

LUMETER 80/480

(comprimés d'artéméther 80 mg et de luméfantrine

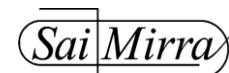


**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT
(RCP)**

LUMETER 80/480

(Artemeter 80mg +Lumefantrine 480mg)

LUMETER 80/480



(comprimés d'artéméther 80 mg et de luméfantrine)

1. NOM DU MÉDICAMENT

LUMETER 80/480

(comprimés d'artéméther 80 mg et de luméfantrine 480 mg)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Composition

**Chaque comprimé non enrobe
contient**

Artéméther 80 mg

Lumefantrine 480 mg

Durée de conservation : 24 mois

Taille du lot : 250 000 comprimés

S. Non.	Matières Nom	Spécifica tion	Qté/compri mé (mg)	Qté/lot (kg)	Catégorie fonctionnelle
	Mélange à sec				
1	Artéméther	IH	80.00	20.000	Actif
2	Lumefantrine	IH	480.00	120.000	Actif
3	Amidon de maïs	BP	151.56	37.890	Diluant
4	Cellulose microcristalline 101	BP	180.00	45.000	Diluant
5	Silice colloïdale anhydre	BP	5.00	1.250	Désintégrant
	Solution de liant				
6	Amidon de maïs	BP	24.44	6.110	Liant
7	Polysorbate 80	USP	9.00	2.250	Tensioactif
8	#Eau purifiée	BP	0,210 ml	52.500 L	Solvant
	Pré-lubrification				
9	Cellulose microcristalline 102	BP	115.00	28.750	Diluant
10	Croscarmellose sodique	USP	40.00	10.00	Désintégrant
11	Silice colloïdale anhydre	BP	5.00	1.250	Glissant
	Lubrifiant				
12	Stéarate de magnésium	BP	10.00	2.500	Lubrifiant
	Poids moyen du comprimé de base		1100.00		

* Ne contribue pas au poids moyen du comprimé.

3. FORME PHARMACEUTIQUE : Comprimé non enrobé de couleur jaune, sécable sur une face.

4. PARTICULARITÉS CLINIQUES

4.1 Classe thérapeutique

Antipaludique

4.1.1 Indications thérapeutiques:

LUMETER 80/480 (Artéméther 80 mg + Luméfantrine 480 mg) est indiqué dans le traitement du paludisme à *Plasmodium falciparum* non compliqué et aigu chez les adultes, les enfants et les nourrissons pesant 5 kg ou plus.

4.2 Posologie et mode d'administration :

Dose de comprimés Lumeter 80/480						
Poids	Jour 1		Jour 2		Jour 3	
	1ère dose	Après 8 heures	Après 24 heures	Après 36 heures	Après 48 heures	Après 60 heures
≥35 kg (ou 12 ans)	1 comprimé de 80/480mg	1 comprimé de 80/480mg	1 comprimé de 80/480mg	1 comprimé de 80/480mg	1 comprimé de 80/480mg	1 comprimé de 80/480mg

Mode d'administration :

Les patients atteints de paludisme aigu ont souvent une aversion pour la nourriture. La dose peut être encouragée à reprendre une alimentation normale dès que la nourriture est tolérée, car cela améliore l'absorption de l'artéméther et de la luméfantrine. En cas de vomissements dans l'heure qui suit l'administration, une nouvelle dose doit être prise. Un schéma de 6 doses doit être administré en 3 jours lors d'un traitement par voie orale. st1 dose au moment du diagnostic initial & ; puis à 8, 24, 36, 48 & ; 60 heures.

4.3 Contre-indications :

Le médicament est contre-indiqué chez

- Les patients présentant une hypersensibilité connue aux substances actives ou à l'un des excipients.
- Les patients atteints de paludisme grave selon la définition de l'OMS.
- Les patients qui prennent un médicament métabolisé par l'enzyme cytochrome CYP2D6 (par exemple, flécaïnide, métoprolol, imipramine, amitriptyline, clomipramine).
- Les patients ayant des antécédents familiaux de mort subite ou d'allongement congénital de l'intervalle QTc à l'électrocardiogramme, ou présentant tout autre état clinique connu pour allonger l'intervalle QTc.

