

Art éther/Lum éfantrine 60mg/360mg Comprim és Dispersibles
Guilin Pharmaceutical Co., Ltd.

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

Art énéther /Lum éfantrine 60mg/360mg Comprim és Dispersibles (Glumac[®] Dispersible)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprim és dispersible contient 60 mg d'Art énéther et 360 mg de Lum éfantrine.

Ce produit contient du sucralose.

Pour une liste compl ète des excipients, voir section 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprim és dispersibles. Comprim é rond de couleur jaune.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications th érapeutiques

Glumac[®] Dispersible est pr éconisé uniquement dans le traitement des acc ès palustre non compliqu és 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 utilis édans 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 destin é 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 bas és sur le taux de pr évalence de la r ésistance aux agents antipaludiques. Les directives officielles sont celles é émises par l'OMS et par les autorit és sanitaires comp étentes.

4.2 Posologie et Mode d'administration

Comprim és dispersibles. Voie orale.

Mode d'administration

- Ajouter le(s) comprim és(s) dispersible(s) dans une petite quantit éd'eau (environ 10 ml par comprim é pour 20mg/120mg, 20ml par comprim é pour 40mg/240mg, 30ml par comprim é pour 60mg/360mg).

- Remuer jusqu' à ce que le(s) comprim és(s) dispersible (s) soit compl ètement dissous.

- Boire imm édiatement apr ès la dissolution. Puis rincez le verre avec une petite quantit é suppl émentaire d'eau (environ 10 ml) et buvez aussi.

Il est recommand éd de consommer de la nourriture ou des boissons riches en mati ères grasses (telles que le lait) apr ès l'ingestion de la dose, m ême si les patients atteints de paludisme aigu ont souvent une aversion pour la nourriture. Il est important d'encourager les patients à

Art énéther/Lum éfantrine 60mg/360mg Comprim és Dispersibles
Guilin Pharmaceutical Co., Ltd.

reprendre une alimentation normale le plus tôt possible, car cela améliore l'absorption de l'Art énéther et de la Lum éfantrine.

En cas de vomissement dans l'heure qui suit la prise, une nouvelle dose doit être administrée. Le comprimé dispersible est indiqué uniquement pour les nourrissons et les enfants. Un comprimé distinct du comprimé dispersible est disponible pour les adolescents et les adultes.

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

Posologie de traitement et cas d'urgence

-Les comprimés Glumac® dispersibles sont administrés deux fois par jour pendant 3 jours (six doses au total). Les deux premières doses doivent être normalement espacées de 8 heures d'intervalle.

Le nombre de comprimés dispersibles à administrer est fonction du poids de l'enfant.

Poids (kg)	Dose à administrer	Heures					
		Jour 1		Jour 2		Jour 3	
		1 ^{ère} dose, juste après le diagnostic	2 ^{ème} dose +8 heures	3 ^{ème} dose, Matin	4 ^{ème} dose Soir	5 ^{ème} dose Matin	6 ^{ème} dose Soir
5 à 15	20mg/120mg	1 comprimé	1 comprimé	1 comprimé	1 comprimé	1 comprimé	1 comprimé
5 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 atteints d'insuffisance hépatique ou rénale

Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez ces patients. Aucune recommandation d'ajustement de dose spécifique ne peut être indiquée pour ces patients (voir sections 4.3 et 4.4).

La plupart des patients atteints de paludisme aigu présentent une faiblesse due à une insuffisance hépatique. Lors des essais cliniques, le profil d'effets indésirables n'a pas différé chez les patients victimes d'insuffisance hépatique des patients ne souffrant pas d'insuffisance hépatique (voir également section 4.4).

De plus, les anomalies initiales constatées dans les tests de la fonction hépatique se sont améliorées chez la quasi-totalité des patients après le traitement par Art énéther/Lum éfantrine, comprimés dispersibles.

Infections nouvelles et recrudescences

Les données relatives à un nombre limité de patients montrent que les infections nouvelles et les recrudescences peuvent être traitées grâce à un second traitement au moyen des comprimés dispersibles Art énéther/Lum éfantrine.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients.

Artéméthér/Luméfāntrine 60mg/360mg Comprimés Dispersibles
Guilin Pharmaceutical Co., Ltd.

- Insuffisance hépatique ou rénale grave (voir également la section 4.4).
- Patients atteints de paludisme grave selon la définition de l'OMS.
- Premier trimestre de la grossesse dans des situations où d'autres antipaludéens appropriés et efficaces sont disponibles (voir également la section 4.6).
- Patients avec antécédents familiaux d'allongement congénital de l'intervalle QTc ou de mort subite, ou avec tout autre état clinique connu susceptible d'allonger l'intervalle QTc, tels que les patients ayant des antécédents d'arythmies cardiaques symptomatiques, une bradycardie cliniquement pertinente ou une maladie cardiaque sévère.
- Patients prenant des médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QTc, tels que les antiarythmiques, neuroleptiques, antidépresseurs, certains antibiotiques (y compris certains agents des classes suivantes : macrolides, fluoroquinolones, imidazoles et triazoles), antifongiques, certains antihistaminiques non sédatifs (terféadin, astémizole) et le cisapride. Patients présentant des perturbations connues de l'équilibre électrolytique, par ex. hypokaliémie ou hypomagnésémie.
- Patients prenant des médicaments métabolisés par le cytochrome CYP2D6 (par exemple, flécaïnide, métoprolol, imipramine, amitriptyline, clomipramine).

