides nucléiques et des protéines.

A ce jour, les données des études *in vitro* et *in vivo* montrent Glumac® Dispersible n'induit pas de résistance.

L'efficacité de l'association de Luméfantine et d'Artéméther dans Glumac® Dispersible est supérieure à celle des deux substances administrées séparément. Dans une étude comparative en double aveugle menée sur une population d'adultes en Chine (n = 157), le taux de guérison

Artéméther/Luméfantrine 40mg/240mg Comprimés Dispersibles
Guilin Pharmaceutical Co., Ltd.

par Glumac® Dispersible administrés en 4 doses sur une période de 28 jours était de 94 % contre 90 % pour la monothérapie à la Luméfantrine et 46 % pour une monothérapie à l'Artéméther (en fonction de la population à traiter en [ITT]). Pour la population évaluable, les taux de guérison à 28 jours de traitement étaient de 100 % avec Glumac® Dispersible, contre à 92 % pour la monothérapie à la Luméfantrine et 55 % pour la monothérapie à l'Artéméther.

Parmi la population résidente des régions où les souches multirésistantes du paludisme à *P. falciparum* sont courantes, les taux de guérison à 28 jours avec le schéma à six doses (administrées sur 60 ou 96 heures) sont de 81 % et 90 % pour la combinaison d'Artéméther et de Luméfantrine contre 94 % et 96 % pour celle de Méfloquine et d'Artésunate (en fonction de la population ITT). Pour la population évaluable, les taux de guérison à 28 jours étaient de 97 % et 95 % pour la combinaison d'Artéméther et de Luméfantrine contre 94 % et 96 % pour celle de Méfloquine et d'Artésunate.

Chez 319 patients adultes présentant des gamétocytes, le délai moyen de clairance des gamétocytes avec Glumac® Dispersible était de 96 heures. Glumac® Dispersible a montré une clairance gamétocytaire plus rapide que tout autre antipaludéen de comparaison, en dehors de la combinaison de Méfloquine et d'Artésunate. Glumac® Dispersible est actif sur les Schizontes sanguins du *Plasmodium vivax* mais pas sur les hypnozoïtes.

Un profil d'efficacité et d'innocuité similaire a été observé chez des patients adultes non immunisés vivant dans des régions exemptes de paludisme où le paludisme s'est développé par les voyages dans les régions endémiques. Dans une étude ouverte menée sur un groupe d'adultes (n = 165), le taux de guérison à 28 jours suite au traitement par Glumac® Dispersible, administré selon le schéma à 6 doses, était de 96 % (119/124) pour la population évaluable contre 74,1 % (120/162) pour la population ITT. La différence entre les taux de guérison de la population évaluable et ceux de la population ITT était notamment due à l'exclusion de 38 patients de la population évaluable pour les raisons suivantes : 33 patients ont été perdus de vue lors du suivi, dont 19 n'avaient pas été évalués. Sur les 33, 14 manifestaient une clairance parasitaire au jour 7 (l'efficacité du traitement sur ces derniers cas était inconnue au jour 28). Les 5 autres patients avaient pris des médicaments en concomitance avec Glumac® Dispersible, ce qui n'étaient pas autorisés par le protocole.

Tous ces patients ont été considérés comme des échecs thérapeutiques dans l'analyse ITT.

Données sur l'efficacité chez les nourrissons et les enfants

Dans un essai multicentrique randomisé en double aveugle mené en Afrique subsaharienne, comparant l'efficacité de Glumac® Dispersible en 6 doses a été comparée à celle de comprimés écrasés d'Artéméther et de Luméfantrine administrés en fonction du poids corporel à 899 enfants de 12 ans ou moins, pesant entre 5 kg et 35 kg. Le taux de guérison parasitologique à 28 jours (corrigé par PCR) s'élevait respectivement à 97,8 % et 98,5 % pour la population évaluable primaire contre respectivement 95 % et 96,2 %, pour la population ITT.

Dans une étude clinique multicentrique ouverte menée en Afrique chez 310 enfants pesant entre 5 kg et 25 kg, Glumac® Dispersible en 6 doses a été administré en fonction du poids. Le taux

Artéméther/Luméfantrine 40mg/240mg Comprimés Dispersibles
Guilin Pharmaceutical Co., Ltd.

de guérison parasitologique moyen à 28 jours corrigé par Réaction de la Chaîne de la Polymérase [PCR]) s'élevait à 93,9 % pour la population ITT et à 96,7 % pour la population évaluable.