LUMETER 80/480

(comprimés d'artéméther 80 mg et de luméfantrine

- Les patients prenant des médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc. Ces médicaments comprennent
- Les antiarythmiques des classes IA et III,
- Neuroleptiques, agents antidépresseurs,
- Certains antibiotiques, y compris certains agents des classes suivantes : macrolides, fluoroquinolones, agents antifongiques imidazolés et triazolés,
- Certains antihistaminiques non sédatifs (terfénadine, astémizole),
- le cisapride.
- Patients ayant des antécédents d'arythmies cardiaques symptomatiques ou présentant une bradycardie cliniquement pertinente ou une insuffisance cardiaque congestive accompagnée d'une réduction de la fraction d'éjection du ventricule gauche.
- Patients présentant des troubles de l'équilibre électrolytique, par exemple une hypokaliémie ou une hypomagnésémie .

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le médicament ne doit pas être administré en même temps qu'un autre agent antipaludique, à moins qu'il n'y ait pas d'autre option thérapeutique.

Si l'état d'un patient se détériore pendant le traitement par Lumeter 80/480, un autre traitement contre le paludisme doit être mis en place sans délai. Dans de tels cas, il est recommandé de surveiller l'ECG et de prendre des mesures pour corriger tout trouble électrolytique.

La longue demi-vie d'élimination de la luméfantrine doit être prise en compte lors de l'administration de quinine à des patients précédemment traités par Lumeter 80/480. En cas d'administration de quinine, une surveillance étroite de l'ECG est conseillée.

Comme d'autres antipaludiques (par exemple l'halofantrine, la quinine et la quinidine), elle peut provoquer un allongement de l'intervalle QT.

Il n'est pas indiqué pour le traitement du paludisme dû à *P. vivax*, *P. malariae* ou *P. ovale*, bien que certains patients dans les études cliniques aient été co-infectés par *P. falciparum* et *P. vivax* au début de l'étude. L'artéméther/Luméfantrine est actif contre les stades sanguins de *Plasmodium vivax*, mais n'est pas actif contre les hypnozoïtes.

La prudence est recommandée en cas d'association avec des médicaments présentant des profils variables d'inhibition, d'induction ou de compétition pour le CYP3A4, car les effets thérapeutiques de certains médicaments pourraient être modifiés.

Les patients qui conservent une aversion pour la nourriture pendant le traitement doivent être étroitement surveillés, car le risque de recrudescence peut être plus élevé.

La prudence est de mise en cas d'administration à des patients souffrant de problèmes rénaux, hépatiques ou cardiaques graves.

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

Interaction avec d'autres antipaludiques

Le prétraitement par la méfloquine n'a pas eu d'effet sur les concentrations plasmatiques d'artéméther ou sur le rapport artéméther/dihydroartémisinine, mais il y a eu une réduction significative des concentrations plasmatiques de luméfantrine, probablement en raison d'une absorption plus faible due à

LUMETER 80/480

(comprimés d'artéméther 80 mg et de luméfantrine

une diminution de la production de bile induite par la méfloquine. Les patients doivent être encouragés à manger aux heures d'administration afin de compenser la diminution de la biodisponibilité.

Chez les patients précédemment traités par Halofantrine, LUMETER 80/480 ne doit pas être administré moins d'un mois après la dernière dose d'Halofantrine.

La longue demi-vie d'élimination de la luméfantrine doit être prise en compte lors de l'administration de quinine à des patients déjà traités par LUMETER 80/480. En cas d'administration de quinine, une surveillance étroite de l'ECG est conseillée.

Interaction avec les inhibiteurs du CYP450 3A4 (kétoconazole)

L'artéméther et la luméfantrine sont tous deux métabolisés principalement par l'enzyme cytochrome CYP3A4 et n'inhibent pas cette enzyme aux concentrations thérapeutiques. L'administration orale concomitante de kétoconazole a entraîné une augmentation modeste (≤ 2 fois) de l'exposition à l'artéméther, à la dihydroartémisinine et à la luméfantrine chez des sujets adultes en bonne santé.

Interaction avec les enzymes CYP450

Des études menées chez l'homme ont montré que les artémisinines ont une certaine capacité à induire le CYP3A4 et le CYP2C19 et à inhiber le CYP2D6 et le CYP1A2. Bien que l'ampleur des changements soit généralement faible, il est possible que ces effets modifient la réponse thérapeutique des médicaments qui sont principalement métabolisés par ces enzymes.