4.4 Mises en garde et précautions d'emploi

Les comprimés Artéméthér/Luméfāntrine ne sont pas indiqués pour une prophylaxie et ne peuvent être pris à cet effet.

Les comprimés Artéméthér/Luméfāntrine ne sont pas indiqués dans le traitement du paludisme cérébral ou autres manifestations sévères du paludisme grave, notamment l'œdème pulmonaire ou l'insuffisance rénale.

Paludisme sévère

En plus du manque d'expérience clinique, l'utilisation de comprimés Artéméthér/Luméfāntrine dans de tels cas est également déconseillée pour des raisons pharmacocinétiques (la biodisponibilité de l'Artéméthér et, en particulier, de la Luméfāntrine est incertaine chez les patients présentant une parasitémie élevée et une consommation alimentaire faible ou nulle).

Les comprimés Artéméthér/Luméfāntrine ne sont pas indiqués dans le traitement du paludisme à *P. vivax*, à *P. malariae* ou à *P. ovale*, bien que certains patients ayant fait l'objet d'études cliniques aient présenté une co-infection à *P. falciparum* et à *P. vivax* à la base. Les comprimés Artéméthér/Luméfāntrine sont actifs contre les stades sanguins de *P. vivax*, mais pas contre les hypnozoïtes (= forme dormante / stade dormant dans les hépatocytes).

Comme les autres antipaludéens (par exemple, halofantrine, quinine, quinidine), les comprimés Artéméthér/Luméfāntrine peuvent allonger l'intervalle QTc, bien qu'aucun effet indésirable clinique attribuable à l'allongement de l'intervalle QTc (syncope, mort subite) n'ait été signalé (voir section 5.1).

L'efficacité et l'innocuité des comprimés d'Artéméthér/Luméfāntrine dispersibles ne sont pas

Art énéther/Lum éfantrine 60mg/360mg Comprim és Dispersibles
Guilin Pharmaceutical Co., Ltd.

indiqu és chez les patients pr ésentant une insuffisance rénale ou hépatique grave, et par conséquent, aucune recommandation ne peut être formul ée chez ces patients.

Les patients ayant une aversion pour la nourriture pendant le traitement doivent être bien suivis. Le risque de récurrence de la maladie peut être plus grand.

Si l'état du patient s'aggrave pendant le traitement par Art énéther/Lum éfantrine comprim és dispersibles, un autre traitement antipalud éen doit être administr és sans délai. Dans de tels cas, le suivi ECG est recommand é et des mesures doivent être prises pour corriger toute perturbation de l'électrolyte.

Apr és le traitement d'infections mixtes comprenant *P. vivax*, un traitement de suivi doit être administr é afin d'éradiquer les formes exo érythrocytaires de *P. vivax*.

La prudence est requise si d'autres médicaments sont administr és en même temps.

Patients trait és simultan ément avec d'autres antipalud éens

Les donn és sur l'innocuit é et l'efficacité étant limit és, les comprim és Art énéther/Lum éfantrine ne doivent donc pas être administr és en même temps que d'autres antipalud éens, à moins qu'il n'existe aucune autre option de traitement. La longue élimination, demi-vie de Lum éfantrine doit être prise en compte lors de l'administration de quinine chez des patients pr éalablement trait és par Art énéther/Lum éfantrine en comprim és. L'ECG doit être bien suivi dans ce cas, ainsi que lorsque Art énéther/Lum éfantrine comprim és est administr é apr és un traitement à la quinine, en raison d'un éventuel allongement suppl émentaire de l'intervalle QTc observ échez des sujets en bonne sant é.

Patients pr éal ément trait és avec d'autres antipalud éens

S'il advient que les comprim és dispersibles Art énéther/Lum éfantrine, sont administr és à la suite d'un traitement par la m éfloquine, il est opportun de veiller à ce que ces comprim és dispersibles Art énéther/Lum éfantrine soient pris avec des aliments, car les d égr és de Lum éfantrine pourraient être insuffisants.

Chez les patients pr éal ément trait és par halofantrine, les comprim és Art énéther/Lum éfantrine doivent être administr és au plus t ôt un mois apr és la derni ère dose d'halofantrine (voir section 4.5).

Patients trait és simultan ément avec d'autres médicaments

Les comprim és dispersibles Art énéther/Lum éfantrine ne doivent pas être pris en même temps que des médicaments m étabolis és par CYP2D6 (voir section 4.3). De plus, il faut faire preuve de prudence lors de la combinaison de comprim és dispersibles Art énéther/Lum éfantrine avec des substrats, des inhibiteurs ou des inducteurs du CYP3A4, car les effets th érapeutiques de certains médicaments pourraient être modifi és (voir section 4.5 et 5.2).

4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autre forme d'interaction

Artéméthér/Luméfántrine 60mg/360mg Comprimés Dispersibles
Guilin Pharmaceutical Co., Ltd.

Les mécanismes des interactions pharmacologiques et pharmacocinétiques ne sont pas tous connus.

Artéméthér et Luméfántrine sont des substrats du CYP3A4. L'administration d'inducteurs ou d'inhibiteurs du CYP3A4 peut donc entraîner une augmentation ou une réduction de l'exposition à la Luméfántrine et à l'Artéméthér.