Les enfants issus de pays non endémiques n'ont pas été inclus dans les essais cliniques.

Allongement de l'intervalle QT/QTc

L'administration de Glumac® Dispersible en 6 doses a été associée à un allongement de l'intervalle QTcF dans une étude parallèle menée chez des adultes sains comprenant des groupes témoins traités au placebo et à la moxifloxacine (n = 42 par groupe). 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 l'intervalle 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 une valeur absolue > 500 msec. Comparativement 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.

Un allongement de l'intervalle QTcB > 500 msec a été signalée chez un patient (0,1 % des cas) lors des essais cliniques chez des enfants. Aucun patient n'a présenté un intervalle QTcF > 500 msec. Lors des études cliniques chez l'adulte, un allongement de l'intervalle QTcB > 500 msec a été observé chez 0,9 % des patients ; tandis qu'un allongement de l'intervalle QTcF > 500 msec était rapporté. Aucun effet clinique indésirable attribuable à l'allongement de l'intervalle QTc (ex : syncope, mort subite) n'a été rapporté.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques de Glumac® Dispersible sont limités du fait de l'absence de formulation intraveineuse disponible et de l'importante variabilité inter et intra-individuelle des paramètres pharmacocinétiques généraux de l'Artéméther et de la Luméfantrine (ASC, C_{max}).

Absorption

L'Artéméther est absorbé assez rapidement, avec un pic de concentration plasmatique atteint environ 2 heures après son administration orale. L'absorption de la Luméfantrine, un composé hautement lipophile, débute dans les 2 heures suivant l'administration, le pic de concentration plasmatique étant atteint environ 6 à 8 heures après la prise. La consommation d'aliments améliore l'absorption de l'Artéméther et de la Luméfantrine. Chez des volontaires sains ayant pris Glumac® Comprimés dispersibles 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. Il a également été démontré que la consommation d'aliments augmente l'absorption de la Luméfantrine chez les sujets impaludés. 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 des accès palustre. Les études sur l'interaction alimentaire ont mis en évidence une très faible absorption de la Luméfantrine chez

Artéméther/Luméfántrine 40mg/240mg Comprimés Dispersibles
Guilin Pharmaceutical Co., Ltd.

des sujets à jeun (environ 10 % de la dose). Par conséquent, il est fortement recommandé au patient de prendre le traitement avec un repas normal dès que les aliments peuvent être tolérés. Chez des volontaires (adultes) sains, l'exposition systémique à l'Artéméther, à son métabolite la Dihydroartémisinine (DHA) et à la Luméfántrine était semblable tant pour les comprimés dispersibles que pour les comprimés écrasés (voir tableau 2).

Tableau 2 : Paramètres pharmacocinétiques après administration d'une dose unique (4 comprimés) de 80 mg d'Artéméther / 480 mg de Luméfántrine sous forme de comprimés dispersibles ou écrasés

	Comprimés Dispersibles		Comprimés Écrasés	
Artéméther				
	(n = 54)		(n = 50)	
C _{max} (ng/ml)	73.3 ± 39.5		67.4 ± 35.5	
t _{max} (heures)	2.02 [0.50-4.02]		2.05 [0.52-4.07]	
AUC _{last} (ng× heures /ml)	263 ± 142		229 ± 136	
DHA				
	(n = 54)		(n = 50)	
C _{max} (ng/ml)	48.6 ± 23.2		48.8 ± 26.0	
t _{max} (heures)	2.98 [0.75-5.98]		2.54 [0.75-4.07]	
AUC _{last} (ng× heures /ml)	171 ± 59.5		160 ± 68.0	
Luméfántrine				
	(n = 55)		(n = 52)	
C _{max} (µg/ml)	10.2 ± 3.08		10.0 ± 2.57	
t _{max} (heures)	8.00 [4.98-24.02]		8.00 [4.98-24.02]	
AUC _{last} (µg× heures /ml)	295 ± 107		280 ± 93.2	

Le tableau présente l'écart type moyen ± pour la C_{max} et le AUC_{last}, ainsi que les valeurs médianes et les plages [min-max] pour le t_{max}.

Distribution

La liaison de l'Artéméther et de la Luméfántrine aux protéines plasmatiques humaines est très importante *in vitro* (respectivement 95,4 % et 99,7 %).

La DHA se lie également aux protéines sériques humaines (47 %-76 %). La liaison de ces protéines aux protéines plasmatiques humaines est linéaire.