La luméfantrine inhibe le CYP2D6 *in vitro*. Ce phénomène peut avoir une importance clinique particulière pour les composés à faible index thérapeutique. L'administration concomitante de LUMETER 80/480 et de médicaments métabolisés par cette iso-enzyme est contre-indiquée. Des études *in vitro* ont montré que le métabolisme de la luméfantrine est inhibé par l'halofantrine et la quinine.

Interaction avec les médicaments antirétroviraux inhibiteurs de protéase

En raison des profils variables d'inhibition, d'induction ou de compétition du CYP3A4 avec les médicaments antirétroviraux inhibiteurs de la protéase, l'utilisation de ces médicaments, en particulier de leurs associations, en concomitance avec LUMETER 80/480, nécessite une surveillance clinique et un suivi de la réponse clinique/des effets indésirables.

Autres interactions

L'administration de LUMETER 80/480 est contre-indiquée chez les patients prenant des médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc.

Chez les patients précédemment traités par Halofantrine, LUMETER 80/480 doit être administré au moins un mois après la dernière dose d'Halofantrine.

En raison des données limitées sur la sécurité et l'efficacité, LUMETER 80/480 ne doit pas être administré en même temps qu'un autre agent antipaludique.

En outre, en raison de la propension de certains antipaludiques à allonger l'intervalle QTc, la prudence est de mise lors de l'administration à des patients chez lesquels des concentrations détectables de ces médicaments dans le plasma peuvent encore exister après des traitements antérieurs.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

LUMETER 80/480

(comprimés d'artéméther 80 mg et de luméfantrine

Les données concernant l'utilisation de l'artéméther et de la luméfantrine chez les femmes enceintes sont insuffisantes. D'après les données obtenues chez l'animal, l'artéméther et la luméfantrine sont soupçonnés de provoquer de graves malformations congénitales lorsqu'ils sont administrés au cours du premier trimestre de la grossesse.

trimestre de la grossesse. Les études de reproduction menées avec l'artéméther ont mis en évidence des pertes post-implantatoires et une tératogénicité chez les rats et les lapins. D'autres dérivés de l'artémisinine ont également démontré un potentiel tératogène avec un risque accru au début de la gestation. Le traitement par LUMETER 80/480 ne doit pas être utilisé pendant le premier trimestre de la grossesse lorsque d'autres antipaludiques appropriés et efficaces sont disponibles. Toutefois, il ne doit pas être suspendu dans les situations où le pronostic vital est engagé et où il n'existe pas d'autres antipaludiques efficaces. Au cours des deuxième et troisième trimestres, le traitement ne doit être envisagé que si le bénéfice attendu pour la mère l'emporte sur le risque pour le fœtus.

Allaitement

Les données animales suggèrent une excrétion dans le lait maternel, mais aucune donnée n'est disponible chez l'homme. Les femmes prenant de l'artéméther/de la luméfantrine ne doivent pas allaiter pendant leur traitement. En raison de la longue demi-vie d'élimination de la luméfantrine (4 à 6 jours), il est recommandé de ne pas reprendre l'allaitement avant au moins une semaine après la dernière dose, à moins que les bénéfices potentiels pour la mère et l'enfant ne l'emportent sur les risques du traitement.

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

Les patients recevant LUMETER 80/480 doivent être avertis que des vertiges ou de la fatigue/asthénie peuvent survenir, auquel cas ils ne doivent pas conduire ou utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Troubles cardiaques : Palpitations, allongement de l'intervalle QT.

Troubles du système nerveux : Maux de tête, vertiges, paresthésie.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Toux.

Troubles gastro-intestinaux : Vomissements, douleurs abdominales, nausées, diarrhée.

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : Éruption cutanée, prurit.

Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif : Arthralgie, myalgie.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : Anorexie.

Troubles généraux et conditions au site d'administration : Asthénie, fatigue, troubles de la marche.

Troubles psychiatriques : Troubles du sommeil.

4.9 Surdosage

LUMETER 80/480

(comprimés d'artéméther 80 mg et de luméfantrine

En cas de suspicion de surdosage, il convient d'administrer un traitement symptomatique et de soutien approprié, comprenant un ECG et une surveillance du taux de potassium dans le sang.