Autres interactions avec les isoenzymes du CYP450

La Luméfántrine peut inhiber le CYP2D6 in vitro. Cela pourrait être particulièrement pertinent sur le plan clinique pour les substances ayant un index thérapeutique étroit. La co-administration de comprimés dispersibles Artéméthér/Luméfántrine avec des médicaments métabolisés par cette isoenzyme (par exemple, les neuroleptiques et les antidépresseurs tricycliques) est contre-indiquée (voir section 4.3).

Induction des enzymes CYP450

Alors que les études in vitro avec l'Artéméthér aux concentrations thérapeutiques n'ont révélé aucune inhibition significative avec les enzymes CYP450, il a été rapporté que l'Artéméthér et la dihydroartémisinine (DHA) exercent un léger effet inducteur sur l'activité du CYP3A4. Bien que les modifications aient généralement été légères et ne risquent guère de poser problème à la population générale de patients, l'induction du CYP3A4 pourrait modifier les effets thérapeutiques des médicaments principalement métabolisés par cette classe d'enzymes.

Trois études spécifiques d'interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques 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 qui doivent recevoir des comprimés dispersibles d'Artéméthér/Luméfántrine 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.

L'administration orale séquentielle de méfloquine avant l'administration de comprimés dispersibles Artéméthér/Luméfántrine n'a pas d'effet sur les concentrations plasmatiques d'Artéméthér ni sur le rapport Artéméthér/dihydroartémisinine (DHA), mais une réduction significative (environ 30 à 40%) des taux plasmatiques (C_{max} et AUC) a été observée de Luméfántrine en raison d'une absorption plus faible, éventuellement due à une diminution de la production de bile induite par la méfloquine.

Il est particulièrement conseillé aux patients de compenser cette diminution de la biodisponibilité en mangeant quelque chose lors de la prise de comprimés dispersibles Artéméthér/Luméfántrine. En règle générale, il convient donc d'éviter l'administration combinée de comprimés dispersibles Artéméthér/Luméfántrine et de méfloquine.

Lors d'une étude d'interaction médicamenteuse chez des sujets sains, seulement l'administration de comprimés Artéméthér/Luméfántrine à 14 sujets n'a pas eu d'effet sur l'intervalle QTc, alors que seulement la perfusion intraveineuse de quinine chez 14 autres

Artéméthér/Luméfántrine 60mg/360mg Comprimés Dispersibles
Guilin Pharmaceutical Co., Ltd.

Les sujets ont provoqué un allongement transitoire de l'intervalle QTc, ce qui était compatible avec la cardiotoxicité connue de la quinine. Cet effet était légèrement, mais significativement, plus important lorsque la quinine était perfusée après Riamet chez 14 autres sujets. L'administration préalable de comprimés Artéméthér/Luméfántrine semble donc augmenter le risque d'allongement de l'intervalle QTc associé à l'administration de quinine par voie intraveineuse.

L'administration intraveineuse concomitante de quinine (10 mg / kg de poids corporel) et de comprimés d'Artéméthér/Luméfántrine n'a eu aucun effet sur les concentrations plasmatiques de Luméfántrine ou de quinine. Les concentrations plasmatiques d'Artéméthér et de DHA semblent être plus faibles.

Lors d'une étude clinique (menée en Thaïlande), des comprimés d'Artéméthér/Luméfántrine ont été administrés à des patients adultes n'ayant pas répondu à la méfloquine ou à la quinine. 121 patients ont reçu des comprimés d'Artéméthér/Luméfántrine sans traitement antipaludique préalable, alors que chez 34 et 9 patients, les taux sanguins de quinine ou de méfloquine étaient mesurables au début de l'étude. Ces patients ont présenté des profils de sécurité et de pharmacocinétique des comprimés Artéméthér/Luméfántrine similaires à ceux des patients ne présentant pas de taux détectables d'autres antipaludéens.

Interaction avec un inhibiteur du CYP450 3A4 (kétoconazole)

L'Artéméthér et la Luméfántrine sont tous deux métabolisés principalement par le CYP3A4, aux concentrations thérapeutiques, n'inhibent pas cette enzyme. Chez des sujets adultes en bonne santé, l'administration orale concomitante de kétoconazole et de comprimés d'Artéméthér/Luméfántrine entraîne une augmentation modeste (≤ 2 fois) de l'exposition: Artéméthér (+ 130% en AUC et + 116% en Cmax), DHA (+ 51%). + 37%, respectivement), et la Luméfántrine (+ 61% et + 28%, respectivement). Cette augmentation de l'exposition à l'association antipaludique n'a pas été associée à une augmentation des effets indésirables ou à une modification des paramètres électrocardiographiques. Sur la base de cette étude, une adaptation de la posologie des comprimés dispersibles Artéméthér/Luméfántrine n'est pas jugée nécessaire chez les patients atteints de paludisme à *P. falciparum* et recevant simultanément du kétoconazole ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4.

Interaction avec les antirétroviraux

Il n'y a pas eu d'études formelles au sujet des interactions entre les comprimés Artéméthér/Luméfántrine et des médicaments antirétroviraux.