Le métabolisme de l'Artéméther est rapide (important effet de premier passage hépatique). Les études réalisées *in vitro* sur les microsomes hépatiques humains montrent que l'Artéméther est principalement métabolisé en Dihydroartémisinine active (déméthylation) par l'isoenzyme CYP3A4/5.

La pharmacocinétique de ce métabolite a également été mis en évidence par les études *in vivo* chez l'homme.

Le rapport Artéméther/DHA AUC était de 1.2 après administration d'une dose unique et de 0.3 après la dernière prise du traitement en 6 doses administrées sur 3 jours. Il a été révélé que l'Artéméther et le DHA ont un léger effet inducteur sur l'activité du CYP3A4 qui ne devrait pas causer de problème parmi la population générale des patients.

Les concentrations plasmatiques d'Artéméther ont diminué de façon marquée pendant l'administration répétée de Glumac® Dispersible, tandis que les pics de concentrations du métabolite actif (DHA) ont augmenté, mais pas de façon significative sur le plan statistique. Ces observations suggèrent l'existence d'un phénomène d'induction au niveau de l'enzyme impliquée dans la métabolisation de l'Artéméther. Les preuves cliniques de l'induction sont conformes aux données *in vitro* présentées à la section 4.5.

Dans les études *in vitro* réalisées sur microsomes hépatiques humains, la Luméfántrine est principalement N-débutylée par l'isoenzyme CYP3A4. Dans les études réalisées *in vivo* chez l'animal (le chien et le rat), la Luméfántrine est directement glucuroconjugée après la biotransformation oxydative. Chez l'homme, l'exposition systémique au métabolite de la Desbutyl-luméfántrine, ayant un effet antiparasitaire *in vitro* 5 à 8 fois supérieur à celui de la Luméfántrine, représentait moins de 1 % de l'exposition systémique observée pour le composé mère.

In vitro, la Luméfántrine inhibe de manière significative l'activité du cytochrome CYP2D6 aux concentrations plasmatiques thérapeutiques.

Élimination

L'Artéméther et la DHA ont une demi-vie d'élimination plasmatique rapide d'environ 2 heures. La Luméfántrine quant à elle est éliminée très lentement, avec une demi-vie terminale de 2 à 3 jours chez les volontaires sains et de 4 à 6 jours chez les patients souffrant de paludisme à *Plasmodium falciparum*. Les caractéristiques démographiques telles que le sexe et le poids ne semblent pas avoir d'effets cliniquement pertinents sur la pharmacocinétique de Glumac® Dispersible.

On ne dispose d'aucune donnée sur l'excrétion urinaire de l'Artéméther et de la Luméfántrine chez l'homme. Chez l'animal (le rat et le chien), aucune quantité d'Artéméther non métabolisé n'a été détectée dans les fèces, les urines et la bile, en raison de l'effet de premier passage hépatique rapide et extensif. La Luméfántrine a été éliminée dans la bile chez le rat et le chien, et excrétée principalement dans les selles. Les métabolites (glucuronides de la Luméfántrine et du métabolite desbutyl) ont été éliminés dans la bile après administration orale chez le rat et le chien. La plus grande partie de la dose a été récupérée dans les fèces sous forme inchangée (incluant les composants non absorbés du médicament et les composants du médicament libérés par les glucuronides).

Pharmacocinétique dans des populations particulières de patients

Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été effectuée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale.

L'exposition systémique à l'Artéméther, au DHA et à la Luméfántrine chez les enfants atteints de paludisme (≥ 5 à < 35 kg), administrée en mg/kg de poids corporel, est comparable à celle mesurée chez les adultes atteints de paludisme sous le schéma posologique recommandé.

5.3 Données de sécurité préclinique

Mutagénicité

Les tests *in vivo* et *in vitro* n'ont pas mis en évidence d'effet mutagène découlant de l'association d'Artéméther et de Luméfántrine (au ratio 1/6 d'Artéméther et de Luméfántrine respectivement). Le test du micronucleus, a mis en évidence une toxicité au niveau de la moelle osseuse aux doses de 500, 1000, et 2000 mg/kg régressant pratiquement en totalité 48 heures après l'administration.

Cancérogénicité

En raison de la courte durée du traitement, aucune étude de cancérogénicité de l'association Artéméther/ Luméfántrine n'a été réalisée.