5.0 PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique: Antipaludique, artémisinine et dérivés, associations,

Code ATC : P01BF01

Groupe pharmacothérapeutique : Schizontocides sanguins (antipaludiques)

Effets pharmacodynamiques

Les comprimés d'artéméther et de luméfantrine comprennent un rapport fixe de 1:6 parties d'artéméther et de luméfantrine, respectivement. Le site d'action antiparasitaire des deux composants est la vacuole alimentaire du parasite du paludisme, où l'on pense qu'ils interfèrent avec la conversion de l'hème, un intermédiaire toxique produit lors de la dégradation de l'hémoglobine, en hémozoïne non toxique, le pigment du paludisme. On pense que la luméfantrine interfère avec le processus de polymérisation, tandis que l'artéméther génère des métabolites réactifs à la suite de l'interaction entre son peroxyde d'hydrogène et l'artéméther.

l'interaction entre son pont peroxyde et le fer de l'hème. L'artéméther et la luméfantrine ont tous deux une action secondaire impliquant l'inhibition de la synthèse des acides nucléiques et des protéines au sein du parasite du paludisme.

L'activité antipaludique de l'association de la luméfantrine et de l'artéméther dans les comprimés d'artéméther et de luméfantrine est plus importante que celle de l'une ou l'autre de ces substances prises isolément.

Dans une étude comparative en double aveugle chez des adultes en Chine (n=157), le taux de guérison à 28 jours de l'association artéméther/luméfantrine administrée en quatre doses était de 94% contre 90% pour la luméfantrine et 46% pour l'artéméther, sur la base d'une population en intention de traiter (ITT), lorsqu'elle était administrée en monothérapie. Pour la population évaluable, les taux de guérison à 28 jours étaient de 100 % pour l'association artéméther/luméfantrine, contre 92 % pour la luméfantrine et 55 % pour l'artéméther lorsqu'ils étaient administrés en monothérapie. Dans les régions où les souches multirésistantes de *P. falciparum* sont fréquentes et dans la population résidente, les taux de guérison à 28 jours avec le schéma à 6 doses (administrées sur 60 à 96 heures) étaient de 81% et 90% pour l'artéméther/luméfantrine contre 94% et 96% pour la méfloquine/artésunate, sur la base de la population ITT. Pour la population évaluable, les taux de guérison à 28 jours étaient de 97 % et 95 % pour l'artéméther/luméfantrine et de 100 % pour la méfloquine/artésunate. Dans une étude clinique ouverte et multicentrique menée en Afrique auprès de 310 enfants pesant de 5 kg à moins de 25 kg et recevant un traitement à six doses d'artéméther/luméfantrine en fonction de leur poids corporel, le taux moyen de guérison parasitologique à 28 jours (corrigé par PCR) était de 93,9 % pour la population ITT et de 96,7 % pour la population évaluable. Chez les patients non immunisés vivant dans des régions exemptes de

LUMETER 80/480

(comprimés d'artéméther 80 mg et de luméfántrine

paludisme mais atteints de paludisme contracté lors de voyages dans des régions endémiques, un profil d'efficacité et de sécurité similaire a été démontré. Dans une étude ouverte (n=165) chez les

adultes, le taux de guérison à 28 jours de l'artéméther/luméfántrine administré selon le schéma à six doses était de 96 % (119/124) pour la population évaluable et de 74,1 % (120/162) pour la population ITT. Les principales causes de la différence entre les taux de guérison évaluables et ITT étaient les "perdus de vue" (33 patients) ou les violations du protocole (prise de médicaments concomitants interdits). Ces deux groupes ont été considérés comme des échecs thérapeutiques dans l'analyse ITT. Arthemeter/lumefantrine est actif contre les stades sanguins de Plasmodium vivax, mais n'est pas actif contre les hypnozoïtes.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Artéméther

Artéméther Après l'administration d'une dose unique de 4 comprimés d'artéméther et de luméfántriène chez des volontaires sains, la valeur moyenne (\pm SD) de la Cmax de l'artéméther était de 156 (\pm 85) ng/ml, la valeur correspondante de l'AUC était de 449 (\pm 228) ng.h/ml, et la valeur moyenne de la tmax de l'artéméther était de 2,17 (1,33-5,00)

heures. Les données pharmacocinétiques concernant le dihydroartémisinique étaient favorables et indiquaient une biodisponibilité comparable entre le test et la référence.