La prudence est requise lors de l'utilisation de comprimés dispersibles d'Artéméthér/Luméfántrine, de médicaments antirétroviraux inhibiteurs de protéase, en particulier de combinaisons fixes de ceux-ci, en raison de profils variables d'inhibition, d'induction ou de compétition pour le CYP3A4 avec ces médicaments (voir sections 4.4 et 5.2).

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Artéméter/Luméfāntrine 60mg/360mg Comprimés Dispersibles
Guilin Pharmaceutical Co., Ltd.

Aucune étude clinique contrôlée n'a été menée sur l'innocuité des comprimés dispersibles Artéméter/Luméfāntrine pendant la grossesse.

Les données provenant d'études chez l'animal suggèrent que les comprimés dispersibles Artéméter/Luméfāntrine peuvent provoquer des anomalies congénitales graves lorsqu'ils sont administrés au cours du premier trimestre de la grossesse (voir sections 4.3 et 5.3).

Chez l'animal, des études de toxicité sur la reproduction avec l'Artéméter ont montré des pertes post-implantatoires et une tératogénicité

D'autres dérivés de l'artémisinine ont en outre démontré un potentiel tératogène, avec un risque accru en début de gestation (voir section 5.3).

Les comprimés dispersibles Artéméter/Luméfāntrine est contre-indiqué pendant le premier trimestre de la grossesse si d'autres antipaludéens efficaces sont disponibles. Cependant, il ne doit pas être dissimulé dans les situations où la vie est en danger, où aucun autre antipaludéen efficace n'est disponible (section 4.3).

Au cours des deuxième et troisième trimestres, le traitement ne doit être administré que si cela est absolument nécessaire.

Femmes susceptibles de procréer

Les comprimés dispersibles Artéméter/Luméfāntrine est contre-indiqué pendant le premier trimestre de la grossesse; les femmes ne devraient donc pas concevoir avant de suivre un traitement antipaludique avec des comprimés dispersibles Artéméter/Luméfāntrine. Ceci inclut les femmes qui voyagent pour lesquelles un comprimé dispersible Artéméter/Luméfāntrine a été prescrit comme traitement de réserve du paludisme, si un tel traitement était nécessaire.

Les femmes en âge de procréer et sous traitement de comprimés dispersibles Artéméter/Luméfāntrine, y compris un traitement d'urgence pendant leur voyage, doivent être informées de la possibilité de pratiquer la contraception jusqu'au début de la prochaine menstruation suivant la fin du traitement.

Allaitement

Les données chez l'animal ont démontré que le comprimé dispersible Artéméter/Luméfāntrine passe dans le lait maternel et qu'aucune donnée n'est disponible chez l'homme. Les femmes qui allaitent ne doivent pas prendre Artéméter/Luméfāntrine en comprimés dispersibles. En raison de la longue élimination, demi-vie de la Luméfāntrine (4 à 6 jours), il est recommandé de ne pas reprendre l'allaitement avant le 28e jour, à moins que les effets bénéfiques pour la mère et l'enfant l'emportent sur les risques liés au traitement par Artéméter/Luméfāntrine comprimés dispersibles.

4.7 Aptitude à conduire des véhicules et utiliser des machines

Les comprimés dispersibles Artéméter/Luméfāntrine ont une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Des cas de vertiges, fatigue ou d'asthénie peuvent survenir chez des sujets qui prennent des comprim és dispersibles Art énéther/Lum éfantrine, auquel cas leur aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines peut être alt éée.

4.8 Effets ind ésirables

La plupart des év énements rapport és étaient d'intensité él ég ère, mod érée et de courte dur ée. Ils étaient probablement liés au paludisme sous-jacent et / ou à une réponse inad équate au traitement qu'à un traitement par Art énéther/Lum éfantrine en comprim és, bien qu'une relation de cause à effet avec les comprim és Art énéther/Lum éfantrine ne soit pas exclue dans certains des cas rapport és. Dans d'autres rapports, d'autres facteurs (par exemple : un traitement concomitant, des infections concomitantes) étaient suppos és être la cause la plus probable des év énements ou informations disponibles étaient très minimales pour parvenir à une conclusion.

Les fréquences sont définies comme très fréquentes ($\geq 1/10$), fréquentes ($\geq 1/100, <1/10$), peu fréquentes ($\geq 1/1000, <1/100$), peu fréquent ($\geq 1/10000$ à $<1/1000$), très peu fréquent ($<1/10000$), indétermin é (ne peut être estim é à partir des donn és disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquences, les effets ind ésirables sont présent és par ordre de gravité décroissante.

Tableau 1 Effets ind ésirables rapport és chez des patients

Troubles du syst ème immunitaire	
Peu fréquent	R éactions d'hypersensibilité
Troubles du M étabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Perte d'app éit (10.8%)
Troubles Psychiatriques	
Peu fréquent	Troubles du sommeil
Troubles du syst ème nerveux	
Fréquent	Maux de t ête
Fréquent	Vertiges
Peu fréquent	Somnolence
Troubles Cardiaques	
Fréquent	Intervalle QT commun prolong é dans l' électrocardiogramme (incluant les prolongements $QTc > 60$ ms et / ou les intervalles QTc absolus > 500 ms)
Peu fréquent	Palpitations
Troubles respiratoires, thoraciques et m édiastinaux	
Très fréquent	Toux (23.5%)
Troubles gastro-intestinaux	
Très fréquent	Vomissement (17.5%)
Fréquent	Douleurs abdominales
Fréquent	Diarrh ée
Fréquent	Naus ée
Troubles h épatobiliaires	
Fréquent	Valeurs de la fonction h épatique élev és

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané

Fr équent Eruption cutané

Peu fr équent Prurit

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif

Fr équent Arthralgie, myalgie

Troubles g énéraux et anomalies li és à la zone d'administration

Fr équent Asth énie, fatigue

Dans cette analyse de s écurité mis en commun, les sautes d'humeur avec un pourcentage de 1,2 % ont é ésignal és chez des enfants trait és par Art énéther/Lum éfantrine comprim és, mais ils n'ont en aucun cas consid ér és comme li és aux m édicaments par les chercheurs.