Toxicité pour la reproduction

Les études de toxicité sur la reproduction menées chez les rats et les lapins avec l'association Artéméther/Luméfántrine ont mis en évidence une toxicité maternelle et une augmentation des pertes post-implantatoires à des doses ≥ 50 mg/kg/jour (correspondant à environ 7 mg/kg/jour d'Artéméther). L'association Artéméther/Luméfántrine n'était pas embryotoxique chez le rat à la dose de 25 mg/kg (correspondant à environ 3,6 mg/kg d'Artéméther). Suivant l'administration orale d'Artéméther et de Luméfántrine chez le lapin, il a été observé une toxicité maternelle et une augmentation des pertes post-implantatoires à des doses de 175 mg/kg (correspondant à 25 mg/kg d'Artéméther), tandis que la dose suivante de 105 mg/kg (correspondant à 15 mg/kg d'Artéméther) ne causait aucun des effets secondaires relevé au cours du traitement

Les Artémisinines sont connues pour être embryotoxiques chez les animaux. Les études de toxicité pour la reproduction avec les dérivés de l'artémisinine ont démontré une augmentation de la perte post-implantation et de la tératogénicité (faible incidence de malformations cardiovasculaires et osseuses) chez le rat à une dose de 6 mg/kg d'artésunate et 19,4 mg/kg d'Artéméther. Chez le rat, une dose non toxique de 3 mg/kg d'Artéméther a été établie.

Chez le lapin, l'Artéméther a entraîné une toxicité maternelle et une augmentation de la perte post-implantatoire à la dose de 30 mg/kg, mais aucune toxicité maternelle, embryotoxicité ou foetotoxicité à des doses pouvant atteindre 25 mg/kg. L'Artésunate, un dérivé de l'Artémisinine, a quant à lui produit une faible incidence de malformations cardiovasculaires et squelettiques chez le lapin à la dose de 5 mg/kg, la plus faible dose utilisée.

La dose embryotoxique de 20 mg/kg/jour d'Artéméther administré chez le rat présente des taux d'expositions à l'Artéméther et au DHA semblables à ceux observés chez l'homme.

Pharmacologie cardiovasculaire

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 ont été observés. Au cours d'un essai *in vitro* sur les cellules HEK293 exprimant les canaux HERG, la Luméfántrine et son principal métabolite, la Desbutyl-luméfántrine ont montré un certain potentiel inhibiteur sur l'un des canaux ioniques responsables de la repolarisation cardiaque. Cependant, cet effet inhibiteur était inférieur à

Artéméther/Luméfantrine 40mg/240mg Comprimés Dispersibles
Guilin Pharmaceutical Co., Ltd.

celui des autres médicaments antipaludiques testés. L'effet inhibiteur estimé par la valeur des IC50 se classe de la façon suivante : Halofantrine (IC50 = 0,04 micromolaire) > Chloroquine (2,5 micromolaire) > Mefloquine (2,6 micromolaire) > Desbutyl-luméfantrine (5,5 micromolaire) > Luméfantrine (8,1 micromolaire). Une étude chez des adultes sains a mis en évidence un risque d'allongement de l'intervalle QTcF avec Glumac® Dispersibles aux doses thérapeutiques (voir sections 4.3, 4.4 et 5.1).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUE

6.1 Liste des excipients

Cellulose Microcristalline PH102
Polysorbate 80
Hypromellose E6
Croscamellose Sodique
Dioxyde de Silicium Colloïdal
Povidone croisée
Arôme orange
Sucralose
Talc
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Non Applicable.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.
Conserver à une température inférieure à 30°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

- 6 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium), 1 plaquette alvéolée par boîte, 880 boîtes par carton.
- 6 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium), 30 plaquette alvéolée par boîte, 70 boîtes par carton.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Artéméther/Luméfantrine 40mg/240mg Comprimés Dispersibles
Guilin Pharmaceutical Co., Ltd.

Une fois le traitement terminé, les comprimés restants ou tout autre déchet devront être éliminés conformément aux réglementation locale en vigueur

7. Fabricant

Guilin Pharmaceutical Co., Ltd.

No. 43 Qilidian Road, Guilin, Guangxi, Chine

Tél. : 86-773-3841973

Fax : 86-773-3841973

Site Web : <http://www.guilinpharma.com>

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

Non applicable

9. DATE DE LA PREMIÈRE AUTORISATION/DU RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION :

Non Applicable

10. DATE DE RÉVISION DU TEXTE

Février 2021