Chez des volontaires sains, la biodisponibilité relative de l'artéméther a été multipliée par plus de deux lorsqu'il était pris avec de la nourriture.

Distribution

L'artéméther se lie à 95,4 % aux protéines sériques humaines in vitro. Le métabolite actif, la dihydroartémisinine (DHA), est également lié aux protéines sériques humaines (47-76 %).

Métabolisme

L'artéméther est rapidement et largement métabolisé, avec un métabolisme de premier passage important. L'artéméther est métabolisé dans le foie en DHA, le principal métabolite biologiquement actif (déméthylation), principalement par l'isoenzyme CYP3A4/5. La pharmacocinétique de l'artéméther chez les adultes est dépendante du temps. Lors de l'administration répétée d'artéméther/luméfántrine, les taux plasmatiques d'artéméther ont diminué de manière significative, tandis que les taux du métabolite actif (dihydroartémisinine) ont augmenté, mais pas de manière statistiquement significative. Le rapport de l'ASC jour 3/jour 1 pour l'artéméther était compris entre 0,19 et 0,44, et entre 1,06 et 2,50 pour la dihydroartémisinine. Cela suggère qu'il y a eu induction de l'enzyme responsable du métabolisme de l'artéméther. Le DHA est ensuite converti en métabolites inactifs, principalement par glucuronidation. Les données in vivo indiquent que les artémisinines ont une certaine capacité à induire les isoenzymes CYP2C19 et CYP3A4 du cytochrome.

LUMETER 80/480

(comprimés d'artéméther 80 mg et de luméfantrine)

Élimination

L'artéméther et la dihydroartémisinine sont rapidement éliminés du plasma avec une demi-vie d'élimination d'environ 2 heures. Aucune donnée sur l'excrétion urinaire n'est disponible pour l'homme. Chez les rats et les chiens, l'artéméther inchangé n'a pas été détecté dans les fèces et l'urine en raison de son métabolisme de premier passage rapide et élevé, mais plusieurs métabolites (non identifiés) ont été détectés dans les fèces et l'urine.

Luméfantrine

Absorption

L'absorption de la luméfantrine, un composé hautement lipophile, commence après un temps de latence pouvant aller jusqu'à 2 heures, la concentration plasmatique maximale étant atteinte environ 6 à 8 heures après l'administration. La biodisponibilité absolue est inconnue. Après administration d'une dose unique de 4 comprimés d'artéméther et de luméfantrine chez des volontaires sains, la valeur moyenne (\pm SD) de la C_{max} de la luméfantrine était de 3,27 (\pm 2,21) μ g/ml, la valeur correspondante de l'ASC était de 52,1 (\pm 36,4) μ gh/ml, et la valeur moyenne du t_{max} de la luméfantrine était de 6,50 (6,00-8,00) heures. Chez des volontaires sains, la biodisponibilité relative de la luméfantrine, lorsqu'elle est prise après un repas riche en graisses, a été multipliée par seize par rapport à une prise à jeun. Il a également été démontré que les aliments augmentaient l'absorption de la luméfantrine chez les patients atteints de paludisme, bien que dans une moindre mesure (environ deux fois), probablement en raison de la plus faible teneur en graisses des aliments ingérés par les patients souffrant d'une maladie aiguë. Les données sur les interactions alimentaires indiquent que l'absorption de la luméfantrine à jeun est très faible. Les patients doivent donc être encouragés à prendre le médicament avec un régime alimentaire normal dès qu'ils peuvent tolérer la nourriture.

Distribution

La luméfantrine est liée à 99,7 % aux protéines sériques humaines in vitro.

Métabolisme

La luméfantrine est N-débutylée, principalement par le CYP3A4, dans les microsomes hépatiques humains. L'exposition systémique au métabolite desbutyl-luméfantrine, pour lequel l'effet antiparasitaire in vitro est 5 à 8 fois supérieur à celui de la luméfantrine, est inférieure à 1 % de l'exposition à la molécule mère. Il n'existe pas de données sur la desbutyl-luméfantrine concernant spécifiquement une population africaine. In vitro, la luméfantrine inhibe de manière significative l'activité du CYP2D6 aux concentrations plasmatiques thérapeutiques. Chez l'homme, l'exposition à la luméfantrine augmente avec l'administration répétée d'Artemether/Lumefantrine au cours de la période de traitement de 3 jours, ce qui est cohérent avec l'élimination lente du composé.