Les effets ind ésirables constat és dans les sch émas th érapeutiques non recommand és non inclus dans cette analyse de s écurité globale sont les suivants : paresthésie (1,2% d'adolescents et d'adultes, aucun cas chez les enfants); contractions musculaires involontaires (1,3% des enfants); troubles de la personnalité non sp écifiques signal és chez 1,1% des enfants de moins de 5 ans trait és par Art énéther/Lum éfantrine comprim és lors des études cliniques. Cette incidence est 2 à 3 fois inf érieure à celle observ ée chez les enfants de m ême âge trait és avec les antipalud éens de r éf érence utilis és dans ces études (m éfloquine/art ésunate, quinine ou sulphadoxine/pyrim éthamine).

Des effets ind ésirables peu fr équents ont é é observ és chez les adultes, mais pas chez les nourrissons et les enfants : hypoesthésie, ataxie et d émarche anormale.

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a é é rapport é

En cas de surdosage suspect é un traitement symptomatique d'appoint doit ê tre administr é en fonction du tableau clinique. L'ECG et les électrolytes (par exemple, le potassium) doivent ê tre surveill és.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propri ét és pharmacodynamiques

Classe pharmacoth érapeutique : art énisinine et d ériv és, code ATC : P01BE52.

Les comprim és dispersibles Art énéther/Lum éfantrine ont une combinaison fixe d'Art énéther et de Lum éfantrine, dans un rapport de 1: 6, agissant comme un agent antipaludique contre les schizontes. L'Artéméther est un d ériv é d'acétal chiral semi-synth étique de l'artémisinine isolé de la plante *Artemisia annua*. La Lum éfantrine est un m élange rac émique d'un d ériv é synth étique du fluor ène. Comme les autres antipalud éens (quinine, m éfloquine, halofantrine), la Lum éfantrine appartient à la famille des arylaminoalcools.

Art énéther/Lum éfantrine 60mg/360mg Comprim és Dispersibles
Guilin Pharmaceutical Co., Ltd.

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

On pense que la Lum éfantrine interfère avec le processus de polymérisation qui entraîne la conversion de l'hème, un intermédiaire toxique produit lors de la décomposition de l'hémoglobine, en hémozoïne non toxique, le pigment du paludisme. L'Art énéther, en revanche, peut générer des métabolites réactifs toxiques en raison de l'interaction entre son pont endopéroxyde et le fer hémique. L'Art énéther et la Lum éfantrine ont une action secondaire impliquant l'inhibition de la synthèse des acides nucléiques et des protéines.

À ce jour, les données obtenues des études in vitro et in vivo montrent que les comprimés Art énéther/Lum éfantrine n'ont pas induit de résistance.

L'efficacité de la combinaison de Lum éfantrine et d'Art énéther dans les comprimés Art énéther/Lum éfantrine est supérieure à celle de l'une ou l'autre substance seule. Dans une étude comparative en double aveugle menée auprès d'adultes en Chine (n = 157), le taux de guérison des comprimés Art énéther/Lum éfantrine - administrés en 4 doses sur une période de 28 jours - était de 94%; il était de 90% pour la Lum éfantrine en monothérapie et de 46% pour l'Art énéther en monothérapie (en fonction de la population à traiter en [ITT]). Pour la population évaluée, les taux de guérison à 28 jours étaient de 100% pour les comprimés Art énéther/Lum éfantrine, comparés à 92% pour la Lum éfantrine en monothérapie et à 55% pour l'Art énéther en monothérapie.

Chez la population des zones où les souches de paludisme à *P. falciparum* multirésistantes aux médicaments sont courantes, le taux de guérison à 28 jours avec le schéma à six doses (administré en 60 ou 96 heures) était de 81% et 90% pour les comprimés Art énéther/Lum éfantrine contre 94% et 96% pour la méfloquine / artésunate (au regard de la population en ITT). Pour la population évaluée, les taux de guérison à 28 jours étaient de 97% et 95% pour les comprimés Art énéther/Lum éfantrine et de 100% pour la méfloquine / artésunate.

Chez 319 patients adultes chez lesquels des gaméocytes étaient présents, le délai moyen de clairance des gaméocytes avec les comprimés Art énéther/Lum éfantrine était de 96 heures. Les comprimés Art énéther/Lum éfantrine ont montré une élimination plus rapide des gaméocytes que tout comparateur, à l'exception de la méfloquine/artésunate. Art énéther/Lum éfantrine en comprimé est actif contre *P. vivax*, mais pas contre les hypnozoïtes.

Un profil d'efficacité et d'innocuité similaire a été démontré chez des patients adultes non immunisés vivant dans des régions exemptes de paludisme, mais atteints de paludisme contracté pendant les voyages dans des régions d'endémique. Dans une étude réalisée chez l'adulte (n = 165), le taux de guérison du traitement par Art énéther/Lum éfantrine en comprimés à 28 jours dans le schéma à 6 doses était de 96% (119/124) chez la population évaluée et de 74,1% (120/162) au regard de la population en ITT. La différence entre les taux de guérison évaluable et de la population en ITT était de 38 patients exclus de la population évaluée pour les raisons suivantes : 33 patients ont été perdus de vue, dont 19 n'ont été soumis

Art énéther/Lum éfantrine 60mg/360mg Comprim és Dispersibles
Guilin Pharmaceutical Co., Ltd.

à aucune évaluation et 14 ont eu une élimination parasitaire au jour 7 (mais le statut d'efficacité est inconnu au jour 28); 5 patients ont pris des médicaments non autorisés par le protocole de manière concomitante. Tous ces patients ont été considérés comme des échecs thérapeutiques dans l'analyse ITT.

Données d'efficacité chez les nourrissons et les enfants

Dans un essai multicentrique randomisé à l'insu des chercheurs, en Afrique subsaharienne, comparant l'efficacité de 6 comprimés dispersibles d'Art énéther/Lum éfantrine à des comprimés dispersibles Art énéther/Lum éfantrine (écrasés) administrés en fonction du poids corporel chez 899 enfants de 12 ans ou moins entre 5 kg et 35 kg de poids corporel, le taux de guérison parasitologique (corrigé en fonction de la PCR) à 28 jours était de 97,8% et 98,5%, respectivement, chez la population ayant subi l'analyse primaire et de 95% et 96,2%, respectivement, chez la population en ITT.

Le taux moyen de guérison parasitologique (après correction de la réaction en chaîne de la polymérase [PCR]) était de 93,9% chez la population en ITT et de 96,7% chez la population évaluée dans le cadre d'une étude clinique multicentrique ouverte menée en Afrique auprès de 310 enfants, pesant entre 5 kg et 25 kg, ayant reçu un régime posologique à 6 doses de comprimés dispersibles d'Art énéther/Lum éfantrine, variant en fonction du poids corporel.

Les enfants des pays non endémiques n'ont pas été insérés dans les essais cliniques.

Allongement de l'intervalle QT / QTc

L'administration du schéma à 6 doses de Art énéther/Lum éfantrine comprimés a été associée à un allongement du QTcF lors d'une étude parallèle chez l'adulte en bonne santé comprenant des groupes témoins placebo et moxifloxacine (n = 42 par groupe). Le changement moyen par rapport aux valeurs initiales 68, 72, 96 et 108 heures après la première dose était respectivement de 7,45, 7,29, 6,12 et 6,84 millisecondes. Le changement par rapport au QTcF initial était de zéro à 156 et 168 heures après la première dose. Aucun sujet n'a eu d'augmentation par rapport à la ligne de base > 30 millisecondes, ni de valeur absolue > 500 millisecondes. Par rapport au groupe placebo, le contrôle à la moxifloxacine a été associé à un allongement de l'intervalle QTcF 12 heures après l'administration de la dose unique, la modification maximale étant de 14,1 millisecondes une heure après l'administration de la dose.

Un allongement de l'intervalle QTcB > 500 millisecondes a été rapporté chez un patient (0,1%) au cours des essais cliniques menés chez des enfants. Aucun patient ne présentait un intervalle QTcF supérieur à 500 millisecondes. Dans les études cliniques chez l'adulte, un allongement du QTcB > 500 millisecondes a été rapporté chez 0,9% des patients et un allongement du QTcF > 500 millisecondes chez 0,3% des patients.

Aucun effet indésirable clinique attribuable à l'allongement de l'intervalle QTc (syncope, mort subite) n'a été signalé

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La caractérisation pharmacocinétique des comprimés Arteméthér/Luméfántrine est limitée par l'absence de formulation intraveineuse et par la très grande variabilité inter et intra-sujet des concentrations plasmatiques d'Artéméthér et de Luméfántrine et des paramètres pharmacocinétiques dérivés (AUC, C_{max}).

Absorption

L'Artéméthér est absorbé assez rapidement, les concentrations plasmatiques maximales étant atteintes à environ 2 heures après l'administration. L'absorption de la Luméfántrine, un composé hautement lipophile, débute après un délai allant jusqu'à 2 heures, avec une concentration plasmatique maximale environ 6 à 8 heures après l'administration. L'alimentation améliore l'absorption de l'Artéméthér et de la Luméfántrine: Chez des volontaires sains recevant un repas riche en graisses, la biodisponibilité relative de l'Artéméthér était plus de deux fois supérieure à celle de la Luméfántrine, et seize fois supérieure à celle des personnes à jeun. Il a également été démontré que les aliments augmentaient l'absorption de Luméfántrine chez les patients atteints de paludisme, bien que dans une moindre mesure (environ deux fois), probablement en raison de la teneur plus faible en matières grasses des aliments ingérés par les patients gravement malades. Les données sur les interactions entre aliments indiquent que l'absorption de Luméfántrine à jeun est très faible (probablement moins de 10% de la dose). Il faudra fortement encourager les patients à prendre le médicament tout en ayant un régime alimentaire normal dès que la nourriture peut être absorbée.