Élimination

La luméfantrine est éliminée très lentement avec une demi-vie terminale d'environ 3 jours. Aucune donnée sur l'excrétion urinaire n'est disponible pour l'homme. La luméfantrine est éliminée par la bile chez les rats et les chiens, et principalement dans les fèces. Après administration orale chez le rat et le chien, la récupération qualitative et quantitative des métabolites dans la bile et les fèces était relativement faible, la majeure partie de la dose étant récupérée sous forme de médicament parent.

LUMETER 80/480

(comprimés d'artéméther 80 mg et de luméfantrine

5.3 Données de sécurité précliniques

Toxicité générale

Les principaux changements observés dans les études de toxicité à doses répétées étaient associés à l'action pharmacologique attendue sur les érythrocytes, accompagnée d'une hématopoïèse secondaire réactive.

Neurotoxicité

Des études chez le chien et le rat ont montré que des injections intramusculaires d'artéméther entraînaient des lésions cérébrales. Les changements observés principalement dans les noyaux du tronc cérébral comprenaient une chromatolyse, des granulations cytoplasmiques éosinophiles, des sphéroïdes, une apoptose et des neurones sombres. Des lésions ont été observées chez les rats traités pendant au moins 7 jours et chez les chiens pendant au moins 8 jours, mais aucune lésion n'a été observée après des traitements intramusculaires plus courts ou après une administration par voie orale. L'ASC estimée de l'artéméther pendant 24 h après 7 jours d'administration à la dose sans effet observé est environ 7 fois supérieure ou plus que l'ASC estimée de l'artéméther pendant 24 h chez l'homme adulte. Le seuil auditif a été affecté à 20 dB par l'administration orale d'artéméther à des chiens à une dose d'environ 29 fois la dose clinique la plus élevée d'artéméther

(160 mg/jour) sur la base de comparaisons de la surface corporelle. La plupart des effets indésirables liés aux troubles du système nerveux observés dans les études portant sur le schéma à 6 doses étaient d'intensité légère et se sont résorbés à la fin de l'étude.

Mutagénicité

L'artéméther et la luméfantrine n'étaient pas génotoxiques/clastogènes d'après les tests in vitro et in vivo.

Cancérogénicité

Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée.

Études de toxicité pour la reproduction

Une embryotoxicité a été observée dans des études de toxicité pour la reproduction menées chez le rat et le lapin avec l'artéméther, un dérivé de l'artémisinine. Les artémisinines sont connues pour être embryotoxiques. La luméfantrine seule n'a provoqué aucun signe de toxicité pour la reproduction ou le développement à des doses allant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour chez les rats et les lapins, doses qui sont au moins 10 fois supérieures à la dose quotidienne chez l'homme sur la base de comparaisons de la surface corporelle.

Les études de toxicité pour la reproduction réalisées avec l'association artéméther-luméfantrine ont entraîné une toxicité maternelle et une augmentation de la perte post-implantatoire chez les

rats et les lapins. L'artéméther a entraîné une augmentation de la perte post-implantatoire et de la tératogénicité (caractérisée par une faible incidence de malformations cardiovasculaires et squelettiques) chez les rats et les lapins. La dose d'artéméther embryotoxique chez le rat donne des expositions à l'artéméther et à la dihydroartémisinine similaires à celles obtenues chez l'homme sur la base de l'ASC.

Fertilité

LUMETER 80/480

(comprimés d'artéméther 80 mg et de luméfantrine)

L'administration d'artéméther-luméfantrine a entraîné une altération de la motilité des spermatozoïdes, des spermatozoïdes anormaux, une réduction du nombre de spermatozoïdes épидидymaires, une augmentation du poids des testicules et une embryotoxicité ; d'autres effets sur la reproduction (diminution des implants et des embryons viables) ont été observés. (diminution du nombre d'implants et d'embryons viables, augmentation de la perte préimplantatoire) ont également été observés. La dose sans effet indésirable pour la fertilité était de 300 mg/kg/jour. La pertinence de ce résultat chez l'homme est inconnue.

Études de toxicité juvénile

Une étude a porté sur la neurotoxicité de l'artéméther administré par voie orale à des rats juvéniles. La mortalité, les signes cliniques et les réductions des paramètres de poids corporel se sont surtout manifestés chez les jeunes rats. Malgré la toxicité systémique observée, l'artéméther n'a eu d'effet sur aucun des tests fonctionnels réalisés et il n'y a eu aucune preuve d'un effet neurotoxique direct chez les rats juvéniles.

Les très jeunes animaux sont plus sensibles à l'effet toxique de l'artéméther que les animaux adultes. Il n'y a pas de différence de sensibilité entre les animaux légèrement plus âgés et les animaux adultes. Des études cliniques ont établi la sécurité de l'administration d'artéméther et de luméfantrine chez les patients pesant 5 kg et plus.

Sécurité cardiovasculaire Pharmacologie

Des études de toxicité menées chez le chien à des doses de 600 mg/kg/jour ont mis en évidence un allongement de l'intervalle QTc (marge de sécurité de 1,3 à 2,2 fois pour l'artéméther sur la base de la C_{max} libre calculée), à des doses plus élevées que celles prévues chez l'homme. Les tests hERG in vitro ont montré une marge de sécurité de >100 pour l'artéméther et la dihydroartémisinine. La CI₅₀ hERG était de 8,1 µ M pour la luméfantrine et de 5,5 µ M pour son métabolite desbutyl. Sur la base des données non cliniques disponibles, un potentiel d'allongement de l'intervalle QTc chez l'homme ne peut être écarté.

5.4 Données physico-chimiques et de pH/d'ionisation

Artéméther : Composé neutre et non ionisable présentant une très faible solubilité aqueuse ; chimiquement stable dans une plage de pH comprise entre environ 4 et 7 ; ne possède pas de valeur de pK_a pertinente dans la plage physiologique.

Luméfantrine : Base faible dont les valeurs de pK_a rapportées se situent entre 8,7 et 9,4 ; fortement lipophile et peu soluble dans l'eau ; la solubilité augmente en milieu acide et en présence de surfactants ou de lipides ; essentiellement non ionisée au pH physiologique.

6 CARACTÉRISTIQUES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients :

Amidon de maïs, cellulose microcristalline, polysorbate 80, silice colloïdale anhydre, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

LUMETER 80/480

(comprimés d'artéméther 80 mg et de luméfantrine

24 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

Stocker à une température inférieure à 30°C. Protéger de la lumière et de l'humidité.

6.5 Nature et contenu du récipient

Conditionnement : 1 x 6 gélules

6 comprimés sont emballés dans une plaquette thermoformée en aluminium imprimé avec un film PVDC transparent, 1 plaquette thermoformée est emballée dans un carton individuel imprimé avec une notice d'emballage.

Matériau d'emballage principal	Feuille d'aluminium imprimée de 182 mm & ; 188 mm de film PVDC transparent.
Matériel d'emballage secondaire	Carton imprimé et notice d'emballage

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pour le traitement des enfants et des nourrissons, la boîte de 24 comprimés doit être prescrite. Le prescripteur et le pharmacien doivent informer les parents ou la personne qui s'occupe de l'enfant de la posologie pour leur enfant et du fait qu'un nombre variable de comprimés (en fonction du poids corporel de l'enfant) sera nécessaire pour le traitement complet. Par conséquent, il se peut que la boîte entière ne soit pas utilisée. Après un traitement réussi, les comprimés restants doivent être jetés ou renvoyés au pharmacien.

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

Taurian Pharma Pvt. Ltd.

Hallmark Business Plaza,
5th Floor, Sant Dyaneshwar Marg,
Opp. Guru Nanak Hospital,
Bandra (East) Mumbai-400 051,
Email:enquiry@taurianpharma.co.in

8. SITE DE FABRICATION : - SAI MIRRA INNOPHARM PVT.LTD.

288 & 299, SIDCO Estate,
Ambattur, Chennai-600 098.
Tamil Nadu, INDE.
[Email:exports@saimirra.com](mailto:exports@saimirra.com)

9. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

LUMETER 80/480

(comprimés d'artéméther 80 mg et de luméfantrine

**10. DATE DE LA PREMIÈRE AUTORISATION/DU RENOUELEMENT DE
L'AUTORISATION**

.....NA.....

11. DATE DE RÉVISION DU TEXTE

10/2025

12. DOSIMETRIE:

Sans objet

**13. CONDITION DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE:
LISTE I**