Chez des volontaires sains (adultes), l'exposition systémique à l'Artéméthér, au métabolite, à la Dihydroartémisinine (DHA), et à la Luméfántrine était similaire aux comprimés dispersibles et broyés (voir le tableau 2.).

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

	Comprimés dispersibles	Comprimés écrasés
	Artéméthér (n = 54)	(n = 50)
C _{max} (ng/ml)	73.3 ± 39.5	67.4 ± 35.5
t _{max} (hours)	2.02 [0.50-4.02]	2.05 [0.52-4.07]
AUC _{last} (ng × hours/ml)	263 ± 142	229 ± 136
	DHA (n = 54)	(n = 50)
C _{max} (ng/ml)	48.6 ± 23.2	48.8 ± 26.0
t _{max} (hours)	2.98 [0.75-5.98]	2.54 [0.75-4.07]
AUC _{last} (ng × hours/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} (hours)	8.00 [4.98-24.02]	8.00 [4.98-24.02]
AUC _{last} (µg×hours/ml)	295 ± 107	280 ± 93.2

Le tableau montre la moyenne ± écart-type pour C_{max} und AUC_{last}, les valeurs médianes et les plages [min-max] pour t_{max}.

Distribution

L'Art énéther et la Lum éfantrine sont tous deux liés aux protéines sériques humaines *in vitro* (95,4% et 99,7%, respectivement).

Le DHA est également lié aux protéines sériques humaines (47% à 76%). La liaison des protéines aux protéines plasmatiques humaines est linéaire.

L'Art énéther est rapidement et largement métabolisé (métabolisme de premier passage substantiel). Des données *in vitro* montrent que les microsomes hépatiques humains métabolisent l'Art énéther en métabolite principal biologiquement actif, le DHA (d'éthylation), principalement par le biais du CYP3A4/5.

La pharmacocinétique de ce métabolite a été également décrite chez l'homme *in vivo*.

Le rapport Art énéther/DHA AUC est de 1,2 après une dose unique et de 0,3 après la dernière des 6 doses administrées pendant 3 jours. L'Art énéther et le DHA auraient un léger effet inducteur sur l'activité du CYP3A4, ce qui ne devrait pas poser de problème aux patients en général.

Les taux plasmatiques d'Art énéther ont diminué de manière considérable au cours de l'administration répétée de comprimés Art énéther/Lum éfantrine, tandis que les taux de métabolite actif (DHA) ont augmenté bien que de manière non statistiquement significative. Ce qui confirme qu'il y avait une induction de l'enzyme responsable du métabolisme de l'Art énéther. Les preuves cliniques d'induction sont cohérentes avec les données *in vitro* de la section 4.5.

In vitro, la Lum éfantrine est N-débutylée, principalement par le CYP3A4, dans les microsomes du foie humain. *In vivo* chez les animaux (chiens et rats), la Glucuronidation de la Lum éfantrine a lieu directement après la biotransformation par oxydation. Chez l'homme, l'exposition systémique au métabolite de Desbutyl-Lum éfantrine - qui a un effet antiparasitaire *in vitro* 5 à 8 fois supérieur à celui de la Lum éfantrine - représentait moins de 1% de l'exposition au composé d'origine.

In vitro, Les concentrations plasmatiques thérapeutiques de Lum éfantrine inhibent significativement l'activité du CYP2D6 (voir sections 4.4, 4.5 et 4.3).

Elimination

L'Art énéther et le DHA sont rapidement éliminés du plasma avec une demi-vie d'élimination d'environ 2 heures. La Lum éfantrine est éliminée très lentement, avec une demi-vie terminale

Artéméthér/Luméfántrine 60mg/360mg Comprimés Dispersibles
Guilin Pharmaceutical Co., Ltd.

de 2 à 3 jours chez les volontaires sains et de 4 à 6 jours chez les patients atteints de paludisme à *P. falciparum*. Les caractéristiques démographiques telles que le sexe et le poids ne semblent pas avoir d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique des comprimés Artéméthér/Luméfántrine.

Aucune donnée n'est disponible sur l'excrétion urinaire d'Artéméthér et de Luméfántrine chez l'homme. Chez le rat et le chien, de l'Artéméthér n'a pas été détecté dans les fèces et l'urine en raison de son métabolisme de premier passage rapide et élevé mais de nombreux métabolites (identifiés en partie) ont été détectés dans les fèces, la bile et l'urine. La Luméfántrine est éliminée dans la bile chez le rat et le chien, principalement dans les fèces. Les métabolites (glucuronides de luméfántrine et du métabolite de desbutyle) ont été éliminés dans la bile après administration orale chez le rat et le chien. La majeure partie de la dose a été retrouvée dans les matières fécales sous forme de médicament mère (y compris les composants du médicament non absorbés et les composants du médicament libérés par les glucuronides).

Pharmacocinétique chez certaines populations de patients

Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été réalisée chez des patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale.

L'exposition systémique à l'Arthéméter, au DHA et à Luméfántrine chez les patients paludéens atteints de paludisme (poids corporel ≥ 5 à <35 kg) dosé en mg/kg de poids corporel est comparable à celle mesurée chez les patients adultes atteints de paludisme avec le régime posologique recommandé.

5.3 Données de sécurité précliniques

Mutagenicité

Aucune mutagenicité n'a été rapportée lors d'essais in vitro et in vivo avec une association d'Artéméthér et de Luméfántrine consistant en une partie d'Artéméthér: 6 parties de Luméfántrine. Dans le test du micronoyau, une myélotoxicité a été observée à toutes les doses (500, 1 000 et 2 000 mg / kg), mais la récupération était presque complète 48 heures après l'administration.

Cancérogénicité

En raison de la courte durée du traitement, aucune étude de cancérogénicité avec l'association d'Artéméthér et de Luméfántrine n'a été réalisée.

Toxicité pour la reproduction

Des études de toxicité en matière de reproduction chez le rat ayant reçu des doses orales de l'association d'Arthéméter et de Luméfántrine ont montré une toxicité maternelle et une perte post-implantation accrue aux doses ≥ 50 mg / kg (correspondant à environ 7 mg / kg d'Artéméthér). La combinaison Artéméthér: Luméfántrine n'a pas été embryotoxique chez le rat à une dose de 25 mg/kg (ce qui correspond à environ 3,6 mg/kg d'Artéméthér). Après

Art énéther/Lum éfantrine 60mg/360mg Comprim és Dispersibles
Guilin Pharmaceutical Co., Ltd.

administration orale de l'association Art énéther/Lum éfantrine chez le lapin, une toxicité maternelle et une perte post-implantation accrue ont été observées à une dose de 175 mg/kg (correspondant à 25 mg/kg d'Art énéther), tandis que la dose la plus faible était de 105 mg/kg (correspondant à 15 mg/kg d'Art énéther) libre d'effets induits par le traitement.

Les artémisinines sont connues pour être embryotoxiques chez les animaux. Des études de toxicité sur la reproduction portant sur des dérivés de l'artémisinine ont montré une augmentation de la perte post-implantation et de la tératogénicité (faible incidence de malformations cardiovasculaires et squelettiques) chez le rat à une dose de 6 mg/kg d'artésunate et de 19,4 mg/kg d'Art énéther. Chez le rat, 3 mg/kg d'Art énéther ont été établis comme dose non toxique.

Chez le lapin, l'Art énéther a provoqué une toxicité maternelle et une augmentation de la perte post-implantation à une dose de 30 mg/kg, mais aucune toxicité maternelle, embryotoxicité ou fœtotoxicité à des doses allant jusqu'à 25 mg/kg. L'artésunate, dérivé de l'artémisinine, a provoqué une faible incidence de malformations cardiovasculaires et squelettiques chez le lapin à 5 mg/kg, la plus faible dose utilisée.

La dose d'Art énéther embryotoxique, 20 mg/kg/jour chez le rat, donne des expositions à l'Art énéther et à la DHA similaires à celles observées chez l'homme.

Pharmacologie cardiovasculaire

Dans les études de toxicité menées chez le chien, il a été mis en évidence un allongement de l'intervalle QTc des doses supérieures aux doses thérapeutiques utilisées chez l'homme (≥ 600 mg/kg/jour). Dans une analyse in vitro des canaux HERG exprimés de manière stable dans une lignée de cellules HEK293, la Lum éfantrine et le métabolite principal, le désbutyl-lum éfantrine, ont montré un potentiel inhibiteur sur l'un des canaux ioniques responsables de la repolarisation cardiaque. Cependant, cette puissance était inférieure à celle des autres médicaments antipaludiques testés. Parmi les valeurs estimées de la CI50, l'ordre de puissance du bloc de courant HERG était le suivant: halofantrine (CI50 = 0,04 micromolaire) > chloroquine (2,5 micromolaires) > m éfloquine (2,6 micromolaires) > desbutyl-lum éfantrine (5,5 micromolaires) > lum éfantrine (8,1 micromolaires). Une étude chez l'adulte en bonne santé a montré que l'intervalle QTcF pouvait être prolongé par l'administration standard de comprim és d'Art énéther/Lum éfantrine (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Cellulose Microcristalline PH102

Polysorbate 80

Hypromellose E6

Croscamellose sodique

Dioxyde de silicium colloïdal

Croix de povidone

Arôme orange

Art énéther/Lum éfantrine 60mg/360mg Comprim és Dispersibles
Guilin Pharmaceutical Co., Ltd.

Sucralose
Talc
St éarate de magn ésium

6.2 Incompatibilit és

Non applicable.

6.3 Dur ée de conservation

24 mois

6.4 Pr écautions particuli ères de conservation

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage

- 6 comprim és sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium), 1 plaquette alvéolé par bo îte, 640 bo îtes / carton.
- 6 comprim és sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium), 20 plaquette alvéolé par bo îte, 70 bo îtes / carton.

6.6 Pr écautions particuli ères d' élimination

Une fois le traitement termin é, les comprim és restants ou tout autre d échet devront être élimin és conform ément aux r églementations locales en vigueur

7. Fabricant

Guilin Pharmaceutical Co., Ltd.
No. 43 Qilidian Road, Guilin, Guangxi, China
Tel.: 86-773-3841973
Fax: 86-773-3841973
Site web: <http://www.guilinpharma.com>

8. NUMERO D'AUTORISATION (S):

Non Applicable

9. DATE DE PREMI ÈRE AUTORISATION/ DU RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION:

Non Applicable

11. DATE DE REVISION DU TEXTE

Juillet 2019